



# *Enfermedades raras*

*un enfoque práctico*

---

Maravillas Izquierdo Martínez  
Alfredo Avellaneda Fernández

---

**isc**  
Instituto  
de Salud  
Carlos III

Ministerio de Sanidad y Consumo

**ier**  
Instituto de Investigación  
de Enfermedades Raras

# Enfermedades Raras

## un enfoque práctico

Maravillas Izquierdo Martínez  
Alfredo Avellaneda Fernández

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras  
Instituto de Salud Carlos III  
Ministerio de Sanidad y Consumo

1ª edición, Mayo de 2004

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares de los Copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares de ella, mediante alquiler o préstamo público.

© IIER, ISCIII

Edita:

Maravillas Izquierdo Martínez, Alfredo Avellaneda Fernandez  
Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras  
Sinesio Delgado, 6  
28029 Madrid - España

Diseño y maquetación:  
Alejandro Ramos Rodríguez

ISBN: 84-95463-21-0  
NIPO: 354-03-008-5

Depósito Legal: B-3446-2004

Impresión:

Sani-Red  
Parc Científic de Barcelona  
Baldri Reixac, 4-6  
08028 Barcelona - España

Torres i Associats  
Aribau 221, sobreàtic 2ona  
080021 Barcelona - España

A todo el colectivo de afectados por Enfermedades Raras y a cuantos profesionales están interesados en ayudarles a mejorar su calidad de vida, muy especialmente, a todos los que han hecho posible este trabajo.

# SUMARIO

<b>Prólogo</b> .....	.xi
<b>Introducción</b> .....	.xiii
<b>¿Cómo usar esta Guía?</b> .....	.xvii
<b>Enfermedades Raras</b> .....	.1
Enfermedades Infecciosas y Parasitarias .....	.1
Neoplasias .....	.53
Enfermedades Endocrinas, Nutritivas, Metabólicas y Trastornos de la Inmunidad .....	.79
Enfermedades de la Sangre y de los Organos Hematopoyéticos .....	.203
Enfermedades del Sistema Circulatorio .....	.391
Enfermedades del Aparato Respiratorio .....	.421
Enfermedades del Aparato Digestivo .....	.431
Enfermedades del Aparato Genitourinario .....	.447
Enfermedades de la Piel y Tejido Subcutáneo .....	.455
Enfermedades del Sistema Osteo-Mioarticular y Tejido Conectivo .....	.479
Anomalías Congénitas .....	.499
Ciertas Enfermedades con Origen en el Periodo Perinatal .....	.707
Lesiones y Envenenamientos .....	.717
Síntomas, Signos y Estados Mal Definidos .....	.721
<b>Medicamentos Huérfanos</b> .....	.723
Situación actual .....	.723
Actividades del grupo de medicamentos del IIER .....	.724
Tramites para la adquisición de un medicamento extranjero .....	.727
Pauta para solicitar el uso compasivo de medicamentos huérfanos .....	.728
Ensayos clínicos con medicamentos huérfanos .....	.730
<b>Servicios sociales</b> .....	.755
La atención desde la Administración General del Estado .....	.755
Competencias y funciones .....	.757
Marco jurídico .....	.761
Acciones desde la Administración General del estado .....	.763
Información general .....	.765
<b>Aspectos de interés</b> .....	.771
Movimiento asociativo .....	.773
Aspectos relacionados con la discapacidad .....	.777
<b>Apéndices</b> .....	.787
I. Glosario de enfermedades y sinónimos .....	.787
II. Glosario de términos médicos .....	.805
III. Glosario de Medicamentos Huérfanos .....	.837
IV. Enfermedades Raras en Internet .....	.895
V. Glosario de asociaciones .....	.899
VI. Formularios .....	.925
<b>Relación de autores</b> .....	.951

## ***"Enfermedades Raras: Un enfoque práctico"***

Las Enfermedades Raras (ER) son por definición poco frecuentes aisladamente, pero consideradas en su conjunto agrupan a más de mil enfermedades que inciden en un grupo importante de la población, aproximadamente el 5% de los ciudadanos de los países desarrollados.

Estar afectado por una ER supone, por lo general, padecer ya desde el nacimiento o desde muy corta edad una enfermedad crónica, severa y progresiva que genera un grado variable de discapacidad sensorial, motórica o intelectual, para la que no se suele disponer a corto plazo de ningún tratamiento curativo y de la que con demasiada frecuencia, resulta difícil obtener información.

Esta fotografía permite comprender la creciente concienciación de la sociedad civil y de los profesionales de la Sanidad con respecto a la problemática de las personas afectadas por estas enfermedades y sus familias, pero sobre todo ilustra la razón de las numerosas políticas europeas que se están desarrollando para mejorar la atención y tratamiento de estos pacientes.

Enfermedades Raras: un enfoque práctico es el fruto del esfuerzo por mejorar el acceso a la información llevado a cabo por un equipo de profesionales del ISCIII, cuya vocación de servicio a las personas afectadas por ER ha quedado patente en los últimos años. Esta guía pone de manifiesto la voluntad del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras de reforzar las tareas emprendidas en las áreas de formación, información y comunicación.

Les invito a comprobar que las páginas de este libro han sido escritas para resultar de utilidad a los actores principales en el escenario socio sanitario de estas complejas enfermedades, las asociaciones de pacientes y los profesionales de Atención Primaria, brindándoles sobre todo información que sin duda resultará de interés para su quehacer cotidiano. En consonancia con lo que hoy se plantea en la Unión Europea, en él se contempla el acceso al medicamento, la discapacidad y la dependencia incorporando información sobre un aspecto poco conocido tanto por los profesionales de la salud como por los pacientes: la valoración de la discapacidad. Y todo ello con un enfoque eminentemente práctico.

Abordamos el siglo XXI con la convicción de que para afrontar la compleja problemática socio sanitaria de las ER es necesario el trabajo de todos los sectores implicados, y que el sector Sanitario debe ser uno de los protagonistas principales de este esfuerzo.

Somos conscientes de que dentro del marco técnico asistencial queda aún mucho camino que recorrer, especialmente en materia de información. Buscar y difundir información de calidad sobre estas enfermedades es y seguirá siendo uno de los compromisos asumidos por el Ministerio que tengo el honor y la responsabilidad de dirigir.

Elena Salgado Méndez  
Ministra de Sanidad y Consumo



---

## Prólogo

---

***Antonio Campos Muñoz***

El conjunto de las enfermedades raras (ER) afecta aproximadamente al 5% de los ciudadanos de los países desarrollados, los cuales reivindican entre otras necesidades la obtención de un diagnóstico precoz de su enfermedad cuya búsqueda representa una de las etapas que entraña mayores dificultades para el enfermo y su familia. No cabe duda de que el retraso diagnóstico ocurre con relativa frecuencia ya que como consecuencia de la rareza y de la inespecificidad clínica de las mismas existe una especial dificultad para su diagnóstico.

En el análisis de las causas que condicionan el retraso diagnóstico de los pacientes con ER probablemente entre como factor a tener en consideración una formación de pregrado no adecuada. A este respecto la enseñanza actual de la medicina en nuestro país no está orientada suficientemente a la formación de los médicos en las enfermedades poco comunes. Los planes de estudio de la licenciatura de medicina que fueron elaborados en los años 80 en el marco legislativo de la Ley de Reforma Universitaria, tuvieron aspectos positivos entre los que destaca el incremento de la enseñanza práctica, sin embargo la reducción de créditos en algunas asignaturas clínicas obligó a centrar la docencia teórica en las enfermedades más frecuentes y probablemente no se supo enfocar adecuadamente la formación en las denominadas ER. El plan de acción comunitaria basado en la directiva 1295/99/CE del Parlamento Europeo rompe de alguna manera las directrices de los planes de estudios de la Ley de Reforma Universitaria Española, reconociendo que las ER a pesar de tener un impacto de morbi/mortalidad menor que las enfermedades más frecuentes y debido precisamente a su rareza plantean problemas asistenciales que deben ser atendidos adecuadamente a pesar de su aparente falta de "rentabilidad".

Además del déficit formativo de los profesionales sanitarios en relación a estas enfermedades otra de las causas que condicionan el retraso diagnóstico de estos pacientes son las dificultades intrínsecas derivadas de la organización asistencial de nuestro SNS. La expresividad clínica de estas enfermedades es muy compleja en forma de diversos cuadros de afectación del SNC, afectación hepática, alteraciones del túbulo renal, cuadros de mala absorción intestinal, ictericia, acidosis, hipoglucemia, hipotonías musculares, etc. Estas dificultades inherentes a la complejidad de sus manifestaciones clínicas, se incrementan si el paciente reside en una localidad distante de los grandes centros de especialidades. Aunque los recursos sanitarios de nuestro país tienen suficiente capacidad para diagnosticar a enfermos complejos como los que padecen ER, la actividad asistencial se ha ido estructurando con unos criterios de "rentabilidad" que no resultan ser los más idóneos para atender a estos pacientes. En este contexto, es frecuente que estos pacientes padezcan una sucesión de consultas al final de cuyo proceso puede ser que no se haya obtenido un diagnóstico que realmente requeriría una visión integral del paciente complejo dado que con relativa frecuencia el intercambio de información entre especialistas no siempre es lo fluido que debiera. En definitiva el paciente queda sumergido en esta etapa en lo que algunos han denominado peregrinaje doloroso, siendo sometidos a múltiples exámenes complementarios sin obtener una respuesta adecuada. Resultaría necesario una reorganización asistencial basada en las necesidades del paciente con la identificación de unidades asistenciales de referencia multidisciplinarias que garantizaran una atención de calidad para estas enfermedades. Estas unidades tendrían un importantísimo cometido en la obtención de un diagnóstico en aquellos pacientes que no lo tuvieran. En este sentido los responsables de estas unidades deberán tener



una sólida formación médica integral para ejercer así una valoración idónea de estos enfermos con diagnóstico difícil. Dichas unidades deberían estar siempre abiertas al paciente y a partir de la obtención del diagnóstico deberían quedar más de referencia para el enfermo en todo lo concerniente al control y seguimiento y también al establecimiento de la coordinación socio-sanitaria.

La presente publicación denominada Enfermedades Raras: un enfoque práctico, nace coincidiendo con la reciente creación del denominado Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), entre cuyas funciones estarían la identificación de la magnitud de dichas enfermedades, promoviendo la investigación clínica, básica, socio-sanitaria y socio-económica dentro del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I). Asimismo, a través del citado Instituto se impulsará la investigación relativa a las ER en colaboración con los Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas. En este sentido se han articulado las denominadas redes temáticas de investigación al amparo de la Orden SCO/709/2002 de 22 de marzo por la que se convocaron la concesión de ayudas para el desarrollo de redes temáticas de investigación cooperativa. Estas redes temáticas serán un elemento clave y fundamental en el funcionamiento del Instituto sirviendo de apoyo a los fines y actuaciones del mismo y formando parte del denominado Comité Técnico del mismo.

Esta publicación ofrece información sobre aspectos sociosanitarios poco conocidos en general, y por ello desde esta Institución de Salud Pública confiamos en que se convierta en una herramienta de consulta de utilidad práctica en la actividad cotidiana especialmente de los profesionales de la Atención primaria y de los trabajadores sociales de las asociaciones de afectados por ER, fin último con el que esta obra ha sido concebida.

# Introducción

---

*Jesús Ramirez Diaz-Bernardo*

Las enfermedades y especialmente las formas raras de enfermedad han suscitado el interés de las diferentes sociedades, desde hace siglos, aunque por motivos socioeconómicos evidentes, la inquietud por atender las necesidades de las personas que padecen enfermedades menos frecuentes surge en los países occidentales, si bien estas patologías no son específicas de dichos países. Sin embargo es únicamente en ellos, donde los enfermos encuentran amparo para sus demandas asistenciales y sociales. Los problemas en este ámbito, están relacionados con el elevado coste social y sanitario que conlleva la ordenación y el estudio de este conjunto de enfermedades, denominadas genéricamente enfermedades raras (ER).

La Unión Europea define las Enfermedades Raras, incluidas las de origen genético, como aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica, que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes en la Comunidad; y actualmente se considera Medicamento Huérfano todo fármaco, prótesis, agente biológico o preparación dietética destinado al tratamiento de una ER.

El conocimiento acerca de las diferentes ER, es dispar tanto a nivel de diagnóstico, como de tratamiento, prevención y curación. También son diferentes la gravedad de cada enfermedad en cuanto a su pronóstico y el tipo de discapacidad que producen. Nos encontramos pues ante un grupo de enfermedades muy diversas que generan una problemática muy compleja; este hecho ha llevado a los afectados y sus familiares, que se consideran claramente un colectivo desfavorecido, a reivindicar ante la sociedad civil y ante las Instituciones, cada vez con más fuerza, que se solucionen sus necesidades socio sanitarias

Es evidente que los países desarrollados, encabezados por Estados Unidos con la creación del acta del medicamento huérfano en 1983, son sensibles a este importante movimiento asociativo, y se interesan en su compleja problemática arbitrando los mecanismos necesarios para satisfacer sus demandas y atender sus necesidades.

En Europa, donde prima la noción de ciudadano, y por tanto cobran protagonismo los conceptos de igualdad y equidad en el acceso a una Asistencia Sanitaria de Calidad, se hace patente la necesidad de atender específicamente a este colectivo, en el que predominan personas discapacitadas y muchas de ellas de corta edad. Por tanto en los últimos cinco años la Unión Europea ha prestado un especial interés a las ER, tanto desde la perspectiva de la Salud Pública, como del programa de I+D+I desarrollado en el seno de los Programas Marco.

Por otro lado, desde la creación de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos se han designado hasta la fecha unos doscientos MH. Si tenemos en cuenta que entre los mismos existen numerosos medicamentos antiretrovirales, y antitumorales podemos apreciar que la realidad de disponibilidad de tratamiento para estas enfermedades es escasa. Aunque los grandes avances tecnológicos de las últimas décadas, especialmente en el campo de la biología molecular están permitiendo que se desvelen muchas incógnitas en relación con estas enfermedades, por lo que el futuro se presenta bastante esperanzador.

Pero en el momento presente aún queda mucho por hacer y de modo principal con la compleja problemática socio sanitaria que estas enfermedades generan en su conjunto, que se deriva fundamentalmente del hecho de "ser pocos" y que podríamos resumir del siguiente modo:

- ♦ Existen pocos pacientes de cada ER.

- ♦ Existen pocos profesionales con experiencia en el adecuado manejo de estas enfermedades.
- ♦ Existen pocos medicamentos específicos para cada ER o grupo de ER.
- ♦ Existen pocas prestaciones sociales adecuadas.
- ♦ Existen pocos servicios educativos adaptados a la realidad de estos pacientes.
- ♦ Existen poca coordinación en las acciones de investigación.
- ♦ Existen pocos indicadores de salud, útiles para una adecuada toma de decisiones.
- ♦ Existen pocos recursos destinados específicamente a ER.

España, al igual que el resto de Europa, no permanece ajena a estas necesidades y desde el año 2000, la Administración se viene implicando progresivamente en la atención e investigación de las ER, y siempre a través de Centros del Instituto de Salud Carlos III, inicialmente el Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico (CISAT), centro que surge en 1996 (Art. 7 del RD 1893/1996, de 2 de agosto), con la misión de coordinar la asistencia e Investigación en el SAT y cuyos objetivos principales consistían en la producción de información científica sobre la enfermedad y sus causas y, mas específicamente sobre la evolución de la cohorte de afectados por esta intoxicación. Posteriormente, por orden ministerial del 27 de Diciembre de 2001 se modificó parcialmente la denominación de dicho centro al serle conferido extender sus actividades también a las enfermedades raras, sin menoscabo de las referidas al SAT, pasando a ser el Centro de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISATER), con la tarea específica de mantener y apoyar el desarrollo de la Investigación, e implantar un Programa Nacional de Investigación en este ámbito. En esta línea se han desarrollado una serie de acciones encaminadas fundamentalmente a mejorar el conocimiento en aspectos patogénicos, epidemiológicos y clínicos del SAT, la ER más prevalente en nuestro país, y otras actividades de Salud Pública relacionadas con las ER en su conjunto, siguiendo las recomendaciones dictadas por la Unión Europea. Entre otras actividades el CISATER ha publicado el SIERE, primer sistema de información de ER, que se presenta en español; ha impulsado la inclusión de las ER entre las líneas prioritarias de investigación en las convocatorias de los dos últimos años de las agencias financiadoras del ISCIII; participa en diversas Redes Temáticas de Investigación Cooperativa nacionales y europeas; ha creado un Comité de Ética de ER y está trabajando para la puesta en marcha de un repositorio de material biológico distribuido, pero de gestión centralizada.

Estas actuaciones culminan a finales del 2003 con la creación del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (SCO/3158/2003, de 7 de noviembre) que surge como respuesta ante la amplia demanda de atención en relación con la población afectada y abre nuevas perspectivas en el marco de la Investigación de estas enfermedades.

El IIER nace con la misión de reforzar la línea de actuación existente en el campo de las enfermedades raras. Sus objetivos son:

- ♦ Realizar un esfuerzo adicional en materia de investigación e información dentro del marco técnico-asistencial.
- ♦ Identificar unidades clínicas de referencia.
- ♦ Establecer una coordinación con los servicios de salud de las Comunidades Autónomas para asegurar una adecuada asistencia sanitaria.
- ♦ Servir de referencia a la estructura sanitaria del Estado, donde, en colaboración con todas las Comunidades Autónomas, se realicen actividades relacionadas con estas enfermedades.

Las funciones del IIER se estructuran en 4 planes de acción:

- ♦ Investigación.
- ♦ Marco técnico-asistencial.
- ♦ Docencia.
- ♦ Información.

En las últimas décadas ha existido una verdadera explosión de conocimiento en el ámbito de las ER, pero llama la atención la extraordinaria dificultad para acceder a ciertos aspectos de la informa-

ción relacionada con alguna de estas enfermedades, situación que se convierte en habitual cuando se trata de enfermedades extremadamente raras. Esto nos lleva a la paradoja del desconocimiento que rodea a muchas de las ER y del que se quejan no sólo los pacientes y sus familiares sino también los profesionales y las administraciones.

Han sido numerosos los esfuerzos que se han efectuado desde nuestro Centro en estos años para paliar la necesidad de información y facilitar el acceso a la misma, y como era lógico aprovechar las ventajas de Internet, para divulgar la información, no alcanzaba a cubrir todo el espectro de usuarios que precisan información. Por esta razón hemos trabajado para poder ofrecer este libro, que sin duda constituirá una ayuda en la complicada tarea de informar a los pacientes, con lo que contribuirá a cubrir un vacío existente en las bibliotecas de los profesionales de la atención primaria y de las personas que trabajan en las asociaciones de afectados.

Enfermedades Raras: un enfoque práctico persigue orientar a los profesionales encargados del manejo de los pacientes afectados por ER proporcionando información sobre aspectos clínicos difíciles de encontrar en los textos de referencia habituales y de algunos aspectos sociales de interés tanto para el propio afectado como para sus familiares. Pretende también resultar útil para las asociaciones de pacientes, las cuales toman cada vez más protagonismo, pasando de ser meros espectadores a actores principales en el escenario de las Enfermedades Raras.

Identificar las necesidades y satisfacer las demandas de estos pacientes y de sus familiares es en definitiva un objetivo por el cual se han ido progresivamente interesando los países de nuestro entorno. Enfermedades Raras. Un enfoque práctico será, sin duda alguna, la primera de una serie de publicaciones que vendrá a satisfacer parcialmente la demanda de información existente y contribuirá también en cierto modo a mejorar la calidad de vida del colectivo de afectados con ER.



## ¿Cómo usar esta Guía?

La guía "**Enfermedades Raras: un enfoque práctico**", debiera ser considerada un manual operativo de consulta, dirigido tanto a los profesionales de la salud/clínicos como al colectivo de afectados por este tipo de enfermedades. Se ha concebido como un vehículo para facilitar información básica de carácter socio sanitario, descrita en lenguaje accesible a la población general y disponer de un inventario de las asociaciones de afectados que dan soporte a estas enfermedades.

Difundir la información existente es una tarea complicada, pues el conocimiento acerca de las diferentes enfermedades raras es dispar tanto a nivel de diagnóstico, como de tratamiento, prevención y curación; también existen muchas diferencias entre las distintas enfermedades raras en cuanto a la severidad de su pronóstico y el tipo de discapacidad que se origina.

Cuando en Diciembre del año 2000 nuestro equipo publicó el primer Sistema de Información de Enfermedades Raras en Español (SIERE, <http://cisat.isciii.es/er>) de acceso libre y gratuito, que ofrece información contrastada, actualizada y presentada de forma comprensible a todos los interesados, éramos ya conscientes de que a través de Internet llegaríamos a paliar la falta de información de una parte importante de la población. Pero por otra parte sabíamos que aunque en los últimos años la expansión de Internet, era cada vez mayor y el acceso a la información útil cada vez más sencillo, no estaba ni está al alcance de todas las personas interesadas, por lo que la elección de esta forma de comunicación privaba de información a estas personas. Por ello nuestro Centro adquirió el compromiso interno de intentar publicar en forma de libro una parte sustancial del SIERE, planteándonos pues la necesidad de escribir esta guía, como un reflejo de nuestra inquietud por intentar llenar las lagunas de acceso a la información.

Por supuesto la base de esta guía es el trabajo desarrollado para el SIERE, cuyos contenidos están orientados a pacientes, familiares, médicos, otros profesionales sanitarios, y demás agentes sociales implicados.

En nuestro empeño de dar a la guía un enfoque práctico, proporcionamos información no sólo de aspectos relacionados con la clínica de estas enfermedades, posibles opciones terapéuticas, solicitud de medicamentos huérfanos y pautas para el uso compasivo sino también acerca de los fundamentales recursos sociales disponibles y aspectos relacionados con la discapacidad e incorporamos también el inventario disponible de asociaciones de ayuda mutua, facilitando sus datos de localización.

Hemos orientado principalmente nuestro trabajo hacia 2 posibles perfiles de lector. Por un lado el del afectado, que reclama este tipo de información, pues le resulta muy útil para disminuir la desorientación y la angustia que se presentan en los primeros momentos ante el desconocimiento de su enfermedad y por otro el de su interlocutor más directo, el Médico de Atención Primaria, que tiene dificultades para acceder en el centro de trabajo de forma rápida a información sobre aspectos clínicos. Nuestro objetivo acercándole la información es proporcionarle una herramienta útil que le ayude en la misión de orientar a su paciente, lo que sin duda contribuirá también a mejorar su calidad de vida.

La guía se divide en cuatro partes claramente diferenciadas, para facilitar su manejo:

- ♦ La primera parte titulada "**Enfermedades Raras**", constituye la mayor parte de esta guía. En ella se ofrece información acerca de unas 400 enfermedades raras agrupadas según los grandes grupos de la CIE-9. La descripción de las enfermedades tiene una estructura uniforme. Se centra en los fundamentales síntomas y signos de la enfermedad, haciendo un ligero repaso de las técnicas complementarias de diagnóstico así como de aspectos básicos preventivos, terapéuticos y genéticos, cuando existen.

Observará el lector con respecto a los tratamientos, la escasez de referencias a fármacos y dosis ya que como norma, se comenta la actitud terapéutica de forma general sin entrar en detalles. Dado que esta guía está también dirigida a los afectados, se ha procurado intencionadamente no ofrecer pautas de tratamiento, evitando así interferir el acto médico.

- ♦ La segunda parte titulada "**Medicamentos Huérfanos**", introduce al lector en la problemática y situación actual en Europa y España del Medicamento Huérfano y comenta o recopila información sobre las medidas que las Administraciones sanitarias tanto de la UE como de España ofrecen para obtener estos medicamentos, las vías posibles de suministro de medicamentos tanto para los que están calificados como huérfanos en la UE, como para los ya comercializados en otros países, y para los que se encuentran tan sólo en fase de investigación, etc. Así como de la situación en España de los medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades raras y normativa que afecta a los mismos. Solicitud de medicamento extranjero. Pauta de solicitud de tratamientos autorizados como uso compasivo. Ensayos clínicos con medicamentos huérfanos con mención especial en los estudios realizados en pediatría.

- ♦ La tercera parte titulada genéricamente "**Servicios sociales**", que proporciona una visión general sobre los fundamentales problemas sociales, asociados a este tipo de enfermedades y su atención desde la Administración General del Estado.

- ♦ La cuarta parte titulada "**Aspectos de interés**" se divide en dos apartados:

- "**Movimiento Asociativo**" que presenta al lector la situación actual del movimiento asociativo de este colectivo de afectados.

- "**Aspectos relacionados con la discapacidad**" donde se informa de la normativa vigente y de las posibles vías a seguir para la valoración de los diferentes tipos de discapacidad así como del procedimiento para obtener el grado de minusvalía.

- ♦ La quinta parte titulada genéricamente "**Apéndices**" agrupa aspectos muy diversos, pero que consideramos pueden resultar de ayuda para el lector pues complementan la información sobre las enfermedades raras. Diversos glosarios que tratan de medicamentos huérfanos, asociaciones de afectados, términos médicos, direcciones URL de interés, formularios de solicitud, etc:

- El apéndice I, "**Glosario de Enfermedades y sinónimos**", ofrece referencias detalladas para facilitar la localización de las diferentes enfermedades raras en esta guía.

- El apéndice II, "**Glosario de términos médicos**", expone y define brevemente los cerca de 1.400 términos médicos usados en esta guía para facilitar al lector la comprensión de las descripciones de las enfermedades, huyendo expresamente de explicaciones sofisticadas o excesivamente técnicas.

- El apéndice III, "**Glosario de Medicamentos huérfanos**", presenta una relación de los Medicamentos nominados o designados como huérfanos así como los ya aprobados, con especial mención a los países en los que se comercializan.

- El apéndice III "**Asociaciones**", presenta un listado de las asociaciones de afectados de las que tenemos conocimiento, proporcionando los datos de localización de las mismas, con el fin de facilitar el contacto entre los interesados.

- El apéndice IV "**Enfermedades Raras en Internet**" facilita una relación de direcciones URL en el ámbito de las enfermedades raras, donde se puede encontrar información sobre:

- Centros de Enfermedades Raras en Europa y en EEUU.

- Bases de datos sobre Enfermedades Raras y sobre información genética.

- Legislación Vigente de Medicamentos Huérfanos.

- Instituciones y Organizaciones.

- Otros aspectos de interés.

- Finalmente el apéndice V "**Formularios**" presenta diferentes modelos, no siempre fáciles de encontrar, que pueden ser usados por los profesionales para solicitar el uso de medicación bajo uso compasivo, o como medicamento extranjero.

Unas últimas advertencias a todos nuestros lectores, este trabajo es fruto del esfuerzo de un reducido equipo de personas y que deben atender además a otras exigencias de su actividad profesional.

Se han seleccionado para su presentación, en esta guía, aquellas enfermedades en las que se han ampliado los contenidos, lo que se ha llevado a cabo en función de una serie de criterios, entre los que destacan las necesidades específicas de información manifestadas por los pacientes. Somos conscientes de que carece de información sobre muchas de las ER conocidas, por lo que esperamos que esta guía sea leída con la tolerancia y benevolencia de aquel que sabe que no es un catálogo exhaustivo de todas las ER ni de todas las asociaciones.

Queremos también hacer constar nuestro agradecimiento al esfuerzo de los autores y de cuantas personas nos han proporcionado la información sobre los diferentes aspectos de que se ocupa esta guía, así como de los encargados de su distribución.

Por último, dado que pretendemos ampliar la información que se presente/ofrezca tanto en el SIERE como en las sucesivas ediciones de esta guía, y ante/dada la dificultad para acceder a ciertos aspectos de la información sobre ER, y el enfoque eminentemente práctico de esta guía, queremos aprovechar estas páginas, para desde aquí solicitar la colaboración de cualquier lector que pueda aportar información que considere de interés.

***Los editores***





## Enfermedades Raras

---

### Enfermedades Infecciosas y Parasitarias

---

#### Arañazo de Gato, Síndrome del

---

Código CIE-9-MC: 078.3

##### **Sinónimos:**

Oculoglandular del Arañazo de Gato, Enfermedad  
Debre, Síndrome de  
Fiebre del Arañazo de Gato  
Fiebre de Foshay Mollaret  
Linfadenitis Regional no Bacteriana  
Linforreticulosis Benigna por Inoculación  
Petzetakis, Síndrome de  
Adenitis del Arañazo de Gato

##### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La llamada enfermedad por arañazo de gato (conocida también como fiebre de Cat Scratch) es una enfermedad infecciosa rara producida por una bacteria del género *Bartonella*, benigna, de curación espontánea. Las formas más leves pueden pasar inadvertidas y resolverse sin tratamiento. Es la causa más frecuente de adenopatías (inflamaciones de los ganglios) crónicas (de más de 3 semanas de duración), en niños y adultos jóvenes tras el contacto con gatos o menos frecuentemente con perros.

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1889 por Henri Parinaud, quién describió la forma óculo glandular, que se presenta sólo en el 2 a 17% de los pacientes.

En los EE.UU. se ha estimado una incidencia de 9 casos por 100.000 habitantes.

La *Bartonella Henselae*, responsable de la enfermedad, se encuentra en todas las partes del mundo; más del 80% de los casos se producen en menores de 20 años, siendo frecuente la aparición de múltiples casos en una misma familia, especialmente entre las que tienen algún gato y sobre todo en otoño e invierno. La fuente de la infección es un rasguño, mordedura, o lametazo de un gato.

Al contrario que los humanos, los gatos infectados están asintomáticos y se estima que hasta el 45% de los gatos han estado infectados por la *Bartonella henselae* en algún momento de su vida. Aunque los gatos puedan tener la bacteria en sangre durante meses, no es necesario sacrificarlos.

La bartonelosis se transmite a través del arañazo de un animal infectado, generalmente gatos, no siendo posible el contagio entre personas.

Aproximadamente una tercera parte de los enfermos tienen síntomas inespecíficos tales como fiebre menor de 38.5°C, astenia (debilitación del estado general), dolorimiento y malestar general, anorexia (disminución del apetito), cefaleas (dolores de cabeza) y malestar general.

La infección se caracteriza por: aparición de una pápula (elevaciones pequeñas de la piel) o pústula, unos 3-10 días después del arañazo y que suele confundirse con una picadura de insecto, denominada lesión de inoculación (zona de la herida por donde los gérmenes entran en el cuerpo) que suele encontrarse en brazos, manos, cabeza o cuero cabelludo.

Alrededor de dos semanas después del arañazo del gato, aparece linfadenitis regional (hinchazón y dolor en ganglios linfáticos) y adenopatías en cabeza, cuello y extremidades superiores. Solo la ter-

## 2 Enfermedades Infecciosas y Parasitarias

---

cera parte de los sujetos infectados presentan fiebre elevada, pudiendo persistir los síntomas durante varias semanas. En niños y adolescentes la aparición de tumefacción de los ganglios linfáticos es el síntoma principal de la enfermedad.

Además de la forma clásica de la enfermedad pueden presentarse otras formas atípicas de Batenollosis, por su frecuencia destaca la llamada forma óculo glandular de Parinaud, caracterizada por: una pequeña zona de inoculación en un ojo que parece una herida conjuntival, enrojecimiento del ojo y linfadenopatías en la zona de las orejas. Otras formas inusuales de presentación de la bartonelosis incluyen osteomielitis (infección de los huesos), neumonía (infección de los pulmones), fiebre prolongada sin ningún otro síntoma y abscesos (colección de material purulento) hepáticos y esplénicos.

El diagnóstico de sospecha se realiza por la clínica, historia de contacto con gatos o crías de gato, presencia de arañazos en alguna parte del cuerpo, evidentes en el 55-70% de casos; el diagnóstico de confirmación se realiza mediante test intradérmicos específicos, ELISA y biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de los ganglios linfáticos.

Aunque la enfermedad del arañazo del gato cura generalmente sin necesidad de tratamiento y deja inmunidad permanente, la terapia antibiótica puede acelerar la recuperación especialmente en las formas atípicas.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/09-aranazogato.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.viasalus.com/vs/B2C/cn/enciclopedia/ESP/ency/article/001614trt.jsp>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Babesiosis**

---

Código CIE-9-MC: 088.82

### **Sinónimos:**

Piroplasmosis

Fiebre del Agua Roja

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La Babesiosis es una enfermedad infecciosa rara que está causada por numerosas especies de un protozoo (organismo unicelular) intraeritrocítico (que se aloja en el interior del eritrocito o glóbulo rojo) conocido como Babesia.

La babesiosis es muy frecuente en animales, ya que éstos microorganismos infectan también a una gran variedad de huéspedes vertebrados, incluyendo ganado, animales domésticos como perros y gatos y animales silvestres, fundamentalmente ratas y ratones.

En general se trata de una enfermedad profesional entre personas que trabajan en relación con el ganado y suele ser erróneamente etiquetada de malaria resistente al tratamiento.

En la naturaleza la transmisión típica de las babesias es por medio de garrapatas, aunque existen otros vectores como la picadura de mosca y las secreciones de los animales, que pueden transferir sangre de un portador infectado a un animal susceptible y estar involucrados en la transmisión de estos parásitos.

Los reservorios de Babesia microti son los roedores, mientras que los de Babesia bovis, divergens y bigemina son fundamentalmente, el ganado bovino.

En EE.UU. se han identificado áreas endémicas (constantes en ciertos países por influencias de

una causa determinada) de *Babesia microti*, mientras que en América Latina existen áreas endémicas de *Babesia bovis* y *bigemina* en los bovinos, lo que supone en estos países un serio problema para la salud animal.

Aunque las especies de *Babesia* son por lo general específicas para su huésped, es posible que una sola especie de *Babesia* infecte a más de un huésped vertebrado, como se puede observar con *Babesia microti* (roedores y el hombre) y *Babesia divergens* (bovinos, hombre y gerbiles).

La Babesiosis fue descrita por primera vez en Rumania por Babes en 1888 y hasta 1966 no se detectan los primeros casos de babesiosis en humanos en América.

Se han comunicado casos de babesiosis humana en EE.UU., varios países de Europa y en África. Se ha demostrado la presencia de anticuerpos en individuos asintomáticos a través de estudios serológicos.

El hombre suele adquirir la enfermedad, cuando se introduce accidentalmente en el ciclo natural de la enfermedad, por medio de la picadura de las garrapatas y, en menor escala, a través de las transfusiones. Se ha demostrado que *Babesia bovis*, *divergens* y *bigemina* afectan más a los pacientes esplenectomizados (sin bazo), los ancianos y aquellos que tienen una alteración de la inmunidad, mientras que *Babesia microti* es más frecuente cuando no hay alteración de la inmunidad.

Por lo general las manifestaciones clínicas tienden a ser leves y a autolimitarse, por lo que la enfermedad suele pasar desapercibida y, en muchas ocasiones, ni siquiera se diagnostica.

Los síntomas de la enfermedad, cuando aparecen, son parecidos a los de la malaria, con la que se debe hacer el diagnóstico diferencial. La forma severa de babesiosis, si no se trata, puede ser peligrosa para la vida, sobre todo en los esplenectomizados y en los inmunodeprimidos (con deterioro del sistema inmunológico).

El período de incubación oscila de 1 a 6 semanas, el cuadro clínico varía desde cuadros fulminantes a leves. Clínicamente se caracteriza por: fiebre, sudoración abundante, mialgias (dolores musculares), artralgias (dolores en las articulaciones), cefaleas (dolores de cabeza), anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes), postración, hemoglobinuria (presencia anormal de hemoglobina en la orina), ictericia (coloración amarilla anormal de la piel), pérdida de peso, hepatomegalia (hígado anormalmente grande) y esplenomegalia (bazo anormalmente grande). Son más notables los signos de hemólisis (destrucción prematura de los glóbulos rojos) masiva en los individuos sin bazo.

Aunque se han comunicado casos de babesiosis en seropositivos para el VIH, no se ha demostrado que sea un agente oportunista.

En el hombre el diagnóstico se realiza mediante extensiones de sangre teñida con Giemsa y se puede confundir con el *Plasmodium falciparum* (agente productor de la malaria). También puede utilizarse como medio diagnóstico la inmunofluorescencia indirecta.

Por la dificultad para diferenciarlo del *plasmodium* se recomienda hacer el diagnóstico mediante una combinación de criterios: presencia de parasitemia intensa (1-50%), eritrocitos infectados por múltiples parásitos en forma de canastas y la presencia de merozoitos extracelulares.

El tratamiento de elección en la actualidad es a base de la combinación de dos fármacos: quinina y clindamicina; así se consigue la erradicación de la parasitemia. No se han observado recurrencias de la enfermedad tras la suspensión del tratamiento.

En los pacientes infectados por *Babesia microti*, el cuadro clínico es generalmente leve por lo que no suelen precisar tratamiento específico, si lo precisan es con antiparasitarios del tipo de pentamidina y berenil, fármacos que controlan la parasitemia en sangre pero que no consiguen eliminar completamente los parásitos

En la prevención es importante el control de roedores y el uso de repelentes de garrapatas, así como utilizar ropa clara y remeter los pantalones en las botas cuando se camina en áreas donde existe riesgo de contraer esta infección.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

[http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Babesiosis.asp?body=Frames/A-F/Babesiosis/body\\_Babesiosis\\_page1.htm](http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Babesiosis.asp?body=Frames/A-F/Babesiosis/body_Babesiosis_page1.htm)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Bartonellosis**

---

Código CIE-9-MC: 088.0

### **Sinónimos:**

Bartonella Bacilliformis, Infección por  
Fiebre Maligna Verrucosa  
Fiebre Maligna de las Quebradas  
Fiebre Grave de Carrión  
Fiebre Verrucosa de Guaitara  
Fiebre Aguda Verrucosa  
Verruga Andícola  
Verruga de Zapo  
Verruga de Quinua  
Verruga Blanda  
Verruga de Castilla  
Verruga Nodular  
Botón de los Andes  
Verruga de Crapaud  
Verruga Peruana  
Carrión, Enfermedad de  
Fiebre de la Oroya  
Verruga Hemorrágica Peruana

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La bartonellosis o enfermedad de Carrión es una enfermedad infecciosa rara caracterizada por anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes), fiebre anormalmente alta y erupciones crónicas de la piel que se pueden acompañar de dolor.

La enfermedad de Carrión es una enfermedad endémica (endemia, enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) en Sudamérica, sólo existe en áreas de Perú, Ecuador (Loja) y Colombia (Nariño). En Tailandia y Sudán se han descrito cuadros similares.

La enfermedad se presenta en especial en los valles interandinos situados entre 500 a 3200 m de altitud y entre 20 de latitud norte a 130 de latitud sur, donde existen condiciones ecológicas especiales que permiten que el vector *Lutzomyia verrucarum* viva y transmita la enfermedad.

La enfermedad de Carrión o Verruga Peruana, es un proceso infeccioso, no contagioso, conocida por las culturas precolombinas peruanas. Las primeras descripciones son de los siglos XVI y XVII, debe su nombre, a que el estudiante del sexto año de medicina Daniel Alcides Carrión, en 1885, sacrificó su vida en el estudio de la enfermedad.

La Bartonellosis humana es transmitida principalmente por la picadura de las *Lutzomyia* hembra infectada (*Lutzomyia verrucarum*), conocida popularmente como "Titira". No se conocen reservorios animales o vegetales, al parecer el hombre es el único probable reservorio.

Las *Lutzomyias* reposan de día y, a partir de las 6 de la tarde salen a alimentarse y pican. Las *Lutzomyias* se alimentan de la sangre del ser humano y de otros animales como perros, caballos, roedores, cerdos, etc.

En ciertas áreas endémicas de Bartonellosis se han observado lesiones sangrantes de tipo verruga en animales domésticos (gallinas, mulas, perros, burros, pavos, etc.) y clásicamente se ha descrito que los pobladores de las zonas endémicas, especialmente los niños, padecen la enfermedad, en

estos niños la fase eruptiva es la más frecuente.

El grupo de edad más afectado es el de los niños y adultos jóvenes, predominando el sexo masculino sobre el femenino.

Más de un 50% de la población infectada permanece asintomática. Para los que desarrollan la enfermedad el período de incubación es de 21 días.

La enfermedad evoluciona en tres fases clínicas:

1.- *Fase aguda anemizante*, caracterizada por fiebre, malestar, palidez, anorexia (disminución del apetito), decaimiento, debilidad, sed aumentada, postración, cefaleas (dolores de cabeza), astenia (debilitación del estado general), sudoración, dolor abdominal, coluria (orina oscura), vómitos, e ictericia (coloración amarilla anormal de la piel). Menos frecuentemente aparecen mialgias (dolores musculares), dolor intenso a nivel cervical, lumbalgia y dolores osteomioarticulares. Pocos pacientes presentan epistaxis (hemorragias nasales), lesiones dérmicas máculo papulosas (manchas y elevaciones pequeñas de la piel) pequeñas, tipo "roseola".

2.- *Fase Intercalar*, usualmente asintomática y de duración variable, de meses a años.

3.- *Fase eruptiva o crónica* más conocida como Verruga Peruana y que se observa muy frecuentemente en la población preescolar y escolar de las zonas endémicas. Se caracteriza por la presencia en cara, miembros superiores e inferiores de verrugas de diversas formas, habitualmente asintomáticas, que pueden curar en 4 a 6 meses o permanecer de por vida. La evolución se caracteriza por una fase de reblandecimiento y una etapa final de reabsorción. Las verrugas superficiales se esfacelan, sin dejar cicatriz, son frecuentes el sangrado de las verrugas, fiebre, dolores articulares, mialgias, prurito (picor) y adenopatías (inflamaciones de los ganglios).

El pronóstico de la enfermedad ha variado a lo largo del tiempo. En la era preantibiótica la letalidad de la bartonelosis en fase aguda era muy alta, las cifras superaban el 90%; con el uso de los antibióticos (especialmente el cloramfenicol) la letalidad ha disminuido de forma dramática, hasta un 8,8%. Esta cifra que no es baja, revela que esta enfermedad sigue siendo un importante problema de salud en las áreas endémicas.

El tratamiento de elección en la fase aguda anemizante es el cloramfenicol, sólo o combinado con penicilina, ampicilina, o cefalotina. Mientras que el tratamiento de elección en la fase eruptiva o crónica es la eritromicina oral y los nuevos macrólidos (roxitromicina), también pueden usarse la rifampicina y el ciprofloxacino.

Clásicamente la medida de control principal y única ha sido la fumigación con DDT, la cual produjo una disminución importante del número de casos en la década de 1960-70. Posteriormente se ha continuado fumigando con DDT y la enfermedad se ha mantenido e incluso ha rebrotado en algunas zonas endémicas, probablemente por resistencia del mosquito al DDT.

Como medidas prácticas cuando se visitan las áreas endémicas se aconseja: no pernoctar en casas abandonadas, no hacer campamentos en lugares cercanos a orificios, huecos y cuevas (donde vive en gran cantidad la "Titira"), no visitar los lugares donde duermen los cerdos, no salir a pasear o visitar zonas consideradas de riesgo, a partir de las 5 de la tarde a fin de evitar las picaduras de *Lutzomyia* o Titira.

Se deben usar camisas de manga larga, mosquiteras y repelentes en caso de pernoctar en áreas endémicas.

No existe hasta la fecha vacuna alguna, ni es útil la quimioprofilaxis con antibióticos.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/med/topic212.htm>

Información médica (idioma español):

[http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/acta\\_medica/VOLXVIII\\_N3\\_2001\\_SET\\_DIC/viejas\\_nuev\\_bartone.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/acta_medica/VOLXVIII_N3_2001_SET_DIC/viejas_nuev_bartone.htm)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Behcet, Enfermedad de**

---

Código CIE-9-MC: 136.1

Vínculos a catálogo McKusick: 109650

### **Sinónimos:**

Adamantiades Behcet, Síndrome de  
Hulushi Behcet, Síndrome de  
Oculo Buco Genital, Síndrome  
Aftosis de Touraine  
Tríada de Behcet

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Behçet es una enfermedad multisistémica inflamatoria crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) rara, de causa desconocida, caracterizada por la tríada de uveítis (inflamación de una membrana que recubre ciertas partes de los ojos, llamada úvea), úlceras bucales y de los órganos genitales recurrentes y artritis (inflamación de las articulaciones).

Aunque las manifestaciones clínicas de la enfermedad están descritas ya en los textos hipocráticos, la descripción de la tríada sintomática clásica no se hace hasta 1937, por Hulusi Behçet, que la describe como aftas recurrentes orales, aftas genitales e iritis que evolucionan a ceguera.

Aunque se desconoce la causa, se han sugerido causas inmunológicas, autoinmunes, virales y una predisposición genética relacionada con el sistema HLA (antígenos de compatibilidad de los tejidos), se asocia con esta enfermedad en Japón y en países Mediterráneos con el HLA-B51. Son frecuentes los cambios vasculíticos en todos los órganos afectados. El síndrome suele comenzar en la tercera década, aunque se han descrito algunos casos en niños y es el doble de frecuente en hombres que en mujeres.

La enfermedad de Behçet es más frecuente, en el Mediterráneo y en ciertos países de Asia, en especial en Japón.

Clínicamente se caracteriza por:

1.- *Lesiones oculares:* Uveítis (inflamación de la úvea, cara posterior pigmentada del iris) posterior, que si no se trata puede producir ceguera, iridociclitis (inflamación de ciertas regiones del ojo) recidivante (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo), en ocasiones con hipopión (colección purulenta en la cámara anterior del ojo), que suele presentarse con dolor, fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos) y visión borrosa. También puede presentar coroiditis (inflamación de la coroides), vasculitis retiniana y papilitis (inflamación de la papila retiniana).

2.- *Lesiones dermatológicas:* Úlceras bucales que en la mayoría de los pacientes estas úlceras son la primera manifestación de la enfermedad, úlceras genitales en el pene y el escroto donde son dolorosas, o en la vulva y vagina, donde pueden ser asintomáticas, que tienden a repetirse espontáneamente. Se debe pensar en la enfermedad de Behçet en pacientes con úlceras orales y genitales y con enfermedad ocular inexplicable.

Hasta en el 80% de los casos existen otras lesiones cutáneas: pápulas (elevaciones pequeñas de la piel), pústulas (lesión de la piel consistente en una prominencia circunscrita que contiene un líquido purulento), vesículas y foliculitis (término genérico que designa todas las inflamaciones de los folículos, especialmente de los folículos pilosos). Son características las lesiones similares al eritema nodoso y, aproximadamente en el 40% de los pacientes, las reacciones inflamatorias ante un traumatismo menor.

3.- *Lesiones articulares:* En más de la mitad de los pacientes existe una artritis leve a moderada,

autolimitada y no destructiva que afecta a las rodillas y otras articulaciones grandes.

4.- *Otras lesiones menos frecuentes*: Pueden afectarse también otras áreas del organismo, como los vasos sanguíneos donde se produce una vasculitis (inflamación de un vaso sanguíneo) generalizada que puede producir aneurismas (bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena) o trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) y puede afectar también a los riñones en forma de glomerulonefritis (proceso inflamatorio que afecta al riñón) focal asintomática. En pocas ocasiones se afectan los pulmones, con vasculitis y aneurismas de las arterias pulmonares. Se produce una tromboflebitis migratoria superficial o profunda recidivante en el 25% de los casos y puede ocasionar obstrucción de la vena cava. sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) en el 10 al 25% de los casos, que se caracteriza por: diplopia (visión doble), parálisis pseudobulbar, parálisis de los pares craneales, ataxia cerebelar y alteraciones cerebrales y espinales sensoriales y motoras y afección del aparato digestivo.

El diagnóstico es clínico y puede tardar meses. El diagnóstico diferencial se realiza con el síndrome de Reiter, el síndrome de Stevens Johnson, el Lupus Eritematoso Sistémico, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la espondilitis anquilosante y la infección por herpes simple, en especial con meningitis aséptica recidivante. El síndrome de Behçet no presenta hallazgos específicos que excluyan las demás posibilidades, pero se suele distinguir por el curso recidivante y la afectación de múltiples órganos. Los hallazgos de laboratorio no son específicos pero sí son característicos de enfermedad inflamatoria (elevación de la VSG, gammaglobulinas, globulinas alfa 2 y leucocitosis leve).

La enfermedad de Behçet es una enfermedad de evolución crónica, con fases de remisión y recidiva (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) que pueden durar entre semanas y años e incluso se pueden prolongar durante décadas. Sin embargo, la ceguera, la obstrucción de la vena cava y la parálisis pueden complicar la evolución. Los decesos, poco frecuentes, se asocian con afectación neurológica y vascular.

El tratamiento sintomático suele producir un resultado aceptable. La colchicina puede disminuir la frecuencia y la gravedad de las úlceras orales y genitales. Las punciones con aguja producen lesiones cutáneas inflamatorias y se deben evitar siempre que sea posible. Los corticoides tópicos pueden aliviar temporalmente la afectación ocular y oral. Sin embargo, los corticoides tópicos o sistémicos no alteran la frecuencia de las recaídas. Algunos pacientes con uveítis grave o afectación del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) responden a dosis elevadas de corticoides sistémicos. Los pacientes con uveítis posterior que no responden a la prednisona deben tratarse inicialmente con ciclosporina.

#### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Infliximab (Remicade)

Interferon alfa linfoblastoide humano natural

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.ser.es/pacientes/behcet.html>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.behcets.com/>

#### **Asociaciones:**

Asociación Madrileña de Pacientes con Artritis Reumatoide. (AMAPAR)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



### Blastomycosis

---

Código CIE-9-MC: 116.0

#### **Sinónimos:**

Gilchrist, Enfermedad de  
Blastomycosis de América del Norte

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La blastomycosis es una infección fúngica rara. La mayoría de los casos provienen de América, África y la India; en EE.UU. la mayoría de los casos ocurren en los estados del sudeste y en el valle del Río Mississippi y suele desarrollarse con preferencia en hombres entre 20 a 40 años. La neumonía es la manifestación clínica más frecuente y los pulmones son casi siempre la puerta de entrada de la primoinfección.

Está causada por la inhalación de las conidias o esporas del hongo *Blastomyces dermatitidis* que se convierten en levaduras e invaden los pulmones y ocasionalmente se dispersa en la piel y en otras partes del organismo. Los síntomas varían mucho según el órgano afectado.

Se considera una infección oportunista, es decir, suele afectar a pacientes con mecanismos de defensa comprometidos, por lo que la incidencia y la gravedad de la blastomycosis son mayores en inmunodeprimidos.

*Blastomyces dermatitidis* a temperatura ambiente crece como un moho, su hábitat natural es el suelo enriquecido con material orgánico ácido en descomposición o con excrementos de animales. Además de a los humanos, puede infectar a los perros.

Histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) se produce una lesión que se caracteriza por infiltrados de mononucleares (un tipo de células blancas de la sangre) y células gigantes alrededor de las levaduras, con formación de granulomas (masa formada por tejido conjuntivo que se forma en la curación de una herida o úlcera), necrosis (muerte de un tejido), fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) y, sobre todo en las lesiones cutáneas, áreas focales de supuración infiltradas por neutrófilos (un tipo de células blancas de la sangre).

Clínicamente se pueden distinguir varias formas:

1.- *blastomycosis autolimitada aguda*: forma muy rara, que puede cursar como una infección respiratoria leve y autolimitada.

2.- *blastomycosis pulmonar*: aparece en los casos de infección progresiva que requieren tratamiento. Se parece a una bronconeumonía (infección bronquial y pulmonar) focal que se extiende partiendo del hilo pulmonar y recuerda a una neoplasia (tumor). La infección tiene un comienzo insidioso y es crónica, se caracteriza por síntomas inespecíficos, tos seca o productiva, dolor torácico, disnea (dificultad en la respiración), fiebre, escalofríos y sudoración abundante. En algunos casos las infecciones progresan rápidamente y produce distrés respiratorio del adulto.

3.- *blastomycosis diseminada extrapulmonar*: se produce por diseminación hematógona y provoca infección local de diferentes órganos, piel, tejido subcutáneo y mucosa oral o nasal, aparato genito urinario: próstata, testículos y riñones, huesos: vértebras, epífisis y médula ósea, ganglios linfáticos, encéfalo, etc.

Las lesiones cutáneas son las más frecuentes, pueden ser únicas o múltiples y se pueden asociar o no con afectación pulmonar clínicamente evidente.

Las lesiones dérmicas son pápulas (elevaciones pequeñas de la piel) o pápulo-pústulas en las partes expuestas, que progresan lentamente, con abscesos (colección de material purulento) indoloros, de tamaño variable, situados en las zonas de avance de la lesión. Según aumentan de tamaño, sus

centros se aclaran y quedan cicatrices atróficas. La lesión desarrollada por completo, es una mancha verrucosa elevada, de bordes bien delimitados, de color rojo púrpura y se llena de abscesos con ulceraciones en caso de infección bacteriana sobreañadida.

En los huesos largos, en especial tibia y costillas que resultan afectados con mayor frecuencia, la lesión se caracteriza por erosiones circunscritas en la zona cortical del hueso, con forma de plato. Suelen afectarse las metáfisis (cartílago de crecimiento de los huesos largos) las epífisis (extremos de los huesos largos) y las regiones subarticulares. Cuando se infecta la columna vertebral son comunes las lesiones óseas multicéntricas.

El diagnóstico se realiza mediante cultivo del pus o de la orina o examen directo del esputo.

Sin tratamiento la blastomicosis progresa lentamente y es fatal. La anfotericina B es el fármaco de elección para la infección grave. En la blastomicosis leve o moderada se emplea itraconazol oral, puede usarse fluconazol en pacientes con blastomicosis leve que no toleran el itraconazol.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000102.htm>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Botulismo**

Código CIE-9-MC: 005.1

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El botulismo es una enfermedad infecciosa rara causada por la bacteria *Clostridium Botulinum* cuya toxina (veneno soluble secretado por las bacterias) es capaz de paralizar los músculos y ser potencialmente mortal.

Las primeras descripciones de casos de envenenamiento alimentario se remontan al siglo IX y se atribuyen al Emperador bizantino Leo VI. El nombre de la enfermedad procede del término "botulus", que en latín significa salchicha ya que Justinus Kerner, en 1820, relacionó por primera vez, casos de intoxicación alimentaria con la ingesta de salchichas en mal estado. Posteriormente, en 1897, Emile Pierre Van Emergen identifica la bacteria *Clostridium botulinum*, causante del botulismo, durante la investigación de un gran brote en Bélgica. En 1951 se describe el botulismo de las heridas y en 1976 Midura y Pickett describen la forma infantil.

*Clostridium botulinum* es una bacteria anaerobia (microbios que no pueden vivir en contacto con el aire), que se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza. Está presente en la tierra y en el agua dulce, salada y residual, de muchas regiones del mundo. También se encuentra en el tracto intestinal de animales y en los sedimentos marinos.

Debido a la producción de esporas (forma adoptada por algunas bacterias, resistente al calor, a la desecación y a los productos químicos), es muy resistente a los agentes físicos y químicos, especialmente al calor.

Este microorganismo produce 7 tipos de toxina, que se designan con las letras del alfabeto de la A a la G, aunque casi todos los casos esporádicos y brotes epidémicos de botulismo humano están asociados esencialmente a los tipos A, B y E. La toxina botulínica es la sustancia más tóxica que se conoce, pero se destruye fácilmente mediante calentamiento.

Afecta a todas las edades y sexos. Parece existir un cierto predominio geográfico, en Europa Polonia presenta la frecuencia más alta con 448 casos declarados en un periodo de 3 años.

Se distinguen formas clínicas completamente diferentes de botulismo, en función de la vía de entrada:

1.- Botulismo alimentario, en el que la vía de entrada es por Vía digestiva y del cual a su vez existen dos entidades clínicas diferentes dependiendo de si se ingiere la toxina botulínica o la espora del *Clostridium botulinum*:

a.- Por ingestión de toxina: es la forma más común de botulismo a nivel mundial. Suele aparecer en brotes (que alterna periodos sintomáticos con periodos de mejoría y remisión espontánea de los síntomas), se suele contraer mediante la ingestión de alimentos contaminados con toxina de la bacteria. Se puede presentar en cualquier grupo de edad, estimándose un promedio de 963 casos diagnosticados anualmente. La toxina se produce en alimentos alcalinos o de poca acidez, mal envasados o enlatados, en alimentos inadecuadamente pasteurizados o en alimentos preservados en malas condiciones o caducados. La mayoría de las veces se trata de conservas caseras, aunque ocasionalmente se han descrito casos de botulismo en conservas comerciales.

Entre los alimentos responsables se encuentran fundamentalmente las conservas vegetales ya que pueden estar contaminadas con tierra; el segundo lugar lo ocupan las conservas de carne, pescado y frutas. Son especialmente peligrosas las conservas caseras de baja acidez, como el dulce de tomate por mala esterilización. Sin embargo, hay también ejemplos de productos cárnicos y pescado sin conservar: jamones con hueso, pescados ahumados, alimentos envasados al vacío, semi-conservas en aceite, etc. Sólo en casos esporádicos los productos lácteos son transmisores de esta enfermedad. La presencia de toxina habitualmente no se acompaña de alteraciones en el aspecto, olor o sabor de los alimentos aunque cuando los niveles de contaminación son altos se puede ver hinchazón en las latas, gas y mal sabor.

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer entre 12 y 36 horas después de consumir alimentos contaminados con la toxina. De severidad variable, pueden ser desde leve a mortal y se caracteriza por la aparición de ptosis (párpados caídos), visión borrosa, diplopia (visión doble) y parálisis flácida descendente y simétrica. Cuanto más pronto se presenten los síntomas, más grave será la intoxicación. Puede acompañarse de debilidad general, fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos), midriasis (dilatación anormal de la pupila, con inmovilidad del iris), sequedad ocular, disfagia (dificultad para tragar), sequedad de boca, faringe o lengua, disartria (dificultad para articular palabras), estreñimiento, náuseas, vómitos, retención urinaria e hipotensión ortostática (disminución notable de la presión arterial en la posición vertical, que puede acompañarse de vértigo y lipotimia). Si no se trata es mortal, debido a fallo respiratorio por afectación de músculos respiratorios o neumonía (infección pulmonar). En caso de curación la recuperación puede durar de varias semanas a meses. El botulismo no se transmite de una persona a otra.

b.- Por ingestión de esporas: El botulismo infantil es actualmente la forma más frecuente descrita en EE.UU. que se caracteriza porque la enfermedad se desarrolla por la ingestión de esporas capaces de producir toxina botulínica en el intestino grueso.

La fuente de las esporas puede ser el suelo o la miel. La presencia de tránsito intestinal lentificado es un factor de riesgo para el botulismo del lactante.

Clínicamente, tras un periodo de incubación de 4 a 14 días, el primer signo de la enfermedad es el estreñimiento. En los casos leves los signos pueden ser sutiles y fácilmente pasados por alto. Se suele apreciar ptosis, dificultad de succión y deglución, letargo (sueño patológico y profundo), falta de apetito, llanto débil y disminución de los movimientos espontáneos, debilidad muscular e hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo). Los reflejos nauseoso, de succión y corneal disminuyen a medida que avanza la parálisis, sin embargo el reflejo pupilar a la luz puede quedar conservado. Repentinamente puede producirse una parálisis de la respiración como consecuencia de la obstrucción de la vía respiratoria por secreciones o de la parálisis flácida.

2.- Botulismo de las Heridas como vía de entrada, tiene un periodo de incubación aproximado de 4 a 14 días. La mayoría de las heridas son traumáticas y quirúrgicas, pero actualmente esta forma clínica de botulismo se ve con frecuencia en pacientes con adicción a drogas por vía parenteral, sobre todo intravenosa.

Clínicamente es similar al botulismo alimentario, pero se diferencia de él porque suele acompañar-

se de fiebre.

Pueden considerarse otras dos formas clínicas de botulismo:

- 1.- El botulismo de origen desconocido parece ser una variante del botulismo del lactante, que aparece en adultos y esta asociado a anomalías en el tracto digestivo.
- 2.- El botulismo inadvertido ocurre en pacientes tratados con toxina botulínica.

El diagnóstico de sospecha del botulismo es fundamentalmente clínico. Hay que asociar además en el botulismo alimentario relación con la ingesta de alimentos contaminados y en el caso de botulismo de las heridas presencia de herida contaminada de mas de dos semanas de evolución antes del inicio de los síntomas.

El diagnóstico de confirmación es microbiológico. En el caso de botulismo alimentario puede realizarse evidenciando la toxina botulínica en el paciente, mediante serología, o exámen de las heces, o en el alimento contaminado, o también aislando el *Clostridium botulinum* en heces. En el botulismo infantil es necesario detectar la toxina botulínica o el *Clostridium botulinum* en heces. Para diagnosticar el botulismo de las heridas hay que detectar la toxina en suero o aislar el microorganismo en la herida.

Es importante investigar los casos de síndrome de muerte súbita del lactante en busca de toxina botulínica. El botulismo de las heridas y el transmitido por alimentos son difícil de diferenciar de la miasma grave y del síndrome de Guillain Barré.

El botulismo es una enfermedad de declaración urgente y obligatoria. Constituye una emergencia de Salud Pública, ya que los alimentos podrían ser consumidos por otras personas además del paciente.

El tratamiento consiste en el traslado urgente del enfermo a una unidad de cuidados intensivos donde aplicarán medidas de sostén, especialmente respiratorias mediante ventilación asistida y nutrición parenteral y la administración de antitoxina botulínica trivalente que es de origen equino, provoca hipersensibilidad en un 20% de los casos y aun no está recomendado su uso en niños por sus efectos secundarios; actualmente se esta evaluando una antitoxina de origen humano.

Puede ser necesario tener que inducir el vómito o aplicar un enema para retirar los alimentos contaminados.

No hay que utilizar antibióticos en el botulismo del lactante pues se corre el riesgo de aumentar los niveles de toxina en sangre.

Hay que retirar inmediatamente los alimentos sospechosos y enviar una muestra al laboratorio para su análisis.

En las heridas es necesario hacer una buena desbridación y limpieza quirúrgica y luego administrar penicilina.

La profilaxis se basa en un control eficaz de la preparación de los alimentos en conserva, las conservas caseras deben cumplir los criterios de tiempo, presión y temperatura apropiados para la destrucción de las esporas y recordar que la ebullición de los alimentos durante 10 minutos destruye la toxina botulínica. Se debe tener precaución con los alimentos envasados especialmente si han sido abiertos, están próximos a la fecha de caducidad o ya están caducados.

Los alimentos precocinados se deberán conservar a una temperatura de 4 grados o menos. Hay que evitar dar miel a los lactantes, ya que es una fuente identificada de esporas.

Existe una vacuna a base de toxoides botulínicos para su utilización en personal de laboratorio.

Si el botulismo no se trata el paciente puede morir por insuficiencia respiratoria. El establecimiento de las medidas de sostén es fundamental y ha permitido disminuir la mortalidad de un 70% a casi un 12%. El botulismo de las heridas tiene el porcentaje de mortalidad más alto. En el botulismo de las heridas y el alimentario los pacientes mas jóvenes presentan mejor pronóstico.

El pronóstico en el botulismo del lactante es excelente si el comienzo de la enfermedad es lo suficientemente gradual como para permitir la hospitalización. Las complicaciones son consecuencia de las largas estancias de algunos pacientes en las unidades hospitalarias de cuidados intensivos. El botulismo infantil puede evolucionar con recidivas.

## 12 Enfermedades Infecciosas y Parasitarias

---

La recuperación es lenta y puede durar meses. Las personas que han sufrido botulismo pueden sufrir fatiga y dificultad respiratoria durante años. La gravedad del caso esta condicionada por la cantidad de toxina ingerida así como la precocidad del diagnóstico y la instauración del tratamiento oportuno.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.tuotromedico.com/temas/botulismo.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.infecto.edu.uy/espanol/revisiontemas/tema17/botulismo.html>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Brucelosis

---

Código CIE-9-MC: 023

### **Sinónimos:**

Fiebre de Chipre  
Fiebre Melitensis  
Fiebre de Malta  
Fiebre Ondulante  
Fiebre Sudoralis  
Fiebre de Bang  
Fiebre Caprina  
Fiebre de Gibraltar  
Fiebre de Traum

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La brucelosis es una zoonosis (enfermedad infecciosa que padecen los animales y se transmite al hombre) originada por bacterias del género "Brucella". En el hombre esta infección se produce por contactos profesionales con un animal infectado o por la ingestión de leche o derivados y tejidos infectados. España es el país Europeo con mayor endemia (enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) de brucelosis, tanto humana como animal; la bacteria se destruye a temperaturas elevadas, 60° durante diez minutos.

Hay cuatro géneros de Brucela de los cuales la Brucella Mellitensis es la más frecuentemente patógena para el hombre.

Cualquiera que sea la vía de entrada, piel, mucosas o aparato digestivo, las brucelas alcanzan los ganglios linfáticos regionales y se acantonan en ellos. A partir de ese punto se producen repetidas bacteriemias (invasión de la sangre por las bacterias), cuyo inicio coincide con el comienzo de la fase clínica. Esta diseminación hematógena conduce a la localización del germen en hígado, bazo, médula ósea y otros órganos del sistema reticulo-endotelial. En los tejidos afectados se pueden producir lesiones destructivas con formación de microabscesos (colección de material purulento, de pequeño tamaño, que sólo se ven con el microscopio) y zonas de gangrena (necrosis o muerte tisular), pero lo más característico son los procesos gránuloproliferativos con formación de granulomas (masa formada por tejido conjuntivo que se forma en la curación de una herida o úlcera) brucelares.

La presencia de brucelas acantonadas en estos granulomas, explica la relativa resistencia antibiótica y la cronificación de la enfermedad. Tras un antecedente de ingestión de leche o contacto con animales y un periodo de incubación de una a tres semanas, se desarrolla una fase séptica, que comienza con abatimiento, astenia (cansancio), cefaleas (dolores de cabeza), mialgias (dolores musculares)

y escalofríos.

La fiebre se instaura de forma insidiosa y se eleva progresivamente hasta alcanzar los 40 grados, tiene un carácter remitente y un pico máximo vespertino o nocturno y se la conoce como fiebre ondulante. Se compone de un período ascendente de una semana de duración, un período de estado de fiebre irregular de unos diez días de duración y un período de remisión. A esta fase febril de una duración total de 20-30 días, le sigue una fase afebril de 15-20 días, para volver a comenzar el período febril. En el curso posterior las fases febriles suelen tener una intensidad inferior a la primera vez y es frecuente que curen espontáneamente tras 4-6 ciclos febriles.

Las manifestaciones digestivas son habituales en la fase de estado y consisten en lengua blanquecina y seca, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento, anorexia (disminución del apetito) y meteorismo (distensión abdominal por acúmulo de gases en el aparato digestivo). Se asocia también con artralgias (dolores en las articulaciones), en ocasiones se acompaña de esplenomegalia (bazo anormalmente grande), ictericia (coloración amarilla anormal de la piel), alteraciones hemorrágicas e insuficiencia hepática; más raramente aparecen: afectación de las vías respiratorias altas, infiltrados pulmonares y posible expectoración hemoptoica (expectoración de sangre) y ocasionalmente bradicardia (latido cardíaco inusualmente lento). Puede existir una forma crónica, en la cual las manifestaciones febriles son inexistentes o menos acusadas y sin embargo son muy frecuentes las manifestaciones articulares, neurológicas o de afectación de la médula ósea.

Si la brucelosis no se trata, la enfermedad puede tardar en resolverse meses o incluso años. Es fundamental una profilaxis (prevención) y educación sanitaria, que incluya la lucha contra la brucelosis animal y el consumo de leche pasteurizada.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.tuotromedico.com/temas/brucelosis\\_fiebre\\_de\\_malta.htm](http://www.tuotromedico.com/temas/brucelosis_fiebre_de_malta.htm)

Información médica (idioma español):

[http://www.seimc.org/control/revi\\_Sero/diagbruce.htm](http://www.seimc.org/control/revi_Sero/diagbruce.htm)

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Carbunco**

Código CIE-9-MC: 022

#### **Sinónimos:**

Antrax Maligno

Cardadores de Lana, Enfermedad de los

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El carbunco es una enfermedad infecciosa aguda extremadamente rara causada por el *Bacillus anthracis*. El nombre de la enfermedad procede de la palabra griega *anzrax*, que significa carbón.

El carbunco fue la primera enfermedad infecciosa en la que se aisló el agente causal, lo que se atribuye a Casimir Joseph Davaine en 1850; posteriormente Robert Koch en 1876, demostró la presencia de esporas y en 1881 Louis Pasteur desarrolló la primera vacuna eficaz contra la enfermedad.

La enfermedad está causada por el *Bacillus anthracis*, un bacilo Gram positivo, ancho, capsulado, inmóvil y que forma esporas muy resistentes a los agentes físicos, que persisten durante años en el suelo y en los productos animales, aunque se destruyen a temperatura de ebullición durante 10 minutos.

Se trata de una zoonosis (enfermedad que afecta particularmente a los animales y que puede ser transmisible al hombre) de la que aún se producen brotes en regiones donde las condiciones de la

vienda y la higiene son deficientes. En la actualidad existen focos permanentes de enfermedad en los animales, en zonas agrícolas de América del Sur y Central, el Sur y Este de Europa, Asia, África, el Caribe y Oriente Medio.

El reservorio natural de la enfermedad incluye animales domésticos, sobre todo perros, ganado: cabras, ovejas, caballos, asnos y cerdos; rumiantes salvajes como antílopes, gacelas e impalas. Incluso elefantes e hipopótamos han muerto durante brotes de la enfermedad en algunas partes de África. Los carnívoros salvajes, como leones, hienas y chacales también son susceptibles a esta infección, mientras que las aves parecen ser resistentes al carbunco. Se discute si los buitres y las moscas sirven como vector de transmisión en las zonas endémicas (endemia, enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada).

En las zonas endémicas las inundaciones o sequías, pueden provocar la reaparición de la enfermedad a través de la germinación y multiplicación de las esporas latentes que se encuentran en el suelo.

El carbunco es una enfermedad de herbívoros ya que los animales se infectan principalmente por consumo de pastos o aguas contaminadas con esporas procedentes de zonas donde hay cadáveres infectados. Cuando las esporas son arrastradas por la lluvia hacia pastos bajos en terreno poco permeable, en la zona se concentran una enorme cantidad de esporas dando lugar a lo que se conoce como "campos malditos".

Ocasionalmente la enfermedad puede transmitirse también a través de productos de alimentación animal como las harinas de carne, sangre y huesos.

Actualmente es una enfermedad extremadamente rara en España, de la que se comunican menos de 50 casos anuales sobre todo en las zonas ganaderas de Aragón, Castilla, Andalucía y Extremadura, con marcada estacionalidad durante el verano.

Para el hombre las fuentes de infección son siempre los animales infectados, bien a través de sus productos contaminados o del medio ambiente contaminado con esporas procedentes de animales muertos. No se ha demostrado la transmisión interhumana.

En los países occidentales se considera una enfermedad profesional sobre todo para los trabajadores de las industrias que manipulan y preparan lana, pieles y pelo, especialmente de cabra así como huesos y sus derivados, pero también para veterinarios y trabajadores agrícolas.

En el hombre existen diferentes formas clínicas, dependiendo de las vías de entrada y del grado de afectación:

### *1.- forma localizada:*

la más frecuente, con vía de entrada cutánea, penetrando las esporas a través de pequeñas escoriaciones en la piel. Se produce una lesión cutánea pruriginosa (que produce picor), que en el curso de 1 a 6 días pasa de pápula (elevaciones pequeñas de la piel) a vesícula y finalmente se convierte en una escara (costra negruzca más o menos gruesa que tiende a eliminarse) negra deprimida, con edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) leve o extenso, a veces con vesículas secundarias pequeñas.

Las infecciones no tratadas pueden extenderse a los ganglios linfáticos regionales y al torrente sanguíneo en forma de septicemia (sepsis es la infección o contaminación generalizada). El carbunco cutáneo no tratado tiene una mortalidad que oscila entre el 5% y el 20%, pero que disminuye drásticamente con el tratamiento adecuado.

### *2.- forma sistémica:*

a.- Respiratoria: se produce por inhalación de esporas, tras una fase prodrómica (pródromo son los signos o síntomas que indican el comienzo o aproximación de una enfermedad) breve que se asemeja a una enfermedad respiratoria vírica aguda, con fiebre, malestar general y tos o dolor del pecho. Los síntomas de la fase aguda: dolor respiratorio, hipoxia (anoxia débil, carencia de oxígeno a nivel de los tejidos), disnea (dificultad en la respiración), fiebre alta y shock (caída grave de la presión arterial, que hace peligrar la vida) aparecen en 3-5 días, produciéndose la muerte rápidamente; la radiografía de tórax evidencia un ensanchamiento mediastínico (mediastino es la región de la cavidad torácica, situada entre los sacos pleurales

que contienen a los dos pulmones). Esta forma de carbunco no tratada tiene una mortalidad de alrededor del 60%.

b.- Intestinal: se produce por ingestión de carne contaminada cruda o poco cocida, siendo esta vía de contagio excepcional; clínicamente se manifiesta por malestar abdominal inespecífico, caracterizado por náuseas, vómitos y anorexia (disminución del apetito), seguidos de fiebre.

c.- Meningea: se caracteriza por la aparición aguda de fiebre alta con signos y síntomas meníngeos (por inflamación de las meninges, membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro), que puede acompañarse de convulsiones y pérdida de conciencia.

El diagnóstico clínico de sospecha es sencillo en la forma cutánea si se piensa en ella, pero resulta muy difícil de realizar en las demás formas clínicas. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante el aislamiento del *Bacillus anthracis* en sangre, lesiones o exudados; la serología positiva, ELISA, Western Blot, detección de toxinas, etc; resultan útiles para el diagnóstico tardío de la enfermedad demostrando la presencia de anticuerpos.

La profilaxis se basa en:

- Educación sobre aseo personal, modo de transmisión y cuidado de lesiones cutáneas a los trabajadores que manejen artículos que pudieran estar contaminados.
- Control de las emisiones de polvo y ventilación adecuada en las industrias donde existe riesgo de infección.
- Lavados, desinfección o esterilización siempre que sea posible, del pelo, lana, cuero, harina de hueso u otros productos alimenticios de origen animal, antes de someterlos a procesos industriales.
- Aislamiento y tratamiento de los animales sospechosos de estar infectados.
- Control de residuos industriales en las fábricas que manipulan animales o productos en los que se utilizan pelos, lana o cueros.

La vacunación, que sólo debe administrarse a adultos sanos, se utiliza en Occidente únicamente en los grupos que se consideren de riesgo; se desaconseja vacunar a las embarazadas, ya que se desconoce si puede causar daño fetal y según la mayoría de los autores también a los niños.

El tratamiento de elección se realiza con penicilina G procaína. Resulta eficaz la tetraciclina, que no debe ser suministrada a niños menores de 12 años o que no hayan completado la dentición permanente, ya que causa decoloración en el esmalte del diente. También es eficaz el ciprofloxacino.

Es muy importante no confundir la inflamación estafilocócica purulenta por confluencia de forúnculos (infección cutánea localizada y supurativa, que se origina en un glándula o folículo piloso, caracterizada por dolor tumefacción y enrojecimiento, generalmente producida por estafilococo), que en español se llama ántrax y en inglés carbuncle, con la zoonosis por *Bacillus anthracis*, que nosotros llamamos carbunco y los anglosajones anthrax.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.sinfomed.org.ar/Mains/corhunco/5.html>

Información médica (idioma español):

<http://bvs.insp.mx/componen/svirtual/ppriori/05/0499/arti.htm>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Ciguatera, Intoxicación por

Código CIE-9-MC: 007.9

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El envenenamiento por ciguatera es una enfermedad autolimitada que presenta sintomatología gastrointestinal, neurológica y cardiovascular.

Se produce por la ingestión de algunos peces de arrecifes coralinos.

La enfermedad de la ciguatera es endémica (endemia, enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) en las regiones tropicales. Debido al aumento del consumo de pescado, al comercio internacional y al turismo esta enfermedad se ha extendido a otras zonas del mundo, aunque en nuestro medio sigue siendo una enfermedad muy rara.

Es la forma conocida más frecuente de intoxicación producida por el consumo de pescado en los EE.UU., afectando a más de 500.000 personas por año. La enfermedad esta causada por la ingestión de grandes peces carnívoros (barracudas, tiburones, percas) contaminados por un grupo de toxinas naturales producidas por ciertas variedades del protozoo dinoflagelado, el *Gambierdiscus toxicus* residente en los arrecifes de coral.

La toxina "ciguatoxina" se va bioconcentrando a lo largo de la cadena alimentaria hasta los humanos, que desarrollan la enfermedad al consumir éstos peces, que han acumulado gran cantidad de toxina en sus tejidos y vísceras.

La ciguatoxina produce un bloqueo de los canales de sodio, que es el responsable de la sintomatología de la enfermedad y de la afectación de numerosas funciones corporales. La toxina es muy estable y no se altera con el calor, por lo que no puede ser destruida con la preparación de los alimentos. El pescado contaminado tiene apariencia, textura y sabor normal.

La gravedad y la persistencia de la intoxicación pueden variar dependiendo del tamaño de la pieza contaminada ingerida y de la historia de consumo de pescado de la víctima.

La toxicosis se puede desarrollar en un periodo variable, desde los 10 minutos hasta las treinta horas, después de la ingestión del pescado contaminado y comienza con: diarrea, vómitos, náuseas, hipersalivación, dolor abdominal, escalofríos, sudoración, taquicardia (latido anormalmente rápido del corazón) o bradicardia (latido cardíaco inusualmente lento), mialgias (dolores musculares), parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad), calambres, fatiga y debilidad.

No existe un tratamiento definitivo y el pronóstico depende del diagnóstico precoz y de la administración intravenosa de manitol, que es la única terapia eficaz en la intoxicación aguda. La mortalidad (número de defunciones en una población durante un tiempo determinados) es baja pero presenta una alta morbilidad (suma de las enfermedades que afectan a un individuo o un grupo durante un tiempo determinado).

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (Idioma español):

<http://www.fotosub.org/ciguatera.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.uady.mx/~biomedic/rev\\_biomed/pdf/rb011215.pdf](http://www.uady.mx/~biomedic/rev_biomed/pdf/rb011215.pdf)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Creutzfeldt Jakob, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 046.1

Vínculos a catálogo McKusick: 123400

### **Sinónimos:**

Jakob Creutzfeld, Enfermedad de  
Vacas Locas, Enfermedad de las  
Vacas Locas, Mal de las  
Encefalopatía Espongiforme Subaguda  
Jakob, Enfermedad de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Creutzfeldt Jakob, descrita por primera vez en el año 1920, pertenece a una familia de enfermedades de los seres humanos y animales conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles. El término espongiformes se refiere al aspecto característico de los cerebros infectados, que se llenan de orificios o agujeros hasta que se asemejan a esponjas bajo un microscopio. La enfermedad de Creutzfeldt Jakob es la más común de las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas conocidas, entre las que figuran el Kuru, identificado en personas de una tribu aislada de Papua Nueva Guinea y ya casi ha desaparecido, el insomnio familiar fatal y la enfermedad de Gerstmann Straussler Scheinker, estas dos últimas son enfermedades hereditarias sumamente raras, que se encuentran sólo en unas cuantas familias de todo el mundo.

Existen encefalopatías espongiformes transmisibles en tipos específicos de animales, como son la encefalopatía espongiforme bovina, que se encuentra en las vacas y se llama a menudo enfermedad de las "vacas locas"; el scrapie, que afecta a las ovejas y la encefalopatía del visón. Enfermedades similares se han descrito también en alces, ciervos y animales exóticos de los zoológicos.

Si bien las encefalopatías espongiformes transmisibles, se consideraban encefalitis de origen viral por virus lentos, en la actualidad la literatura científica mantiene que la enfermedad de Creutzfeldt Jakob y otras encefalopatías espongiformes transmisibles están ocasionadas no por organismos conocidos tales como los virus y las bacterias, sino por un tipo de proteína llamado príon (sustancias proteicas, diferentes de virus y bacterias: son difíciles de matar, no parecen contener información genética en forma de ácidos nucleicos, ADN o ARN y tienen generalmente un largo período de incubación antes de que aparezcan los síntomas). En algunos casos, el período de incubación puede ser de hasta 40 años.

Los priones se encuentran en condiciones normales en las células del organismo en una forma inocua, pero también pueden presentarse en una forma infecciosa y es entonces cuando ocasionan la enfermedad. Ambas formas de proteínas priónicas son muy similares, por lo que los priones normales de una persona cambian espontáneamente a la forma infecciosa de la proteína y, luego, en una reacción en cadena se alteran los priones de otras células.

Una vez que aparecen, las proteínas anormales de los priones se unen y forman fibras o acumulaciones llamadas placas, que son visibles con microscopios potentes y que pueden comenzar a acumularse años antes de que empiecen a aparecer los síntomas de la enfermedad. No está claro que papel desempeñan las proteínas anormales de los priones ni en la aparición de la enfermedad ni en el desarrollo de sus manifestaciones clínicas.

Inicialmente, los síntomas de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob pueden incluir confusión, fallos en la memoria, depresión, cambios del comportamiento, falta de coordinación y alteraciones visuales. Según avanza la enfermedad, los pacientes experimentan rápidamente demencia (pérdida progresiva de capacidades intelectuales), alteraciones neuromuscular tales como hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) y atrofia (pérdida de masa del músculo) y debilidad de las extremidades, sacudidas mioclónicas (contracciones musculares involuntarias) y atetosis (movimientos anormales involuntarios, de brazos y piernas). En fases más avanzadas de la enfermedad incluyen la pérdida adicio-

nal de funciones físicas e intelectuales, ceguera y coma. La muerte sobreviene a consecuencia de las infecciones, generalmente pulmonares, que surgen como complicación de la enfermedad.

Se conocen tres formas clínicas de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob:

1.- *La forma esporádica*, en la que la enfermedad aparece aun cuando la persona no tiene factores de riesgo para la enfermedad conocidos. Es el tipo más común de enfermedad de Creutzfeldt Jakob, manifestándose al menos en un 85% de los casos.

2.- *La forma hereditaria*, en la que la persona tiene algún antecedente de la enfermedad en el historial familiar, o pruebas positivas de mutación genética asociada con dicha enfermedad. Se estima que entre un 5-10% de los casos de enfermedad de Creutzfeldt Jakob son hereditarios y surgen de una mutación, o cambio, en el gen que controla la formación de la proteína de los priones normales. Si el gen de los priones se altera en el esperma o las células ováricas de una persona, la mutación puede transmitirse a los hijos.

Se han identificado varias mutaciones diferentes en el gen de los priones. La mutación específica que se encuentra en cada familia afecta a la frecuencia en que aparece la enfermedad y a qué síntomas son más notables. Sin embargo, no todas las personas con mutaciones en el gen de los priones adquieren la enfermedad de Creutzfeldt Jakob. Esto indica que las mutaciones afectan a la susceptibilidad de la enfermedad y que hay otros factores aún desconocidos que también desempeñan un papel en la enfermedad.

3.- *La forma adquirida*, en la que la enfermedad se transmite, por exposición al tejido cerebral o del sistema nervioso, comúnmente mediante ciertos procedimientos médicos. No existen pruebas concluyentes de que esta enfermedad pueda contagiarse mediante contacto casual con un paciente de enfermedad de Creutzfeldt Jakob. Menos del 1% de los casos de enfermedad de Creutzfeldt Jakob son adquiridos.

Se han descrito diversas variantes de la enfermedad, que difieren algo en los síntomas y en el curso de la misma. La principal es la llamada nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob o enfermedad de las "vacas locas", descrita fundamentalmente en Gran Bretaña y en otros países de Europa, que afecta a pacientes más jóvenes. Comienza principalmente con síntomas psiquiátricos y tiene una evolución más prolongada. En España hasta la fecha, según el Centro de Referencia de las Encefalopatías Espongiformes Bovinas (EEB), se han registrado 60 casos de EEB. Se ha puesto en relación con el hecho de que la encefalopatía espongiforme bovina pueda transmitirse a los seres humanos mediante consumo de carne de vaca contaminada.

Otra variante, llamada forma panencefalopática, ocurre principalmente en el Japón y tiene un curso relativamente largo de la enfermedad, con síntomas que progresan a menudo a lo largo de varios años.

Algunos síntomas de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob pueden ser similares a los síntomas de otros trastornos neurológicos progresivos tales como el Alzheimer o la enfermedad de Huntington. Sin embargo, la enfermedad de Creutzfeldt Jakob ocasiona cambios característicos en el tejido cerebral que pueden verse en la autopsia. También tiende a ocasionar un deterioro más rápido de las capacidades de una persona que la enfermedad de Alzheimer o la mayoría de los demás tipos de demencia.

En la actualidad, existen pruebas de orientación diagnósticas, que incluyen una extracción espinal para descartar causas más comunes de demencia y detecta un marcador de proteína que indica degeneración neuronal; electroencefalograma para registrar el patrón eléctrico peculiar del cerebro, escáner y resonancia magnética nuclear, que también pueden poner de relieve patrones característicos de degeneración cerebral que pueden ayudar a diagnosticar la enfermedad.

Sin embargo, la única forma de confirmar el diagnóstico es mediante una biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) o autopsia cerebral, que pone de manifiesto una serie de lesiones características, de las cuales la fundamental es la espongiosis a nivel de corteza cerebral, tálamo, núcleos basales y cerebelo; progresivamente aparece pérdida neuronal y según progresa la enfermedad intensa proliferación glial; el conjunto de estas lesiones se conoce como status espongiforme. También pueden aparecer en ocasiones depósitos de amiloide, que pueden ser difusos o en placas y en cuyo inte-

rior es posible identificar sustancias priónicas; los depósitos en forma de placas se denominan placas de Kuru, ya que fueron descritos por primera vez en el Kuru; la lesión anatomopatológica progresa desde la corteza cerebral hacia el tálamo, a diferencia de lo que sucede en el insomnio familiar fatal en la que la progresión de la lesión va de las estructuras corticales al tálamo.

Se han ensayado diversos fármacos como la amantidina, los esteroides, el interferón, el aciclovir, agentes antivirales y los antibióticos, no obstante, ninguno de estos tratamientos ha demostrado un beneficio, por lo que las medidas terapéuticas, son sintomáticas, encaminadas a controlar el dolor y las mioclonías, drogas opiáceas pueden ayudar a reducir el dolor. No existe actualmente un tratamiento que pueda curar o controlar la enfermedad.

No obstante, de forma experimental se están iniciando ensayos terapéuticos con quinacrina, un fármaco usado hace años para combatir la malaria y también con clorpromacina, un medicamento para los trastornos psiquiátricos.

Si bien la enfermedad de Creutzfeldt Jakob puede transmitirse a otras personas, el riesgo de que esto ocurra es sumamente bajo. La enfermedad no puede transmitirse a través del aire o al tocar a otra persona o mediante la mayoría de las formas de contacto casual. Los cónyuges y otros miembros de la familia de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt Jakob esporádica no están sometidos a un riesgo mayor de contraer la enfermedad que la población general. Sin embargo, el contacto directo o indirecto con el tejido cerebral y el líquido de la médula espinal de los pacientes infectados debería evitarse para impedir la transmisión de la enfermedad a través de estos materiales.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/pubs/laenfermedad\\_de\\_creutzfeldt\\_jakob.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/pubs/laenfermedad_de_creutzfeldt_jakob.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.msc.es/eeb/>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Encefalitis Japonesa**

Código CIE-9-MC: 062.0

#### **Sinónimos:**

Encefalitis Japonesa B

Encefalitis del Verano

Encefalitis Japonesa del Verano

Encefalitis Rusa Otoñal

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La encefalitis japonesa es una enfermedad infecciosa rara en nuestro medio y muy frecuente en los países asiáticos, que está causada por un arbovirus del género *Flavivirus* perteneciente a la familia *Flaviviridae*, conocido como virus de la encefalitis japonesa. Se transmite por la picadura del mosquito *Culex tritaeniorhynchus* Sumnariosus; el mosquito se reproduce en los campos de arroz, de ciertas áreas del Siberia, Japón, Corea, China, Filipinas, Taiwán, Indochina, Indonesia y la India. La enfermedad en las zonas de clima templado es más frecuente al final del verano y principios del otoño.

El mosquito pica preferentemente de noche y se alimenta de la sangre de animales domésticos grandes y aves, pero sólo rara vez de la de seres humanos que no son los huéspedes preferidos para el vector y no se afectan hasta que se alcanza una elevada densidad de mosquitos. En la naturaleza, se infectan los murciélagos, las serpientes, las lagartijas y los anfibios.

Aunque la mayoría de los casos son asintomáticos, o formas clínicas con síntomas leves o ines-

## 20 Enfermedades Infecciosas y Parasitarias

---

pecíficos, puede llegar a ser mortal en el 33% de los afectados. La forma clínica florida afecta predominantemente a jóvenes, con altas tasas de mortalidad y de minusvalía grave. Los varones sufren infecciones clínicas con más frecuencia que las mujeres y los niños son más susceptibles de encefalitis que los adultos.

La relación de infecciones asintomáticas respecto a las clínicas varía, dependiendo de las áreas geográficas, entre 25/1 y 1.000/1 y en las zonas endémicas esta relación es aún mayor si se comparan los indígenas con las personas de antepasados europeos o africanos, originarios de zonas libres de encefalitis japonesa. Se piensa que la enfermedad, de alguna forma, ejerce una selección natural genética cuyo mecanismo no es bien conocido, dirigida hacia la resistencia a la enfermedad.

En los seres humanos, la infección previa por virus del dengue otorga una cierta protección frente a la encefalitis japonesa clínica.

La enfermedad, después de un período de incubación que dura entre 4 días y 2 semanas, progresa en cuatro fases:

1.- *fase prodrómica* de unos 2-3 días de duración, en la que una fiebre baja y unos síntomas respiratorios poco importantes son las únicas expresiones, o bien pueden presentar un cuadro caracterizado por: cefalea (dolor de cabeza) súbita, síntomas respiratorios inespecíficos, anorexia (disminución del apetito), náuseas, dolor abdominal, vómitos y alteraciones mentales, como episodios psicóticos.

2.- *fase aguda* de unos 30 días de duración, con crisis generalizadas de gran mal en el 10-24% de los casos. Menos frecuentes son temblor de tipo parkinsoniano no intencional, rigidez en rueda dentada y signos de irritación meníngea. Es muy característica la rápida variación de los signos de afectación del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

El paciente puede oscilar entre hiperreflexia (reacciones reflejas anormalmente elevadas) o hiporreflexia (reacciones reflejas anormalmente disminuidas) plantar, confusión o desorientación, delirio (trastorno de las facultades intelectuales, que se manifiesta por una serie de pensamientos erróneos, dispartados e inaccesibles a toda crítica, que puede o no acompañarse de alteraciones de la conciencia) o somnolencia, que puede desembocar en coma. Puede acompañarse de manifestaciones de afectación visceral como oliguria (excreción de cantidades anormalmente disminuidas de orina), diarrea y bradicardia (latido cardíaco inusualmente lento).

La punción lumbar presenta una elevación de los leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (líquido que protege y circula a través de ciertas estructuras cerebrales y de la médula espinal), primero polimorfonucleares (tipos de leucocitos o glóbulos blancos), que en pocos días se vuelve linfocitario. Es frecuente la albuminuria (presencia de albúmina en la orina). Los casos mortales progresan rápidamente al coma y fallecen en unos 10 días.

3.- *fase subaguda* de hasta 2 años de duración, en la que disminuye la gravedad de la afectación del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), pero pueden aparecer complicaciones del tipo de neumonía, infecciones urinarias o úlceras por decúbito que representan una amenaza para la vida.

Pueden persistir déficit de las funciones neurológicas: parálisis espástica (carencia del control de los movimientos voluntarios de las piernas), fasciculaciones (espasmos que afectan a grandes grupos de fibras musculares), afectación de pares craneales y síntomas extra piramidales (alteración del tono muscular y de la regulación de los movimientos voluntarios y automáticos).

4.- *fase de convalecencia* de unas 4-7 semanas de duración, caracterizada por: debilidad, letargia (sueño patológico y profundo), incoordinación, temblores, neurosis y pérdida de peso importante.

Las secuelas están en directa relación con la gravedad de la enfermedad. Las más frecuentes son deterioro mental, alteraciones de la personalidad, intensa inestabilidad emocional, anomalías motoras y alteraciones del habla que se presentan entre el 5 y el 70% de los casos. La mayoría de las secuelas aparecen en niños menores de 10 años al comienzo de la enfermedad. Los lactantes tienen secuelas más graves que los niños mayores.

El diagnóstico específico se realiza mediante aislamiento del virus, identificación de antígenos (sustancia extraña al organismo, que provoca en él una reacción específica con la formación de anticuer-

pos) en el cerebro mediante anticuerpos fluorescentes o detección del ARN viral.

No existe ningún tratamiento específico para la encefalitis japonesa. Pero el tratamiento sintomático y de las complicaciones es muy importante. En la fase de convalecencia pueden usarse fisioterapia, terapia ocupacional y cirugía correctora.

Las personas que viajan a zonas endémicas (endemia, enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) durante el período de transmisión estacional deben vacunarse. No se ha demostrado que el uso de gammaglobulina hiperinmune tenga utilidad.

La fumigación aérea con insecticidas, resulta eficaz para reducir las poblaciones del mosquito transmisor.

La profilaxis personal consiste en evitar la exposición al aire libre al anochecer, el uso de repelentes de insectos, cubrir el cuerpo con ropas y utilizar mosquiteras.

#### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Poliinosínico-policitidílico, ácido  
Vacuna de la encefalitis japonesa

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.iicasaninet.net/pub/sanani/html/exoticas/ej.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.methodisthealth.com/spanish/travel/encephal.htm>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Fasciolasis**

Código CIE-9-MC: 121.3

#### **Sinónimos:**

Distomatosis Hepática

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La fasciolosis es una enfermedad infecciosa rara en Occidente, causada por un parásito llamado fasciola hepática y caracterizada por la tríada: fiebre prolongada, hepatomegalia (hígado anormalmente grande) y dolor abdominal.

El ciclo de vida del parásito se inicia cuando los huevos del gusano, son eliminados en las heces del huésped, llegan al agua, lugar en que maduran y producen liberan un miracidio (larva) que infecta caracoles, que posteriormente liberan cercarias que se enquistan en las plantas acuáticas. El hombre y los animales que comen vegetales acuáticos o beben el agua contaminada se infectan, las metacercarias salen de los huevos, penetran a través del intestino delgado y emigran a través del hígado, madurando en los conductos biliares donde causan alteraciones inflamatorias y obstructivas.

Se trata de una zoonosis (enfermedad que afecta particularmente a los animales y que puede ser transmisible al hombre) común en centro y sur de china, Taiwan, Sudeste de Asia, Indonesia, India occidental y Bangladesh.

En las zonas endémicas (endemia, enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) afecta principalmente a niños, siendo causa frecuente de desnutrición crónica, sin presentar predominio de sexos. Parece que en las regiones endémicas los habitantes de estas zonas han adquirido una cierta protección inmunológica genética como sucede en otras enfermedades parasitarias, lo que hace que la enfermedad sea más benigna.

## 22 Enfermedades Infecciosas y Parasitarias

---

En España es muy característica la asociación con el consumo de berros crudos.

La clínica está relacionada con el número de metacercarias ingeridas, pudiendo variar desde asintomático, en más de la mitad de los casos, hasta cuadros clínicos graves. Se distinguen las siguientes formas clínicas:

1.- *forma aguda*, relacionada con la migración de larvas inmaduras a través del hígado.

Clínicamente se manifiesta por hepatomegalia dolorosa, fiebre alta, leucocitosis (aumento de los leucocitos o glóbulos blancos de la sangre) con eosinofilia (aumento del número de eosinófilos en sangre) importante, dolor en epigastrio (parte superior del abdomen), cefalea (dolores de cabeza), anorexia (disminución del apetito) y vómitos, se clasifica en 3 subtipos:

a.- forma aguda típica: es la fase de invasión, caracterizadas por formas juveniles de la F. Hepática, la clínica es la triada clásica: fiebre prolongada, hepatomegalia y dolor abdominal. Pueden existir hemorragias de los conductos biliares intrahepáticos y anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes).

b.- forma aguda atípica: se caracteriza por afectación visceral, con síntomas respiratorios: tos, disnea (dificultad en la respiración), hemoptisis (expectoración de sangre), derrame pleural, síntomas cardiacos: pericarditis (inflamación de la membrana que recubre por fuera el corazón), insuficiencia (fracaso funcional) cardiaca y síntomas neurológicos: cefalea, síndrome meníngeo, síntomas focales, convulsiones y alteración de la función cognitiva.

c.- forma ectópica: se caracteriza por trematodos inmaduros en sitios diferentes al hígado, siendo el tejido celular subcutáneo el órgano invadido con mayor frecuencia.

2.- *forma crónica* generalmente asintomática, cuando presenta síntomas estos son: dolor en epigastrio, vómitos, diarrea y hepatomegalia; se clasifica en dos subtipos:

a.- forma crónica sintomática: generalmente el diagnóstico es intraoperatorio o por ecografía, hallándose obstrucción de vías biliares por trematodos adultos; clínicamente presenta cólico biliar, ictericia, colangitis (inflamación de las vías biliares) y pancreatitis (inflamación del páncreas).

b.- forma crónica asintomática: es la más frecuente y suele encontrarse en familiares del paciente sintomático.

El diagnóstico de sospecha es clínico, debe sospecharse en toda eosinofilia masiva, acompañada o no de síntomas digestivos, en niños que viven en zonas endémicas. El diagnóstico de certeza se realiza al encontrar los huevos en las heces, mas raramente por el hallazgo de huevos en el drenaje biliar y en casos muy raros por medio de biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico). Las pruebas serológicas son útiles, durante la fase aguda.

Debe tenerse en cuenta que las fasciolas adultas viven sólo seis meses, la ausencia de un área endémica durante más de seis meses hace improbable el diagnóstico.

Las profilaxis (prevención) consiste en hervir las verduras o desinfectarlas, así como hervir o depurar adecuadamente, el agua destinada para beber.

La enfermedad puede curarse con el tratamiento adecuado a base de antiparasitarios; excepcionalmente infecciones muy severas con toxemia (acumulación excesiva en la sangre de sustancias tóxicas de origen endógeno o exógeno, que se debe a una insuficiencia de los órganos encargados de transformarlas o eliminarlas) grave han originado la muerte por caquexia (estado de adelgazamiento extremo) o infección intercurrente.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.entomomedico.org/salud/saludyenfermedades/alfa-omega/fasciolosis-int.html>

Información médica (idioma español):

<http://escuela.med.puc.cl/paginas/udas/Parasitologia/Fascioliasis/sld001.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Fiebre Amarilla**

Código CIE-9-MC: 060

**Sinónimos:**

Vómito Negro

Infección por Bunyavirus

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La fiebre amarilla es una infección viral aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave) de gravedad variable, de declaración internacional obligatoria, causada por un arbovirus y transmitida por un mosquito de la familia Flaviviridae, se manifiesta de dos formas: la selvática, transmitida por diversas especies de *Haemagogus* y la urbana, transmitida por *Aedes Aegypti*.

La fiebre amarilla es una enfermedad infecciosa rara en Occidente. El virus que la produce se presenta en formas epidémicas o endémicas (enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) en Suramérica y regiones de África del este, especialmente en Liberia, Ghana, Nigeria y países vecinos.

Los seres humanos y otros primates adquieren la infección por la picadura de mosquitos infectados. Después de un período de incubación de 3-6 días, el virus aparece en sangre y sirve como fuente de infección para otros mosquitos. Para que el mosquito sea capaz de transmitir el virus, éste tiene que replicarse en su intestino y pasar a la glándulas salivares.

La enfermedad se conoce desde la antigüedad. Las primeras epidemias (desarrollo de una enfermedad o de un fenómeno patológico que afecta simultáneamente a numerosas personas en un territorio mas o menos extenso y sometido a influencias idénticas e inhabituales) de fiebre amarilla fueron descritas, durante el siglo XVI, en los puertos del caribe, probablemente introducidas por el comercio de esclavos. Carlos J. Finlay, en 1881, plantea por primera vez la hipótesis de que un mosquito transmite la fiebre amarilla. Posteriormente, en 1901 Walter Reed comprueba que la fiebre amarilla era transmitida por el mosquito *Aedes Aegypti*.

En las zonas endémicas de fiebre amarilla urbana la mayoría de los casos afectan a niños, al ser inmunes la mayoría de los adultos. La fiebre amarilla puede ser menos grave en niños, con una relación de las infecciones subclínicas respecto a las clínicas de 2:1; las infecciones subclínicas, abortivas o leves, que se caracterizan por fiebre y cefalea (dolores de cabeza), pueden pasar inadvertidas excepto durante las epidemias.

En su forma clásica, la fiebre amarilla comienza con un cuadro febril de comienzo súbito, cefalea, mialgias (dolores musculares), dolor lumbosacro, anorexia (disminución del apetito), náuseas y vómitos.

Durante las primeras fases de la enfermedad, cuando el virus está presente en la sangre, se manifiesta por: postración, inyección conjuntival, enrojecimiento de cara, cuello y lengua afectando a la punta y bordes linguales, junto a bradicardia (latido cardíaco inusualmente lento) relativa.

A los 2-3 días, puede aparecer un período de remisión breve de entre 6-24 horas, seguido por la reaparición de fiebre, vómitos, dolor epigástrico (parte superior del abdomen), ictericia (coloración amarilla anormal de la piel), deshidratación, hemorragias gastrointestinales, albuminuria (presencia de albúmina en la orina), hipotensión, signos de insuficiencia (fracaso funcional) renal, delirio (trastorno de las facultades intelectuales, que se manifiesta por una serie de pensamientos erróneos, disparatados e inaccesibles a toda crítica, que puede o no acompañarse de alteraciones de la conciencia), convulsiones y coma.

El diagnóstico de sospecha es clínico, se debe sospechar la enfermedad ante un cuadro de fiebre, cefalea, vómitos y mialgias en los residentes de las zonas endémicas o en visitantes no inmunizados



que han viajado recientemente, unas 2 semanas antes, a estas zonas.

Las pruebas complementarias demuestran: leucopenia (disminución anormal de las células blancas de la sangre), tiempo de coagulación alargado, hiperbilirrubinemia (aumento de la bilirrubina en sangre), aumento de transaminasas séricas, albuminuria (presencia de albúmina en la orina). En los casos graves puede haber hipoglucemia (niveles bajos de glucosa, azúcar, en sangre). Entre las alteraciones electrocardiográficas destacan bradicardia y cambios en el segmento ST.

El diagnóstico específico se apoya en la detección del virus o sus antígenos en sangre, durante la fase aguda o posteriormente en la determinación de anticuerpos.

El diagnóstico de necropsia se basa en el aislamiento del virus en hígado o sangre, la identificación de cuerpos de Councilman hepáticos, o la detección en hígado del antígeno o el genoma viral.

No existe tratamiento específico para la fiebre amarilla. Se debe mantener a los enfermos en una zona sin mosquitos, empleando mosquiteras si es necesario.

El tratamiento sintomático consiste en bajar la fiebre mediante paños húmedos o paracetamol, reposición de líquidos para compensar las pérdidas por ayuno, sed, vómitos o extravasación plasmática y corrección de los desequilibrios ácido-base, aporte nutricional para combatir la hipoglucemia; se deben evitar fármacos de metabolismo hepático o tóxicos para el hígado, el riñón o el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), es habitual el uso de antiácidos y anti-histamínicos H2 para proteger el estómago, si se presenta insuficiencia renal puede ser necesario el uso de diálisis y los sangrados severos pueden requerir transfusiones de sangre, o plasma.

Las complicaciones de la fiebre amarilla aguda consisten en hemorragia grave, insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda. La muerte puede ocurrir entre los días 7 y 10. El 50% de los casos graves puede morir, algunos pacientes que sobreviven a la fase aguda pueden fallecer más tarde por insuficiencia renal o lesión miocárdica.

La profilaxis (prevención) se basa en evitar la picadura del mosquito empleando repelentes e insecticidas, cubriéndose el cuerpo con ropa, protegiendo las casas con mallas metálicas y destruyendo las zonas de reproducción del mosquito *Aedes Aegypti*. Esta prevención se realiza mediante la vacuna específica; que se debe administrar al menos 10 días antes de viajar a una zona endémica.

La vacunación es válida durante 10 años, aunque la inmunidad dura al menos 40 años y probablemente toda la vida. La vacuna de la fiebre amarilla no debe ser administrada a inmunodeprimidos o en pacientes bajo tratamiento con fármacos inmunodepresores, a embarazadas y a lactantes de menos de 4 meses de edad, ya que casi todas las complicaciones neurológicas se presentan en este grupo de edad.

Debe evitarse la vacunación en personas con antecedentes de alergia al huevo, o como alternativa, puede realizarse una prueba cutánea para determinar si existe alergia importante que imposibilite la vacunación.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Poliinosínico-policitidílico, ácido

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.minsa.gob.pe/ocom/fiebre\\_amarilla.htm](http://www.minsa.gob.pe/ocom/fiebre_amarilla.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.paho.org/Spanish/HVP/HVI/yellowfever.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Fiebre de Dengue

Código CIE-9-MC: 061

### **Sinónimos:**

Fiebre de los Siete Días, Tipo Dengue  
Fiebre de Dandy  
Fiebre Hemorrágica de Dengue

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El dengue es una enfermedad rara benigna, de origen vírico, que está causada por varios virus transmitidos por artrópodos, del tipo de los arbovirus. Se caracteriza por fiebre bifásica, mialgias (dolores musculares) o artralgias (dolores en las articulaciones), exantema (erupción cutánea, de color rojizo), leucopenia (disminución anormal de las células blancas de la sangre) y linfadenopatías (inflamación de los nódulos linfáticos).

Las epidemias por dengue han sido frecuentes hasta principios del siglo XX en las áreas templadas de América, Europa, Australia y Asia. En la actualidad es endémica (endemia, enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) en Asia tropical, islas del sur del Pacífico, norte de Australia, África tropical, Caribe, Centroamérica central y Suramérica. Los brotes de dengue en las áreas urbanas infectadas por *Aedes Aegypti* pueden ser explosivos; pudiendo afectar hasta el 70-80% de la población.

Las enfermedades tipo dengue pueden aparecer en forma de epidemia.

Las características epidemiológicas dependen de los vectores y su distribución geográfica:

- 1.- El virus Chikungunya está muy extendido en las zonas más pobladas del mundo. En el sureste de Asia, el dengue y los brotes de Chikungunya aparecen simultáneamente.
- 2.- En Asia, *Aedes Aegypti* es el vector principal; en África otros *Stegornia* pueden ser vectores importantes.
- 3.- Los brotes de O'nyongriyong y de la fiebre del Nilo Occidental normalmente afectan a los pueblos y pequeñas aldeas, en contraposición con los brotes urbanos del Dengue y el Chikungunya.

Los virus que causan el dengue clásico, son transmitidos por mosquitos de la familia *Stegornia* *Aedes Aegypti*, un mosquito que pica durante el día. En la mayoría de las áreas tropicales *Aedes Aegypti* está muy urbanizado y se cría en el agua almacenada para beber o bañarse, o en el agua de lluvia recogida en cualquier recipiente.

En el sureste asiático y en el oeste africano, el dengue puede mantenerse en un ciclo en el que intervienen monos infectados por las especies de *Aedes*, que pican tanto a los monos salvajes como al ser humano.

Los virus que causan el dengue tienen tipos antigénicos diferentes.

La enfermedad se produce sobre todo en los niños mayores y en los adultos. La propagación de una epidemia se produce fundamentalmente a través de seres humanos en fase virémica (con capacidad de transmitir el virus que se está replicando en su sangre) y sigue las principales líneas del transporte urbano. En las zonas donde el dengue es endémico, los niños y los extranjeros suelen ser los únicos que enferman, ya que los adultos son inmunes.

Los mosquitos domésticos pueden infectarse, por el virus del dengue al picar a las personas en fase virémica, por lo que aparecen un gran número de infecciones secundarias, no debidas a picadura por *Aedes Aegypti*, casi simultáneas dando la sensación de estar ante una enfermedad altamente contagiosa.

La clínica varía según la edad y de un enfermo a otro. En los lactantes y los niños pequeños la enfermedad puede tener síntomas inespecíficos o caracterizarse por fiebre de 1 a 5 días de evolución,

acompañada de inflamación faríngea, rinitis (inflamación de la mucosa nasal) y tos leve.

En los niños mayores y los adultos después de un período de incubación de 1 a 7 días aparece dolor de espalda, la fiebre de comienzo brusco, que aumenta rápidamente hasta 39-41 °C, puede dar lugar a convulsiones, especialmente en la fiebre chikungunya; se acompaña de cefalea (dolor de cabeza) frontal o retro orbitaria. Durante las primeras 24-48 horas de fiebre aparece un exantema generalizado, que desaparece con la presión. Los enfermos infectados por O'nyongnyong o chikungunya, tienen además, una intensa afectación de las articulaciones.

Entre los días 2 a 6 de fase febril pueden producirse náuseas y vómitos, linfadenopatías generalizadas, hiperestesia (aumento de la sensibilidad) cutánea, alteraciones del gusto y anorexia (disminución del apetito).

Uno o dos días después aparece un exantema máculo papuloso (manchas y elevaciones pequeñas de la piel), que se extiende a las palmas de las manos y las plantas de los pies, que desaparece en 1-5 días; pudiendo existir descamación posterior de estas zonas.

En cualquier momento de la evolución pueden aparecer epistaxis (hemorragias nasales), petequias (manchas pequeñas en la piel, formadas por la salida de sangre) y lesiones purpúricas (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso), aunque son poco frecuentes.

Ocasionalmente puede aparecer, en los niños, después de la etapa febril, astenia (debilitación del estado general) prolongada, depresión mental, bradicardia (latido cardíaco inusualmente lento) y extrasístoles (contracción suplementaria del corazón, nacida antes de tiempo que altera la sucesión regular de los latidos normales) ventriculares.

Los días 3-4 de la enfermedad puede aparecer pancitopenia (disminución de las tres series celulares sanguíneas a la vez, hematíes o glóbulos rojos, leucocitos o glóbulos blancos y plaquetas); pudiendo reaparecer o persistir neutropenia (niveles anormalmente bajos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre) en la última etapa de la enfermedad e incluso continuar durante la convalecencia.

Pueden aparecer acidosis (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) moderada, hemoconcentración (concentración de la sangre caracterizada por el aumento de las proteínas, de su viscosidad y del número de glóbulos rojos, generalmente debida a deshidratación extracelular), valores aumentados de transaminasas (enzimas de los músculos esqueléticos, cerebro, hígado, corazón y riñón) e hipoproteinemia (disminución de la tasa de proteínas de la sangre), en los casos más severos.

En el electrocardiograma pueden aparecer: bradicardia sinusal, focos ventriculares ectópicos, ondas T aplanadas y prolongación del intervalo PR.

Existen, cuatro enfermedades causadas por arbovirus que tienen clínica similar al dengue, pero carecen del exantema: fiebre por garrapatas del Colorado, fiebre papataci, fiebre del valle del Rift y fiebre del río Ross. Debe utilizarse la expresión "enfermedad tipo dengue" hasta que se establezca un diagnóstico específico, puesto que los hallazgos clínicos son similares, aunque los agentes causales son diferentes. El diagnóstico etiológico (etiología es el estudio de las causas de las enfermedades) se realiza mediante serología o por aislamiento del virus en los leucocitos sanguíneos.

La sangre para los estudios comparativos virales o de anticuerpos debe obtenerse durante el período febril, preferiblemente temprano y durante la fase de convalecencia, 14-21 días después del comienzo.

Existen técnicas que permiten la identificación de los anticuerpos de fase aguda de los enfermos con infecciones dengue primarias o secundarias en muestras de suero único. Normalmente tales muestras no deben ser recogidas antes de 5 días ni después de 6 semanas del comienzo.

Puede que no sea posible distinguir el virus infeccioso sólo por métodos serológicos, particularmente cuando ha habido infección previa por otro miembro del mismo grupo de arbovirus. También puede detectarse el ARN viral en la sangre o en los tejidos mediante la reacción de la polimerasa en cadena.

La profilaxis (prevención) se basa en evitar la picadura del mosquito empleando repelentes e insecticidas, cubriéndose el cuerpo con ropa, protegiendo las casas con mallas metálicas y destruyendo las zonas de reproducción del mosquito *Aedes Aegypti*.

Cuando debe almacenarse agua, se aconseja usar tapas que ajusten herméticamente o una fina capa de aceite, pues evitan la puesta o la incubación de los huevos. También pueden agregarse al agua potable agentes larvicidas, sin riesgo para la salud.

En Tailandia se están desarrollando vacunas de virus atenuados del dengue tipo 1, 2, 3 y 4 y existe una vacuna de virus muertos para la chikuriguña que es eficaz, pero que no suele estar disponible.

Las infecciones primarias por el virus que produce el dengue o las enfermedades tipo dengue suelen ser de curación espontánea y benignas.

La hiperpirexia (elevación de la temperatura corporal por encima de lo normal) y las convulsiones febriles son junto a las pérdidas de líquidos y electrolitos, las complicaciones más frecuentes en lactantes y niños pequeños. El pronóstico puede agravarse por anticuerpos adquiridos de forma pasiva o por la infección previa por un virus muy relacionado.

El tratamiento es sintomático y de sostén. Reposo en cama durante el período febril, paños fríos y antipiréticos para mantener la temperatura por debajo de 40 °C, debe evitarse el uso de aspirina por sus efectos sobre la coagulación. Se aconseja sedación ligera o analgésicos para aliviar el dolor, así como reposición de líquidos y electrolitos para compensar las pérdidas debidas a sudor vómitos, diarrea y ayuno.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/slideset/spanish/set1/>

Información médica (idioma español):

[http://www.who.int/ctd/docs/deng\\_spa.pdf](http://www.who.int/ctd/docs/deng_spa.pdf)

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Fiebre del Colorado**

Código CIE-9-MC: 066.1

#### **Sinónimos:**

Fiebre de las Montañas Rocosas

Fiebre de las Garrapatas de las Montañas Rocosas

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La fiebre del Colorado es una enfermedad viral, rara, aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave), transmitida por garrapatas.

En los EE.UU., la enfermedad está limitada a la región occidental siendo más frecuente de marzo a septiembre, especialmente en mayo y junio, durante la estación de las garrapatas. Se trasmite por la picadura de la garrapata Dermacentor Andersoni, que habita comúnmente en las Montañas Rocosas.

La incidencia en los EE.UU. se estima en 4 por 100.000 habitantes, aunque es mucho más alta en el Estado de Colorado, donde hasta el 15% de los campistas habituales presentan anticuerpos. Es mucho más baja en el resto de los países.

Los síntomas comienzan alrededor de 3 a 6 días después de la picadura de la garrapata.

Clínicamente se caracteriza por fiebre repentina, cefaleas (dolores de cabeza), sudoración excesiva, mialgias (dolores musculares), malestar general, rigidez articular, fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos), náuseas y vómitos, debilidad generalizada y en algunos casos se acompaña de un cuadro eruptivo leve; de unos 3 días de duración, tras los que el paciente queda asintomático. Después de 1 a 3 días la fiebre vuelve a subir de nuevo, durando alrededor de una semana tras la que el cuadro clínico se resuelve espontáneamente.

Se consideran factores de riesgo la actividad al aire libre y la picaduras de garrapata recientes.

El diagnóstico de sospecha es clínico, ante un cuadro febril agudo, con antecedentes de actividad al aire libre recientes y picaduras de garrapata. El diagnóstico etiológico (etiología es el estudio de las causas de las enfermedades), de confirmación se realiza varias semanas después, mediante serología: estudios de fijación del complemento positivos, o inmunofluorescencia positiva específicos para la fiebre del Colorado.

El diagnóstico diferencial se hace con otras enfermedades causadas por arbovirus que tienen clínica similar a la fiebre del Colorado como fiebre dengue, fiebre papataci, fiebre del valle del Rift y fiebre del río Ross.

El primer paso del tratamiento consiste en extraer totalmente la garrapata de la piel con unas pinzas; el tratamiento médico es sintomático y de sostén. Reposo en cama durante el período febril, paños fríos y antipiréticos para disminuir la temperatura, analgésicos para aliviar el dolor, así como reposición de líquidos y electrolitos para compensar las pérdidas debidas a sudor vómitos, diarrea y ayuno. Es importante tener en cuenta que en los niños, debido a la relación entre el síndrome de Reye y algunas enfermedades virales no está indicado el uso de aspirina.

Por lo general la enfermedad es autolimitante y no reviste gravedad, aunque extraordinariamente existe el riesgo de que aparezcan complicaciones tales como meningitis aséptica, encefalitis y fiebre hemorrágica, que ensombrecen el pronóstico.

La profilaxis (prevención) se basa en evitar la picadura de la garrapata; para ello se deben ajustar las perneras de los pantalones dentro de las medias para proteger las piernas y usar camisas de manga larga. Las garrapatas son más visibles sobre blanco o colores claros que sobre colores oscuros, lo que facilita el poder sacudirlas de la ropa, debe examinarse a las mascotas acompañantes. El uso de repelentes e insecticidas de insectos puede ser de utilidad. Si se encuentran garrapatas, deben quitarse de inmediato con pinzas. El repelente de insectos puede ser de utilidad.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000675.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Fiebre Q**

---

Código CIE-9-MC: 083.0

### **Sinónimos:**

Neumonía de la Fiebre Q

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La fiebre Q es una enfermedad infecciosa aguda rara, causada por *Coxiella Burnetii*, una bacteria del género *Rickettsia*, que produce neumonía (infección pulmonar) y hepatitis (enfermedad inflamatoria del hígado) en la fase inicial y endocarditis (inflamación de la membrana que tapiza el interior de las cavidades cardíacas, llamada endocardio) si la enfermedad se cronifica.

La *Coxiella Burnetii* es un microorganismo intracelular estricto que habitualmente se desarrolla en los lisosomas (estructura celular que funciona como unidad digestiva elemental) de las células del huésped. Se diferencia de otras rickettsias por su filtrabilidad, gran estabilidad y resistencia a agentes físicos y químicos y transmitirse sin necesidad de vectores. Pudiendo alcanzar altas concentraciones en algunos tejidos animales.

La fiebre Q fue descrita por primera vez, en 1937, por Edward Derrick, poco después, MacFarlane Burnet y Mavis Freeman aislaron una rickettsia a la que llamaron *Rickettsia Burnetii*. En 1938 Rolla Dyer la denominó *Coxiella Burnetii*, nombre con el que se la conoce en la actualidad.

La fiebre Q es una zoonosis (enfermedad que afecta particularmente a los animales y que puede ser transmisible al hombre) de distribución mundial. El reservorio natural de la enfermedad incluye el ganado bovino, ovino y caprino; aves; otros mamíferos tanto domésticos como salvajes: gatos, perros, conejos, cerdos, caballos, camellos, búfalos de agua, ratas, ratones; y más de 40 especies de artrópodos.

Los animales infectados, por lo general, están asintomáticos y la infección crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo), en el animal, produce abortos y bajo peso al nacimiento de las crías; los animales infectados pueden diseminar cantidades masivas de microorganismos ya que la leche de las ovejas, puede contener hasta 100.000 microorganismos por gramo y al parir su placenta contiene hasta 1.000.000.000 de bacterias por gramo de tejido.

El hombre se contagia por lo general por diseminación aérea de las rickettsias tras la inhalación de aerosoles, en establecimientos donde se manejan animales, a través del polvo contaminado por tejidos placentarios, líquidos del parto y excretas de animales infectados, así como las salas de autopsia. Otras formas de contagio son por contacto directo con animales infectados, o a través de sus productos contaminados: lana, paja, fertilizantes y ropa sucia, leche cruda de vacas infectadas; transfusión de sangre o médula.

Se han observado casos en los que no se ha podido demostrar el contacto directo con animales; se sabe que las partículas aéreas que contienen los microorganismos pueden ser transportadas por el viento a gran distancia, incluso a más de 800 m. y que pueden permanecer en condiciones adversas en la atmósfera durante largo tiempo, lo que explicaría la "falta de antecedentes de contacto con animales". Existe un riesgo profesional, para pastores, trabajadores agrícolas, veterinarios y personal de mataderos, frigoríficos y laboratorios.

No parece existir diseminación de persona a persona, pero si está demostrada la infección fetal durante el embarazo.

La fiebre Q rara vez afecta a menores de 10 años y es más severa en mayores de 40 años.

Se distinguen dos formas clínicas, una forma aguda y una crónica:

a.- *forma aguda*: El periodo de incubación máximo es de 3-4 semanas, dura por lo general entre 3 y 6 días, en los primeros de ellos no suele haber afectación respiratoria, la principal característica de la fiebre Q aguda es su gran variabilidad clínica, en general se presenta como un cuadro febril de origen desconocido en forma de casos esporádicos o en brotes, pudiendo ser asintomático en ocasiones. Suele tener un comienzo repentino con síntomas inespecíficos similares a una gripe que por lo general se resuelve espontáneamente en unas tres semanas, caracterizado por: sensación de escalofrío, dolor retro orbital, cefalea (dolores de cabeza), fiebre alta que es remitente y dura entre 9 y 14 días, frialdades, mialgias (dolores musculares), sensación de malestar general, debilidad, anorexia (disminución del apetito) y sudoración profusa; es característico el hecho de que no curse con exantema (erupción cutánea, de color rojizo) cutáneo como las otras infecciones por Rickettsia, acabada esta primera fase "gripal" se sigue de un cuadro de neumonía, en alrededor de una tercera parte de los pacientes, acompañada de hepatitis, que se puede presentar sola o simultáneamente. Menos frecuentemente puede acompañarse de erupciones cutáneas, meningitis (inflamación de las meninges, membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro), miocarditis (inflamación del músculo cardíaco) y pericarditis (inflamación de la membrana que recubre por fuera el corazón).

b.- *forma crónica*: aparece en pacientes que han estado infectados durante más de seis meses y su característica principal es la afección del sistema cardiovascular, pudiendo producir endocarditis (inflamación de la membrana que tapiza el interior de las cavidades cardíacas, llamada endocardio) crónica que se asienta sobre válvulas anormales o prótesis valvulares, sobre todo en válvulas aórtica y mitral, e insuficiencia (fracaso funcional) cardíaca en la mayoría de los casos, menos frecuentemente aparecen infección de aneurismas (bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena), disfunción hepática, cirrosis (fibrosis, proliferación del tejido conectivo fibroso, hepática) y fibrosis intersticial pulmonar (formación de cicatrices y engrosamiento de los tejidos pulmonares).

El diagnóstico de sospecha de la fiebre Q es clínico; debe sospecharse en fiebres de origen des-

conocido o en endocarditis con hemocultivos (siembra de un medio de cultivo con una pequeña cantidad de sangre) negativos, especialmente en personas que viven en el medio rural o tienen un estrecho contacto con animales.

La ecocardiografía (exploración del corazón mediante ultrasonidos) demuestra vegetaciones valvulares en alrededor del 10% de los casos de fiebre Q crónica, siendo la alteración más frecuentemente encontrada la disfunción valvular.

La radiografía de tórax presenta áreas de consolidación preferentemente en los lóbulos inferiores y excepcionalmente derrame pleural (acumulación de líquido en la cavidad pleural).

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la serología, detectando anticuerpos específicos para *Coxiella Burnetii* en sangre. Es importante realizar investigación de contactos y fuentes de infección: animales, consumo de leche cruda etc.

La profilaxis (prevención) consiste en la pasteurización de la leche, control del polvo en las industrias ganaderas, incineración de placentas, pautas adecuadas de control y desinfección de los productos animales potencialmente infecciosos: secreciones, esputo, heces, orina, sangre y artículos contaminados de animales infectados, con hipoclorito de sodio al 0,05%, peróxido de hidrógeno al 5%, o solución de lisol al 1:100.

Existen vacunas específicas que se usan sólo en trabajadores en situación de riesgo.

El tratamiento de la neumonía por fiebre Q consiste en la administración de doxiciclina o eritromicina. En endocarditis crónica, es útil el uso combinado de tetraciclina y rifampicina durante meses, debiéndose controlar mediante evaluación serológica periódica.

La mortalidad de los casos agudos no tratados es entre el 1-2,5%.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.tuotromedico.com/temas/fiebre\\_q.htm](http://www.tuotromedico.com/temas/fiebre_q.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001337.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Filariasis**

---

Código CIE-9-MC: 125

### **Sinónimos:**

Filariasis de Bancroftian

Filariasis Malayi

Eosinofilia Tropical Malaya

Wuchereriosis

Elefantiasis Filariásica

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La filariasis es una enfermedad tropical, parasitaria, infecciosa causada por la filaria, un gusano nematodos (en forma de hilo), extremadamente rara en los países occidentales.

La filariasis es el tipo más común de elefantiasis (tumefacción enorme generalmente de genitales y piernas) y fue la primera enfermedad en que se probó su transmisión por insectos. Otto Wecherer, en 1866, demostró la presencia de microfilaria o forma larvaria en orina, Timothy Lewis, en 1871, demostró la presencia de microfilaria en sangre periférica, posteriormente Joseph Bancroft, en 1876, descubrió la forma adulta y finalmente Patrick Manson, en 1878, observó el desarrollo de Wechereria bancrofti en mosquitos.

La filiarisis es endémica (endemia, enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) en muchos países tropicales y subtropicales de Asia, África y América Central y del Sur.

Las filarias responsables del cuadro clínico son de diferentes especies: *Wechereria bancrofti*, *Onchocerca volvulus*, *Brugia malayi* y *Brugia timori*.

Afecta con mayor frecuencia a la población adulta, entre 25 a 40 años, siendo especialmente propensos quienes padecen malformaciones linfáticas. Se consideran como factores que aumentan su incidencia: el clima y los desastres naturales como huracanes y terremotos, el incremento de la urbanización y la industrialización descontrolada, con pobres infraestructuras, especialmente de la red de saneamiento.

La larva del parásito es transmitida a los seres humanos por la picadura de un mosquito infectado. Las larvas invaden el sistema linfático donde maduran y se reproducen. Las microfilarias circulan en linfáticos y sangre de donde son tomadas por especies de mosquitos hematófagos.

La patogenia (mecanismos de producción de enfermedad) no está clara. Se cree que los síntomas aparecen como respuesta inflamatoria a la parasitación por los gusanos adultos o las microfilarias. Deben tenerse en cuenta factores secundarios como sobreinfección bacteriana, tipo de HLA (antígenos de compatibilidad de los tejidos), estado nutricional y exposición intraútero a microfilarias.

Clínicamente se caracteriza por una fase inicial con fiebre, linfangitis (inflamación de los vasos linfáticos) y elefantiasis. En la fase inicial, después de la inflamación, la parte infectada se mantiene edematosa (edema es la acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular), en sucesivos ataques la hinchazón va aumentando de tamaño y se mantiene por la hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) del tejido conectivo (tejido de sostén y unión de otros tejidos y partes del cuerpo). A consecuencia del gran edema la piel es muy vulnerable a los traumatismos y las infecciones.

El estadio crónico de filiarisis linfática se desarrolla unos 10 a 15 años después de la infección, pudiendo progresar a fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) de los vasos linfáticos con obstrucción del flujo de la linfa. Aparece linfadenopatía (término general de la enfermedad de los vasos linfáticos) secundaria a la obstrucción linfática crónica, que mantenida por mucho tiempo puede causar elefantiasis en el 10% de los pacientes.

La elefantiasis afecta sobre todo a las extremidades inferiores; mientras que orejas, áreas periorbitarias, mucosa oral y muñones de amputación raramente están afectados; aunque dependiendo de la especie de filaria, se afectan preferentemente unas zonas u otras, así *Wechereria bancrofti* provoca elefantiasis de piernas, brazos, vulva y mamas, mientras que *Brugia timori* afecta menos a genitales.

Las formas más frecuentes son:

a.- *Elefantiasis de las piernas*: el edema comienza en el dorso del pie, se extiende a la rodilla y es raro que alcance la cadera. Presenta una piel muy engrosada, con abundante fibrosis, de superficie rugosa, con crecimiento verrugoso que recuerda la piel de un elefante. Debido a infección y falta de nutrición en el tejido fibrosado es frecuente la ulceración (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos), supuración y gangrena (necrosis o muerte tisular).

b.- *Elefantiasis del escroto*: es una de las manifestaciones más frecuentes, con un agrandamiento considerable del escroto debido a su posición pendiente y a la laxitud del tejido subcutáneo.

c.- *Elefantiasis del pene*: generalmente acompaña a la del escroto, con un pene muy hipertrofiado con abundante tejido fibroso.

d.- *Elefantiasis de brazos, mamas o vulva*: zonas más raramente afectadas con cambios en la piel similares a los las piernas.

El diagnóstico de sospecha es clínico, confirmándose mediante examen directo de extensiones sanguíneas con lupa, o la observación de las microfilarias en extensiones teñidas con Giemsa. Tras aparecer la elefantiasis las microfilarias son difíciles de ver, por lo que puede ser necesario usar técnicas complementarias de fijación del complemento, anticuerpos monoclonales, sondas de DNA o PCR.



La linfografía (radiografía de un territorio linfático que se obtiene inyectando un líquido opaco a los Rayos X) en piernas elefantíacas revelan que inicialmente hay dilatación y tortuosidad de los linfáticos y posteriormente atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de los vasos linfáticos.

La profilaxis (prevención) se basa en evitar la picadura del mosquito empleando repelentes e insecticidas, cubriéndose el cuerpo con ropa, protegiendo las casas con mallas metálicas y destruyendo las zonas de reproducción del mosquito.

El tratamiento farmacológico de la elefantiasis se realiza con ivermectina, que se considera el fármaco de elección, dietilcarbamacina y albendazol, pero todos ellos presentan serios inconvenientes. No consiguen eliminar a los gusanos adultos y si el nivel de microfilarias en sangre es elevado, la destrucción masiva de los parásitos y la liberación de sustancias tóxicas puede dar lugar a reacciones inmunológicas severas por lo que suelen asociarse con antihistamínicos, antipiréticos e incluso corticoides.

El tratamiento farmacológico debe mantenerse durante mucho tiempo si quiere interrumpirse la transmisión. El gusano adulto puede vivir incluso 15 años y se precisan nuevos fármacos eficaces y que eliminen la producción de formas embrionarias de forma total y definitiva. El Albendazol, se está utilizando con éxito para romper la transmisión de la enfermedad en tratamientos masivos en zonas endémicas completas. Este tratamiento debe complementarse con terapia antimicrobiana para tratar las infecciones secundarias.

Se acompaña de reposo en cama, elevación de partes afectadas, medias elásticas y limpieza del área afectada y tratamiento quirúrgico, que consiste en retirar el tejido afectado y reparación plástica. Cuando afecta al escroto se utilizan bandas de suspensión.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.filariasis.org/index.pl>

Información médica (idioma español):

[http://www.who.int/health\\_topics/filariasis/es/](http://www.who.int/health_topics/filariasis/es/)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Insomnio Familiar Fatal

Código CIE-9-MC: 046.1

Vínculos a catálogo McKusick: 600072

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El insomnio familiar fatal, es una enfermedad hereditaria extremadamente rara que pertenece al grupo de enfermedades conocidas como encefalopatías espongiiformes transmisibles y se caracteriza por producir una degeneración del sistema nervioso que se manifiesta por una alteración severa del ritmo circadiano (ritmo sueño-vigilia), acompañado de ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) de severidad progresiva, trastornos vegetativos, fundamentalmente hipertermia y sudoración y endocrinológicos; el insomnio intratable, deteriora progresivamente la salud de aquel que la padece hasta provocarle la muerte.

Las encefalopatías espongiiformes transmisibles son enfermedades que afectan tanto a hombres como a animales. El término espongiiformes se refiere al aspecto característico de los cerebros infectados, que se llenan de orificios o agujeros hasta que se asemejan a esponjas bajo un microscopio. La enfermedad de Creutzfeldt Jakob es la más común de las encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas conocidas, entre las que figuran el Kuru, identificado en personas de una tribu aislada de Papua Nueva Guinea y ya casi ha desaparecido, el Insomnio familiar fatal y la enfermedad de Gerstmann Straussler Scheinker, estas dos últimas son enfermedades hereditarias sumamente raras, que se encuentran sólo en unas cuantas familias de todo el mundo.

Existen encefalopatías espongiiformes transmisibles en tipos específicos de animales, como son la encefalopatía espongiiforme bovina, que se encuentra en las vacas y se llama a menudo enfermedad de las "vacas locas"; el scrapie, que afecta a las ovejas y la encefalopatía del visón. Enfermedades similares se han descrito también en alces, ciervos y animales exóticos de los zoológicos.

Si bien las encefalopatías espongiiformes transmisibles, se consideraban encefalitis de origen viral por virus lentos, en la actualidad la literatura científica mantiene que están ocasionadas no por organismos conocidos tales como los virus y las bacterias, sino por un tipo de proteína llamado prión (sustancias de naturaleza proteica, que difieren de los virus y las bacterias en una serie de características: son difíciles de matar, no parecen contener ninguna información genética en forma de ácidos nucleicos, ADN o ARN y tiene generalmente un largo período de incubación antes de que aparezcan los síntomas). En algunos casos, el período de incubación puede ser de hasta 40 años.

Los priones se encuentran en condiciones normales en las células del organismo en una forma inocua, pero también pueden presentarse en una forma infecciosa y es entonces cuando ocasionan la enfermedad. Ambas formas de proteínas priónicas son muy similares, por lo que los priones normales de una persona cambian espontáneamente a la forma infecciosa de la proteína y, luego, en una reacción en cadena se alteran los priones de otras células.

Una vez que aparecen, las proteínas anormales de los priones se unen y forman fibras o acumulaciones llamadas placas, que son visibles con microscopios potentes y que pueden comenzar a acumularse años antes de que empiecen a aparecer los síntomas de la enfermedad. No está claro que papel desempeñan las proteínas anormales de los priones ni en la aparición de la enfermedad ni en el desarrollo de sus manifestaciones clínicas.

El insomnio familiar fatal fue descrito por primera vez en el año 1986, por Lugaresi en una familia italiana, de la región del Véneto.

Afecta a ambos sexos y suele aparecer en la edad adulta aunque se han descrito casos de aparición infantil y juvenil. Hasta la fecha hay identificadas en nuestro país unas veinte familias afectadas, procediendo muchas de ellas del país vasco.

La manifestación principal es el insomnio progresivo e intratable, el paciente es incapaz de conciliar el sueño, aunque quiere hacerlo, cierra los ojos e intenta adormecerse, las alucinaciones y las crisis respiratorias le devuelven a un estado de vigilia.

Las funciones cognitivas se van alterando irreversiblemente, con trastornos en la atención y la memoria, depresión y alteraciones de la conducta por lo que en épocas pasadas estos pacientes eran considerados dementes.

Se acompaña de un trastorno del sistema nervioso autónomo (parte del sistema nervioso responsable del control de una gran parte de funciones involuntarias y vitales para el organismo, tales como el control del ritmo cardíaco, la presión arterial, la sudoración y el control de los esfínteres) con hipertermia, sudoración, miosis (estrechamiento permanente con inmovilidad más o menos completa de la pupila, a consecuencia de un trastorno de la inervación del iris) y trastornos de los esfínteres. De forma progresiva van apareciendo alteraciones neuromusculares tales como hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), debilidad y atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de las extremidades, hiperreflexia (reacciones reflejas anormalmente elevadas), espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo), alteraciones en los movimientos de grado variable: temblores, disartria (dificultad para articular palabras) y actividad muscular involuntaria, fundamentalmente mioclonías (contracciones musculares bruscas, breves e involuntarias, semejantes a las de un choque eléctrico, que afectan a músculos o grupos de músculos) y atetosis (trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades). También presentan alteraciones visuales que pueden llegar a ceguera completa.

Las alteraciones endocrinológicas se deben a la pérdida del ritmo circadiano en la secreción de ciertas hormonas como melanina, prolactina y hormona del crecimiento, disminución de la secreción de ACTH y aumento de la secreción de cortisol.

El cuadro evoluciona progresivamente de forma devastadora, con deterioro del estado general y ponderal severos. Finalmente suele entrar en coma, falleciendo, a consecuencia de infecciones pulmonares de repetición, por lo general en un período de dos años, desde el comienzo de las primeras

manifestaciones.

Existen algunos casos, por lo general de evolución breve, en los cuales la muerte sobreviene de forma súbita, en la fase de vigilia sin que los pacientes entren en fase comatosa.

En la actualidad, existen pruebas de orientación diagnósticas, que incluyen análisis del líquido cefalorraquídeo (líquido que protege y circula a través de ciertas estructuras cerebrales y de la médula espinal) para descartar causas más comunes de demencia y detectar un marcador de proteína que indica degeneración neuronal; electroencefalograma para registrar el patrón eléctrico peculiar del cerebro y polisomnografía de 24 horas que permite comprobar la reducción o ausencia de patrones de sueño fisiológico. El escáner, la resonancia magnética nuclear y la tomografía por emisión de positrones ponen de relieve patrones característicos de degeneración cerebral talámicos, que pueden ayudar a diagnosticar la enfermedad.

Sin embargo, la única forma de confirmar el diagnóstico de sospecha clínico es mediante biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) o autopsia cerebral. Esta pone de manifiesto una pérdida de la práctica totalidad de las neuronas y gliosis (proliferación de la red neurológica) a nivel de los núcleos talámicos dorsomedial y ventral anterior, de la corteza cerebral y las olivas inferiores; la lesión anatópatológica progresa desde el tálamo hacia la corteza cerebral, a diferencia de lo que sucede en la enfermedad de Creutzfeldt Jacob en la que la progresión de la lesión va de las estructuras corticales al tálamo.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros trastornos neurológicos progresivos tales como el Alzheimer o la enfermedad de Huntington. Sin embargo, la enfermedad ocasiona cambios característicos en el tejido cerebral que pueden verse en la autopsia, especialmente a nivel de los núcleos del tálamo. También tiende a ocasionar un deterioro más rápido de las capacidades de una persona que la enfermedad de Alzheimer o la mayoría de los demás tipos de demencia.

Estudios recientes han permitido identificar proteína priónica en tejido cerebral procedente de pacientes ya fallecidos, que habían sido diagnosticados de demencia talámica, por lo que la tendencia actual es a considerar ambas enfermedades, la demencia talámica y el insomnio familiar fatal como una misma entidad.

No existe actualmente un tratamiento que pueda curar o controlar la enfermedad, aunque de modo sintomático se han empleado diversos fármacos útiles en el control de procesos psiquiátricos.

Hasta el momento no se tiene evidencia de transmisión de la enfermedad a partir del contacto con tejidos de animales o personas infectadas.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, habiéndose identificado la mutación de la proteína priónica responsable en el brazo corto del cromosoma 20 (20pter-p12).

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Lepra**

---

Código CIE-9-MC: 030

### **Sinónimos:**

Hansen, Enfermedad de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) y discapacitante de los seres humanos. Es extremadamente rara en occidente, ya que hoy en día se dispone de tratamiento curativo. Está causada por el *Mycobacterium Leprae*, que afecta principalmente a diferentes regiones del organismo, siendo las partes más afectadas: orejas, mucosa nasal y ner-

vios periféricos, piel, polo anterior del globo ocular, tracto respiratorio superior, párpados, manos, pies, testículos y riñones.

La lepra es una enfermedad conocida por la humanidad desde hace miles de años. Aparece descrita en el Papiro de Brugsch de 2400 a.C. y en códices egipcios de 1500 a.C.; también en la Biblia, en el Pentateuco y Levítico, se utiliza el concepto de leproso.

Su expansión mundial se debe al comercio, las conquistas y las colonizaciones. Las caravanas de Oriente traían la lepra, junto a sus productos comerciales; las legiones romanas que estuvieron en las campañas de Oriente, importaron la enfermedad. Los griegos que estuvieron en Egipto adquirieron allí la enfermedad y la llevaron a su país. Los cruzados, a su regreso, vinieron contagiados de Oriente, dispersando esta enfermedad, por toda Europa. Los judíos durante la diáspora que tuvo lugar tras la caída de Jerusalén y los gitanos en sucesivas migraciones, se instalaron en diversos puntos de Europa llevando consigo la lepra que traían de sus países de origen. Los vikingos llevaron la enfermedad desde Inglaterra hasta el Norte de Europa. Los esclavos negros de Africa la llevaron a América. A Oceanía la llevaron los hindúes, mientras que los chinos la llevaron al resto de las islas de Polinesia.

Durante siglos fue considerada una enfermedad misteriosa asociada a un cierto tipo de maldición y aislaron y redujeron al ostracismo a las personas enfermas. Para evitar el contagio, a los enfermos de lepra se les excluía de la vida común, reclusándolos en determinados lugares, llamados lazaretos, de los que no podían salir. Uno de los últimos ejemplos es la isla de Culión en Filipinas, que en 1906 fue convertida por los americanos, en reserva exclusiva de enfermos de lepra.

El bacilo causante de la lepra, fue identificado en 1873 por Gerhard Armauer Hansen, pero tuvo que transcurrir casi un siglo para conseguir reproducir la enfermedad en animales; En 1960, Shepard consigue inocularlo en la almohadilla plantar del ratón blanco y en 1971 Kircheimer y Storrs logran cultivarlo sólo en una especie de armadillo, el armadillo de nueve bandas.

Se estima una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) mundial de 10 millones de personas y más de 4 millones padecen secuelas de la enfermedad; más del 80% de los leprosos están en la India, Brasil, Nepal, Bangladesh y Africa, otros lugares endémicos (endemia es la enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) son las islas del Pacífico, América Central y algunos países de América del Sur. España está en situación de pre-erradicación con una prevalencia de alrededor de 0,1 por 10.000 habitantes.

En la actualidad, hay tratamiento eficaz y la enfermedad puede ser curada.

No existe ninguna justificación para aislar a las personas con lepra; es una enfermedad de muy difícil transmisión de persona a persona, que necesita de una larga y continua intimidad para transmitirse.

La manera en que se transmite la lepra no se conoce completamente, sólo entre el 10 al 20% de los expuestos al bacilo muestran signos de lepra, ya que existe un factor de resistencia natural a la lepra que está presente en el 95% de la población.

El bacilo se elimina a través de la piel, mucosas y lágrimas de los enfermos, alcanza la mucosa nasal del receptor, probablemente por vía aérea y se disemina por vía linfática y hematógena. Los síntomas pueden aparecer después de varios años de la infección, ya que el proceso de incubación de la enfermedad es largo de 2 a 7 años.

Las bacterias no crecen en medios normales de laboratorio. Bajo condiciones del laboratorio, las bacterias crecerán en ciertas clases de ratones y de ratas y en armadillos. Algunos armadillos salvajes también llevan las bacterias, pero no lo transmiten al hombre.

Hay varias formas clínicas:

*Lepra inicial* caracterizada por placas hipo o hiperpigmentadas, con áreas anestésicas (anestesia es la privación de la sensibilidad, principalmente táctil). *Lepra tuberculoide* que se manifiesta por una mácula hipopigmentada bien delimitada con hipoestesia (disminución de la sensibilidad), que crece y se va diseminando, se asocia a afección neural que provoca dolor intenso atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) muscular y contracturas de manos y pies, posteriormente puede haber pérdidas de las falanges.

*Lepra lepromatosa* que se manifiesta por lesiones cutáneas que son máculas (manchas pequeñas

de la piel), nódulos y placas de bordes mal definidos, que van diseminándose y con el tiempo la piel de la cara y la frente se engruesa y arruga lo que se conoce como facies leonina, es frecuente la obstrucción nasal, la perforación del tabique nasal, la invasión del ojo, adenopatías (inflamaciones de los ganglios) e infiltración de testículos que causa esterilidad. Tiene menor afectación nerviosa que otras formas clínicas de la enfermedad.

*Formas limítrofes* que tienen características intermedias de algunas de las anteriores.

Las complicaciones más frecuentes son los traumatismos e infecciones crónicas que causan pérdidas de los dedos y de las partes distales (distal, más alejado de un centro tronco o línea media) de las extremidades y la ceguera.

El tratamiento curativo de elección es la terapia multimedicamentosa recomendada por la OMS desde 1981; para la lepra lepromatosa consiste en el uso de dapsona más clofazimina y rifampicina durante 2 años o hasta que los resultados en las biopsias no muestren presencia del *M. Leprae*, para la forma tuberculoide la OMS recomienda dapsona y rifampicina durante 6 meses.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Talidomida

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

[http://www.anesvad.org/nuestros\\_retos/lepra/l\\_situacion.htm](http://www.anesvad.org/nuestros_retos/lepra/l_situacion.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.insp.mx/salud/40/401-10.html>

### **Asociaciones:**

Asociación Amigos de los Leprosos. (RAOUL FOLLEREAU)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Malaria**

---

Código CIE-9-MC: 084

Vínculos a catálogo McKusick: 248310

### **Sinónimos:**

Malaria Intermitente

Ague

Paludismo

Fiebre de la Jungla

Malaria Crónica

Malaria Autóctona

Malaria Aguda

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La malaria o paludismo es una enfermedad parasitaria comunicable que se propaga por la mordedura del mosquito *Anopheles*.

Aunque la enfermedad está bajo control en algunas partes del mundo, el número anual de casos registrados en los países desarrollados ha aumentado en los últimos años.

La malaria es una infección extendida especialmente en las zonas tropicales en donde ciertos tipos de mosquitos se están haciendo resistentes a los pesticidas. En la infancia la morbilidad (suma de las enfermedades que afectan a un individuo o un grupo durante un tiempo determinado) y la mortalidad (número de defunciones en una población durante un tiempo determinados) son considerables, la

inmunidad se consigue difícilmente y la enfermedad, en los adultos de las zonas endémicas (endemia, enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada), pueden ser prácticamente asintomáticas. En las zonas no palúdicas la transmisión persona a persona es muy difícil.

Los síntomas mayores pueden variar dependiendo de la especie y la etapa del desarrollo del parásito que causa la infección. Son frecuentes la aparición de fiebre y escalofríos, precedidos de manifestaciones inespecíficas parecidas a las producidas en una viriasis leve: malestar general, cefalea (dolor de cabeza), astenia (debilitación del estado general) y mialgias (dolores musculares). No siempre sigue el mismo patrón, tienden a recurrir y en cada recurrencia las manifestaciones clínicas suelen ser más benignas. Son frecuentes las náuseas, vómitos, hipotensión ortostática (disminución notable de la presión arterial en la posición vertical, que puede acompañarse de vértigo y lipotimia, malestar pasajero caracterizado por la impresión angustiosa de desvanecimiento inminente, con palidez, sudores, silbidos de oído y enturbiamiento de la visión; raramente conduce al desvanecimiento total), anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) ligera y esplenomegalia (bazo anormalmente grande). Los accesos palúdicos clásicos con fiebre escalofríos y tiritonas a intervalos regulares son raros.

El diagnóstico se efectúa por la identificación del parásito en el frotis sanguíneo. En el paludismo grave la anemia hemolítica (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por destrucción prematura de los hematíes) aparece rápidamente y se requieren transfusiones.

La protección individual contra el paludismo consiste en medidas sencillas, tendentes a reducir la picadura de los mosquitos: evitar la exposición a los mismos especialmente en las horas en que suelen picar para alimentarse, el amanecer o el anochecer, usar repelentes de mosquitos, vestir ropas adecuadas y proteger las camas con mosquiteros. Los viajeros deben empezar a tomar los fármacos antipalúdicos, tipo cloroquina, como medida de prevención, desde un mínimo de una semana antes del viaje hasta seis semanas después de abandonar la zona endémica.

**Medicamento Huérfano Relacionado:**

Artesunato (Arsumax/Plasmotrim)  
Mefloquina (Lariam)

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):  
<http://www.rph.wa.gov.au/labs/haem/malaria/spain/>  
Información médica (idioma español):  
<http://www.paho.org/spanish/hcp/hct/mal/malaria.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Panencefalitis Esclerosante Subaguda**

Código CIE-9-MC: 046.2

**Sinónimos:**

Leuco Encefalitis Esclerosante Subaguda  
Leuco Encefalitis Esclerosante Subaguda de Von Bogaert

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La panencefalitis esclerosante subaguda, aparece como una complicación neurológica muy rara del sarampión. Es una enfermedad progresiva y generalmente mortal, que pertenece al grupo de las infecciones virales lentas. Clínicamente produce deterioro mental, movimientos musculares involunta-

rios y convulsiones.

El sarampión es una enfermedad altamente contagiosa, que afecta generalmente a los niños, caracterizada por tos, coriza (catarro agudo nasal y ocular, generalmente producido por virus o alergias), fiebre, erupción máculo papulosa (manchas y elevaciones pequeñas de la piel) y manchas de Koplik (aparición en la mucosa de las mejillas, de pequeñas manchas rojas, centradas por un punto blanquecino), que habitualmente cura sin dejar secuelas, aunque excepcionalmente pueden ocurrir graves complicaciones respiratorias o del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Se han descrito tres tipos de complicaciones neurológicas:

a.- panencefalitis esclerosante subaguda.

b.- encefalitis subaguda por sarampión: ocurre sobre todo en pacientes inmunodeprimidos con un periodo de latencia de uno a diez meses entre las manifestaciones del sarampión y la aparición de la encefalitis (inflamación del sistema nervioso central).

c.- encefalomiелitis postinfecciosa o autoinmune: caracterizada por una recurrencia súbita de la fiebre con alteración de la conciencia, crisis convulsivas y signos neurológicos multifocales durante la convalecencia del sarampión.

La panencefalitis esclerosante subaguda, aparece meses o años, generalmente cuatro a ocho años después de haber padecido sarampión, aunque hay casos, excepcionales, descritos hasta 52 años después.

De comienzo en la infancia o adolescencia, generalmente entre los 5 y 12 años, rara vez se presenta en adultos jóvenes y excepcionalmente en lactantes; es de dos a cuatro veces más frecuente en hombres que en mujeres; no presenta preferencias geográficas ni étnicas, siendo su frecuencia mayor en países en vías de desarrollo donde las condiciones de la vivienda y de higiene son deficientes y en los cuales la vacunación antisarampionosa se inició hace poco y a veces es limitada o inexistente.

No se conoce el mecanismo por el cual el virus del sarampión permanece acantonado en el tejido nervioso durante años e incluso décadas, sin causar daños ni cuáles son los factores que desencadenan las lesiones; se sugiere que para que se produzca una infección persistente pueden ser necesarios cambios en la maduración de las células del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), un desarrollo insuficiente del sistema inmunitario del huésped, o una inmunización parcial suministrada por la madre al individuo que sufre la enfermedad.

Clínicamente la enfermedad cursa en cuatro etapas:

1.- primera fase: de inicio insidioso, se caracteriza por el deterioro progresivo de la función intelectual, que se manifiesta por dificultades escolares, pérdida de la memoria y a veces disartria (dificultad para articular palabras), afasia (trastorno, defecto o pérdida de la facultad de expresión hablada, escrita o mímica) y agnosia (pérdida de la facultad de reconocer a las personas o a los objetos). Simultáneamente presentan alteraciones psicológicas tales como cambios en la personalidad y el comportamiento: apatía o irritabilidad, retraimiento o excitación, sialorrea (emisión continua de saliva), risa o temores inmotivados, acompañados de disfunción motora.

2.- segunda fase: caracterizada por fenómenos convulsivos que en algunos pacientes pueden manifestarse incluso como crisis de tipo gran mal (variedad de epilepsia caracterizada por crisis que atacan de golpe a todo el cuerpo, con pérdida de conocimiento, caída y trastornos motores, generalmente contracturas y sacudidas rítmicas) y fenómenos motores: descargas mioclónicas (espasmo muscular rítmico e involuntario) del tronco, focales y muy intensas, que se repiten a intervalos de 10-60 segundos y ocasionan caídas bruscas, por lo cual a menudo se confunde con trastornos de tipo cerebeloso; estas mioclonías son desencadenadas por ruidos súbitos, estímulos táctiles o luminosos y desaparecen durante el sueño. La frecuencia de estas descargas y su intensidad van aumentando con el tiempo y hacen imposible no sólo la marcha, sino también el mantenerse de pie o sentado, por lo cual el paciente permanece tumbado.

Se acompaña de movimientos coréicos (involuntarios e irregulares), paresia (parálisis ligera o

incompleta) espástica (contracción involuntaria y persistente de un músculo o grupo muscular) progresiva, ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) y rigidez de toda la musculatura voluntaria.

Esta fase puede durar más de seis meses y hacia el final aparece un cuadro extrapiramidal (alteración del tono muscular y de la regulación de los movimientos voluntarios y automáticos) con la casi totalidad de los signos y síntomas del síndrome parkinsoniano: cara inexpresiva, voz monótona, rigidez del tipo "rueda dentada" y temblor fino sobre todo en las manos, tanto en reposo como durante los movimientos voluntarios.

3.- tercera fase: conduce al paciente a un estado de estupor (estado de inconsciencia parcial con ausencia de movimientos y reacción a los estímulos), demencia (disminución irreversible de la facultad mental), mutismo y coma; presenta rigidez de descerebración (estado que se produce cuando se extirpa o deja de funcionar el cerebro), respiración irregular y estertorosa con signos de disfunción autonómica: hipo o hipertensión arterial, crisis de palidez o rubor y elevación de la temperatura.

4.- cuarta fase el paciente entra en un estado vegetativo, sus funciones corticales han desaparecido y está caquético (caquexia es el estado de adelgazamiento extremo), con escaras de decúbito (costra negruzca más o menos gruesa que tiende a eliminarse y que está formada por tejido lesionado, por la presión entre los huesos y la superficie sobre la que reposa el paciente) y generalmente muere por infección intercurrente.

El diagnóstico de sospecha de la panencefalitis esclerosante subaguda es fundamentalmente clínico. Las pruebas complementarias de estudio del líquido cefalorraquídeo (líquido que protege y circula a través de ciertas estructuras cerebrales y de la médula espinal), electroencefalograma, que presenta anomalías con ondas lentas paroxísticas seguidas de disminución de la actividad eléctrica o incluso de silencio y titulación de anticuerpos antisarampión en suero, confirman el diagnóstico.

Los estudios de imagen escáner y resonancia magnética nuclear no están indicados en el inicio de la enfermedad dada su poca utilidad diagnóstica, aunque conforme progresa la enfermedad, el escáner es más predictivo, demostrando el crecimiento de los ventrículos, aumento de los surcos y lesiones multifocales hipodensas.

Histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) los hallazgos son inespecíficos, comienzan en etapas tempranas y son más evidente en áreas occipital, parietal y región postero-temporal, se caracterizan por cambios vasculares inflamatorios subagudos, desmielinización (destrucción de la mielina, vaina de sustancia blanca que recubre los nervios) subaguda, gliosis (proliferación de la red neurológica) extensa e inclusiones neuronales y gliales, con inclusiones intranucleares eosinofílicas en las neuronas.

No existe tratamiento curativo específico para la enfermedad. Se han probado sin éxito diferentes tratamientos incluso la timentomía (extirpación total o parcial del tino).

La terapia es paliativa y se orienta hacia el control de los síntomas, con el uso de anticonvulsivantes para reducir las convulsiones, suplementos nutricionales, terapias de control conductual y mental en las primeras etapas de la enfermedad, así como fisioterapia y antibióticos en caso necesario.

El pronóstico de la enfermedad es malo, en la mayoría de los casos suele ser mortal en un plazo de 18 a 36 meses, aunque se han publicado casos raros de hasta 8 años de evolución; excepcionalmente puede presentarse una recuperación en la segunda o tercera etapa, pero estos pacientes aunque sobreviven presentan retraso mental significativo.

La profilaxis (prevención) se basa en el uso de la vacuna antisarampión. Aunque hay descritos casos excepcionales, de panencefalitis esclerosante subaguda de evolución fulminante en personas que han sido vacunadas, la vacunación obligatoria de la población infantil ha permitido, en los países occidentales, que la aparición de la panencefalitis esclerosante subaguda sea un hecho excepcional.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001419.htm>



Información médica (idioma español):

<http://www.neurologia.com.mx/PDFs/REVISTA3-5/pan.pdf>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Peste Bubónica**

---

Código CIE-9-MC: 020.0

### **Sinónimos:**

Muerte Negra  
Peste Negra  
Yersinia Pestis, Enfermedad por  
Peste Glandular  
Peste Hemorrágica  
Peste Fulminante  
Peste Mayor  
Peste

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La peste bubónica es una enfermedad infecciosa aguda extremadamente rara causada por la bacteria *Yersinia Pestis*. El nombre de la enfermedad procede de la palabra latina *bubon*, que significa ingle.

Está causada por un cocobacilo gram negativo perteneciente a la familia de las Enterobacterias. El microorganismo puede mantenerse viable durante semanas en aguas, harinas y granos húmedo y es destruido por la luz solar en pocas horas; se diferencia de la *Yersinia enterocolítica* porque la *Yersinia pestis* es inmóvil a temperatura ambiente.

Se trata de una zoonosis (enfermedad que afecta particularmente a los animales y que puede ser transmisible al hombre) de la que aún se producen brotes en regiones donde las condiciones de la vivienda y de higiene son deficientes. La OMS informa de la existencia de 1.000 a 3.000 casos de peste al año en el mundo. En la actualidad existen focos permanentes en zonas montañosas y desérticas de Brasil y EE.UU. La peste sigue activa también en algunas zonas de África, Asia, Sudamérica, En las zonas endémicas de peste la mayoría de los casos afectan a la población indígena. La peste afecta por igual a hombres y mujeres.

El reservorio natural de la enfermedad incluye roedores salvajes, conejos y liebres, carnívoros salvajes y gatos domésticos.

La peste es una enfermedad conocida por la humanidad desde la antigüedad. La primera pandemia (propagación de una enfermedad infecciosa a casi todos los habitantes de una región, a veces se usa como propagación a toda la humanidad) conocida se inició en el antiguo Egipto y se estima que produjo una mortalidad del 50 al 60% de la población de Africa del Norte, Europa, Asia Central y del Sur. La segunda pandemia tuvo lugar en 1346, fue conocida como "Muerte Negra" o "Gran Pestilencia" y se estima que fue responsable de la muerte de una cuarta parte de la población europea y tuvo grandes repercusiones políticas, culturales y religiosas. En 1855 tuvo lugar la tercera pandemia que se inició en China y posteriormente fue diseminada por ratas que iban en los barcos hacia California y puertos de Sudamérica, Africa y Asia.

Durante la primera mitad del siglo XX la India sufrió una gran epidemia (desarrollo de una enfermedad o de un fenómeno patológico que afecta simultáneamente a numerosas personas en un territorio mas o menos extenso y sometido a influencias idénticas e inhabituales) que causó la muerte a más de diez millones de personas. En las décadas de 1960 y 1970 la peste se localizó principalmente en Vietnam. En EE.UU. la última epidemia humana ocurrió en Los Angeles en 1924-1925.

Además *Yersinia pestis* se puede considerar una de las primeras armas bacteriológicas usadas por la humanidad, en el año 1346, tras sitiar la ciudad de Kaffa durante tres años, los tártaros lanzaron a la ciudad sus víctimas de peste, provocando una epidemia en semanas. La peste urbana transmitida por ratas pudo ser controlada en la mayoría de las ciudades afectadas, pero la infección se transmitió a roedores silvestres, lo que posibilitó que perdurará en áreas rurales.

La bacteria causante de la peste fue identificada, en 1894, por Alexandre E. Yersin.

Se distinguen las siguientes formas clínicas:

1.- *peste bubónica*, es la forma más frecuente, por lo general, se transmite a los seres humanos a través de la picadura de la pulga oriental de la rata, *Xenopsylla Cheopis*, por ello las personas y los animales que viven o visitan lugares donde recientemente han muerto roedores corren el riesgo de contraer la enfermedad por las picaduras de las pulgas.

La pulga introduce miles de bacilos en la piel, que emigran a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales, donde se multiplican causando la destrucción y necrosis (muerte de un tejido) de la estructura ganglionar.

La peste bubónica no se transmite de persona a persona salvo que exista contacto físico con los bubones supurantes. Las personas pueden infectarse también al tener contacto con animales infectados, roedores, conejos, carnívoros salvajes, perros y gatos, cuando las bacterias infectadas penetran en su organismo a través de la piel.

Tras un periodo de incubación de entre dos a ocho días, aparece bruscamente un cuadro de fiebre, cefalea (dolores de cabeza), escalofríos y astenia (debilitación del estado general). Después de algunas horas o días los pacientes notan la presencia del bubón, que es una adenopatía dolorosa al tacto, de 1 a 10 cm. de diámetro, que se localiza generalmente en las regiones inguinal, axilar o en el cuello y que en ocasiones pueden supurar.

La palpación de la adenopatía (inflamaciones de los ganglios) produce un dolor muy intenso y por debajo de la piel se palpa una masa firme y no fluctuante. Con frecuencia se acompaña de hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes) dolorosa.

Debe sospecharse la existencia de peste bubónica cuando una persona tiene síntomas tales como adenopatía, fiebre, escalofríos, cefalea y agotamiento extremo con antecedentes de posible contacto con roedores, conejos o pulgas afectadas.

Sin tratamiento específico tiene una mortalidad del 50 al 60% en el transcurso de dos a cuatro días, por la aparición de diferentes complicaciones: lesiones purulentas, necróticas y hemorrágicas en diversos órganos y shock (caída grave de la presión arterial, que hace peligrar la vida) con una marcada hipotensión arterial, otras complicaciones de la peste bubónica son peste septicémica, coagulación intravascular diseminada y meningitis (inflamación de las meninges, membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro) que es una complicación rara; la faringitis (inflamación de la faringe) de la peste que se presenta tras inhalación o ingestión de los bacilos y se suele acompañar de adenopatía cervical. También existe una forma más leve de peste bubónica que se presenta como un cuadro predominantemente gastrointestinal.

2.- *peste neumónica*, es la forma más grave y menos frecuente de peste, se produce por la inhalación de bacilos de *Yersinia Pestis*. Se denomina peste neumónica primaria cuando los bacilos son inhalados directamente y peste neumónica secundaria cuando la infección pulmonar ocurre por diseminación hematógena en pacientes con peste septicémica. Se puede contagiar de persona a persona mediante la inhalación de las gotitas expulsadas al toser.

En la actualidad, la neumonía por inhalación primaria es rara pero puede desarrollarse después de la exposición a un paciente con peste que padezca tos.

Clínicamente se caracteriza por tener un curso muy rápido, con fiebre, linfadenopatías y un cuadro de bronconeumonía (infección bronquial y pulmonar) caracterizado por tos, dolor torácico y a menudo hemoptisis (expectoración de sangre). Al principio el esputo suele ser mucoso pero en el transcurso de los días se vuelve purulento. La forma primaria puede ir acompañada de síntomas gastrointestinales. Los estudios radiográficos demuestran focos de bronconeumonía.

Sin el tratamiento adecuado los pacientes pueden morir en un plazo de 48 a 72 horas.

3.- *peste septicémica*, cursa con afectación general sin presencia de bubones. Se denomina peste septicémica primaria cuando no aparece bubón y las bacterias se diseminan a través de la sangre a diversas partes del cuerpo. La peste septicémica secundaria generalmente se presenta como una complicación de la peste bubónica.

La peste septicémica suele tener un periodo de incubación de dos a siete días.

Pueden existir necrosis de vasos pequeños y lesiones cutáneas de color púrpura, en etapas tardías de la enfermedad aparecen gangrena de dedos y nariz.

Sin tratamiento el paciente puede evolucionar a shock endotóxico o coagulación intravascular diseminada. La tasa de mortalidad es 3 veces mayor que la asociada a la peste bubónica debido al retraso en el diagnóstico y tratamiento.

El diagnóstico de sospecha, en cualquiera de sus formas es clínico, debiendo descartar peste, en todo paciente febril con antecedentes de exposición a roedores u otros mamíferos en un área endémica.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante el aislamiento de *Yersinia* en sangre, exudado de bubón, líquido cefalorraquídeo o esputo.

Para ello se pueden realizar diferentes pruebas: frotis y cultivos, test de anticuerpos fluorescentes, serología, título de anticuerpos. Debe tenerse en cuenta que debido a la proliferación lenta del microorganismo a temperaturas de incubación normales los sistemas automatizados pueden emitir falsos diagnósticos negativos.

El primer paso del tratamiento consiste en hospitalizar y aislar al paciente que presuntamente haya contraído la peste.

Se emplea tratamiento sintomático y de sostén, fundamentalmente la reposición con líquidos, para estabilizar a los pacientes. El tratamiento antibiótico debe iniciarse lo antes posible, con estreptomina como antibiótico de elección. La gentamicina y tetraciclina son útiles cuando no se dispone de estreptomina; el cloramfenicol debe administrarse en los casos de meningitis y de hipotensión pronunciada.

Los bubones remiten sin necesidad de tratamiento local, pero durante la primera semana de tratamiento pueden volverse fluctuantes y aumentar de tamaño y puede ser necesaria su incisión y drenaje.

En caso de epidemia de peste se deberán administrar antibióticos por vía parenteral y aislar 48 horas, a aquellos que presenten fiebre o tos de corta evolución. Los antibióticos preferidos como profilaxis en caso de epidemia de peste son las tetraciclinas o las sulfamidas.

Se debe evaluar con sumo cuidado a todos aquellos pacientes que hayan estado en estrecho contacto con un paciente infectado de peste, especialmente si se trata de peste neumónica.

La profilaxis (prevención) en áreas endémicas se basa en evitar la picadura adoptando medidas de protección contra roedores y pulgas. El control ambiental disminuye el riesgo de que las personas sean picadas por pulgas de roedores y otros animales infectados. Para prevenir los brotes de peste hay que adoptar medidas sanitarias para disminuir la población de ratas y otros roedores.

La vacuna contra la peste tiene un uso muy limitado. Debe vacunarse el personal de laboratorio que trabaje con la bacteria y aquellas personas que por su trabajo manipulen o tengan un contacto estrecho con animales infectados, así como aquellos que viajen a zonas endémicas.

Todos los casos posibles de peste, sin esperar la confirmación, deben ser comunicados al servicio de Salud Pública y a la OMS.

La peste no tratada se asocia con una tasa de mortalidad superior al 50% y puede evolucionar a una enfermedad mortal por shock séptico. Desde la aparición de la estreptomina, en 1948, se la tasa de mortalidad se ha reducido a menos del 5%. La mayoría de los pacientes mejora rápidamente y la fiebre remite en unos tres días.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.latinsalud.com/Temas/peste\\_bubonica.htm](http://www.latinsalud.com/Temas/peste_bubonica.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000596.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Pfeiffer, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 075

Vínculos a catálogo McKusick: 101600

**Sinónimos:**

Acrocefalosindactilia V, SubTipo I

Pfeiffer Clásico, Síndrome de

Noack Tipo I, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Pfeiffer es una enfermedad genética muy rara, caracterizada por craneosinostosis (cierre prematuro de las suturas), exoftalmos (protrusión anormal del globo del ojo), pulgares anchos, sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), turribraquicefalia (cabeza con vértice puntiagudo), asimetría craneofacial, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) maxilar, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), ptosis palpebral (párpados caídos), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), paladar ojival (paladar en forma de bóveda), malposición dental, hipoplasia de falanges medias, primer metatarsiano ancho y corto.

Se puede acompañar de retraso mental, hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), convulsiones, clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo), duplicación del primer dedo del pie, fusión de vértebras, coxa valga (deformidad de la cadera), estenosis (estrechez patológica de un conducto) pilórica, hernia (protrusión de un órgano a través de un orificio) umbilical, ano anterior, escroto bífido, hipoplasia del nervio óptico, atresia (oclusión de una abertura natural) de coanas (abertura posterior de las fosas nasales), ausencia del canal auditivo externo, dientes supernumerarios e hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) gingival.

La enfermedad se puede heredar como un rasgo genético autosómico dominante.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003308.htm>

Información médica (idioma español):

<http://escuela.med.puc.cl/paginas/Departamentos/CirurgiaPediatica/CirPed35.html>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Pinta

Código CIE-9-MC: 103

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La Pinta es una infección crónica, de contagio no venéreo, causada por el *Treponema Carateum*, una espiroqueta morfológica y serológicamente indistinguible de los otros treponemas que afectan al hombre. Se trata de una enfermedad endémica en Méjico, América Central y del Sur y parte de las

Indias Occidentales.

Se produce por la inoculación directa del microorganismo a través de una abrasión o herida de la piel. Tras un periodo de incubación de días, aparece, lo que se conoce como lesión primaria y que es una pequeña pápula (elevación pequeña de la piel) eritematosa (enrojecimiento con inflamación persistente de la piel), asintomática, similar a un eczema o a una placa de psoriasis, en el lugar de la inoculación.

Son muy frecuentes las adenopatías (inflamaciones de los ganglios) reactivas.

En esta fase primaria, las espiroquetas pueden detectarse en los raspados de la piel o en los ganglios linfáticos afectados, estudiados en campo oscuro. Tras un periodo de crecimiento, la lesión primaria desaparece. Las lesiones secundarias, que aparecen a los 6 u 8 meses consisten en pequeñas máculas (manchas pequeñas de la piel) o pápulas, descamativas y no pruriginosas (que no producen picor), que se distribuyen en cara, cuero cabelludo y zonas expuestas a la luz del organismo. Las placas pueden converger para formar grandes elevaciones que forman placas parecidas a las de las psoriasis.

En fases avanzadas se desarrollan lesiones atróficas (atrofia es la disminución de volumen y peso de un órgano) y despigmentadas en las manos, las muñecas, los tobillos, la piel, la cara y el cuero cabelludo. Es frecuente la hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel) de palmas y plantas.

El tratamiento consiste en una única dosis de 1.200.000 Unidades de Penicilina Benzatina.

La tetraciclina y la eritromicina, pueden usarse satisfactoriamente en caso de alergia a la Penicilina.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.cehs.siu.edu/fix/medmicro/trepo.htm>

Información médica (idioma francés):

<http://anne.decoster.free.fr/spiro/spiroxy.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Post Polio, Síndrome**

---

Código CIE-9-MC: 138

### **Sinónimos:**

Efectos Tardíos de la Polio

Secuelas Post Polio

Atrofia Muscular Post Polio

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome post polio es una enfermedad neurológica rara incluida dentro del grupo de las enfermedades de motoneurona secundarias a una infección, caracterizada por fatiga, debilidad muscular progresiva con pérdida de función y dolor y que aparece exclusivamente en pacientes que fueron infectados por el virus de la polio entre treinta o cuarenta años antes.

La polio afectó a muchas personas en nuestro país hasta 1976, año en el que tras las campañas de vacunación masiva comenzó su erradicación. En la actualidad se calcula que en España existen unas 300.000 personas con secuelas de polio.

La enfermedad fue descrita por primera vez, en 1875, por Jean Martin Charcot, en un hombre con parálisis creciente, que había padecido poliomielitis en su infancia, pero hasta finales del pasado siglo, a comienzos de los años 80, no se la conoce como síndrome post polio.

La prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de las enfermedades de

la motoneurona en su conjunto es de 3,5 individuos por cada 100.000 habitantes; el síndrome post polio no ocurre en todas las personas que fueron afectadas por la polio, sino en un 20-80% de ellas, siendo más frecuente en las mujeres y existiendo una relación directa entre el riesgo de padecer este síndrome y el grado de severidad de las secuelas de la polio.

Durante la infección por el virus de la polio muchas de las neuronas de las astas anteriores de médula espinal son dañadas o destruidas, otras sobreviven a la polio y asumen la función de las neuronas lesionadas; de esta forma el paciente recupera el control de sus músculos y su salud, pero a costa de una hiperfunción de las células supervivientes. Al cabo de un periodo variable entre treinta y cuarenta años o incluso más amplio, estas neuronas sobrecargadas comienzan a fallar dando lugar a la aparición de la enfermedad. El restablecimiento de la función neuronal puede ocurrir por segunda vez en algunas fibras pero, con el tiempo, los terminales nerviosos se destruyen y la enfermedad se hace permanente. Este mecanismo es el responsable del curso lento, paulatino e imposible de pronosticar que muestra la enfermedad en la clínica. Algunos autores señalan también la importancia del proceso normal de envejecimiento que, por sí solo, causa una disminución del número de neuronas con la consiguiente debilidad muscular. Este proceso contribuye a aumentar los síntomas del síndrome post polio. No se han encontrado evidencias de que el síndrome se deba a una reactivación del virus.

El síndrome post polio puede desencadenarse tras una caída, un período de reposo prolongado, un accidente leve, o con la aparición de otras enfermedades.

Clínicamente se caracteriza por debilidad muscular progresiva y de reciente comienzo y atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de las extremidades, de la musculatura de inervación bulbar y de los músculos respiratorios, combinados con fatigabilidad, disminución de la resistencia al esfuerzo artromialgias (dolores articulares y musculares) y astenia (debilitación del estado general). También pueden aparecer dificultad para tragar, problemas respiratorios, alteraciones del habla y síntomas de tipo psicológico como ansiedad, depresión, insomnio y alteraciones en la capacidad de concentración y memoria. Todo ello conlleva una gran limitación para realizar las actividades cotidianas, lo que hace que estos pacientes tiendan a ganar peso.

El proceso está marcado por una evolución en brotes (progresión y períodos lentos de la estabilización) y la gravedad del síndrome depende del ataque inicial de poliomielitis: los pacientes que padecieron una poliomielitis leve tendrán síntomas mínimos si padecen el síndrome post poliomiélfico, mientras que aquellos que fueron más severamente afectados por el virus tendrán un síndrome post polio más agudo con mayor pérdida de la función muscular.

El diagnóstico es clínico y se basa en los antecedentes de polio, un examen neurológico y una serie de pruebas complementarias encaminadas a descartar otras posibles causas de enfermedad. Se debe evaluar además la pérdida de fuerza del paciente a lo largo del tiempo. Para ello se utilizan resonancia nuclear magnética, biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) muscular, estudios electrofisiológicos y análisis del líquido cefalorraquídeo (líquido que protege y circula a través de ciertas estructuras cerebrales y de la médula espinal).

Generalmente el síndrome post polio no pone en peligro la vida, salvo en aquellos pacientes que experimentan un deterioro respiratorio agudo.

No existe tratamiento curativo, aunque algunos estudios sugieren que la piridostigmina ayuda a revertir la debilidad y la fatiga muscular en algunos pacientes. El tratamiento hoy en día va encaminado a paliar los síntomas. Un programa de ejercicios especial puede contribuir a aumentar la fuerza y mejorar el funcionamiento de los músculos, pero el ejercicio excesivo puede ser contraproducente. Recientemente se ha demostrado la eficacia del uso de imanes para el tratamiento del dolor que aparece en estos pacientes, como una alternativa a los tratamientos convencionales como por ejemplo, la terapia física, tirantes de apoyo o aparatos ortopédicos, relajantes musculares, antiinflamatorios y otras medicaciones.

Siempre habrá que tener en cuenta que el tratamiento de otras enfermedades asociadas como la artritis puede ayudar a reducir o eliminar síntomas.

En la actualidad no se han encontrado medidas específicas de prevención y se está experimen-

tando con distintos fármacos neurotransmisores del tipo de la gabapentina.

Se recomienda que los pacientes que hayan padecido polio lleven un régimen de vida especial practicando ejercicio moderado y siguiendo una dieta equilibrada y se sometan a controles médicos periódicos aunque estén asintomáticos.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nacersano.org/pdf/PDF2/PostPolio.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/polioandpostpoliosyndrome.html>

### **Asociaciones:**

Asociación de Afectados de Polio y Síndrome Postpolio

Asociación Pospolio Madrid. (FAMMA)

Colla Síndrome Postpolio

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Rabia

---

Código CIE-9-MC: 071

### **Sinónimos:**

Hidrofobia

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La rabia es una enfermedad infecciosa que puede afectar a toda especie de sangre caliente, incluyendo al hombre. Esta enfermedad es transmitida por la saliva del animal infectado y está causada por un virus, el lisavirus neurotrópico, que afecta a las glándulas salivares y el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Clínicamente cursa en tres fases:

Una *primera fase, o fase prodrómica* (pródromos son signos o síntomas que indican el comienzo o aproximación de una enfermedad), caracterizada por fiebre, cefalea (dolor de cabeza), malestar general, mialgias (dolores musculares), fatiga, anorexia (disminución del apetito), náuseas y vómitos.

La *segunda fase, o fase de encefalitis* (inflamación del sistema nervioso central) aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave), se caracteriza por confusión, alucinaciones, agresividad, pensamientos aberrantes, espasmos musculares, convulsiones y parálisis.

La *tercera fase, o fase de disfunción del tallo cerebral*, se caracteriza por diplopía, parálisis facial, disfagia y sialorrea, que forman el característico cuadro de espuma en la boca, otros síntomas son la hidrofobia (contracción dolorosa y violenta del diafragma, desencadenada al deglutir líquidos), coma y muerte por lesión del centro respiratorio.

El tratamiento inmediato de la rabia impide el desarrollo de los síntomas que conducen a la muerte.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.pasteur.fr/recherche/rage/rage-esp.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001334.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Reiter, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 099.3

**Sinónimos:**

Artritis Uretrítica  
 Ruhr, Síndrome de  
 Uretro Oculo Articular, Síndrome  
 Artritis Venérea  
 Waelsch, Síndrome de  
 Poliartritis Entérica  
 Feissinger Leroy Reiter, Síndrome de  
 Conjuntivo Uretro Sinovial, Síndrome  
 Artritis Blenorragica Idiopática

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Reiter es una enfermedad reumatológica rara del grupo de las espondiloartropatías seronegativas, que son artritis (inflamación de las articulaciones) reactivas sistémicas caracterizadas por la presencia de artritis, uretritis (inflamación de la uretra) no gonocócicas, conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva del ojo) y lesiones de piel y mucosas.

Fue descrita por primera vez en 1916 por Hans Reiter y posteriormente en 1918 Junghanns describió el primer caso en un paciente juvenil.

Se estima que existen 3,5-5 casos por 100.000 habitantes; siendo la forma más común de poliartritis inflamatoria en los adultos jóvenes; aunque puede aparecer en ancianos y en niños más raramente. La enfermedad es más frecuente en hombres entre 20 y 40 años especialmente las formas que se desarrollan después de una infección de transmisión sexual. Predomina en la raza blanca y cuando aparece en individuos de raza negra suelen ser HLA-B27 negativos.

Por lo general aparece como complicación de determinados procesos infecciosos; en el adulto suele ser secundario a una infección genitourinaria de transmisión sexual, especialmente ocasionada por Chlamydia Trachomatis, pero también puede tratarse de la primera manifestación en pacientes VIH positivo; en los niños es secundario a infecciones gastrointestinales.

Se desconoce la causa exacta del desarrollo de artritis reactiva en respuesta frente a algunas infecciones, pero se cree que la presencia del HLA-B27 puede aumentar el riesgo. Aproximadamente el 75% de los pacientes con Síndrome de Reiter tienen positividad del antígeno HLA B-27.

Recientemente se ha redefinido el síndrome de Reiter, como una artritis de más de un mes de evolución que se asocia a uretritis, cervicitis (inflamación del cuello uterino) o diarrea.

El síndrome de Reiter se desencadena tras una infección genitourinaria de transmisión sexual o gastrointestinal producida fundamentalmente por microorganismos de los géneros Clamidia, Ureaplasma, Campilobacter, Salmonella, Shigella o Yersinia.

Sólo algunos pacientes presentan este cuadro sintomático completo. El resto de los pacientes presentan una sintomatología parcial y el síndrome es denominado entonces síndrome de Reiter incompleto. Generalmente, los síntomas de uretritis o cervicitis suelen iniciarse en un periodo que oscila de una a tres semanas después de la infección, seguidos por el desarrollo de fiebre baja, conjuntivitis y artritis.

La manifestación más temprana de la afectación articular es la entesitis (inflamación de los lugares de inserción tendinosa) que suele aparecer en el tendón de Aquiles y en la fascia plantar del calcáneo; puede producirse acortamiento y engrosamiento de los dedos de las manos y pies que adoptan un aspecto típico de "dedo de salchicha".



La artritis se manifiesta mediante dolor e inflamación articular suele cursar en brotes, ser asimétrica y afectar a las grandes articulaciones de los miembros inferiores; siendo las más afectadas, por orden de frecuencia: rodillas, tobillos, articulaciones de los pies, hombro, muñeca, cadera y columna lumbar.

En los niños, el síndrome se caracteriza por el compromiso de las articulaciones periféricas y puede ser erróneamente diagnosticado como fiebre reumática.

La afectación del tracto urinario, que es transitoria y precede en meses o años a la artritis, se manifiesta fundamentalmente por uretritis con disuria (emisión dolorosa o difícil de la orina) o secreción uretral en los hombres y en las mujeres fundamentalmente por cervicitis. Puede aparecer cistitis (inflamación aguda o crónica de la vejiga), hematuria (presencia de sangre en la orina) e inflamación de la próstata.

La conjuntivitis es uno de los signos más destacados del síndrome pudiendo preceder o aparecer simultáneamente con las otras manifestaciones clínicas. El paciente puede referir sensación de ardor o molestias con la luz, secreción conjuntival, blefaritis (trastorno inflamatorio de las pestañas y los párpados) y en algunos casos uveítis (inflamación de la úvea, cara posterior pigmentada del iris) anterior aguda. Aproximadamente el 5% de los pacientes desarrollan iritis (inflamación del iris), patología que si no se trata puede afectar seriamente a la visión.

En la piel la manifestación más característica es la queratodermia (hipertrofia del estrato córneo de la piel) blenorragica, caracterizada por la aparición de lesiones maculo papulosas (manchas y elevaciones pequeñas de la piel) en palmas y plantas, que evolucionan a lesiones ampollas que pueden romperse y provocar una lesión de aspecto psoriasiforme. Este tipo de lesiones cutáneas empeoran con el estrés y el uso de ciertos fármacos antiarrítmicos y antipalúdicos.

También pueden aparecer úlceras no dolorosas en la mucosa oral, balanitis (inflamación de la mucosa del glande) y afectación ungueal con onicodistrofia (displasia de las uñas).

Otras manifestaciones extraarticulares que se presentan en estos pacientes son similares a las que aparecen en enfermedades autoinmunes tales como uveítis anterior, alteraciones de la conducción cardíaca y amiloidosis renal. La fiebre y la pérdida de peso pueden ser acusadas.

El diagnóstico de esta artritis reactiva se fundamenta en las manifestaciones clínicas. Las lesiones extraarticulares y cutáneas son tan características, que la simple observación de las mismas puede hacer sospechar la presencia de este síndrome; la confirmación de balanitis en adolescentes y especialmente en niños y requiere un examen meticuloso de los genitales, pues suele pasar desapercibida, como el resto de la clínica extraarticular. En los niños el antecedente más frecuente es la diarrea y en los adolescentes, las infecciones de transmisión sexual.

Si solamente aparece artritis, se debe averiguar si el individuo es HLA-B27.

En pacientes de riesgo o con sintomatología hay que descartar VIH.

Las pruebas complementarias de laboratorio, efectuadas en la fase aguda revelan la presencia de leucocitosis (aumento de los leucocitos o glóbulos blancos de la sangre) con neutrofilia (niveles anormalmente altos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre), severo aumento de la velocidad de sedimentación globular, positividad de la proteína C reactiva y cambios inespecíficos en el proteinograma (gráfica que representa la tasa de las diferentes fracciones de las proteínas separadas por electroforesis), mientras que en la fase crónica el único hallazgo puede ser la aparición de una anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) leve.

Para establecer el origen infeccioso de la enfermedad resultan más indicado que realizar cultivos, especialmente para la Clamidia, hacer estudios serológicos frente a los microorganismos potencialmente implicados: determinación de anticuerpos por técnicas de fluorescencia directa, enzimo inmunoensayo o determinación de ADN o ARN. El cultivo de líquido sinovial es negativo.

No obstante la confirmación del síndrome de Reiter puede resultar difícil, ya que a excepción de la determinación de antígeno HLA-B27, positiva en un alto porcentaje de casos, no existen exámenes de laboratorio específicos.

La radiología, en etapas precoces puede ser normal o mostrar sólo aumento de volumen de partes blandas y osteoporosis (desmineralización esquelética generalizada), que luego desaparecen. Una vez establecida la enfermedad en el 60 a 80% de los pacientes se evidencian cambios radiológicos per-

manentes típicos de artritis, reacción perióstica con bordes irregulares o “desflecados”, proliferación ósea en los sitios de inserción tendinosa y sacroileitis (inflamación de la articulación de la cadera), que suele ser asimétrica, a diferencia de la que aparece en las enfermedades autoinmunes. Las deformidades osteoarticulares no suelen ser frecuentes, salvo los típicos dedos de salchicha” en manos y pies.

La mayoría de los pacientes tienen síntomas aproximadamente durante 6 meses; un porcentaje significativo tiene episodios recurrentes de artritis y del 15 al 30% de los pacientes desarrollan artritis crónica.

Las principales complicaciones del Síndrome de Reiter son: artritis recurrente, artritis crónica o sacroileitis, espondilitis anquilosante y secundarias al tratamiento cataratas y necrosis de la raíz de la aorta.

El pronóstico es mejor en aquellos pacientes que han desarrollado el síndrome de Reiter después de una infección gastrointestinal. Se asocia a artritis de cadera, velocidad de sedimentación moderadamente elevada, baja eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos, artritis múltiple, inicio a edades tempranas de la vida y presencia de “dedo en salchicha”.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos del tipo de indometacina y tolmetina es efectivo para el control de la enfermedad en pocas semanas o meses. Los pacientes con artritis severa en varias articulaciones pueden requerir en ocasiones inyección intraarticular de corticoides. Raramente deberá recurrirse a drogas inmunosupresoras.

El tratamiento con antibióticos generalmente se indica en aquellos casos desencadenados por una infección adquirida por vía sexual.

La queratodermia blenorragica y la balanitis, en ocasiones, requieren tratamiento.

Se recomienda tratamiento rehabilitador entre los brotes de afectación articular, para prevenir en lo posible la discapacidad permanente que la enfermedad ocasiona a largo plazo en uno de cada tres varones afectados.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000440.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.methodisthealth.com/spanish/arthritis/reactive.htm>

#### **Asociaciones:**

Asociación Madrileña de Pacientes con Artritis Reumatoide. (AMAPAR)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Weil, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 100.0

#### **Sinónimos:**

Ictericia Infecciosa

Spirochetosis de Lancereaux Mathieu Weil

Ictericia Leptospiral

Ictericia Espiroquetal

Weil, Enfermedad de

Leptospirosis Ictérica

Leptospirosis Icterohemorrágica

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Weil o leptospirosis icterohemorrágica es una enfermedad rara infecciosa incluida dentro de los cuadros específicos producidos por bacterias del género *Leptospira*, siendo sus caracte-

terísticas clínicas principales: ictericia (coloración amarilla anormal de la piel) acompañada de hiperazoemia (aumento anormal de la urea en sangre), hemorragias, anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes), alteraciones de conciencia y fiebre continua.

Se describió por primera vez en 1886 por Adolf Weil, aunque fue Stimson quien visualizó en 1907 el microorganismo en un corte de tejido renal de un paciente fallecido durante una epidemia de fiebre amarilla. Este microorganismo fue cultivado y aislado, en 1915, por los japoneses Inada e Ido, que le dieron el nombre de *Spirochaeta icterohemorrhagiae*, ya que es el verdadero agente causal de la enfermedad de Weil.

Es más frecuente en adolescentes y mujeres jóvenes. Se trata de la zoonosis (enfermedad que afecta particularmente a los animales y que puede ser trasmisible al hombre) más extensa del mundo, siendo reemergente en los países del Cono Sur. Sin embargo, debido a que existen determinadas condiciones ambientales que favorecen su transmisión, tales como lluvias abundantes, elevadas temperaturas, desborde de aguas residuales durante las inundaciones y suelos ácidos, es más frecuente en los países tropicales y subtropicales de América, mientras que en nuestro medio, como ya se ha indicado, es considerada una enfermedad rara. Este hecho podría ser debido en parte a una infravaloración clínica y diagnóstica por la ausencia de laboratorios especializados.

El género *Leptospira* incluye dos especies: *biflexa*, que es de vida libre y no patógena e *interrogans*, que sí es patógena tanto para el hombre como para los animales. Perteneciendo a este último grupo el microorganismo causante del síndrome de Weil.

Los animales infectados eliminan el microorganismo por orina contaminando suelo, aguas y vegetales, de tal forma que el contagio se produce al entrar en contacto con estos elementos contaminados o bien directamente con animales infectados, principalmente ratas, o sus tejidos. La bacteria penetra a través de rozaduras o heridas cutáneas o a través de las mucosas nasal, conjuntival o bucal. Aunque es más raro, también es posible que aerosoles inhalados vehiculen el microorganismo directamente a los pulmones o bien que se produzca un contagio transplacentario o por vía digestiva. Desde la puerta de entrada se distribuye por todo el organismo, afectando principalmente a riñón, hígado, corazón y músculo esquelético y causando una lesión vascular que se traduce en edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) y enfermedad hemorrágica.

Tras el contagio el sujeto entra en un periodo de incubación que varía entre dos y veintiséis días con un promedio de diez días. A continuación la enfermedad cursa en varias fases:

a.- *Fase leptospirémica*: de comienzo brusco y se prolonga a lo largo de diez días. Los síntomas más frecuentes son cefalea (dolores de cabeza) frontal, mialgias (dolores musculares) en muslos y región lumbar, hiperestesia (aumento de la sensibilidad) cutánea y fiebre precedida de escalofríos intensos. Otros síntomas menos frecuentes son: náuseas, vómitos, anorexia (disminución del apetito), diarrea, tos y dolor torácico. Es típica la hemorragia conjuntival a veces acompañada de fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos). Esta fase finaliza al cabo de unos días con alivio de los síntomas y disminución de la temperatura.

b.- *Fase de estado*: alcanzan su máximo las manifestaciones peculiares del síndrome de Weil, manifestaciones renales tales como proteinuria (niveles altos de proteínas en orina), piuria (emisión de orina mezclada con pus), hematuria (presencia de sangre en la orina) e hiperazoemia; manifestaciones hemorrágicas que consisten en epistaxis (hemorragias nasales), hemoptisis (expectoración de sangre) y hemorragias en distintas vísceras; manifestaciones pulmonares en forma de neumonía atípica (infección pulmonar sin signos de infección bacteriana); lesión hepática que se manifiesta por ictericia y deterioro de las funciones mentales que incluyen delirio (trastorno de las facultades intelectuales, que se manifiesta por una serie de pensamientos erróneos, disparatados e inaccesibles a toda crítica, que puede o no acompañarse de alteraciones de la conciencia), alucinaciones (percepciones sensoriales que no se originan a partir de un estímulo externo), alteraciones del comportamiento y, a veces, parálisis de los pares craneales.

El diagnóstico se basa en el aislamiento del microorganismo o en pruebas serológicas que demuestren su presencia. Durante la primera fase de la enfermedad el microorganismo debe buscar-

se en sangre o en líquido cefalorraquídeo (líquido que protege y circula a través de ciertas estructuras cerebrales y de la médula espinal) y durante la segunda fase en orina.

El pronóstico suele ser favorable, aunque la enfermedad tiene entre un 5% y un 10% de mortalidad (número de defunciones en una población durante un tiempo determinados).

El tratamiento se basa en la administración de antibióticos como penicilina o doxiciclina. Si lo aconseja la situación del paciente, pueden ser necesarias otras medidas terapéuticas tales como terapia hidroelectrolítica, diálisis peritoneal (técnica para extraer determinados elementos de la sangre a través del peritoneo) o incluso transfusión en pacientes graves.

***Direcciones URL de interés:***

Información médica (idioma español):

<http://www.infomedica.com.ar/info-medica/numero28/LEPTOSPIROSIS.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.infecto.edu.uy/revisiontemas/tema25/leptospirosis.htm>

***Asociaciones:***

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Neoplasias

### Hemangioma

Código CIE-9-MC: 228.00

Vínculos a catálogo McKusick: 602089 116860

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

Los angiomas son lesiones vasculares localizadas benignas. Se les conoce también como nevos o nevo vascular y linfangioma. Se localizan preferentemente en la piel y los tejidos subcutáneos, pero pueden aparecer en cualquier lugar del organismo, incluyendo las vísceras y el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). Los angiomas suelen ser congénitos (están presentes desde el nacimiento) o aparecer poco después del nacimiento. Algunos tienden a desaparecer espontáneamente, por lo que se les llama hemangiomas inmaduros; si persisten crean fundamentalmente problemas estéticos.

El término hemangioma procede del griego y significa literalmente: tumor de sangre. El hemangioma es una tumoración benigna de origen vascular, por tanto es una malformación vascular, aunque no todas las malformaciones vasculares son hemangiomas.

Los hemangiomas afectan a 1 de cada 3 recién nacidos vivos. Constituyen un grupo de enfermedades que se subdividen en:

- 1.- Nevus flamígero.
- 2.- Hemangioma capilar.
- 3.- Hemangioma cavernoso.
- 4.- Angioma en araña.
- 5.- Linfangiomas.

Son más frecuentes en niños prematuros y de bajo peso y en los individuos de raza blanca. Tiene una frecuencia cinco veces superior en la mujer que en el varón, supuestamente por un efecto hormonal estrogénico, pues se postula que el estrógeno estimula el crecimiento celular, en número y tamaño.

Se clasifican en función de su localización en:

a.- *Hemangioma superficial*: Se conoce también con el nombre de mancha rojo vinosa, mancha de vino de Oporto, marca de la cigüeña o beso del ángel (en inglés: port wine stain, stork bite o angel kiss respectivamente) y mancha ectásica fronto palpebral, porque su localización preferente es en la frente y entre los párpados. La lesión se localiza entre la piel y la capa de tejido celular subcutáneo, es plana o macular, de color rojo vinoso y desaparece a la presión

b.- *Hemangioma profundo o cavernoso*, un tipo especial de estos últimos son los hemangiomas viscerales, que afectan con más frecuencia intestino, hígado y tracto respiratorio. La lesión se localiza bajo el tejido celular subcutáneo, formando pápulas (elevaciones pequeñas de la piel) y hace relieve sobre el nivel de la piel, es de color azul oscuro y no desaparece a la presión

c.- *Hemangiomas compuestos*, también llamado *hemangioma cavernoso-capilar* debido a su composición y localización

Suelen crecer y regresar en fases o ciclos. El primer ciclo de crecimiento, es rápido y comienza en los primeros 2 y 4 meses y el segundo, más lento por lo general, entre los 4 y 12 meses.

El hemangioma que desaparecerá espontáneamente lo hará, durante los primeros tres años de

vida. El primer ciclo de regresión es rápido y ocurre durante los primeros 12 meses, mientras que el segundo ciclo de regresión es lenta y puede llegar hasta los 12 años. Sólo un 40% de los hemangiomas que tienen un ciclo rápido de regresión, necesitan cirugía, mientras que si son de regresión lenta, esta cifra llega hasta el 80%.

Las complicaciones de los hemangiomas están en función del sitio donde se localice la lesión y del tamaño. Pueden producir desfiguración, deformidad, si son de localización ocular: ambliopía (disminución de la agudeza visual), astigmatismo (defecto en la curvatura del cristalino) y ceguera.

Los angiomas viscerales pueden producir diferentes manifestaciones clínicas: dificultad respiratoria, disnea (dificultad en la respiración), estridor (ruido respiratorio sibilante y agudo), sangrado, hematoquecia (presencia de sangre en las heces) y anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes). Menos frecuentemente se acompaña de hepatomegalia (hígado anormalmente grande), ictericia (coloración amarilla anormal de la piel) e incluso edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) generalizado.

El tratamiento es con corticoides, interferón, rayo láser, o cirugía.

Durante el primer período de crecimiento rápido, o si el hemangioma es superficial, se tratan preferentemente con láser.

Si la lesión es profunda se tiende a tratar con corticoides por vía oral o intralesional. Los esteroides actúan como agentes antiinflamatorios, reduciendo el tamaño del hemangioma, se utilizan en el primer año, durante el ciclo de crecimiento lento; pueden inyectarse localmente en los angiomas pequeños y bien localizados. Si los esteroides no son eficaces se emplea Interferón, que inyectado subcutáneamente reduce el tamaño de las malformaciones vasculares. En los casos en que los corticoides no resulten eficaces se asocia tratamiento con láser

Por lo general si la lesión no crece rápidamente y hay rasgos de involución, se debe mantener una actitud de vigilancia. En el caso de que sea necesario aplicar algún tipo de tratamiento se aconseja, por razones psicológicas, comenzar lo antes del periodo preescolar, para minimizar el trauma emocional.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001459.htm>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.birthmark.org/>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Hemangioma Capilar**

Código CIE-9-MC: 228.0

Vínculos a catálogo McKusick: 602089

**Sinónimos:**

Angioma de Fresa

Hemangioendotelioma

Hemangioma Superficial

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El hemangioma capilar es una enfermedad rara del sistema venoso que pertenece al grupo de los angiomas.

Los angiomas son lesiones vasculares localizadas benignas. Se les conoce también como nevus o nevo vascular y linfangioma. Se localizan preferentemente en la piel y los tejidos subcutáneos, pero pueden aparecer en cualquier lugar del organismo, incluyendo las vísceras y el sistema nervioso cen-

tral (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). Los angiomas suelen ser congénitos (están presentes desde el nacimiento) o aparecer poco después del nacimiento. Algunos tienden a desaparecer espontáneamente, por lo que se les llama hemangiomas inmaduros; si persisten crean fundamentalmente problemas estéticos.

El término hemangioma procede del griego y significa literalmente: tumor de sangre. El hemangioma, tumoración benigna de origen vascular; es una malformación vascular, que afecta a 1 de cada 3 recién nacidos vivos, siendo más frecuentes en niños prematuros y de bajo peso y en los individuos de raza blanca. Tiene una frecuencia cinco veces superior en la mujer que en el varón, supuestamente por un efecto hormonal estrogénico, pues se postula que el estrógeno estimula el crecimiento celular, en número y tamaño.

Se incluye dentro de los llamados hemangiomas superficiales; se conoce también con el nombre de mancha rojo vinoso, mancha de vino de Oporto, marca de la cigüeña o beso del ángel (en inglés: port wine stain, stork bite o angel kiss respectivamente) y mancha ectásica fronto palpebral.

Aproximadamente un 80% se presentan en áreas de cabeza y cuello, siendo su localización preferente la frente y los párpados. Afectando el 25% a la región orbitaria.

La lesión se localiza entre la piel y la capa de tejido celular subcutáneo, la lesión es plana o elevada y puede desaparecer a la presión. Histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) son nódulos vasculares que muestran una proliferación de los capilares y de las células endoteliales bien encapsuladas. Suelen crecer y regresar en fases o ciclos.

Aparece poco después del nacimiento y tiende a crecer lentamente durante los primeros meses de la vida. El primer ciclo de crecimiento, es rápido y ocurre en los primeros 2 y 4 meses y el segundo, más lento por lo general, entre los 4 y 12 meses.

Este tipo de hemangiomas se reabsorbe en el 75-95% de los casos, entre los 5 y los 7 años. La regresión suele ser completa, pero en ocasiones queda como lesión residual una hiperpigmentación parduzca, un arrugamiento de la piel o incluso una cicatriz.

Las complicaciones de estos hemangiomas están en función del sitio donde se localice la lesión y del tamaño. Pueden producir desfiguración, deformidad, si son de localización ocular: ambliopía (disminución de la agudeza visual), astigmatismo (defecto en la curvatura del cristalino) y ceguera.

El tratamiento es con corticoides, interferón, láser, o cirugía. Durante el primer período de crecimiento rápido, se tratan preferentemente con láser.

Si la lesión es profunda se tiende a tratar con corticoides por vía oral o intralesional. Los esteroides actúan como agentes antiinflamatorios, reduciendo el tamaño del hemangioma, se utilizan en el primer año, durante el ciclo de crecimiento lento; pueden inyectarse localmente en los angiomas pequeños y bien localizados. Si los esteroides no son eficaces se emplea Interferón, que inyectado subcutáneamente reduce el tamaño de las malformaciones vasculares. En los casos en que los corticoides no resulten eficaces se asocia tratamiento con láser.

En el caso de que sea necesario aplicar algún tipo de tratamiento se aconseja, por razones psicológicas, comenzararlo antes del periodo preescolar, para minimizar el trauma emocional.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.oftalmo.com/estrabologia/rev-98/98-05.htm>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Hemangioma Cavernoso

Código CIE-9-MC: 228.0

Vínculos a catálogo McKusick: 116860

### **Sinónimos:**

Angioma Cavernoso  
Cavernomas  
Malformaciones Cavernosas Vasculares Congénitas  
Hemangioma Familiar  
Nevus Cavernoso  
Tumor Vascular Eréctil

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El hemangioma cavernoso es una enfermedad rara del sistema venoso que pertenece al grupo de los angiomas.

Los angiomas son lesiones vasculares localizadas benignas. Se les conoce también como nevus o nevo vascular y linfangioma. Se localizan preferentemente en la piel y los tejidos subcutáneos, pero pueden aparecer en cualquier lugar del organismo, incluyendo las vísceras y el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). Los angiomas suelen ser congénitos (están presentes desde el nacimiento) o aparecer poco después del nacimiento. Algunos tienden a desaparecer espontáneamente, por lo que se les llama hemangiomas inmaduros; si persisten crean fundamentalmente problemas estéticos.

El término hemangioma procede del griego y significa literalmente: tumor de sangre. El hemangioma, tumoración benigna de origen vascular; es una malformación vascular, que afecta a 1 de cada 3 recién nacidos vivos, siendo más frecuentes en niños prematuros y de bajo peso y en los individuos de raza blanca. Tiene una frecuencia cinco veces superior en la mujer que en el varón, supuestamente por un efecto hormonal estrogénico, pues se postula que el estrógeno estimula el crecimiento celular, en número y tamaño.

El hemangioma profundo o cavernoso, se localiza bajo el tejido celular subcutáneo, formando pápulas (elevaciones pequeñas de la piel) que hacen relieve sobre el nivel de la piel, es de color azul oscuro y no desaparece a la presión. Se compone de grandes espacios vasculares formados por vasos sanguíneos y linfáticos maduros con numerosos cortocircuitos arteriovenosos. Pueden localizarse en cualquier parte del organismo, siendo de especial importancia los que se localizan en el cerebro y en el hígado, este último debe sospecharse ante toda trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) portal infantil.

Las complicaciones de los hemangiomas están en función del sitio donde se localice la lesión y del tamaño. Pueden producir desfiguración, deformidad, si son de localización ocular: ambliopía (disminución de la agudeza visual), astigmatismo (defecto en la curvatura del cristalino) y ceguera.

Los angiomas viscerales pueden producir diferentes manifestaciones clínicas: dificultad respiratoria, disnea (dificultad en la respiración), estridor (ruido respiratorio sibilante y agudo), sangrado, hematoquecia (presencia de sangre en las heces) y anemia; menos frecuentemente hepatomegalia (hígado anormalmente grande), ictericia (coloración amarilla anormal de la piel) e incluso edema (edema o hinchazón consecuencia de un drenaje linfático inadecuado) generalizado.

La prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de los hemangiomas cavernosos del cerebro es elevada y se calcula en un 5 por 1000. Sólo un escaso número tienen un comportamiento agresivo debido a las hemorragias intracraneales que se pueden producir a consecuencia de la ruptura de las cavernas. La clínica de hipertensión intracraneal puede ser de severidad variable y pueden desde reabsorberse sin secuelas, hasta producir una discapacidad severa permanente e incluso ser mortales. Es frecuente la recidiva (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) del sangrado con la presencia de calcificaciones, que

pueden dar lugar a focos de actividad epiléptica o incluso a zonas de atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) cerebral circundantes a la lesión.

El tratamiento de estos angiomas, cuando producen sintomatología es obligatoriamente su resección quirúrgica.

Un tipo especial de hematoma cavernoso profundo es el que se asocia a un importante secuestro plaquetario en la enfermedad conocida como síndrome de Kasabach Merritt, cuyos síntomas preponderantes son hemorragias, hematomas o petequias (manchas pequeñas en la piel, formadas por la salida de sangre) y trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes y que intervienen en la coagulación de la sangre).

Los hemangiomas cavernosos, a diferencia de los hemangiomas superficiales no suelen involucionar espontáneamente, sólo en ocasiones y siempre después de producirse un traumatismo, ulceración o hemorragia pueden regresar parcialmente.

El tratamiento es con corticoides, interferón, láser, o cirugía. Durante el primer período de crecimiento rápido, se tratan preferentemente con láser.

Si la lesión es profunda se tiende a tratar con corticoides por vía oral o intralesional. Los esteroides actúan como agentes antiinflamatorios, reduciendo el tamaño del hemangioma, se utilizan en el primer año, durante el ciclo de crecimiento lento; pueden inyectarse localmente en los angiomas pequeños y bien localizados. Si los esteroides no son eficaces se emplea Interferón, que inyectado subcutáneamente reduce el tamaño de las malformaciones vasculares. En los casos en que los corticoides no resulten eficaces se asocia tratamiento con láser.

En el caso de que sea necesario aplicar algún tipo de tratamiento se aconseja, por razones psicológicas, comenzararlo antes del periodo preescolar, para minimizar el trauma emocional.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.eyecancer.com/Spanish/conditionsS/OrbitTumorsS/orbhemangiomaS.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001459.htm>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Hipoplasia Dérmica Focal**

Código CIE-9-MC: 173

Vínculos a catálogo McKusick: 305600

#### **Sinónimos:**

Displasia Ectomesodérmica

Displasia Dérmica, Síndrome de

Goltz Gorlin, Síndrome de

Goltz, Síndrome de

Displasia Dermo Falángica Focal

Displasia Mesodérmica Focal Congénita con Afectación Osea

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La hipoplasia dérmica focal o síndrome de Goltz Gorlin es una enfermedad rara del grupo de las displasias (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) ectodérmicas.

Descrita por primera vez en 1935 por Liebermann y Cole, quienes identificaron una displasia ectodérmica con alteraciones óseas, aunque se discute si el primer caso lo describió Jessner en 1928. En la década de los 60, Goltz y Gorlin, definen un síndrome caracterizado por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) e hiperpigmentación lineal de la piel, depósitos subcutáneos superficiales

de tejido adiposo, lesiones papilomatosas (papiloma es la lesión en la piel o en las mucosas, caracterizada por la hipertrofia de las papilas) múltiples en mucosas y piel periorificial, defectos en extremidades y anomalías de las uñas y le dan el nombre de hipoplasia dérmica focal.

Esta displasia se considera una genodermatosis (grupo de dermatosis hereditarias con trastornos metabólicos) muy rara, hasta la fecha sólo se han descrito unos de 200 casos, caracterizada principalmente por la presencia de alteraciones cutáneas, lesiones atróficas hipo o hiperpigmentadas, hernias de grasa (protrusiones de tejido adiposo) y áreas de aplasia (ausencia de desarrollo) cutánea, con lesiones en las mucosas bucal, perineal, vulvar y perianal y la región periorificial, donde se pueden encontrar papilomas fibrovasculares, que se pueden confundir con condilomas acuminados.

En la cavidad bucal presentan: hipodontia (dientes anormalmente pequeños), defectos en la estructura del esmalte y retraso en la erupción dental.

Suele haber retraso del crecimiento y delgadez con un aspecto característico: microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), mentón puntiagudo, contorno facial triangular con protrusión de las orejas y nariz chata.

Se acompañan de alteraciones esqueléticas, presentes en el 80% de los casos, deformidades "en pinzas de langosta" con sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) o agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) de los dedos, asimetría corporal, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) y espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales).

Otras alteraciones sistémicas que pueden existir son: ausencia de riñones, riñones en herradura o fusionados, agenesia del cuerpo calloso (una parte del cerebro) e hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), mielomeningocele (salida de meninges y médula espinal por una apertura anormal en la columna espinal), malformación de Arnold Chiari y retraso mental en grado variable.

Alteraciones oculares: colobomas (fisura congénita en alguna parte del ojo), microftalmía (ojos anormalmente pequeños), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), subluxación del cristalino (desplazamiento incompleto de su posición habitual, del cristalino), quistes del conducto lagrimal, microcórnea, queratocono (alteración de la curvatura de la córnea), catarata (opacidad del cristalino), anoftalmia (falta congénita de los ojos) y ceguera.

Las alteraciones de las uñas, presentes en el 40% de los pacientes, son: atrofia, distrofia, uñas cóncavas o estriadas e incluso ausencia de las mismas.

Son menos frecuentes las telangiectasias (dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre) múltiples, prurito (picor), fotosensibilidad (reacción aumentada a la luz del sol), hamartomas (malformación congénita de aspecto tumoral, debida a una mezcla anormal de tejidos) lipomatosos, nevus (mancha cutánea, permanente o lentamente evolutiva) lipomatosos, alopecia (caída general o parcial del cabello o del vello corporal) difusa o pelo frágil.

El estudio histológico (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos), muestra un epitelio escamoso estratificado no queratinizado con notable acantosis (lesión cutánea que se caracteriza por el engrosamiento del cuerpo mucoso de Malpigio, por multiplicación excesiva de las células) y papilomatosis. La microscopía electrónica, demuestra aumento del colágeno tipo III en la neodermis y ausencia del colágeno tipo IV en la zona de la membrana basal. Es importante tener en cuenta los hallazgos histopatológicos de las lesiones papilomatosas para poder realizar un diagnóstico y un manejo adecuados ya que, no se trata de un proceso infeccioso ni neoplásico.

Radiográficamente, puede observarse osteopatía estriada y osteoporosis.

Se cree que se transmite de forma dominante ligada al cromosoma X (Xp22.31), en los varones suele ser mortal y el 90% de los casos son del sexo femenino. Los casos descritos en varones probablemente representan mosaicismos o mutaciones de novo, ya que suelen ser casos esporádicos.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.uv.es/medicina-oral/revista13/mendeze.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.ectodermal dysplasia.org/edeye.htm>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Leucemia de Células Pilosas

Código CIE-9-MC: 202.4

**Sinónimos:**

Reticuloendoteliosis Leucémica

Tricoleucemia

Leucemia de Células Peludas

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La leucemia de células pilosas es una enfermedad hematológica rara, que consiste en una neoplasia (tumor) de los linfocitos B (un tipo de glóbulos blancos), caracterizada por la presencia en sangre y médula ósea de células malignas típicas, llamadas células pilosas.

Las leucemias son un grupo de enfermedades malignas caracterizadas por la proliferación del sistema leucocitario, con formación de leucocitos neoplásicos, en la médula ósea y en el tejido linfóide, que emigran posteriormente a la sangre e infiltran otros tejidos. La frecuencia de aparición anual para todas las leucemias, es de 13 casos por 100.000 habitantes y es algo mayor en varones que en mujeres.

Los leucocitos (glóbulos blancos) son los principales componentes celulares de la respuesta inflamatoria e inmunitaria del organismo. Se producen en la médula ósea, e incluyen varios tipos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos.

Los cuatro primeros constituyen el grupo de los granulocitos, derivan de una célula madre indiferenciada común llamada mieloblasto y participan en la destrucción de microorganismos por medio de un proceso de fagocitosis (fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares).

Las células precursoras de los linfocitos pueden madurar en la médula ósea dando lugar a los linfocitos B o emigrar al timo y transformarse en linfocitos T. La función principal de los linfocitos consiste en el reconocimiento de antígenos (sustancia extraña al organismo, que provoca en él una reacción específica con la formación de anticuerpos) y la eliminación de dichos antígenos, bien directamente, a través de los linfocitos T, o mediante la producción de anticuerpos, por los linfocitos B.

Las leucemias se clasifican de diferentes formas:

a.- según el tipo de células que proliferan:

1.- linfoides.

2.- mieloides.

b.- según la evolución clínica:

1.- agudas.

2.- crónicas.

Se ignora la causa de la mayor parte de las leucemias aunque pueden tener importancia diferentes factores: genéticos, ambientales como la exposición a radiaciones ionizantes y a benceno e infecciones por retrovirus.

Las manifestaciones clínicas son variables en función del tipo de leucemia, pero suelen presentar síntomas inespecíficos de afectación general como astenia (debilitación del estado general), fiebre,

dolores óseos, etc.

El diagnóstico de sospecha, en muchas ocasiones se basa en las manifestaciones clínicas o en los datos del análisis sistemático de sangre y se confirma a través del estudio de la médula ósea.

El tratamiento de las leucemias en general, puede ser de varios tipos: quimioterapia (uso de medicamentos para eliminar células cancerosas), radioterapia (uso de rayos X u otros rayos de alta energía para eliminar células cancerosas y reducir tumores), inmunoterapia o terapia biológica (tratamiento que intenta que el propio organismo combata el cáncer) y trasplante de médula ósea (reemplazamiento de la médula ósea enferma, por médula ósea sana).

La leucemia de células pilosas o reticuloendoteliosis leucémica es una neoplasia linfoide, por proliferación de linfocitos B, caracterizada por la presencia en sangre y médula ósea de células malignas típicas, llamadas células pilosas.

Esta enfermedad de causa desconocida, afecta a mayores de 40 años y predomina en varones.

Las manifestaciones clínicas se deben a la presencia de anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes), leucopenia (disminución anormal de las células blancas de la sangre), esplenomegalia (bazo anormalmente grande) y vasculitis (inflamación de un vaso sanguíneo). Los síntomas más frecuentes son: fatiga, palidez, palpitaciones, infecciones de repetición, dolor de cadera y esplenomegalia. Aproximadamente, el 30% de los enfermos presenta manifestaciones de vasculitis como eritema nodoso (nódulos dolorosos en dermis y tejido subcutáneo), artralgias (dolores en las articulaciones), dolor abdominal, neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica e insuficiencia (fracaso funcional) renal. En algunos casos es asintomática y se descubre en un análisis de rutina.

El diagnóstico se realiza identificando las células pilosas características en sangre y médula ósea.

La evolución de la leucemia de células pilosas es muy variable; y los pacientes, aún en los casos de remisión aparente, deben someterse a vigilancia periódica.

En alrededor del 25% de los pacientes el tratamiento consiste solamente en vigilancia periódica. El tratamiento de la enfermedad es la esplenectomía (extirpación quirúrgica del bazo). Produce mejoría en casi todos los pacientes, pero debido a la importancia de la intervención quirúrgica, que no está exenta de riesgos, solamente está indicada cuando existe intensa disminución de células sanguíneas, antecedente de infecciones de repetición, esplenomegalia masiva o progreso rápido de la enfermedad. Los enfermos que siguen evolucionando, después de la esplenectomía, o aquellos en los que esta intervención está contraindicada pueden tratarse con interferón alfa.

Aunque los corticoides no son eficaces para detener la proliferación de células pilosas, pueden ser útiles para controlar los síntomas de vasculitis.

En fases avanzadas de la enfermedad y si han fracasado los tratamientos anteriores, puede realizarse una quimioterapia agresiva o un trasplante de médula ósea.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000592.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/201651.html>

### **Asociaciones:**

Asociación Andaluza de Lucha contra la Leucemia "Rocio Bellido"

Asociación para la Lucha Contra la de la Comunidad Valenciana (ASLEUVAL)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Leucemia Linfocítica Crónica

Código CIE-9-MC: 204.1

Vínculos a catálogo McKusick: 151400

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La leucemia linfocítica crónica es una enfermedad hematológica rara, que consiste en una acumulación de linfocitos de aspecto normal, que infiltra médula ósea, bazo y ganglios linfáticos.

Las leucemias son un grupo de enfermedades malignas caracterizadas por la proliferación del sistema leucocitario, con formación de leucocitos neoplásicos, en la médula ósea y en el tejido linfoide, que emigran posteriormente a la sangre e infiltran otros tejidos. La frecuencia de aparición anual para todas las leucemias, es de 13 casos por 100.000 habitantes y es algo mayor en varones que en mujeres.

Los leucocitos (glóbulos blancos) son los principales componentes celulares de la respuesta inflamatoria e inmunitaria del organismo. Se producen en la médula ósea, e incluyen varios tipos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos.

Los cuatro primeros constituyen el grupo de los granulocitos, derivan de una célula madre indiferenciada común llamada mieloblasto y participan en la destrucción de microorganismos por medio de un proceso de fagocitosis (fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares).

Las células precursoras de los linfocitos pueden madurar en la médula ósea dando lugar a los linfocitos B o emigrar al timo y transformarse en linfocitos T. La función principal de los linfocitos consiste en el reconocimiento de antígenos (sustancia extraña al organismo, que provoca en él una reacción específica con la formación de anticuerpos) y la eliminación de dichos antígenos, bien directamente, a través de los linfocitos T, o mediante la producción de anticuerpos, por los linfocitos B.

Las leucemias se clasifican de diferentes formas:

a.- según el tipo de células que proliferan:

- 1.- linfoides.
- 2.- mieloides.

b.- según la evolución clínica:

- 1.- agudas.
- 2.- crónicas.

Se ignora la causa de la mayor parte de las leucemias aunque pueden tener importancia diferentes factores: genéticos, ambientales como la exposición a radiaciones ionizantes y a benceno e infecciones por retrovirus.

Las manifestaciones clínicas son variables en función del tipo de leucemia, pero suelen presentar síntomas inespecíficos de afectación general como astenia (debilitación del estado general), fiebre, dolores óseos, etc.

El diagnóstico de sospecha, en muchas ocasiones se basa en las manifestaciones clínicas o en los datos del análisis sistemático de sangre y se confirma a través del estudio de la médula ósea.

El tratamiento de las leucemias en general, puede ser de varios tipos: quimioterapia (uso de medicamentos para eliminar células cancerosas), radioterapia (uso de rayos X u otros rayos de alta energía para eliminar células cancerosas y reducir tumores), inmunoterapia o terapia biológica (tratamiento que intenta que el propio organismo combata el cáncer) y trasplante de médula ósea (reemplazamiento de la médula ósea enferma, por médula ósea sana).

La leucemia linfocítica crónica se caracteriza por la acumulación de linfocitos de aspecto normal en sangre periférica, acompañada de infiltración en médula ósea, bazo y ganglios linfáticos.

Es la forma más frecuente de leucemia crónica, suele presentarse en mayores de 50 años y afecta más a los varones.

Los síntomas de la enfermedad son poco llamativos; en el 25% de los enfermos se descubre accidentalmente al realizar un análisis de rutina. Clínicamente se caracteriza por adenopatías (inflamaciones de los ganglios), infecciones de repetición, esplenomegalia (bazo anormalmente grande), en algunos casos hepatomegalia (hígado anormalmente grande) y síntomas de anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) como astenia (debilitación del estado general), palidez, palpitaciones y mareos. El número de leucocitos oscila entre 15.000 y 200.000 con predominio de linfocitos pequeños morfológicamente normales.

Los pacientes con enfermedad avanzada pueden presentar anemia, granulocitopenia (niveles anormalmente bajos de granulocitos, un tipo de células blancas de la sangre) y trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes y que intervienen en la coagulación de la sangre), por estar infiltrada la médula ósea con células neoplásicas. El 20% de los enfermos desarrolla una anemia hemolítica autoinmune (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por destrucción prematura de los hematíes, por reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos). Excepcionalmente, la leucemia linfocítica crónica evoluciona a un tipo de linfoma linfocítico agresivo conocido como síndrome de Richter.

El pronóstico de la leucemia linfocítica crónica está relacionado con la etapa de la enfermedad:

1.- *Etapa A*, caracterizada por linfocitosis (aumento anormal de linfocitos, un tipo de glóbulos blancos, en sangre periférica) con afectación de menos de tres grupos de ganglios linfáticos; tiene un buen pronóstico con supervivencia media superior a siete años.

2.- *Etapa B*, con afectación de más de tres grupos ganglionares y hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes); tiene un pronóstico intermedio con una supervivencia aproximada de cinco años.

3.- *Etapa C*, cualquier estadio evolutivo que presente anemia o trombocitopenia; tienen mal pronóstico con una supervivencia inferior a dos años.

En algunos casos el tratamiento consiste en vigilancia periódica. El tratamiento en la leucemia linfocítica crónica sólo está indicado cuando el enfermo presenta anemia hemolítica, citopenias (deficiencia de elementos celulares de la sangre) graves, adenopatías (inflamaciones de los ganglios) múltiples, hepatoesplenomegalia o síntomas sistémicos importantes.

El tratamiento básico es la quimioterapia; cuando se establece tratamiento, se realiza con agentes alquilantes como el clorambucil y la ciclofosfamida.

Los corticoides son útiles si existe anemia hemolítica o trombocitopenia inmune, que indican mal pronóstico.

La quimioterapia combinada con tres fármacos: un agente alquilante, vincristina y prednisona puede ser útil en la leucemia linfocítica crónica avanzada.

La radioterapia puede controlar en algunas ocasiones una enfermedad localizada y excepcionalmente se utiliza la radiación corporal total para paliar la enfermedad en fase terminal.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

506U78

Anticuerpo Kappa monoclonal anti-CD23 IgG1

Augmerosen

R-etodolaco

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/101003.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000532.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Andaluza de Lucha contra la Leucemia "Rocio Bellido"  
 Asociación para la Lucha Contra la de la Comunidad Valenciana (ASLEUVAL)  
 Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Leucemia Mieloide Crónica**

Código CIE-9-MC: 205.1

Vínculos a catálogo McKusick: 159552 600080

**Sinónimos:**

Leucemia Granulocítica Crónica  
 Leucemia Mielocítica Crónica

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad hematológica rara debida a la proliferación neoplásica (tumoral) de las células "madre" hematopoyéticas (hematopoyesis es el mecanismo por el que se forma la sangre) multipotenciales. Se caracteriza por: leucocitosis (aumento de los leucocitos o glóbulos blancos de la sangre) elevada, esplenomegalia (bazo anormalmente grande) notable y una anomalía cromosómica característica, denominada cromosoma Filadelfia.

Las leucemias son un grupo de enfermedades malignas caracterizadas por la proliferación del sistema leucocitario, con formación de leucocitos neoplásicos, en la médula ósea y en el tejido linfóide, que emigran posteriormente a la sangre e infiltran otros tejidos. La frecuencia de aparición anual para todas las leucemias, es de 13 casos por 100.000 habitantes y es algo mayor en varones que en mujeres.

Los leucocitos (glóbulos blancos) son los principales componentes celulares de la respuesta inflamatoria e inmunitaria del organismo. Se producen en la médula ósea, e incluyen varios tipos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos.

Los cuatro primeros constituyen el grupo de los granulocitos, derivan de una célula madre indiferenciada común llamada mieloblasto y participan en la destrucción de microorganismos por medio de un proceso de fagocitosis (fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares).

Las células precursoras de los linfocitos pueden madurar en la médula ósea dando lugar a los linfocitos B o emigrar al timo y transformarse en linfocitos T. La función principal de los linfocitos consiste en el reconocimiento de antígenos (sustancia extraña al organismo, que provoca en él una reacción específica con la formación de anticuerpos) y la eliminación de dichos antígenos, bien directamente, a través de los linfocitos T, o mediante la producción de anticuerpos, por los linfocitos B.

Las leucemias se clasifican de diferentes formas:

a.- según el tipo de células que proliferan:

- 1.- linfoides.
- 2.- mieloides.

b.- según la evolución clínica:

- 1.- agudas.
- 2.- crónicas.

Se ignora la causa de la mayor parte de las leucemias aunque pueden tener importancia diferentes factores: genéticos, ambientales como la exposición a radiaciones ionizantes y a benceno e infecciones por retrovirus.

Las manifestaciones clínicas son variables en función del tipo de leucemia, pero suelen presentar síntomas inespecíficos de afectación general como astenia (debilitación del estado general), fiebre, dolores óseos, etc.



El diagnóstico de sospecha, en muchas ocasiones se basa en las manifestaciones clínicas o en los datos del análisis sistemático de sangre y se confirma a través del estudio de la médula ósea.

El tratamiento de las leucemias en general, puede ser de varios tipos: quimioterapia (uso de medicamentos para eliminar células cancerosas), radioterapia (uso de rayos X u otros rayos de alta energía para eliminar células cancerosas y reducir tumores), inmunoterapia o terapia biológica (tratamiento que intenta que el propio organismo combata el cáncer) y trasplante de médula ósea (reemplazamiento de la médula ósea enferma, por médula ósea sana).

La leucemia mieloide crónica se presenta a cualquier edad, con una frecuencia máxima en la tercera y cuarta décadas de la vida y afecta por igual a ambos sexos.

La causa de la leucemia mieloide crónica es desconocida, aunque se ha observado una mayor incidencia en supervivientes de la bomba atómica.

Clinicamente la enfermedad evoluciona en dos fases, una crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) y otra aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave) o blástica.

La fase crónica se caracteriza por la proliferación y acumulación de granulocitos y sus precursores, los mieloblastos, en médula ósea y sangre periférica.

Aproximadamente en el 20% de los casos, la enfermedad se descubre en un análisis de rutina con el hallazgo de cifras de leucocitos superiores a 200.000 por mm<sup>3</sup>, de los cuales menos de un 5% corresponden a mieloblastos.

Las manifestaciones clínicas se deben a esplenomegalia, anemia e hipermetabolismo. Los síntomas más frecuentes son: astenia (debilitación del estado general), anorexia (disminución del apetito), palidez, disnea (dificultad en la respiración) de esfuerzo, pérdida de peso, fiebre, artralgias (dolores en las articulaciones) y esplenomegalia palpable. Con menor frecuencia pueden aparecer hemorragias de forma espontánea o en intervenciones quirúrgicas y dentales.

La leucemia mieloide crónica evoluciona a una fase aguda o blástica más maligna que se caracteriza por: aumento de la leucocitosis, mayor porcentaje de mieloblastos, hepatomegalia (hígado anormalmente grande), esplenomegalia intensa y presencia de gran número de eosinófilos y basófilos.

Aproximadamente el 50% de los pacientes progresan a una crisis blástica caracterizada por un aumento progresivo de la leucocitosis, trombocitosis (aumento de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre) o trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre) y esplenomegalia resistentes a fármacos que antes eran eficaces.

En algunos pacientes pueden aparecer linfadenopatías (inflamación de los nódulos linfáticos), tumores de piel, lesiones osteolíticas (destructoras del tejido óseo) y leucemia meníngea.

El diagnóstico se basa en:

- a.- Manifestaciones clínicas.
- b.- Datos de Laboratorio: cifras elevadas de leucocitos, fosfatasa alcalina leucocitaria baja y concentraciones elevadas de vitamina B 12 en sangre.
- c.- Presencia de cromosoma Filadelfia en las células medulares. El cromosoma Filadelfia es una anomalía cromosómica que consiste en la traslocación recíproca de material genético entre el brazo largo del cromosoma 22 y el del cromosoma 9. Aparece en el 95% de los enfermos, permanece durante toda la evolución de la enfermedad y no le afectan los tratamientos habituales.

El tratamiento de la leucemia mieloide crónica en la fase crónica se realiza básicamente con agentes alquilantes, como busulfan y ciclofosfamida, lográndose la normalización del número de células sanguíneas y la reducción de la esplenomegalia, aunque persiste el cromosoma Filadelfia. Si la respuesta al busulfan no es buena, puede ser útil la hidroxurea para controlar la proliferación celular.

La esplenectomía (extirpación quirúrgica del bazo) sólo está indicada en los enfermos con signos de hiperesplenismo (cuadro debido a una actividad excesiva del bazo, que está aumentado de tamaño por lo que atrapa y destruye las células sanguíneas), infartos esplénicos dolorosos de repetición o en casos raros de trombocitopenia prolongada después de tratamiento con busulfan.

La fase blástica es refractaria a la mayoría de los fármacos, aunque se han obtenido remisiones a

corto plazo con vincristina y prednisona.

El trasplante de médula ósea, realizado en la fase crónica, durante el primer año después del diagnóstico, consigue una supervivencia a largo plazo, libre de enfermedad en el 70% de los casos, aunque se han descrito algunas recidivas (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) tardías. En la fase blástica, el trasplante de médula consigue mejores resultados, con un número importante de recidivas.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

4,5-dibromorhodamina 123  
 Anagrelide, clorhidrato (Agyrin)  
 Arsénico, trióxido (Trisenox)  
 Decitabina  
 Homoharringtonina  
 Peginterferon alfa-2a (Pegasys)  
 Tiazofurina

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):  
<http://www.tuotromedico.com/temas/leucemia.htm>  
 Información médica (idioma español):  
[http://orbita.starmedia.com/~forbioq/art\\_leucemia.html](http://orbita.starmedia.com/~forbioq/art_leucemia.html)

**Asociaciones:**

Asociación Andaluza de Lucha contra la Leucemia "Rocio Bellido"  
 Asociación para la Lucha Contra la Leucemia de la Comunidad Valenciana (ASLEUVAL)  
 Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Linfangioleiomiomatosis

Código CIE-9-MC: 212.3

**Sinónimos:**

Linfangiomiomatosis

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La linfangioleiomiomatosis o linfangiomiomatosis es una enfermedad rara, progresiva y sistémica, siendo pulmón y ganglios mediastínicos los órganos más afectados.

Afecta, casi exclusivamente, a mujeres en edad reproductiva, aunque se han descrito de forma excepcional posibles casos en adolescentes y en varones, sin predominio étnico.

La edad media de inicio es la cuarta década de la vida.

La enfermedad fue descrita alrededor de 1930, aunque no se divulgó hasta 1966.

Se trata de una enfermedad considerada más hamartomatosa (hamartoma es un tumor constituido por una mezcla anormal de los elementos constitutivos de un tejido) que neoplásica (tumoral), caracterizada por la proliferación de un tipo inusual de células anormales del músculo liso que invade tejidos, vasos linfáticos y también sanguíneos.

La causa de esta enfermedad sigue sin conocerse, pero el hecho de que ocurra fundamentalmente en mujeres sugiere la implicación de las hormonas femeninas en la patogenia (mecanismos de producción de enfermedad) de la enfermedad, ya que se exacerba durante el embarazo, la menstruación y el uso de estrógenos. También se barajan factores hereditarios.

Al describir la histología (parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) de las lesiones, se vio que eran idénticas, a las que aparecen en otra enfermedad llamada esclerosis

tuberosa o enfermedad de Bourneville. Recientemente se han encontrado semejanzas genéticas entre estas dos enfermedades, por lo que se ha desarrollado una nueva terminología dividiendo a los pacientes con linfangioleiomiomatosis en dos grupos: uno con enfermedad esporádica y otro con enfermedad asociada a esclerosis tuberosa, enfermedad que cursa con lesiones cutáneas y del escáner craneal.

La enfermedad puede debutar o agravarse en relación con embarazo, administración de contraceptivos orales, estrógenos o al comenzar el tratamiento con terapia hormonal sustitutiva.

Clínicamente la linfangioleiomiomatosis se caracteriza por disnea (dificultad en la respiración) progresiva, que inicialmente es de grandes esfuerzos y dolor torácico causado generalmente por aparición de neumotórax (acumulación de aire en la cavidad pleural) recurrente, hemoptisis (expectoración de sangre) leves o esputos hemoptóicos (expectoración de sangre).

En estadios precoces los síntomas son similares a los de asma, enfisema (dilatación exagerada y permanente de las vesículas pulmonares, con rotura de las paredes de las mismas) o bronquitis (inflamación de los bronquios); este trastorno también puede afectar al tejido del músculo liso del conducto torácico, ganglios linfáticos torácicos y en casos muy raros los linfáticos de las piernas.

La proliferación de las células anormales hace que éstas se agrupen formando agregados pulmonares que crecen en las paredes de las vías aéreas, haciendo que se obstruyan, bloqueando el flujo del aire, la sangre y la linfa; esta obstrucción impide que los pulmones proporcionen oxígeno al organismo y da lugar a que se formen quistes (saco cerrado debajo de la piel que puede contener un contenido líquido o semisólido), neumotórax y quilotórax (derrame de quilo en la pleura a consecuencia de la rotura del conducto torácico) cuando se afecta el conducto torácico. Más raramente afecta a troncos linfáticos retroperitoneales debutando clínicamente, en éstos casos, como masas abdominales y ascitis quilosa.

Cuando la afectación se presenta en órganos extratorácicos, riñones y excepcionalmente útero, páncreas y suprarrenales, puede acompañarse de síntomas relacionados con la localización como dolor, hematuria (presencia de sangre en la orina), masa palpable, pérdida de peso, dolor abdominal, ascitis (acumulación de líquido en la cavidad peritoneal) y orina turbia.

Desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico puede pasar de 6 meses a 15 años.

Los pacientes con linfangioleiomiomatosis no tienen ninguna alteración hematológica específica. Las pruebas de función pulmonar inicialmente normales suelen demostrar obstrucción y disminución de la difusión pulmonar que varía en función de la severidad.

Del mismo modo la radiología suele ser normal en los casos poco evolucionados y progresivamente presentar un patrón retículo nodular difuso. Se han identificado receptores para estrógenos y/o progesterona en las células Linfangioleiomiomatosis. Está indicada la realización de escáner que determine la extensión de la enfermedad, pero el diagnóstico de confirmación es histológico por lo que requiere la realización de una biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico), en la que se han descrito dos tipos importantes de células de linfangioleiomiomatosis unas fusiformes y otras epitelioides, estas últimas pueden infiltrar y proliferar alrededor de cualquier estructura: parénquima (tejido fundamental de un órgano), espacios intersticiales y alveolares, linfáticos, paredes de los bronquios y pleura (membrana serosa que reviste el pulmón introduciéndose entre los lóbulos del mismo: pleura visceral y tapiza la superficie interna de la cavidad torácica y cubre el diafragma: pleura parietal).

Las fibras musculares lisas expresan, marcadores inmunohistoquímicos de fibra muscular y el antígeno HMB-45 especialmente cuando existe afectación extratorácica.

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con neoplasias de células fusiformes y epitelioides uterinas y debería confirmarse su diagnóstico mediante la positividad a marcadores musculares y HMB-45 que sólo es positivo en casos de afectación del parénquima pulmonar y renal; también con otras proliferaciones de músculo liso tales como leiomiomatosis intravenosa, leiomiomas metastatizantes, leiomiomasarcomas y excepcionalmente sarcomas.

La evolución de la enfermedad es muy variable, llegando en los casos más desfavorables a la fibrosis pulmonar. De forma ocasional, se ha descrito la malignización de las fibras musculares uterinas,

hacia un sarcoma.

El tratamiento de soporte incluye prevención de la osteoporosis y oxigenoterapia si se precisa. También están indicados los broncodilatadores para relajar los músculos alveolares de los bronquiolos.

Aunque no existe un tratamiento curativo de la enfermedad, la terapia hormonal es la más usada; también resulta eficaz la reducción farmacológica o quirúrgica de la producción de estrógenos, mientras que el trasplante de pulmón parece ahora estar en desuso.

Se discute la existencia de una predisposición genética o incluso que se trate de una enfermedad hereditaria, con un patrón de herencia ligada al sexo.

Los dos genes asociados con la esclerosis tuberosa se han localizado en el cromosoma 9 (9q34) y el cromosoma 16 (16p13). Recientemente, las investigaciones se centran en encontrar una base genética común para las dos enfermedades.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://conganat.uninet.edu/IVCVHAP/POSTER-E/102/>

Información médica (idioma español):

[http://www.fesemi.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/semi/pk\\_formacion.show\\_caso?p\\_id\\_caso=2](http://www.fesemi.org/cgi-bin/wdbcgi.exe/semi/pk_formacion.show_caso?p_id_caso=2)

#### **Asociaciones:**

Asociación Española de Linfangioleiomiomatosis (AELAM)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Linfangioma**

Código CIE-9-MC: 228.1

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El linfangioma es una enfermedad rara del sistema venoso que pertenece al grupo de los angiomias.

Los angiomias son lesiones vasculares localizadas benignas. Se les conoce también como hemangioma, nevus o nevo vascular y linfangioma. Se localizan preferentemente en la piel y los tejidos subcutáneos, pero pueden aparecer en cualquier lugar del organismo, incluyendo las vísceras y el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). Los angiomias suelen ser congénitos (están presentes desde el nacimiento) o aparecer poco después del nacimiento. Algunos tienden a desaparecer espontáneamente, por lo que se les llama hemangiomas inmaduros; si persisten crean fundamentalmente problemas estéticos.

El hemangioma, tumoración benigna de origen vascular; es una malformación vascular, que afecta a 1 de cada 3 recién nacidos vivos, siendo más frecuentes en niños prematuros y de bajo peso y en los individuos de raza blanca. Tiene una frecuencia cinco veces superior en la mujer que en el varón, supuestamente por un efecto hormonal estrogénico, pues se postula que el estrógeno estimula el crecimiento celular, en número y tamaño.

El término linfangioma procede del griego y significa literalmente: tumor de linfa, se caracteriza por la existencia de lesiones elevadas formadas por vasos linfáticos dilatados y quísticos, que suelen ser de color amarillento, con contenido líquido incoloro, aunque en ocasiones pueden ser rojizas, si se mezclan vasos sanguíneos.

Las complicaciones de estos linfangiomas están en función del sitio donde se localice la lesión y del tamaño. Pueden producir desfiguración, deformidad, si son de localización ocular: ambliopía (disminución de la agudeza visual), astigmatismo (defecto en la curvatura del cristalino) y ceguera.

El tratamiento es con corticoides, interferón, láser, o cirugía. Durante el primer período de crecimiento rápido, se tratan preferentemente con láser.

Si la lesión es profunda se tiende a tratar con corticoides por vía oral o intralesional. Los esteroides actúan como agentes antiinflamatorios, reduciendo el tamaño del linfangioma, se utilizan en el primer año, durante el ciclo de crecimiento lento; pueden inyectarse localmente en los angiomas pequeños y bien localizados. Si los esteroides no son eficaces se emplea Interferón, que inyectado subcutáneamente reduce el tamaño de las malformaciones vasculares. En los casos en que los corticoides no resulten eficaces se asocia tratamiento con láser.

En el caso de que sea necesario aplicar algún tipo de tratamiento se aconseja, por razones psicológicas, comenzar antes del periodo preescolar, para minimizar el trauma emocional.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Preparado biológico liofilizado de Streptococcus Pyrogenes tratado con bencilpenicilina (Picibanil)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Mieloma

Código CIE-9-MC: 203.0

Vínculos a catálogo McKusick: 254500

### **Sinónimos:**

Mieloma de Células Plasmáticas  
Kahler, Enfermedad de  
Mieloma Múltiple  
Mielomatosis

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El mieloma también conocido como mieloma múltiple es una enfermedad rara de la sangre, que se encuadra en el grupo de los trastornos de las células plasmáticas (un tipo especial de glóbulos blancos, del grupo de los linfocitos, que producen anticuerpos). Es una proliferación maligna (una proliferación incontrolada) de las células plasmáticas procedentes de un único clono.

El mieloma, es una enfermedad de etiología desconocida, que aparece en ambos sexos, siendo más común en varones entre los 50 y 70 años de edad, siendo rara en menores de 40 años, tiene una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de alrededor de 3/100.000 habitantes.

El mieloma se define por una tríada clásica:

- 1.- *Plasmocitosis ósea* (reacción inflamatoria crónica por plasmocitos, variedad de célula del tejido conjuntivo que raramente se halla en la sangre circulante, de la médula ósea) superior al 10%.
- 2.- *Lesiones ósea líticas* (imágenes de disolución del tejido óseo).
- 3.- *Componente M en suero, orina o ambos.*

El síntoma clínico más frecuente es el dolor óseo que aparece en el 70% de los pacientes, suele afectar a las costillas y a la espalda y se incrementa con el movimiento. Las lesiones óseas que provoca el mieloma son secundarias a la proliferación de las células tumorales y a la estimulación de los osteoclastos (nombre dado por Kölliker a las células grandes de la médula ósea que son las encargadas de su destrucción). La lisis del hueso se acompaña de una importante movilización del calcio, por lo que pueden aparecer complicaciones tanto agudas como crónicas de la hipercalcemia (aumento anormal de calcio en sangre), somnolencia, debilidad, depresión y confusión. En ocasiones, por el crecimiento de las lesiones óseas, éstas pueden llegar a ser palpables, ocurriendo sobre todo en cráneo, clavículas y esternón. Las lesiones óseas y el colapso vertebral producen compresión de la médula espinal, dolor radicular, pérdida del control intestinal y vesical.

El segundo síntoma en orden de frecuencia es la susceptibilidad a las infecciones, streptococcus pneumoniae, staphylococcus aureus, klebsiella pneumoniae y escherichia coli, son los patógenos que afectan con mayor frecuencia a los pacientes con mieloma. En alrededor del 25% de los pacientes el síntoma inicial es una infección recidivante (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) y en aproximadamente el 75% se desarrolla una infección grave en algún momento de la evolución.

La susceptibilidad a las infecciones se debe básicamente a tres causas:

a.- Hipogammaglobulinemia (disminución de las gammaglobulinas existentes en el suero sanguíneo y en diversos humores) difusa, relacionada con la disminución de producción y el aumento de destrucción de los anticuerpos normales.

b.- Algunos enfermos desarrollan células circulantes reguladoras, en respuesta al propio mieloma, que pueden suprimir la síntesis de anticuerpos normales.

c.- Alteraciones en las funciones del complemento (globulina presente en el suero sanguíneo que interviene en las reacciones inmunológicas por sus propiedades neutralizadoras, solamente cuando un anticuerpo específico se fija sobre el antígeno).

Cerca del 25% de los pacientes desarrollan insuficiencia (fracaso funcional) renal y más de la mitad alguna alteración renal, que se debe a múltiples causas: hipercalcemia, la más frecuente, depósito renal de amiloide (sustancia parecida al almidón que se deposita anormalmente en los tejidos en determinadas enfermedades crónicas.), hiperuricemia (niveles crecientes del ácido úrico en la sangre), infecciones de repetición y la infiltración ocasional por el propio mieloma. Además se produce una lesión glomerular directa por la alta excreción de cadenas ligeras, que tienen un efecto tóxico sobre el riñón.

La anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) aparece en cerca del 80% de los pacientes, se debe a la infiltración de la médula ósea por las células tumorales, ayudada por la disminución de la hematopoyesis (mecanismo por el que se forma la sangre), provocada por los factores elaborados por las células tumorales y la presencia de una hemólisis (destrucción prematura de los glóbulos rojos) moderada.

Puede acompañarse con menor frecuencia de fenómeno de Raynaud (disminución del flujo normal de la sangre a las puntas de los dedos cuando están expuestos al frío, que se manifiesta con sudoración y frialdad distal en los dedos de manos y pies y coloración azulada o rojiza parcheada de la piel de los dedos), cuando el componente M forma crioglobulinas (complejos de proteínas del suero que reversiblemente precipitan a bajas temperaturas y se redisuelven con calentamiento, ya sea en el organismo o al nivel de laboratorio), síndrome de hiperviscosidad, caracterizado por cefalea (dolor de cabeza), fatiga, trastornos visuales y retinopatía (término general de la enfermedad de la retina), dependiendo de las características físicas del componente M, es más frecuente cuando las paraproteínas son del tipo Ig M, Ig G3 e Ig A. No es habitual la presencia de esplenomegalia (bazo anormalmente grande), ni adenopatías (inflamaciones de los ganglios).

Existen dos variantes clínicas del mieloma, se acompañan en menos del 30% de los casos de un componente M y afectan a pacientes más jóvenes:

a.- *Plasmocitoma óseo solitario*, consiste en una única lesión ósea sin plamocitosis celular.

b.- *Plasmocitoma extracelular*, afectan al tejido linfático submucoso, de la nasofaringe o de los senos paranasales (cavidades situadas a los lados de la nariz), sin producir plamocitosis medular.

El diagnóstico se basa en la determinación de los niveles séricos de inmunoglobulinas y la electroforesis (método utilizado para separar en varias fracciones la proteínas de los humores del organismo y del plasma sanguíneo) de proteínas, útiles para la caracterización de los picos de paraproteínas M, de la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la médula ósea. Los Rayos X de tórax y abdomen demuestran la existencia de lesiones líticas o de osteopenia (escasez de tejido óseo) difusa

y la gammagrafía (exploración de un órgano por medio de un isótopo radioactivo) ósea de los huesos afectados.

En la clasificación del mieloma múltiple se emplean los siguientes criterios:

- *Estadio I*: Relativamente pocas células cancerosas se han diseminado a través del cuerpo. El número de glóbulos rojos y la cantidad de calcio en la sangre son normales. No se encuentran plasmocitomas (tumores pequeños formados por el crecimiento anormal de células plasmáticas) en los huesos. La cantidad de proteína M en la sangre u orina es muy baja. Pueden no haber síntomas de enfermedad.

- *Estadio II*: Un número moderado de células cancerosas se ha diseminado a través del cuerpo. No se cumplen los criterios del estadio I ni del III.

- *Estadio III*: Un número relativamente grande de células cancerosas se ha diseminado a través del cuerpo. Podrían presentarse uno o más de los siguientes síntomas:

- 1.- Una disminución en el número de glóbulos rojos, causando anemia.
- 2.- La cantidad de calcio en la sangre es muy alta debido a que los huesos se están deteriorando.
- 3.- Se encuentran más de 3 plasmocitomas óseos.
- 4.- Se encuentran altos niveles de proteína M en la sangre o la orina.

Si el paciente no tiene síntomas, puede no necesitar tratamiento. Si por el contrario tiene síntomas, el tratamiento consiste en quimioterapia, con fármacos anticancerosos y con cortisona, analgésicos, incluso derivados de la morfina, para combatir el dolor y antibióticos para combatir las infecciones cuando se presenten. Las posibles complicaciones del tratamiento son las infecciones reiteradas, la insuficiencia renal y las hemorragias espontáneas.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

[http://www.myeloma.org/myeloma/language\\_list.jsp?languageId=4](http://www.myeloma.org/myeloma/language_list.jsp?languageId=4)

Página de afectados (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000583.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Nesidioblastosis

---

Código CIE-9-MC: m8150/0

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La nesidioblastosis es una enfermedad endocrinológica rara de la infancia. Clínicamente se caracteriza por cursar con hipoglucemia (niveles bajos de glucosa, azúcar, en sangre) e hiperinsulinismo (aumento de los niveles de insulina en sangre, que provoca hipoglucemia) debido a enfermedad pancreática no tumoral.

Forma junto con el apudoma (un tipo de tumoración pancreática), el grupo de enfermedades pancreáticas causantes de hiperinsulinismo, que requieren tratamiento quirúrgico.

Es la primera causa de hiperinsulinismo en niños menores de 1 año y mayores de 10 y la segunda, tras la hipoglucemia cetósica en edades entre 1 y 10 años.

Los rasgos clínicos característicos son los propios de crisis hipoglucémicas agudas: intensas, prolongadas y rebeldes al tratamiento que suelen cursar con convulsiones; los pacientes presentan gran intranquilidad, palidez, sudoración, apatía, irritabilidad, rechazo al alimento y posteriormente aparecen las convulsiones y el estado de coma.

El diagnóstico del hiperinsulinismo se realiza mediante pruebas bioquímicas que demuestran hipoglucemia: el perfil glucémico, la determinación de insulinemia (niveles de insulina en sangre) con valores elevados de insulina, así como la relación glucemia / insulinemia patológica y el cociente corregido insulina / glucosa que en condiciones normales debe ser superior a 50. Otros métodos diagnósticos son la dosificación de proinsulina y péptido C.

No deben llevarse a cabo pruebas de ayuno o estimulación, dado el peligro de secuelas neurológicas por la hipoglucemia severa que se produce.

El diagnóstico etiológico (etiología es el estudio de las causas de las enfermedades) debe apoyarse en el análisis inmunohistoquímico (procedimiento de detección de los elementos de un inmunocomplejo a nivel de los tejidos y células mediante la inmunofluorescencia).

El cuadro es de pronóstico grave. Pueden existir formas de presentación subaguda (entre agudo, que tiene un curso breve y relativamente grave y crónico, que tiene un curso prolongado por mucho tiempo), sobre todo en recién nacidos y lactantes, con clínica poco precisa y tan severas que no llegan a diagnosticarse y son causa de muerte súbita.

En los casos que sobrepasan el año de vida, se han descrito problemas neurológicos graves hasta en el 40% de los pacientes. También aparece como complicación a largo plazo, diabetes mellitus secundaria a la pancreatectomía (extirpación quirúrgica total o parcial del páncreas) terapéutica.

En un paciente menor de 1 año ante hipoglucemia severa o rebelde se debe pensar en una hipoglucemia con hiperinsulinismo y descartar la nesidioblastosis, ya que en estas edades la enfermedad tiene buena evolución, si se logra un rápido diagnóstico y una adecuada terapéutica.

El tratamiento médico se ha de administrar urgentemente e irá fundamentalmente orientado a recuperar los niveles de glucemia, conservándolos por encima de 2,6 mmol. Esto se consigue clásicamente mediante la administración intravenosa continua de glucosa, el empleo de hormonas contrarreguladoras como el glucagón de acción prolongada y la administración de hidrocortisona.

En la actualidad se consideran de utilidad otros fármacos para el tratamiento de la nesidioblastosis, así se han empleado para estabilizar la glucemia:

a.- diazóxido, sin embargo, se ha demostrado la aparición secundaria de hipertricosis (crecimiento excesivo del pelo) y manifestaciones de extrapiramidalismo (alteración del tono muscular y de la regulación de los movimientos voluntarios y automáticos). Está indicado como una de las primeras elecciones, en el tratamiento de pacientes con hipoglucemias moderadas o severas y no rebeldes al tratamiento médico

b.- hormona de crecimiento: consiguiendo una mejoría notable del cuadro extrapiramidal e incremento posterior de la velocidad de crecimiento y del apetito, así como un excelente control de la glucosa en sangre

Otros fármacos menos utilizados y con menor experiencia en el uso de los mismos son:

c.- análogos de la somatostatina: importante inhibidor de la secreción de la insulina

d.- nifedipina: recientemente se ha utilizado como agente bloqueador del canal de calcio

El tratamiento quirúrgico está indicado solamente en los casos severos y refractarios al tratamiento farmacológico, recomendándose la pancreatectomía subtotal del 90% del páncreas, dejando una pequeña porción al nivel de colédoco. Sólo en casos excepcionales se indica la pancreatectomía total.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.campoquirurgico.cl/casos2.html>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Neurinoma del Acústico

Código CIE-9-MC: 225.1

Vínculos a catálogo McKusick: 101000

### **Sinónimos:**

Neurilenoma Acústico  
 Tumor del VIII Par Craneal  
 Tumor del Angulo Pontocerebeloso  
 Fibroblastoma Perineural  
 Neuroma Bilateral del Nervio Acústico  
 Neurofibroma del Nervio Acústico  
 Schwanoma del Nervio Acústico

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El neurinoma del acústico es un tumor benigno raro, generalmente unilateral, de crecimiento lento que no invade, sino que comprime el tejido normal que lo rodea. Se origina a partir del VIII par craneal, dentro del conducto auditivo interno y deriva de las células de Schwann (células formadoras de mielina que cubren las fibras nerviosas).

Fue descrito por primera vez por Sandifort en 1777.

Este tipo de tumores, representan el 7% de todos los tumores intracraneales y el 80 al 90% de los tumores localizados en el ángulo pontocerebeloso.

Se originan con una frecuencia 2 veces superior en la porción vestibular del VIII par craneal que en la auditiva.

Cuando son bilaterales, representan una forma hereditaria de schwannomas que se conocen como neurofibromatosis "central".

El síntoma de presentación más común es la pérdida de audición sensorial unilateral, lenta y progresiva, aunque en ocasiones, pueda ser repentina; se acompaña de acúfenos por disfunción del nervio coclear. Aunque el paciente refiere mareos e inestabilidad, no suele presentar un vértigo real.

Excepcionalmente el síntoma inicial es una anestesia orofacial, que origina una sensación de acorchamiento, similar al de una anestesia dental. Suelen presentar como síntomas de aparición tardía: cefalea (dolor de cabeza), otalgia (dolor de oído), diplopia (visión doble), náuseas y vómitos, disgeusia (sentido del gusto anómalo o ausente), neuralgia (dolores espontáneos o provocados, continuos o paroxísticos, localizados en el trayecto de un nervio) del trigémino, sensación de boca ardiente unilateral, espasmo hemifacial, parálisis facial e hipoestesia (disminución de la sensibilidad) con adormecimiento orofacial.

Una sordera unilateral junto con acúfenos (sensación auditiva que no es motivada por ninguna excitación externa del oído, zumbido, silbido, campaneos etc.), de evolución progresiva y con escasos vértigos, debe hacer sospechar la presencia de un neurinoma del acústico, lo que obliga a efectuar escáner craneal y resonancia magnética cerebral; que permiten apreciar los neurinomas como masas hiperdensas y redondeadas, en el ángulo pontocerebeloso. El diagnóstico de confirmación está basado en la histología (parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) de la lesión.

El tratamiento es siempre quirúrgico, los tumores pequeños pueden researse con técnicas de microcirugía que conservan el nervio facial y mantienen la audición existente; en cambio los tumores de mayor tamaño requieren una técnica más agresiva, que puede provocar frecuentes y distintas secuelas neurológicas postoperatorias, como sordera, pérdida de coordinación por alteraciones cerebelosas, lesiones del nervio facial y trastornos funcionales del nervio trigémino. Más infrecuentes son la cefalea persistente y el vértigo.

Como alternativas, se pueden emplear la radioterapia (uso de rayos X u otros rayos de alta energía para eliminar células cancerosas y reducir tumores) y la radiocirugía con bisturí gamma.

Resulta esencial la detección precoz de los neurinomas del acústico, cuando la sordera es mínima

y existe escasa dificultad motora facial, ya que el tumor se encuentra aún restringido al conducto auditivo y la intervención quirúrgica, menos lesiva, puede mantener intacta la audición.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://acustic-neuroma.8m.com/PAGINA.htm#neurinoma\\_del\\_acustico](http://acustic-neuroma.8m.com/PAGINA.htm#neurinoma_del_acustico)

Información médica (idioma español):

<http://members.es.tripod.de/neurinoma/info.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Neurofibromatosis tipo I

Código CIE-9-MC: 237.71

Vínculos a catálogo McKusick: 162200

**Sinónimos:**

Neurofibromatosis Periférica

Neurofibroma Múltiple

Neurofibromatosis de Von Recklinghausen

Von Recklinghausen, Enfermedad de

Facomatosis de Recklinghausen

Neurofibromatosis, Feocromocitoma y Carcinoide Duodenal, Síndrome de la

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La neurofibromatosis tipo I es una enfermedad multisistémica, progresiva, hereditaria, rara que afecta principalmente el sistema nervioso y la piel y está caracterizada por el desarrollo de tumores en la vaina de mielina de los nervios. Pertenece al grupo de las facomatosis (síndrome hereditario caracterizado por la existencia de nódulos, a modo de tumores benignos en los ojos, la piel y el cerebro).

El término neurofibromatosis se utilizó de una manera general, hasta la década de los 80 del pasado siglo, para describir dos enfermedades genéticas diferentes.

La neurofibromatosis tipo I fue descrita por primera vez, en 1793, por von Tilesius; posteriormente, en 1882, von Recklinhausen describe esta neurofibromatosis en varios miembros de una misma familia determinando su carácter hereditario.

La diferenciación entre neurofibromatosis tipo I y tipo II, no se realiza hasta 1987 cuando Barker, Seizinger y Rouleau, identifican los genes transmisores de cada enfermedad.

La prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de la neurofibromatosis tipo I se estima en 1/3500 y se presenta en uno de cada 200 pacientes con retraso mental.

Clínicamente se caracteriza por una tríada clínica característica presente desde la pubertad en más del 90% de los casos:

- 1.- manchas marrones de color café con leche en la piel,
- 2.- neurofibromas, que son tumores benignos múltiples en la cubierta de los nervios. Estos tumores pueden crecer en cualquier nervio y pueden aparecer en cualquier momento de la vida y
- 3.- los nódulos de Lisch.

La aparición de frecuentes complicaciones como problemas de aprendizaje, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), epilepsia (enfermedad crónica nerviosa caracterizada por accesos de pérdida súbita del conocimiento, convulsiones y a veces coma) y el desarrollo de tumores malignos (2-5%) determinan la gravedad de a enfermedad. Por otra parte la neurofibromatosis tipo I se caracteriza por una gran variabilidad clínica, tanto intrafamiliar como interfamiliar, pudiendo los miem-

bros afectados de una misma familia presentar fenotipos (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) diferentes.

El diagnóstico de esta enfermedad es fundamentalmente clínico, en ocasiones es difícil, sobre todo en los casos que carecen de antecedentes familiares.

El Instituto Nacional de la Salud de EE.UU., definió en 1987, los criterios diagnósticos. Para el diagnóstico de neurofibromatosis tipo I, un paciente debe tener al menos 2 de los siguientes criterios:

- a.- 6 ó más manchas café con leche, iguales o mayores de 5 mm en prepúberes y de 15 mm de diámetro en pacientes postpúberes.
- b.- 2 o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno plexiforme.
- c.- Presencia de pecas en axilas o ingles.
- d.- Glioma del nervio óptico.
- e.- 2 o más nódulos de Lisch.
- f.- Lesión ósea definida como displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis.
- g.- Un familiar de primer grado afecto, de acuerdo con los criterios previos.

No existe ningún tratamiento curativo de la enfermedad. Los neurofibromas periféricos si suponen un problema estético o psicológico importante o cuando provocan dolor, pueden ser extirpados quirúrgicamente. Por otra parte Los tumores malignos que padecen algunos pacientes se tratan con las terapias específicas habituales.

Es posible realizar el diagnóstico prenatal mediante técnicas de genética molecular.

La alteración genética de la enfermedad es una mutación en el gen NF1, del que hay descritas más de 200 mutaciones. El gen NF1 se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 (17q11.2). Este gen codifica la neurofibromina, una proteína, que se cree que actúa como un supresor tumoral en condiciones normales, regulando otra proteína celular que estimula el crecimiento y proliferación celular.

La neurofibromatosis tipo I se hereda como un rasgo genético autosómico dominante. Aproximadamente el 50% de los casos no tienen antecedentes familiares de neurofibromatosis; estos casos se deben a mutaciones espontáneas y se relaciona con la edad paterna avanzada.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

[http://www.nf.org/international\\_affiliates/spain.htm](http://www.nf.org/international_affiliates/spain.htm)

Información médica (idioma español):

[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/pubs/las\\_neurofibromatosis.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/pubs/las_neurofibromatosis.htm)

### **Asociaciones:**

Asociación Cantabria para la Neurofibromatosis

Asociación Catalana de Neurofibromatosis. (ACNEFI)

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid

Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid

Asociación Española de Afectados de Neurofibromatosis

Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)

Nefi GAM de la Neurofibromatosis

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Neurofibromatosis tipo II

Código CIE-9-MC: 237.72

Vínculos a catálogo McKusick: 101000

### **Sinónimos:**

Schwannoma Neurofibromatoso Vestibular  
Neurofibromatosis Acústica Bilateral  
Neurofibromatosis Central

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La neurofibromatosis tipo II es una enfermedad multisistémica, progresiva, hereditaria, muy rara que se caracteriza por la presencia de tumores benignos en los nervios auditivos, pudiendo también desarrollar otros tumores del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Pertenece al grupo de las facomatosis (síndrome hereditario caracterizado por la existencia de nódulos, a modo de tumores benignos en los ojos, la piel y el cerebro).

El término neurofibromatosis se utilizó de una manera general, hasta la década de los 80 del pasado siglo, para describir dos enfermedades genéticas diferentes.

La neurofibromatosis tipo II fue descrita por primera vez, en 1822, por Wishart, en un paciente con neurinomas acústicos bilaterales y ceguera del ojo derecho, que la catalogó como una variante de la enfermedad de von Recklinhausen.

La diferenciación entre neurofibromatosis tipo I y tipo II, no se realiza hasta 1987 cuando Barker, Seizinger y Rouleau, identifican los genes transmisores de cada enfermedad.

La prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de la neurofibromatosis tipo II se estima en 1/30.000 nacidos, los síntomas suelen comenzar entre los 15 y los 20 años, siendo muy raro el comienzo durante la infancia.

La principal manifestación clínica son los schwannomas vestibulares, tumores benignos generalmente bilaterales, que se manifiestan con pérdida auditiva que comienza siendo unilateral y acaba, unos años después, siendo bilateral y también con mareos y alteraciones del equilibrio.

Se acompaña de otros tumores sobre todo del sistema nervioso central: tumores intracraneales o intraespinales, que provocan sintomatología neurológica secundaria al crecimiento tumoral como hipertensión intracraneal (aumento de presión dentro del cráneo, que comprime el cerebro); alteraciones oculares: catarata (opacidad del cristalino) presenil, ambliopía (disminución de la agudeza visual), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), parálisis de los nervios oculomotores, opacidad lenticular posterior juvenil y tumores del nervio óptico.

Pueden presentar también, como en la neurofibromatosis tipo I, tumores de la piel en forma de schwannomas cutáneos, presentes en más de la mitad de los pacientes y de menor tamaño que los de la tipo I, que se acompañan de manchas café con leche.

El Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. definió en 1987, los criterios diagnósticos de la enfermedad.

Para ser diagnosticado de neurofibromatosis tipo II, un paciente debe tener al menos uno de los siguientes criterios:

a.- masas bilaterales en el octavo par craneal, demostradas mediante estudios de imagen: escáner o resonancia nuclear magnética.

b.- tener un familiar de primer grado diagnosticado de neurofibromatosis tipo II y una de las siguientes:

- 1.- tumor uni o bilateral en el octavo par craneal.
- 2.- presentar dos de las siguientes manifestaciones:

- neurofibroma.
- meningioma.
- glioma.
- schwannoma.
- opacidad lenticular posterior juvenil.

No existe ningún tratamiento curativo de la enfermedad. El tratamiento de elección en los schwannomas vestibulares de gran tamaño, mayores de 3 cm., es la resección quirúrgica; mientras que en los de menor tamaño se utiliza la radioterapia; ambas técnicas seguidas de implantes cocleares para paliar la sordera secundaria a la intervención terapéutica.

Los otros tumores asociados deben ser tratados con cirugía o radioterapia de acuerdo a su estirpe y localización.

Es posible realizar el diagnóstico prenatal mediante técnicas de genética molecular

La alteración genética de la enfermedad es una mutación en el gen NF2, del que hay descritas más de 200 mutaciones. El gen NF2 se localiza en el brazo largo del cromosoma 22 (22q11.1-22q13.1). Este gen codifica una proteína, que se cree que actúa como un supresor tumoral en condiciones normales, regulando otra proteína celular que estimula el crecimiento y proliferación celular.

La neurofibromatosis tipo II se hereda como un rasgo genético autosómico dominante. Aproximadamente el 50% de los casos no tienen antecedentes familiares de neurofibromatosis; estos casos se deben a mutaciones espontáneas y se relaciona con la edad paterna avanzada, también se ha descrito con gran frecuencia la aparición de mosaicismo (la alteración cromosómica se puede presentar en todas las células del individuo o sólo en un porcentaje de éstas), que contribuye a explicar la gran variabilidad clínica de la enfermedad.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

[http://www.nf.org/international\\_affiliates/spain.htm](http://www.nf.org/international_affiliates/spain.htm)

Información médica (idioma español):

[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/pubs/las\\_neurofibromatosis.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/pubs/las_neurofibromatosis.htm)

### **Asociaciones:**

Asociación Cantabria para la Neurofibromatosis

Asociación Catalana de Neurofibromatosis. (ACNEFI)

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid

Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid

Asociación Española de Afectados de Neurofibromatosis

Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)

Nefi GAM de la Neurofibromatosis

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Trombocitemia Esencial**

Código CIE-9-MC: 238.7

Vínculos a catálogo McKusick: 313900 187950

### **Sinónimos:**

Trombocitosis Esencial

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La trombocitemia esencial o trombocitosis esencial es una enfermedad hematológica rara caracterizada por el aumento del número de plaquetas, que pertenece al grupo de los síndromes mieloprolif-

ferativos.

Las plaquetas se forman a partir de la fragmentación de los megacariocitos (células de la médula ósea, precursoras de las plaquetas) de la médula ósea y pasan a la sangre circulante. Una vez allí, un tercio de las mismas se albergan en el bazo, estando en continuo intercambio con el resto de las plaquetas circulantes, fenómeno normal, al que se le llama secuestro; y solamente un pequeño porcentaje de plaquetas se consume en los procesos de coagulación, por lo que la mayoría de las plaquetas están circulando hasta que envejecen y son eliminadas por el bazo o por fenómenos de fagocitosis (fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares). Tienen un ciclo vital en la circulación periférica que dura entre 7 a 10 días y su número normal oscila entre 150.000-450.000 por centímetro cúbico, pudiendo ser estas cifras menores en los niños (100.000-450.000 por centímetro cúbico).

La trombocitemia esencial o trombocitosis esencial clínicamente se manifiesta por un número de plaquetas muy elevado, superior a 400.000 por centímetro cúbico que incluso puede llegar a 3 ó 4 millones. Esta enfermedad se asemeja mucho a la policitemia vera y a la metaplasia mieloide agnógena o mielofibrosis; si bien el dato analítico predominante es el elevado número de plaquetas, todas las líneas celulares están aumentadas.

Se diferencia de las formas secundarias debidas a respuesta inflamatoria, hemorragia aguda, déficit de hierro o neoplasias, en la ausencia de un factor desencadenante.

La clínica se debe a la disfunción de las plaquetas o a la agregación de las plaquetas en la microcirculación del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). Estos pacientes presentan eritromelalgia (afección caracterizada por accesos de dolores, con tumefacción y enrojecimiento de los tegumentos de las extremidades y en particular de los pies), trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) venosas o arteriales, hemorragias espontáneas, que se manifiestan con propensión a las equimosis (mancha puntiforme de la piel, producida por el paso de sangre al tejido celular subcutáneo), sangrado patológico después de intervenciones dentales, o de cualquier otro tipo de cirugía y hemorragias de grandes vasos en tejidos blandos o músculos en ausencia de un antecedente traumático. El primer síntoma puede ser un episodio hemorrágico o trombótico, incluso un ictus (accidente cerebro vascular agudo). Sin embargo los jóvenes y en especial las mujeres jóvenes suelen permanecer asintomáticos. En alrededor del 75% aparece esplenomegalia (bazo anormalmente grande) moderada.

El diagnóstico se hace por la elevada cifra de plaquetas con una forma característica, formas grandes e hipogranulosas, en ausencia de causa trombótica. El análisis de médula ósea descubre un gran número de megacariocitos (células de la médula ósea, precursoras de las plaquetas) y signos de fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) en los casos más avanzados.

Las indicaciones del tratamiento en pacientes jóvenes asintomáticos no están bien definidas. En el resto de pacientes, resultan útiles agentes alquilantes del tipo del Busulfán y del clorambucil, aunque existe riesgo de transformación leucémica, por lo que se valora el tratamiento con hidroxiurea, si resulta ineficaz se pueden usar otros agentes alquilantes o Fósforo 32. El tratamiento de los episodios agudos, hemorragias o trombosis, se trata con plaquetoféresis (eliminación de las plaquetas de la sangre extraída procediendo a la infusión en el donante del resto de la sangre).

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Anagrelide, clorhidrato (Agrylin)

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.msd.es/publicaciones/mmerck\\_hogar/seccion\\_14/seccion\\_14\\_160.html](http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_14/seccion_14_160.html)

Información médica (idioma español):

<http://www.conganat.org/linfo.tortosa/conf/cap5/mprolif.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Enfermedades Endocrinas, Nutritivas, Metabólicas y Transtornos de la Inmunidad

---

### Aciduria Glutárica Tipo I

Código CIE-9-MC: 270.7

Vínculos a catálogo McKusick: 231670

#### **Sinónimos:**

Aminoaciduria Dicarboxílica  
Defecto de Transporte Glutarato Aspartato  
Déficit de Glutaril CoA Deshidrogenasa  
Acidemia Glutárica, Tipo I

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El ácido glutárico es un producto intermediario del catabolismo de la lisina, la hidroxilisina y el triptófano (aminoácidos esenciales). La aciduria glutárica tipo I es una enfermedad metabólica hereditaria rara, causada por la deficiencia de la enzima Glutaril-CoA deshidrogenasa.

Los pacientes pueden desarrollarse normalmente hasta los dos años de edad. Los niños presentan discinesia (dificultad para los movimientos) y distonía (cualquier alteración del tono muscular) progresivas, que origina movimientos coreoatetósicos (contracciones musculares rítmicas, involuntarias, con movimientos lentos, irregulares y continuos fundamentalmente de dedos y manos). La hipotonía y la coreoatetosis pueden evolucionar gradualmente a rigidez, distonía y retraso mental de severidad variable. Se suceden episodios de vómitos, cetosis (niveles elevados de acetona y otros cuerpos cetónicos en sangre), convulsiones y coma, junto con hepatomegalia (hígado anormalmente grande), hiperamonemia (nivel elevado y tóxico del amoníaco en la sangre) y elevación de las transaminasas, que es una combinación de síntomas que recuerda al síndrome de Reye y que puede aparecer bruscamente después de una pequeña infección.

Entre los ataques, los datos de laboratorio suelen ser anodinos. El diagnóstico debe hacerse midiendo la actividad enzimática en leucocitos o glóbulos blancos y cultivo de fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación). La muerte suele producirse en el primer decenio de la vida, durante uno de estos episodios. Existen algunos casos en los que un tratamiento con dieta pobre en proteínas y tratamiento farmacológico consigue notable mejoría clínica. El gen de este trastorno se localiza en el brazo corto del cromosoma 19. Se hereda como un rasgo autosómico recesivo.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://mchneighborhood.ichp.edu/pacnorgg/media/Metabolic/glut\\_acid\\_span.pdf](http://mchneighborhood.ichp.edu/pacnorgg/media/Metabolic/glut_acid_span.pdf)

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## **Aciduria Glutárica tipo II**

Código CIE-9-MC: 270.7

Vínculos a catálogo McKusick: 231680

### **Sinónimos:**

Acidemia Glutárica, Tipo II

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El ácido glutárico es un producto intermediario del catabolismo de la lisina, la hidroxilisina y el triptófano (aminoácidos esenciales). Hay dos formas de aciduria glutárica tipo II que ocurren durante diversas etapas de la vida, ambas se consideran acidemias orgánicas (grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por exceso de ácido en la sangre y orina). La primera es la aciduria glutárica tipo IIA (GA IIA), o forma neonatal, esta es una enfermedad hereditaria muy rara, de herencia materna, caracterizada por grandes cantidades de ácido glutárico en sangre y orina. Algunos investigadores creen que la enfermedad se debe a un defecto en la ruptura de los compuestos de acil-CoA. La segunda forma es la aciduria glutárica tipo IIB (GA IIB) o forma del adulto en la que los primeros síntomas pueden aparecer entre el año y medio y los 30 años de edad. Durante la infancia se observa sólo un leve retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), posteriormente ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) cerebral y deterioro mental progresivos. Pueden presentar convulsiones y macrocefalia (cabeza inusualmente grande); esta es la forma más leve de la enfermedad y se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. Se caracteriza por una marcada acidosis (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) metabólica en sangre y tejidos y una hipoglucemia (niveles bajos de glucosa, azúcar, en sangre) sin cetosis (niveles elevados de acetona y otros cuerpos cetónicos en sangre). Las grandes cantidades de ácido glutárico en la sangre y orina son debidas a la deficiencia de la enzima acil-CoA deshidrogenasa.

La supervivencia es prolongada y no existe tratamiento.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://mchneighborhood.ichp.edu/pacnorgg/media/Metabolic/glut\\_acid\\_span.pdf](http://mchneighborhood.ichp.edu/pacnorgg/media/Metabolic/glut_acid_span.pdf)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Acromegalia**

Código CIE-9-MC: 253.0

### **Sinónimos:**

Hiperpituitarismo

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La acromegalia es una enfermedad endocrinológica muy rara. El término acromegalia deriva de las palabras griegas akron que significa extremidad y megas que significa grande. La acromegalia aparece exclusivamente en los adultos y se debe a la secreción excesiva de hormona del crecimiento; se caracteriza por el aumento desproporcionado de las extremidades, dolores articulares y alteración de las proporciones faciales por aumento de las partes acras.

Cuando la hipersecreción de hormona del crecimiento se produce antes de finalizar el crecimiento, en los niños, se produce el gigantismo acromegálico, con el que no debe confundirse.

Fue descrita por primera vez por Pierre Marie a finales del siglo XIX.

Se suele diagnosticar entre los cuarenta y los sesenta años, mucho después de terminado el crecimiento normal y aparece con igual frecuencia en hombres que en mujeres. Se estima una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de 40 casos por millón y una incidencia (en epidemiología, frecuencia de los casos nuevos) de unos 3 casos por millón de habitantes y año.

Se caracteriza por un crecimiento exagerado que afecta a los huesos de la cara, mandíbula, manos, pies y cráneo y también puede producir un agrandamiento de las vísceras: tiroides, hígado, riñón y especialmente corazón.

En la mayoría de los casos se produce por la existencia de un tumor en la hipófisis.

Clínicamente se caracteriza por facciones toscas producidas por el crecimiento de los huesos de la cara: crecimiento excesivo de la mandíbula, mentón prominente, separación de los dientes, dolor y dificultad en la masticación, crecimiento exagerado de nariz, orejas, labios, lengua y agrandamiento de los senos frontales; piel sudorosa, engrosada y oscurecida; voz ronca, astenia (debilitación del estado general), en las mujeres ciclos menstruales irregulares y galactorrea (producción de leche materna fuera de la lactancia) y en los hombres impotencia sexual; cardiomegalia (aumento del tamaño del corazón), hipertensión arterial y aterosclerosis (engrosamiento anormal de las paredes arteriales, resultado de su inflamación crónica, con tendencia a la obstrucción del vaso).

Pueden pasar hasta diez años entre el inicio de los problemas hormonales y la aparición de los primeros síntomas.

El diagnóstico precoz es importante para la prevención de futuras complicaciones: cardiovasculares, cerebrovasculares, hipertensión arterial y diabetes.

El diagnóstico de sospecha es clínico, para realizar el diagnóstico de confirmación se exige demostrar niveles altos de hormona del crecimiento; también se deben realizar estudios de imagen tales como resonancia magnética nuclear y escáner, que descarten la presencia de tumores en la hipófisis.

El objetivo del tratamiento es normalizar los niveles de hormona del crecimiento, usando análogos de la somatostatina (que es un fármaco capaz además de reducir el tamaño del tumor, a la mitad). En la mayoría de los casos el tratamiento inicial consiste en la extirpación quirúrgica del tumor hipofisario. Para completar el tratamiento puede ser necesario el uso de radiaciones.

Sea cual sea el régimen de tratamiento elegido, es necesario el seguimiento periódico de los pacientes, con control hormonal, para evitar la aparición de las complicaciones, que unido al retraso en el tratamiento, acortan la supervivencia de los enfermos.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Pegvisomant (Somavert)

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.viasalus.com/vs/B2C/cn/enciclopedia/ESP/ency/article/000321.jsp>

Información médica (idioma español):

<http://www.imasd-tecnologia.com/imasd/dic98/1298vi3.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Addison, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 255.4

Vínculos a catálogo McKusick: 103230

### **Sinónimos:**

Hipoplasia Adrenal  
Hipofunción Corticosuprarrenal Primaria Crónica  
Hipofunción Adrenocortical  
Insuficiencia Adrenocortical  
Insuficiencia Adrenocortical Crónica  
Insuficiencia Adrenocortical Primaria

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Addison es una enfermedad metabólica muy rara, caracterizada por un déficit de la función de las glándulas suprarrenales.

Fue descrita por primera vez, en 1849, por Thomas Addison, que la definió como un estado general de languidez y debilidad, desfallecimiento en la acción del corazón, irritabilidad del estómago y un cambio peculiar en el color de la piel.

Históricamente, la tuberculosis ha sido una causa frecuente de esta enfermedad.

Se estima que alrededor de cuatro de cada 100.000 personas tiene la enfermedad de Addison. El comienzo de la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente entre los 30 y los 40 años. Afecta por igual a hombres y mujeres.

La corteza de las glándulas suprarrenales produce tres tipos de hormonas que son esenciales para la vida: las hormonas sexuales; los glucocorticoides, que ayudan a controlar la forma en que el cuerpo usa las grasas, las proteínas y la glucosa y los mineralocorticoides, que se encargan del equilibrio de sodio y potasio en la sangre.

Aproximadamente un tercio de los casos se deben a la destrucción de las glándulas suprarrenales por cáncer, infecciones u otras enfermedades. La tuberculosis, el uso de ciertos fármacos y alteraciones a nivel del sistema inmune pueden producir la enfermedad de Addison.

La destrucción de las glándulas suprarrenales es global si la causa es la tuberculosis, sin embargo si es debida a una causa autoinmune, la enfermedad de Addison solo afecta a la corteza de las glándulas suprarrenales.

Se caracteriza por la presencia de piel oscura, debilidad muscular, edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) tisular, insuficiencia (fracaso funcional) renal, hipoglucemia e hipopotasemia, mareos, pérdida de peso, pérdida de apetito y síntomas intestinales tales como náuseas, vómitos y diarrea. Todos estos síntomas están causados por bajos niveles de cortisol.

El estrés puede desencadenar crisis addisonianas, que consisten en la aparición súbita de debilidad, dolor abdominal intenso, deshidratación, hipotensión arterial, insuficiencia renal y shock (caída grave de la presión arterial, que hace peligrar la vida).

El diagnóstico de la enfermedad de Addison es fundamentalmente clínico. Se confirma mediante la determinación de niveles de hormonas en sangre y examen de la función renal.

El objetivo del tratamiento es recuperar la función de las glándulas suprarrenales, para que produzcan niveles suficientes de hormonas. Los síntomas se controlan mediante un tratamiento de sustitución con hormonas. Durante las crisis es necesario estabilizar al paciente, mediante líquidos, suero salino e hidrocortisona.

Sin tratamiento hormonal de sustitución el pronóstico es severo, pudiendo incluso ser mortal. Aunque el tratamiento debe continuar de por vida, las perspectivas de una duración media de la vida normal son excelentes.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.viasalus.com/vs/B2C/cn/enciclopedia/ESP/ency/article/000378.jsp>

Información médica (idioma español):

<http://www.semergen.es/pdf/numero10-99/pag.891-896.pdf>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Agammaglobulinemia Primaria**

Código CIE-9-MC: 279.06

Vínculos a catálogo McKusick: 300310 601495

**Sinónimos:**

Anticuerpos, Déficit de

Gammaglobulinas, Déficit de

Immunoglobulinas, Déficit de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La agammaglobulinemia primaria es un grupo de inmuno-deficiencias hereditarias caracterizadas por la carencia de anticuerpos.

Los anticuerpos se componen de ciertas proteínas (inmunoglobulinas) esenciales para el sistema inmune. Las producen los linfocitos B (glóbulos blancos especializados) que circulan en la sangre. Los anticuerpos luchan contra las bacterias, los virus y otras sustancias extrañas que amenacen al organismo.

La agammaglobulinemia también se caracteriza por la función anormal los linfocitos B. La función de los linfocitos B es buscar e identificar bacterias, virus y otras sustancias extrañas que amenacen al organismo, mientras que la función de los linfocitos T, también conocidos como "células asesinas", es ayudar a los linfocitos B para responder a la infección. Sin embargo, en algunas formas de agammaglobulinemia primaria, ninguno de los dos tipos de linfocitos funciona normalmente.

Hay tres formas clínicas de agammaglobulinemia primaria: agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X con déficit de la hormona del crecimiento y agammaglobulinemia autosómica recesiva. Todas estas enfermedades se caracterizan por presentar un sistema inmune debilitado que se debe reforzar con la administración de gamaglobulinas para luchar contra las infecciones.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.sap.org.ar/archivos/1998/arch98\\_3/98\\_191\\_195.pdf](http://www.sap.org.ar/archivos/1998/arch98_3/98_191_195.pdf)

Información médica (idioma español):

<http://www.viasalus.com/vs/B2C/cn/enciclopedia/ESP/ency/article/001307.jsp>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Albinismo

Código CIE-9-MC: 270.2

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El albinismo es una enfermedad metabólica rara, que se debe a defectos de la síntesis y distribución de la melanina.

La síntesis de la melanina se lleva a cabo por estructuras celulares especializadas, llamadas melanocitos. Para que se sintetice esta sustancia se precisa una serie de reacciones enzimáticas (enzima es una sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) en cadena, en las cuales intervienen otras enzimas, de gran importancia para el normal funcionamiento del organismo: fenilalanina y tirosina, siendo la tetrahidrobiopterina un compuesto que limita la velocidad de la síntesis de melanina.

La tirosina, que es el precursor de la melanina, se transporta al melanosoma, donde sufre una serie de pasos hasta transformarse en la melanina, pigmento de color castaño oscuro que proporciona el color a la piel y los ojos.

El albinismo de forma global, presenta una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) mundial de 1/20.000.

Clínicamente se caracteriza por despigmentación de piel, iris y retina. Son hallazgos oculares frecuentes el nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), el estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), la fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos), la disminución de la agudeza visual y la presencia de un reflejo rojizo en la córnea. Los enfermos carecen de visión binocular debido a la existencia de un defecto del cruzamiento normal de las fibras del nervio óptico. Las complicaciones más importantes a largo plazo son la ceguera y el cáncer de piel.

El albinismo se puede clasificar atendiendo a su localización en generalizado y localizado:

a.- Albinismo generalizado o albinismo oculocutáneo:

La tiroxinasa es la enzima que determina el paso de tirosina a melanina. Para clasificar el albinismo generalizado, se observa la capacidad que tiene un bulbo piloso, arrancado de un tirón, de formar el pigmento melanina cuando se incuba con tirosina. Basándose en este criterio, se subdivide este tipo de albinismo en otras dos formas:

1.- El albinismo tipo I o albinismo tiroxinasa negativa.

Es por su frecuencia la segunda forma de albinismo generalizado, pero es con mucho la más grave.

Esta forma clínica está causada por un déficit congénito (presente en el nacimiento) de la enzima tiroxinasa y se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. El gen que codifica esta enzima se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 (11q); habiéndose demostrado la existencia de una gran variedad de mutaciones puntuales. Se han descrito en familias Amish, mutaciones en otros loci del mismo gen, que producen una forma más leve de esta enfermedad, que se conoce como tipo Ib.

2.- El albinismo tipo II o albinismo tiroxinasa positivo.

Es la forma más frecuente de albinismo generalizado y se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. El gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 15 (15q) y aproximadamente el 1% de los pacientes con síndromes de Prader Willi y Angelman que presentan una deleción del cromosoma 15 tienen esta forma de albinismo. En los pacientes afectados, se han identificado diversas mutaciones diferentes del gen.

Se discute la participación en el transporte de tirosina a través de la membrana del melanosoma, de la proteína regulada por este gen y también la participación de este en otros albinismos no

tiroxinas positiva, ya que se ha comprobado en un paciente con albinismo ocular autosómico recesivo una mutación de este gen.

b.- Albinismo localizado:

Se subdivide en dos formas principales atendiendo a la localización principal donde se manifiesta la clínica.

1.- Albinismo ocular:

Limitado a los ojos (iris y retina). Clínicamente los enfermos presentan ojos de color azul pálido a ligeramente verdes, nistagmus, disminución de la agudeza visual y fotofobia. El color de la piel y el cabello es normal, aunque suelen ser más claros que los de sus hermanos no afectados. La tiroxinas del bulbo piloso suele ser positiva. Se han identificado diversas formas de esta enfermedad, por su patrón de herencia:

-Los albinismos ligados al cromosoma X, en los que el síndrome completo sólo se presenta en los hombres homocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes semejantes), pero también puede observarse cierta pigmentación anormal de los ojos en las mujeres portadoras (que llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad) heterocigotas. Dentro de estos están el albinismo ocular de Nettleship Falls y el albinismo ocular con sordera neurosensorial.

-El albinismo ocular autosómico recesivo, que se considera una variante leve del albinismo generalizado tipo II.

-El albinismo ocular autosómico dominante, con léntigo y sordera.

2.- Albinismo parcial:

Este proceso se caracteriza por la presencia de zonas localizadas carentes de pigmento en la piel, el cabello o el vello, pudiendo aparecer un mechón de pelo albino como única manifestación. Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

El albinismo además de las formas descritas anteriormente, también puede presentarse asociado a distintas enfermedades, sin ser el síntoma fundamental de estas enfermedades. Así en el síndrome de Chediak Higashi, coexiste el albinismo con la presencia de gránulos anormales en los leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) y otras células de la sangre, con tendencia a la infección y a desarrollar a largo plazo tumores de origen linfático; en el síndrome de Hermansky Pudlak, el albinismo se asocia a una alteración de la función plaquetaria, insuficiencia respiratoria y renal.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

[http://www.albinism.org/publications/sp\\_whatIs.html](http://www.albinism.org/publications/sp_whatIs.html)

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001479.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Alcaptonuria**

Código CIE-9-MC: 270.2

Vínculos a catálogo McKusick: 203500

### **Sinónimos:**

Artritis Ocronótica

Oxidasa del Acido Homogentísico, Déficit de

Ocronosis Alcaptonúrica

Alcaptonuria Homogentísica Hereditaria

Acidura Homogentísica

Ocronosis

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La alcaptonuria es una enfermedad hereditaria muy rara caracterizada por una tríada típica: excreción de grandes cantidades de orina de color oscuro, ocronosis (pigmentación del tejido conjuntivo) y artrosis degenerativa de las grandes articulaciones.

La alcaptonuria tiene enorme interés histórico, es una enfermedad conocida desde la antigüedad (siglo XVI) y es la enfermedad con la que Archibald Garrod acuñó en 1909 el término de “error congénito del metabolismo”. Dentro de las enfermedades genéticas, es la primera enfermedad que se atribuye a un defecto hereditario autosómico recesivo.

El catabolismo (fase final del metabolismo que implica la transformación en energía de los materiales asimilados por los tejidos) de los aminoácidos fenilalanina y tirosina tiene enorme interés clínico y bioquímico, debido a la importancia de las enfermedades resultantes de errores congénitos de dicho catabolismo, las metabolopatías (nombre genérico de enfermedad metabólica) más importantes que afectan a esta ruta de degradación son la fenilcetonuria, la alcaptonuria y la tirosinemia de tipo I.

Se presenta con una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de 1 por cada 100.000-200.000 individuos.

En condiciones normales, el aminoácido llamado tirosina, se metaboliza en el ácido homogentísico y más adelante en el ácido maleil-acetoacético. En la alcaptonuria, esta vía metabólica no se completa debido a un déficit de la enzima oxidasa del ácido homogentísico (HGO), por lo tanto, el metabolismo posterior del ácido homogentísico se detiene.

En esta enfermedad, el ácido homogentísico se acumula en la orina y los tejidos del organismo. El acúmulo de este ácido conduce a la degeneración severa del cartílago tanto al nivel de la columna como de otras grandes articulaciones como cadera y rodillas y en última instancia al desarrollo de artrosis. La ocronosis y la artrosis ocronótica aparecen en la mayoría de los casos a partir de la tercera o cuarta década de la vida del paciente. La evolución y el grado de afectación de los pacientes son variables. Son menos frecuentes las manchas oscuras o negras en las escleróticas o una pigmentación negruzca en conjuntiva y córnea y también en el cartílago auricular. En pacientes varones es causa de prostatitis (inflamación de la próstata) que frecuentemente requiere prostatectomía (extirpación quirúrgica total o parcial de la próstata). Una vez iniciada la sintomatología articular, el paciente deberá ser revisado periódicamente por un reumatólogo. No afecta la fertilidad ni disminuye la expectativa de vida de los pacientes.

El diagnóstico es tanto bioquímico como genético, en orina la presencia de ácido homogentísico es patognomónica (signo que no se encuentra más que en un estado mórbido determinado y es suficiente por sí mismo para caracterizar este estado mórbido y para establecer su diagnóstico) de la enfermedad. La orina oscurecida es el resultado de la exposición al aire (oxidación espontánea) del ácido homogentísico que se acumula en la misma. El estudio molecular del gen HGO permite detectar la presencia de mutaciones en casi el 100% de los casos. La identificación de familias portadoras de la mutación permite, a través del consejo genético, la prevención de la enfermedad.

No existe un tratamiento del proceso de base (déficit de HGO), aunque los síntomas asociados, especialmente la ocronosis y la artrosis ocronótica pueden retrasarse con antioxidantes, como el ácido ascórbico o vitamina C y aumentando la ingesta de líquidos, para aumentar la excreción renal, o disminuyendo la producción de ácido homogentísico disminuyendo la ingesta proteica. Se está desarrollando un protocolo basado en la administración de *2-Nitro-trifluorometilbenzoil-1,3-ciclohexadiona* que inhibe la actividad del *enzima 4-hidroxiifenilpiruvato dioxigenasa*, con lo que se consigue eliminar la producción de ácido homogentísico, bloqueando la ruta metabólica en el paso catalizado por la *enzima 4-hidroxiifenilpirúvico dioxigenasa*.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. Casi el 100% de los pacientes con alcaptonuria presentan mutaciones en el gen HGO localizado en el brazo largo del cromosoma 3 (3q21-23) y muestran una gran variedad alélica. En la actualidad se han caracterizado más de 40 mutaciones diferentes en menos de 100 pacientes provenientes de muchos países diferentes.

Los avances en la comprensión de este tipo de metabolopatías congénitas tienen también implicaciones no solo en el campo de la medicina y de la terapia génica de estas enfermedades, sino también en el estudio de la historia y migraciones de las poblaciones humanas.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Nitisinona (Orfadin)

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.viasalus.com/vs/B2C/cn/enciclopedia/ESP/ency/article/001200.jsp>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.kfshrc.edu.sa/annals/185/98-055.html>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Alfa 1 Antitripsina, Déficit de**

Código CIE-9-MC: 277.6

Vínculos a catálogo McKusick: 107400 130700

**Sinónimos:**

Alfa 1 Antitripsina en Homocigosis, Déficit de  
Colestasis Neonatal  
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Familiar  
Enfisema Familiar  
Enfisema Hereditario  
Antitripsina, Déficit de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de alfa 1 antitripsina es una enfermedad rara hereditaria, caracterizada por niveles bajos de esta proteína, que se sintetiza fundamentalmente en el hígado y se libera a partir de los neutrófilos (un tipo de leucocitos o glóbulos blancos sanguíneos, especializados en la respuesta a la infección o la inflamación). Debido a que se produce la ruptura rápida y desequilibrada de las proteínas, se pueden afectar numerosos tejidos del organismo, especialmente las estructuras elásticas de soporte de las paredes de los alvéolos pulmonares.

Las proteínas para metabolizarse adecuadamente precisan la acción de dos tipos de enzimas: proteolíticas, enzimas que rompen rápidamente las proteínas y proteasas, enzimas que ayudan a la estabilización de las proteínas. La alfa 1 antitripsina es una proteína de la sangre, que tiene un efecto inhibidor de las proteasas y su función es evitar que ciertas agresiones externas, contaminación, humo del tabaco y otras, acaben causando graves lesiones en los pulmones.

En España, por la frecuencia de la alteración genética se estima que la prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) es de alrededor de 22 casos por cada 100.000 habitantes.

Esta enfermedad puede predisponer a un individuo a padecer diferentes tipos de manifestaciones clínicas; siendo las más frecuentes las respiratorias: las personas homocigotas (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes semejantes), para el déficit de alfa 1 antitripsina, tienen tendencia a padecer enfisema, (dilatación exagerada y permanente de las vesículas pulmonares, con rotura de las paredes de las mismas) precoz en la edad adulta y el hábito de fumar acelera este proceso entre 7 y 10 años produciendo un gran deterioro funcional.

En los casos menos severos se manifiesta solamente como bronquiectasias (dilatación en forma de saco, irreversible, con destrucción de la pared de los bronquios). Aproximadamente el 10% de los niños con deficiencia homocigota presentarán una hepatopatía (término general para enfermedad del hígado) importante, incluyendo hepatitis neonatal y cirrosis (fibrosis, proliferación del tejido conectivo fibroso, hepática) progresiva, siendo necesario un trasplante hepático.

En el adulto la manifestación hepática más frecuente es la cirrosis asintomática que puede des-



embocar en un carcinoma hepatocelular. Excepcionalmente se presenta como una alteración de la piel llamada paniculitis (inflamación del tejido de soporte de la grasa), se han descrito también aneurismas (bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena) abdominales e intracraneales, así como vasculitis (inflamación de un vaso sanguíneo).

De expresión clínica variable, su pronóstico depende de la gravedad del cuadro clínico. El enfisema por déficit de alfa 1 antitripsina se asocia con el desarrollo prematuro de enfisema panlobulillar y la pérdida progresiva de función pulmonar, especialmente en fumadores, con una disminución de su expectativa de vida en relación al resto de la población. Además debido a que la mayoría de los pacientes son relativamente jóvenes, se convierten en candidatos para trasplante pulmonar.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico, se apoya en las siguientes pruebas complementarias: estudio radiológico que pone de manifiesto los signos tradicionales de enfisema: exceso de aire en los pulmones, alteraciones de la vascularización pulmonar y bullas; el escáner es la técnica de elección para demostrar enfisema y bronquiectasias; las pruebas de función respiratoria demuestran disminución de la capacidad vital con patrón obstructivo y disminución de la difusión pulmonar.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la medición directa de alfa 1 antitripsina en suero, ante un diagnóstico positivo se recomienda realizar estudio genético, puesto que el pronóstico es diferente según la distinta alteración genética.

El Registro Español de Pacientes con Déficit de alfa-1 antitripsina creado en 1993 intenta conocer la prevalencia y unificar criterios de tratamiento mediante un protocolo de inclusión.

No existe tratamiento curativo específico, pero actualmente existe un tratamiento sustitutivo con prolastina cuya eficacia está muy discutida, recientemente designado como medicamento huérfano por la Unión Europea.

Para los pacientes en fases terminales se debe valorar el trasplante pulmonar.

Se hereda como un rasgo genético ligado al cromosoma 14, se conocen múltiples alelos: el PiM que es el más frecuente en la población general y produce la proteína normal, sólo el PiZ y el PiS, también llamado alelo nulo, guardan relación con enfermedad clínica, las alteraciones moleculares de estos productos se han relacionado con sustituciones únicas del ácido nucleico.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

- Alfa-1-antitripsina recombinante humana (vía respiratoria)
- Hialurónico, ácido (por inhalación)
- Inhibidor de la alfa-1-proteinasa humana (vía respiratoria)
- Virus recombinante adenoasociado/vector de la alfa-1-antitripsina

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/med/topic108.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.separ.es/areas/registro\\_alfa.htm](http://www.separ.es/areas/registro_alfa.htm)

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Déficit de Alfa 1 Antitripsina

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Amiloidosis Primaria Familiar**

---

Código CIE-9-MC: 277.3

Vínculos a catálogo McKusick: 105200 105250 105150 105210

### **Sinónimos:**

Artropatía Amiloidótica Secundaria a Hemodiálisis Crónica

Amiloidosis de la Fiebre Mediterránea Familiar  
Abercrombie, Síndrome de  
Amiloidosis Hereditaria  
Amiloidosis Atípica  
Amiloidosis Cardiogénica  
Amiloidosis Hereditaria Nefropática  
Amiloidosis Liquenoide  
Amiloidosis Macular

**Descripción en lenguaje coloquial:**

Amiloidosis es un término aplicado a un grupo de enfermedades metabólicas, en las cuales el amiloide (una proteína fibrosa) se acumula en los tejidos del organismo. La acumulación excesiva de amiloide en un órgano hace que este órgano afectado funcione incorrectamente. El acúmulo puede ser localizado y generalizado o sistémico.

Existen varios sistemas para clasificar las diversas formas de la enfermedad; el más utilizado se basa en las características químicas de las fibrillas (estructuras fibrilares dentro del amiloide):

1.- Amiloidosis primaria: es la forma más común de amiloidosis también llamada, de cadena ligera (en inglés: forma AL). Esta forma clínica puede darse independientemente de cualquier otra enfermedad, o asociada a múltiples tumores, especialmente los mielomas (tumores de la médula ósea). Esta forma de enfermedad afecta generalmente a la lengua, la glándula tiroidea, el tracto intestinal, el hígado y el bazo. La afectación cardíaca puede dar lugar a insuficiencia cardíaca congestiva.

2.- Amiloidosis secundaria, amiloidosis asociada (en inglés: forma AA), se descubre por lo general durante el curso de una enfermedad inflamatoria crónica, tal como la artritis reumatoide, de infecciones crónicas o de la fiebre mediterránea familiar.

En la amiloidosis secundaria se suele afectar el normal funcionamiento de riñones, hígado y bazo y con menor frecuencia se afectan glándulas suprarrenales, ganglios linfáticos y sistema vascular.

La inflamación de la piel que ocurre tras las inyecciones repetidas para el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias parece inducir una amiloidosis secundaria. El fracaso renal, se manifiesta como un síndrome nefrótico (hinchazón por retención de líquido generalizada, pérdida de proteínas abundante por orina y disminución de las proteínas sanguíneas) y es el responsable de la evolución fatal (evolución hacia la muerte) en este tipo de amiloidosis.

Otra forma de amiloidosis que se asocia comúnmente al envejecimiento, afecta por lo general al corazón. Esta forma de amiloidosis también puede afectar al páncreas y al cerebro. La amiloidosis asociada a la hemodiálisis (un procedimiento para eliminar las impurezas o residuos de la sangre cuando los riñones no funcionan correctamente y no pueden filtrar las mismas), se presenta en los pacientes que han sido tratados durante mucho tiempo con hemodiálisis.

La amiloidosis familiar se presenta asociada a una serie de enfermedades transmitidas genéticamente que afectan típicamente al riñón, al corazón, a la piel y a otras áreas del organismo.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Suero amiloide P radioetiquetado con yodo123

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.viasalus.com/vs/B2C/cn/enciclopedia/ESP/ency/article/000533.jsp>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Aminotrasferasa de Aminoácidos Ramificados, Déficit de

---

Código CIE-9-MC: 270.9

Vínculos a catálogo McKusick: 113520

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de aminotrasferasa de aminoácidos ramificados es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara.

Tan sólo se han descrito hasta la fecha tres casos. Pertenecen al grupo de las aminoacidemias o acidemias orgánicas (grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por exceso de ácido en la sangre y orina) y su clínica es parecida a la enfermedad de la orina del jarabe de arce pero sin que los pacientes tengan el olor dulce distintivo de las secreciones corporales.

Las acidemias orgánicas se producen por un defecto enzimático en el metabolismo de un aminoácido. Esto da lugar a un nivel anormalmente elevado de dicho aminoácido tanto en la sangre como en los tejidos del organismo y a una acidosis metabólica (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) concomitante. El cuadro agudo puede manifestarse como somnolencia, crisis convulsivas y coma. El retraso mental es una consecuencia a largo plazo.

Todas las acidemias orgánicas conocidas se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo.

En la enfermedad de la orina del jarabe de arce se produce una alteración en el metabolismo de tres de los aminoácidos esenciales, que se conocen como aminoácidos de cadena ramificada que son: valina, leucina e isoleucina y junto con el succinil CoA son los sustratos más importantes de la gluconeogénesis (formación de glucógeno a partir de ácidos grasos y proteínas en lugar de carbohidratos). Su metabolismo tiene lugar en el músculo y el riñón principalmente y además de la enfermedad de la orina del jarabe de arce, otras alteraciones metabólicas de estos aminoácidos son las causantes de la acidurias orgánicas clásicas y de distintas alteraciones en el metabolismo de ciertas vitaminas, como biotina y cobalamina.

Los primeros pasos de la degradación de estos aminoácidos son similares. El déficit de cualquiera de las enzimas (sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) que producen su degradación, excepto de las transaminasas, origina, como ya se ha comentado, una acidosis metabólica por el acúmulo de ácidos orgánicos que se eliminan con la orina. Esta acidosis suele ser grave y de aparición precoz, en los primeros días de vida.

Los casos descritos corresponden a una niña japonesa y dos hermanos franceses. Los síntomas eran inespecíficos, del tipo de retraso del crecimiento, convulsiones y retraso mental. Todos ellos presentaban aumento de alguno de estos tres aminoácidos, valina, leucina e isoleucina, por alteración de la transaminación de los mismos. El análisis de los leucocitos no demostró alteraciones de la deshidrogenasa de cetóácidos ramificados.

### **Asociaciones:**

Asociación de Jarabe de Arce y Otras Metabolopatías de la Región de Murcia  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## APECED, Síndrome

---

Código CIE-9-MC: 279.3

Vínculos a catálogo McKusick: 240300

### **Sinónimos:**

Poliglandular Autoimmune Tipo I, Enfermedad  
Poliendocrinopatía Autoimmune y Candidiasis

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome APECED es un síndrome genético muy raro, que afecta al sistema autoinmune. En realidad se trata de una combinación de distintas enfermedades.

APECED son las iniciales de poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis (infección por *Candida*, un tipo de hongo) y displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) ectodérmica, en inglés, Autoimmune Poly-Endocrinopathy, Candidiasis and Ectodermal Dysplasia.

Se desconoce la alteración bioquímica primaria responsable del APECED y no parece estar relacionada con el sistema HLA (antígenos de compatibilidad de los tejidos). Se ha identificado un nuevo gen llamado AIRE, como el gen responsable del síndrome.

Los síntomas fundamentales son hipoparatiroidismo (alteración de la función de la glándula paratiroides, que se manifiesta con niveles en sangre bajos de calcio y fosfato) distrofia (alteración del volumen y peso de un órgano) del esmalte dental, alopecia (caída general o parcial del cabello o del vello corporal) y vitíligo (ausencia de la pigmentación normal en áreas de la piel). También puede acompañarse de queratitis (enfermedad con aumento del desarrollo y engrosamiento del epitelio de la capa córnea de la piel) y distrofia corneal. Puede haber ausencia o retraso del desarrollo sexual, candidiasis oral y ungueal (infección por *Candida*, un tipo de hongo, en la boca y uñas) y una malabsorción (alteración de la absorción de nutrientes en el aparato digestivo).

El componente endocrinológico que se presenta aproximadamente en la mitad de los afectados, puede aparecer a cualquier edad y además de la alteración de las glándulas paratiroides, pueden existir otras alteraciones endocrinas tales como: insuficiencia suprarrenal, gonadal (de los ovarios y testículos) y pancreática produciendo diabetes insulín dependiente. Los pacientes pueden desarrollar hepatopatía (término general para enfermedad del hígado) entre otras enfermedades.

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**apo C II, Déficit Familiar de**

Código CIE-9-MC: 272.5

Vínculos a catálogo McKusick: 207750

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit familiar de apo C II es una enfermedad extremadamente rara hereditaria del metabolismo lipídico, que no aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular.

La apo C II es una sustancia sérica, que se comporta como coenzima indispensable para el funcionamiento de la lipoproteín lipasa. Esta última es una enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo) lipolítica (que provoca la lipólisis, hidrólisis de la grasa alimentarias en ácidos grasos libres) de las células endoteliales (capa celular, en contacto con la sangre, que recubre la pared del vaso), que se localiza en los tejidos extrahepáticos y es fundamental para la hidrólisis (fijación de una molécula de agua en una sustancia, que se transforma así en otra) y aclaramiento (coeficiente de depuración plasmática: es el número de ml de plasma que el riñón puede eliminar totalmente en un minuto de una cierta sustancia) de los quilomicrones (lipoproteínas ligeras que transportan casi exclusivamente triglicéridos de origen exógeno y aparecen en sangre después de una comida rica en grasa) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad, compuesta fundamentalmente por triglicéridos con pequeñas cantidades de colesterol fosfolípidos y proteína, transporta triglicéridos desde el hígado a los tejidos para su uso y almacenamiento).

La enfermedad afecta por igual a ambos sexos, existiendo menos de cien casos descritos en la literatura médica.

Clínicamente es similar al déficit de lipoproteín lipasa, aunque con síntomas menos severos, mayor tolerancia a la ingesta de grasa y comienzo más tardío, posiblemente debido a una actividad residual de la lipoproteín lipasa.

Las manifestaciones clínicas suelen comenzar después de los 18-20 años, la edad en que se

detecta suele relacionarse con la capacidad del paciente para evitar las grasas en la dieta y es muy raro que no se hayan presentado síntomas a los 30-40 años. El síntoma fundamental son los dolores abdominales agudos, recurrentes y tan intensos que con cierta frecuencia se etiquetan erróneamente de cuadros de abdomen agudo y pueden generar una laparotomía (apertura quirúrgica del abdomen) innecesaria; sin embargo en ocasiones producen auténticas pancreatitis (inflamación del páncreas) agudas. Generalmente no aparece xantomatosis (los xantomas son lesiones cutáneas, amarillentas) y tampoco suelen presentar hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes).

El diagnóstico de sospecha de la enfermedad es clínico, siendo obligado examinar el fondo de ojo dónde aparece una imagen típica, la lipemia retinalis, caracterizada por vasos de coloración rosa pálido debido al aumento de los quilomicrones. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante las pruebas de laboratorio. La sangre de los pacientes tiene un aspecto de salsa de tomate, que al centrifugarla adquiere un aspecto lechoso, debido al aumento de quilomicrones. Los niveles de triglicéridos (principal lípido sanguíneo, formado por ácidos grasos y glicerol, en la que circulan unidos a proteínas de alta y baja densidad) están muy elevados de 500-10000 mg/dl, la mayoría en forma de quilomicrones siendo muy variables en relación con la ingesta de grasas en la dieta; se acompañan de colesterolemia (niveles de colesterol total en sangre) normal, lipoproteínas VLDL aumentadas y HDL (lipoproteínas de alta densidad, conocidas comúnmente como la fracción "protectora" del colesterol) y LDL (lipoproteínas de baja densidad, productora de enfermedad coronaria) disminuidas.

El diagnóstico definitivo se obtiene por medición de la actividad de la lipoproteína lipasa sérica que se normaliza tras añadir suero normal, con apo C II; también puede demostrarse la ausencia o la anomalía de la banda apo C II mediante electroforesis (método utilizado para separar en varias fracciones la proteínas de los humores del organismo y del plasma sanguíneo).

El diagnóstico diferencial se debe hacer con los dolores abdominales recurrentes infantiles, déficit de lipoproteína lipasa, hipertrigliceridemias familiares e hipertrigliceridemias adquiridas o secundarias a diabetes mellitus, consumo de alcohol o tratamientos con algunos fármacos: estrógenos y ciertos hipotensores.

La gravedad de los síntomas es proporcional al grado de quilomicronemia, que a su vez está directamente relacionada con la ingesta de grasa. El déficit familiar de apo C II no aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero tiene un riesgo de morbi-mortalidad aumentado, debido a la presencia de pancreatitis.

El diagnóstico precoz y el tratamiento dietético, básicamente la reducción de grasas en la dieta a unos 20 gramos al día, suelen ser suficientes para controlar la enfermedad reduciendo los niveles plasmáticos de triglicéridos y evitar el riesgo de pancreatitis, aunque en algunos casos se utilizan preparados de ácidos grasos de cadena media, para reducir la hipertrigliceridemia.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. Los heterocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes) presentan un 30-50% de reducción de la actividad de la apo C II, pero mantienen niveles lipídicos normales o ligeramente aumentados.

### ***Direcciones URL de interés:***

Información médica. (Idioma español):

[http://www.searteriosclerosis.org/aula\\_searteriosclerosis/tema2/metabolismo.html](http://www.searteriosclerosis.org/aula_searteriosclerosis/tema2/metabolismo.html)

Información médica. (Idioma español):

<http://webs.satlink.com/usuarios/c/cmstafe/lipidos.htm>

### ***Asociaciones:***

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Arginasa, Déficit de

Código CIE-9-MC: 270.6

Vínculos a catálogo McKusick: 207800

### **Sinónimos:**

Hiperarginemia

Error Innato de la Síntesis de la Urea, Tipo Arginasa

Trastorno del Ciclo de la Urea, Tipo Arginasa

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de arginasa es uno de los trastornos hereditarios raros del ciclo de la urea. Se detecta una deficiencia de la arginasa citosólica, que se expresa en el hígado y en los hematíes o eritrocitos (los glóbulos rojos de la sangre).

El catabolismo de los aminoácidos conduce a la producción de amoniaco libre que es sumamente tóxico para el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). El amoniaco es detoxificado convirtiéndose en urea, que se excreta normalmente en la orina, a través de una serie de reacciones conocidas como ciclo de la urea o de Krebs-Henseleit. Se necesitan 5 enzimas para sintetizar la urea: la carbamil fosfato sintetasa (CPS), la ornitina transcarbamilasa (OTC), la argininosuccinato sintetasa (AS), la argininosuccinato liasa (AL) y la arginasa. La prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) global de todos estos trastornos es de 1 por cada 30.000 nacidos vivos y constituyen la causa más frecuente de hiperamoniemia (nivel elevado y tóxico del amoniaco en la sangre) en los lactantes.

Las manifestaciones clínicas de este raro proceso son bastante diferentes de las de los otros defectos enzimáticos del ciclo de la urea. El comienzo es insidioso, permaneciendo el lactante asintomático durante los primeros meses, o incluso, años de la vida. Después aparece progresivamente una diplejía (parálisis bilateral que afecta simétricamente a regiones del cuerpo más o menos extensas) espástica (con contracciones involuntarias y persistentes de un músculo o grupo muscular); con postura en tijera de los miembros inferiores, movimientos coreoatéticos (contracciones musculares rítmicas, involuntarias, con movimientos lentos, irregulares y continuos fundamentalmente de dedos y manos) y pérdida de las fases cronológicas del desarrollo. Los niños afectados pueden presentar retraso mental, crisis epilépticas y espasticidad, pero no suele haber episodios de hiperamoniemia intensa.

La deficiencia de arginasa se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.biopsicologia.net/fichas/page\\_681.html](http://www.biopsicologia.net/fichas/page_681.html)

Página de afectados (Idioma español):

<http://www.ae3com.org/guias/cicloure.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Barraquer Simons, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 272.6

### **Sinónimos:**

Lipodistrofia Parcial Adquirida  
Lipodistrofia Céfaló-Torácica Adquirida  
Lipodistrofia Progresiva Adquirida  
Lipodistrofia Progresiva de Barraquer Simons

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Barraquer Simons es una enfermedad metabólica rara que pertenece al grupo de las llamadas lipodistrofias, enfermedades metabólicas poco frecuentes que se caracterizan por presencia de anomalías en la cantidad y distribución del tejido adiposo graso asociado a la pérdida total o parcial de grasa corporal. Las lipodistrofias pueden ser congénitas (que está presente desde el nacimiento) entre las que se encuentran la forma generalizada o síndrome de Berardinelli Seip o formas parciales familiares y también pueden ser adquiridas entre las que se encuentran el síndrome de Barraquer Simons, las secundarias a malnutrición, determinadas enfermedades endocrinas, o debidas al uso continuado de fármacos, siendo relativamente frecuente su aparición cuando se inyectaba subcutáneamente insulina de origen animal o no se rotaban los puntos de inyección y especialmente en la actualidad, las asociadas con el empleo de agentes antiretrovirales, inhibidores de la transcriptasa, que se utilizan en el tratamiento del SIDA.

El síndrome de Barraquer Simons se trata de una forma rara de lipodistrofia (trastorno del metabolismo de las grasas) infantil, lentamente progresiva, caracterizada por la alteración de la distribución del tejido adiposo, de tal forma que la atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) progresiva en la mitad superior contrasta con la hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) en la mitad inferior del organismo, debido a la pérdida de grasa subcutánea en la cara y el tronco y el acúmulo excesivo de grasa en la cintura pélvica y extremidades inferiores.

Afecta con mayor frecuencia a las mujeres en una proporción de 3 a 1; aparece con mayor frecuencia entre los 5 y los 15 años de edad, sin presentar predilección por ninguna etnia.

Fue descrita inicialmente por Mitchell en 1885, posteriormente Barraquer y Simons a comienzos del siglo XX caracterizaron definitivamente el síndrome, desde entonces se han descrito alrededor de 200 casos en la literatura médica anglosajona.

Se trata de una enfermedad de etiología (estudio de las causas de las enfermedades) desconocida, se han propuesto diferentes teorías para explicar su origen, tales como mecanismos autoinmunes (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) y anomalías del complemento (globulina presente en el suero sanguíneo que interviene en las reacciones inmunológicas por sus propiedades neutralizadoras, solamente cuando un anticuerpo específico se fija sobre el antígeno), se sabe que diferentes proteínas del complemento tienen un cierto papel en la lisis de los adipocitos (célula grasa).

Generalmente se manifiesta después de una enfermedad viral aguda. La lipodistrofia progresa lentamente con los años, sin afectar al crecimiento de estos niños; ocasionalmente presentan debilidad muscular aunque no tienen dolor asociado.

Clínicamente se caracteriza por la pérdida de grasa subcutánea en cara, cuello, hombros, brazos, antebrazos, región torácica y abdomen; ocasionalmente afecta a ingles o muslos. Las mujeres después de la pubertad tienden a acumular grasa desproporcionadamente en caderas y piernas.

Aunque por lo general los pacientes no presentan otras alteraciones, puede aparecer asociada a otras enfermedades metabólicas tales como diabetes mellitus, dislipemia, hirsutismo, e hipotiroidismo.

También se asocia a enfermedades autoinmunes con disminución del complemento y formación de autoanticuerpos e inmunocomplejos tales como: lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, artritis

reumatoide, arteritis de la temporal y vasculitis leucocitoclástica, enfermedad celiaca, dermatitis herpetiforme, anemia perniciosa y especialmente alteraciones renales siendo estas últimas las más frecuentes, sobre todo la glomerulonefritis mesangio capilar que se presenta en alrededor de un tercio de los pacientes. Si bien la afectación renal en estos pacientes no suele aparecer hasta pasados los 10 años de edad, esta es la responsable de la mayor parte de los ingresos hospitalarios de los enfermos; algunos casos excepcionales se acompañan de retraso mental.

El diagnóstico diferencial debe de hacerse con otras lipodistrofias: lipodistrofia localizada idiopática, lipodistrofia parcial familiar, lipodistrofia inducida por fármacos, lipodistrofia del HIV y paniculitis aguda; síndrome SHORT, síndrome de Werner, síndrome de Beckwith Wiedemann Rautenstrauch y Leprechaunismo o síndrome de Donohue.

El diagnóstico de la enfermedad es principalmente clínico.

La presencia de enfermedades metabólicas, autoinmunes y renales se deben descartar mediante pruebas de laboratorio. La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) renal es el método de elección para diagnosticar el tipo de afectación renal.

Histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) se demuestra la disminución de lipocitos de aspecto atrófico.

Comparada con otras lipodistrofias, raramente se asocia con resistencia a la insulina y sus complicaciones metabólicas.

No existe un tratamiento curativo específico, el tratamiento se basa en el control de las enfermedades asociadas y medidas dietéticas o estéticas, incluida la cirugía, esta última nunca antes de la pubertad.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.saota.org.ar/Revista-Obesidad-Abril-2001/pagina7.asp>

Información médica (idioma inglés):

[http://www.hivandhepatitis.com/hiv\\_and\\_aids/lipo/lipo9.html](http://www.hivandhepatitis.com/hiv_and_aids/lipo/lipo9.html)

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Berardinelli Seip, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 272.6

Vínculos a catálogo McKusick: 269700 151660

#### **Sinónimos:**

Lipodistrofia Total

Gigantismo Acromegaloide

Diabetes Lipoatrófica Congénita

Seip, Síndrome de

Berardinelli, Síndrome de

Lipodistrofia Generalizada Congénita

Lipodistrofia Congénita, tipo I

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Berardinelli Seip es una enfermedad rara que pertenece al grupo de las llamadas lipodistrofias, enfermedades metabólicas poco frecuentes que se caracterizan por presencia de anomalías en la cantidad y distribución del tejido adiposo graso asociado a la pérdida total o parcial de grasa corporal. Las lipodistrofias pueden ser congénitas (que está presente desde el nacimiento) entre las que se encuentran la forma generalizada o síndrome de Berardinelli Seip o formas parciales fami-



liares y también pueden ser adquiridas entre las que se encuentran el síndrome de Barraquer Simons, las secundarias a malnutrición, determinadas enfermedades endocrinas, o debidas al uso continuado de fármacos, siendo relativamente frecuente su aparición cuando se inyectaba subcutáneamente insulina de origen animal o no se rotaban los puntos de inyección y especialmente en la actualidad, las asociadas con el empleo de agentes antiretrovirales, inhibidores de la transcriptasa, que se utilizan en el tratamiento del SIDA.

El síndrome de Berardinelli Seip se define como una lipodistrofia generalizada congénita en presencia de niveles elevados de hormona del crecimiento y de lípidos séricos.

Afecta con mayor frecuencia a las mujeres en una proporción de 3 a 1; aparece con mayor frecuencia entre los 5 y los 15 años de edad, aunque puede presentarse en todas las razas, parece existir un cierto predominio en la población finesa y noruega.

Fue descrita inicialmente por Berardinelli en 1954, posteriormente Seip y Trygstad en 1963 descubren la proteína llamada seipina, cuya mutación produce el síndrome.

No se conoce la etiología (estudio de las causas de las enfermedades) de esta lipodistrofia, pero se sabe que es ocasionada en parte por la incapacidad de ciertos adipocitos (células de grasa) para mantener la acumulación de grasa. Los factores asociados con el síndrome incluyen la tendencia a desarrollar resistencia a la insulina, la diabetes, e hipertrigliceridemia (niveles anormalmente elevados de triglicéridos en sangre), además de un incremento en la acumulación de grasa en algunas áreas (por ejemplo, en la cara).

En su patogenia (mecanismos de producción de enfermedad) se han implicado mecanismos genéticos y autoinmunes (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) en los que la apoptosis (muerte celular programada) podría ser uno de los factores, que ocasionara la muerte de células de grasa en las partes periféricas del cuerpo, otros autores involucran a ciertas anomalías del complemento (globulina presente en el suero sanguíneo que interviene en las reacciones inmunológicas por sus propiedades neutralizadoras, solamente cuando un anticuerpo específico se fija sobre el antígeno), pues se sabe que diferentes proteínas del complemento tienen un cierto papel en la lisis de los adipocitos.

Puede existir aumento de volumen de varias vísceras, hígado, riñones y genitales, e hipertricosis (crecimiento excesivo del pelo), también puede presentarse afectación de la córnea, lo que se conoce como lipodistrofia corneal. En ocasiones los niños presentan un grado variable de retraso mental.

Además de las anomalías en el tejido adiposo asociadas a la pérdida total o parcial de grasa corporal, el síndrome de Berardinelli Seip se caracteriza, al igual que otras lipodistrofias por asociar diversas anomalías del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos y resistencia a la insulina. Esta última conduce a hiperinsulinemia (niveles anormalmente elevados de insulina en sangre), hiperglucemia (niveles anormalmente elevados de glucosa en sangre) e hígado graso y parece deberse, al menos parcialmente a un déficit de leptina secundario al fallo en la diferenciación adipocitaria; se propone que la leptina modula la sensibilidad a la insulina independientemente de sus efectos sobre la ingesta. También pueden estar presentes otros trastornos metabólicos, como la hipertrigliceridemia y el síndrome X o hipermetabólico, también pueden acompañarse de precocidad sexual, hipertrofia de labios mayores de la vagina y oligomenorrea.

El diagnóstico de la enfermedad es principalmente clínico.

La presencia de enfermedades metabólicas, autoinmunes y renales se deben descartar mediante pruebas de laboratorio.

En algunos casos asociada a la resistencia insulínica se detecta una hipoleptinemia (niveles anormalmente disminuidos de leptina en sangre), que resulta de gran interés para el pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

Histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) se demuestra la disminución de lipocitos de aspecto atrófico.

El diagnóstico diferencial debe de hacerse con otras lipodistrofias ya sean congénitas como la lipodistrofia parcial familiar, síndrome SHORT, enfermedad de Madelung o lipodistrofia circunscrita benigna, síndrome de Werner, síndrome de Beckwith Wiedemann Rautenstrauch y Leprechaunismo o síndrome de Donohue, o adquiridas como la lipodistrofia inducida por fármacos, lipodistrofia del HIV, pani-

culitis aguda y otras lipodistrofias secundarias. La diferenciación con la lipodistrofia por VIH típica es sencilla pues en esta comúnmente la pérdida de grasa también afecta a la cara, especialmente la grasa de los pómulos, en los casos severos puede afectar a las sienes y a las cuencas de los ojos. En varios casos de lipodistrofia, también se han descrito aumento de las arrugas faciales.

No existe un tratamiento curativo específico; hasta el momento, la combinación de hiperglucemia e hipertrigliceridemia asociadas a las lipodistrofias se habían mostrado muy resistentes al tratamiento, empleando combinaciones de medicamentos para ello, pese a lo cual se mantiene la hipertrigliceridemia, con los consiguientes ataques recurrentes de pancreatitis, lo que a su vez empeora la resistencia a la insulina con una deficiencia de la misma y provoca hiperglucemia severa y esteatosis (infiltración grasa del tejido) hepática no alcohólica que puede desembocar en cirrosis.

El tratamiento de reemplazo con leptina recombinante, parece abrir nuevas expectativas para el tratamiento de pacientes con lipodistrofia y deficiencia de leptina, ya que no sólo actuaría sobre la lipodistrofia sino que mejoraría la diabetes, el riesgo de retinopatía (término general de la enfermedad de la retina) y nefropatía (término general de la enfermedad del riñón) asociadas y también la hipertrigliceridemia, lo que predice una reducción en el riesgo cardiovascular. Aunque la deficiencia de leptina puede ser un factor clave en la resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas que aparecen en la lipodistrofia severa, estos hallazgos alentadores con respecto a la eficacia del tratamiento de reemplazo con leptina recombinante deberán confirmarse con nuevos estudios.

El tratamiento se basa en el control de las enfermedades asociadas, medidas higiénico dietéticas con dieta rica en fibras y restricción de carbohidratos de acción rápida y grasas debido a que el tejido adiposo no puede almacenarlos o medidas estéticas, incluida magnetoterapia con termoterapia y la cirugía, esta última nunca antes de la pubertad.

El síndrome de Berardinelli Seip se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose relacionado la enfermedad con la mutación del gen que codifica una proteína llamada AGPAC2 localizada en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34) y en el gen BSCL2 que codifica la proteína llamada seipina que se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13).

***Direcciones URL de interés:***

Información médica (idioma español):

<http://www.seep.es/articulos/2001/jep030901.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.resistenciainsulina.com/rinsulina/Handbook/Sindrome/S002.htm>

***Asociaciones:***

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Beriberi**

Código CIE-9-MC: 265.0

***Sinónimos:***

Polineuritis Endémica

Tiamina, Déficit de

Vitamina B1, Déficit de

Neuropatía Nutricional

***Descripción en lenguaje coloquial:***

El nombre Beriberi es una repetición de la palabra Beri, proveniente del lenguaje singalés y que significa debilidad. Este nombre se utiliza para designar a una enfermedad originada por la carencia de la vitamina B1 o tiamina, nutriente que se obtiene a partir de diversos alimentos animales y vegetales, que causa alteraciones nerviosas periféricas del tipo de neuropatías (término general para las afec-

ciones nerviosas) y centrales del tipo de psicosis o alteraciones del sistema circulatorio tanto cardíacas como vasculares. El paciente portador de Beriberi normalmente cursa con signos y síntomas mixtos, neurológicos o cardiovasculares, pero siempre predominan unos sobre otros.

La vitamina B1 fue aislada en 1926 por Jansen y Donath y en 1936, Willimas determina su estructura química. Esta vitamina actúa en la degradación y asimilación de los carbohidratos y también como modulador en la transmisión neuromuscular, siendo los requerimientos diarios de 0,3 mg/1000 Kcal.

Esta vitamina se encuentra en la carne de cerdo, vísceras, pan integral, legumbres, frutos secos y cereales; en el caso de los cereales, la tiamina está contenida en el germen del grano y la mayor parte de esta vitamina se pierde durante el proceso de descascarillado, a menos que, como un paso previo, se hierva la semilla con su cáscara.

La enfermedad resulta de la carencia en la dieta, del déficit de la absorción o del deterioro en la utilización de la vitamina B1.

La incidencia de Beriberi predomina en países en vías desarrollo cuya fuente principal de alimentación se basa en el arroz descascarillado. En nuestro medio se presenta raramente y en pacientes con alcoholismo, debido a la pobre ingesta de alimentos; en este caso las manifestaciones clínicas se caracterizan por las alteraciones del sistema nervioso. También se ha observado que hay una deficiencia de vitaminas del complejo B en el anciano como respuesta a la disminución en la cantidad de alimentos así como el uso crónico de medicamentos como ranitidina o diuréticos.

Así mismo puede aparecer en lactantes cuando la madre no ha consumido tiamina suficiente, o entre las personas cuyas dietas incluyen pescado crudo, té y café, sustancias que producen tiaminasa, una enzima (sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) que inactiva la tiamina.

Las primeras manifestaciones del Beriberi, están caracterizadas por síntomas inespecíficos: fatiga, irritabilidad, intranquilidad y malestar abdominal difuso, anorexia (disminución del apetito), calambres musculares y parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad).

A medida que la enfermedad avanza, aparecen las manifestaciones crónicas de la cardiopatía del Beriberi, que son: vasodilatación (ensanchamiento o dilatación de los vasos sanguíneos, especialmente de las arteriolas, originado por impulsos nerviosos o por fármacos que relajan el músculo liso de las paredes de los vasos sanguíneos) periférica notable, que origina insuficiencia cardíaca, con disnea (dificultad en la respiración), cianosis (coloración anormal azulada-violeta de piel y mucosas), taquicardia (latido anormalmente rápido del corazón), cardiomegalia (aumento del tamaño del corazón) y edema pulmonar (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) y edema periférico.

Los síntomas neurológicos, incluyendo tanto sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) como periférico (conjunto de nervios motores y sensitivos y ganglios situados fuera del encéfalo y la médula espinal), se producen por la degeneración de las fibras nerviosas y sus vainas de mielina. La afección del sistema nervioso periférico consiste básicamente en una neuropatía motora y sensitiva simétrica, caracterizada por dolor, cambios en la sensibilidad como hormigueo y adormecimiento en las extremidades y pérdida de reflejos, según progresa la neuropatía; suelen afectarse más las piernas que los brazos. La afección central origina el síndrome Wernicke Korsakoff. La encefalopatía de Wernicke consiste en vómitos, nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), oftalmoplejía (parálisis de los músculos del ojo), fiebre, ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) y confusión. El síndrome de Korsakoff se caracteriza por amnesia (pérdida de memoria), confabulación y deterioro del aprendizaje.

La muerte generalmente se produce como resultado de la insuficiencia cardíaca.

La carencia de tiamina debe tratarse con rapidez con grandes dosis parenterales (vía diferente a la digestiva, ejemplo: piel, intravenosa etc.) de vitamina. Todos los pacientes deben recibir concomitantemente otras vitaminas hidrosolubles. Deben producirse cambios en la dieta, que supongan la introducción de alimentos ricos en tales sustancias.

Hasta la fecha no se reconoce toxicidad importante con la utilización de tiamina a dosis extremadamente grandes.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.latinsalud.com/Temas/beriberi.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.entomomedico.org/salud/saludyenfermedades/alfa-omega/beriberi.html>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Cistinuria**

Código CIE-9-MC: 270.0

Vínculos a catálogo McKusick: 220100 600918

**Sinónimos:**

Cistinuria con Aminoaciduria Dibásica

Cistina Lisina Arginina Ornitinuria

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La cistinuria es una enfermedad rara metabólica congénita (que está presente desde el nacimiento) del transporte renal e intestinal de los aminoácidos básicos (lisina, arginina y ornitina) y de la cistina, los cuales aparecen en cantidades muy elevadas en la orina. Se debe a un defecto en la proteína transportadora de lisina, arginina, ornitina y cistina en las células epiteliales de la mucosa intestinal y renal. La cistina no se disuelve fácilmente en la orina de pH ácido y precipita produciendo cálculos (piedras) renales.

Su incidencia de 1 por cada 7.000 nacidos vivos, hace que sea una de las enfermedades raras hereditarias relativamente más frecuente.

La urolitiasis (cálculos en el aparato urinario) puede aparecer en cualquier época de la vida, desde la infancia hasta pasados los noventa años, aunque por lo general suele manifestarse entre los veinte y los cuarenta años.

La cistinuria es la responsable del 1 al 2% de todos los cálculos renales y del 6% al 8% de las urolitiasis en edad pediátrica.

Clínicamente se caracteriza por una litiasis (formación de cálculos en órganos o conductos huecos del organismo) recidivante (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) que origina una considerable morbilidad (suma de las enfermedades que afectan a un individuo o un grupo durante un tiempo determinado) con cólicos nefríticos de repetición, hematuria (presencia de sangre en la orina), retención urinaria aguda, infecciones de orina de repetición y en ocasiones insuficiencia (fracaso funcional) renal, que puede conducir a la muerte.

Los pacientes heterocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes) se dividen en tres grupos, en función de, los diferentes patrones de transporte a través de la mucosa intestinal y la excreción urinaria de cistina:

1.- *Cistinuria tipo I*: Es la forma más común. No existe transporte activo de aminoácidos básicos ni de cistina a través de la mucosa y los individuos heterocigotos tienen niveles normales de cistina en orina.

2.- *Cistinuria tipo II*: Se caracteriza por la reducción marcada o ausencia del transporte activo de aminoácidos básicos y cistina a través de la mucosa pero a diferencia del tipo I, en los individuos heterocigotos tipo II los niveles de cistina en orina están significativamente elevados.

3.- *Cistinuria tipo III*: La absorción intestinal de aminoácidos básicos y cistina a través de la mucosa está siempre presente, aunque disminuida y los niveles de cistina en orina son intermedios entre el tipo I y el tipo II.

Los pacientes homocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes semejantes) se detectan por la aparición de cantidades masivas de cistina en la orina.

La demostración de cristales de cistina en la orina es diagnóstica de la enfermedad, pero no es frecuente y tan sólo es demostrable en el 19 al 26% de los pacientes homocigotos. Los cálculos de cistina son radio opacos e hiperecogénicos. Las pruebas de cribado diagnóstico con nitroprusiato cianido de sodio resultan adecuadas para identificar a los pacientes homocigotos con posibilidad de desarrollar litiasis, pero no para detectar a todos los heterocigotos. Con este objetivo se aconseja la cromatografía de aminoácidos en orina y su cuantificación. Se define funcionalmente al paciente homocigoto como aquel que excreta como mínimo 250 mg de cistina por gramo de creatinina en orina de 24 horas, en ausencia de otras causas de excreción aumentada de cistina. Los sujetos heterocigotos no rebasan estos niveles.

Para el diagnóstico actualmente, además de la radiografía simple de abdomen y la ecografía resultan útiles la cromatografía de aminoácidos en orina y el análisis cualitativo de los cálculos. En ocasiones puede resultar de ayuda las respuestas plasmática y urinaria exageradas a una sobrecarga de cistina.

El tratamiento médico va orientado a disolver los cálculos ya existentes y a prevenir la formación de otros nuevos. Como primeras medidas resultan eficaces una dieta con poca sal, ya que la restricción del aporte de sodio tiene un efecto favorable sobre la excreción urinaria de cistina; aumentar la diuresis (cantidad de orina en 24 horas) mediante ingesta abundante de líquidos y la alcalinización de la orina con bicarbonato potásico, aconsejando mantener el pH urinario entre 7,5 y 8 puesto que así mejora la solubilidad de la cistina. Como segundo paso si es necesario se intentan fármacos que actúan como quelantes (quelación es el proceso físico químico de captación de iones positivos), suelen emplearse la D-Penicilamina, aunque puede tener diversos efectos secundarios: fiebre, rash (erupción transitoria que recuerda la de la escarlatina, rubéola, o púrpura según los casos, en el curso de ciertas enfermedades febriles no eruptivas, o como reacción de intolerancia a un medicamento), alteraciones del gusto, proteinuria (niveles altos de proteínas en orina), leucopenia (disminución anormal de las células blancas de la sangre) y trombopenia (disminución de las plaquetas circulantes y que interviene en la coagulación de la sangre) y la alfa-mercato-propionilglicina, que tiene menos efectos secundarios.

Si el tratamiento médico conservador no es suficiente para reducir los niveles de excreción de estos aminoácidos ni para disolver los cálculos puede recurrirse a la litotricia (operación que consiste en triturar un cálculo en la vejiga y hacer salir los fragmentos por la uretra) extracorporal, aunque los cálculos se fragmentan con dificultad, por lo que suelen requerirse varias sesiones. En última instancia si no se pueden eliminar los cálculos o en caso de infección o litiasis obstructiva puede estar indicada una intervención quirúrgica para eliminar los cálculos.

La cistinuria se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. En la cistinuria tipo I, el gen implicado es el SLC3A1, mientras que en la cistinuria tipo II y III el gen implicado es el SLC7A9.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Succímero (Chemet)  
Tiopronina (Thiola)

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):  
<http://www.viasalus.com/vs/B2C/cn/enciclopedia/ESP/ency/article/000346.jsp>

### **Asociaciones:**

Asociación de Jarabe de Arce y Otras Metabolopatías de la Región de Murcia  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Citocromo C Oxidasa, Déficit de

Código CIE-9-MC: 277.6

Vínculos a catálogo McKusick: 220110

### **Sinónimos:**

Cadena Respiratoria Mitocondrial, Complejo IV, Déficit de la  
Complejo IV, Déficit del

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de Citocromo C Oxidasa o Déficit de COX puede ser localizado, esto es limitarse sólo al tejido de los músculos esqueléticos o puede ser sistémico o generalizado afectando a diferentes órganos, como corazón, riñón, hígado, cerebro y tejido conectivo. El déficit de Citocromo C Oxidasa pertenece a las llamadas enfermedades mitocondriales que son un conjunto de enfermedades cuya etiopatogenia se basa en las anomalías del metabolismo oxidativo mitocondrial.

La mitocondria es la única organela celular que posee un DNA circular propio, capaz de ser codificado y claramente distinto del código genético nuclear. No existen mecanismos de reparación ni código degenerado para el DNA mitocondrial y además su índice de mutación es mucho mayor. El óvulo materno es el que aporta casi la totalidad de las mitocondrias al embrión, por lo que estas enfermedades, que afectan por igual a los dos sexos, son de herencia materna no mendeliana.

La cadena respiratoria es un conjunto de vías metabólicas cuyo punto final es la obtención de energía, en forma de ATP. Está compuesta por cinco unidades o complejos funcionales, situados en la membrana interna de la mitocondria; de los cuales el complejo IV, es el llamado citocromo C-oxidasa o COX. Como en todas las enfermedades mitocondriales existe una gran variabilidad de cuadros clínicos, que dependen de la edad de inicio de los síntomas, de la distribución del defecto en los diferentes tejidos, del grado de afectación de los mismos y del tiempo de evolución de la enfermedad.

El déficit de Citocromo C Oxidasa, presenta durante el periodo neonatal cuatro cuadros clínicos preponderantes:

- 1.- Hipotonía neonatal (Floppy baby) y en raras ocasiones se ha descrito este cuadro asociado a una evolución benigna.
- 2.- Deterioro neurológico (Síndrome de Leigh y Poliodistrofia de Alpers).
- 3.- Miocardiopatía y diabetes prenatal y
- 4.- Afectación pluritissular con acidosis láctica (Sd. Toni-Debré Fanconi, Sd. Pearson y Miopatía infantil fatal).

En edades posteriores los síndromes que se presentan son:

- 1.- MELAS (encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidentes vasculares cerebrales).
- 2.- MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojo rotas).
- 3.- Síndrome de Kearns Sayre.
- 4.- Síndrome de Leigh.
- 5.- Neuropatía óptica de Leber.

Los síntomas oculares son bastante frecuentes, ya sea una retinitis pigmentaria (acumulo anormal del pigmento de la membrana retiniana, que conduce a largo plazo a la degeneración, por inflamación crónica, de la retina), una atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica, oftalmoplejía (parálisis de los músculos del ojo) secundaria a miopatía (degeneración de los músculos) y ptosis palpebral (párpados caídos). Suelen afectarse sistema nervioso, músculo, corazón, hígado y riñón.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol45/45-3/45-3-13.pdf>

### **Asociaciones:**

Asociación de Enfermos de Patologías Mitocondriales. (AEPMI)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Crigler Najjar, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 277.4

Vínculos a catálogo McKusick: 218800 143500

### **Sinónimos:**

Bilirubin Glucuronosil Transferasa Tipo I, Déficit de

Uridín Difosfato Glucuronosil Transferasa, Tipo I, Déficit Severo de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Crigler Najjar, es una enfermedad congénita (que está presente desde el nacimiento), metabólica, hereditaria muy rara, debida al déficit en la actividad enzimática de la glucuronosiltransferasa y caracterizada por ictericia (coloración amarilla anormal de la piel) progresiva, que aparece algunos días después del nacimiento, sin signos de insuficiencia (fracaso funcional) hepática pero con hiperbilirrubinemia (aumento anormal de bilirrubina en sangre) no conjugada o indirecta muy importante, que con frecuencia conduce al kernicterus (grave ictericia nuclear del recién nacido).

Fue descrita por primera vez en 1925, por Crigler y Najjar, se estima una prevalencia de 0,6 a 1 por millón de recién nacidos vivos

Clínicamente se caracteriza por ictericia que aparece hacia el cuarto día de la vida y va aumentando progresivamente, son frecuentes las crisis convulsivas de tipo tónico con opistótonos (espasmo tetánico de los músculos de la nuca y el dorso, que arquea el cuerpo que se apoya sólo en la nuca y los talones) que se repiten unas 4-5 veces al día, cursa con heces y orina de coloración normal, sin hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes), ni señales de hemólisis (destrucción prematura de los glóbulos rojos). A medida que aumenta la bilirrubina los signos neurológicos se van haciendo cada vez más evidentes entrando en un estado de sopor con hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) generalizada.

El síndrome de Crigler Najjar, presenta dos formas clínicas:

1.- *Crigler Najjar tipo I*, con hiperbilirrubinemia no conjugada que aparece en el período neonatal y persiste durante toda la vida; en los recién nacidos puede alcanzar cifras de 20 a 45 mg/dl.

Responde mal o no responde al tratamiento con fenobarbital y suele condicionar kernicterus y muerte.

La actividad enzimática de la glucuronosiltransferasa está ausente.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

2.- *Crigler Najjar tipo II*, de carácter mas leve que el tipo I, se produce sobre todo en la infancia, aunque en muchos casos sólo se detecta años más tarde.

La hiperbilirrubinemia es menor que en el tipo I alcanzando valores usualmente menores de 20 mg/dl (entre 6 y 25 mg/dl), la bilis se encuentra muy coloreada y se encuentran glucurónidos de bilirrubina, sobre todo los monoglucurónidos.

Presenta una buena respuesta al fenobarbital que es capaz de evitar el kernicterus, al reducir en un 25% la hiperbilirrubinemia, en los pacientes con síndrome Crigler Najjar de tipo II mientras que no resulta útil para los de tipo I.

Existe actividad enzimática de la glucuronosiltransferasa, aunque es leve.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

El diagnóstico de sospecha del síndrome de síndrome Crigler Najjar tanto del tipo I como del tipo II, es fundamentalmente clínico y el diagnóstico de confirmación se realiza mediante el estudio de la actividad enzimática, en el tejido hepático, para lo que se requiere biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de hígado. Se demuestra el déficit de glucuronosiltransferasa, que no sólo afecta a la bilirrubina sino también a todas las sustancias que la precisan para ser metabolizadas, cortisona, clo-ramfenicol, salicilatos, etc.

El resto de parámetros de función hepática son normales. Histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) el hígado es normal, aunque pueden observarse ocasionales inclusiones de bilirrubina en los canalículos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros síndromes de hiperbilirrubinemia como el síndrome de Gilbert.

No existe un tratamiento específico para el síndrome de Crigler Najjar, el objetivo del tratamiento es evitar la presencia del kernicterus.

El tratamiento con fenobarbital, no llega a normalizar los niveles de bilirrubina, aunque en algunos casos es capaz de reducirlos de forma significativa, disminuyendo por tanto la incidencia de kernicterus y evitando así la muerte o el deterioro neurológico.

La fototerapia (tratamiento de las enfermedades mediante la luz, especialmente ultravioleta, que acelera la excreción de bilirrubina en la piel, descomponiéndola por fotooxidación) permite que la bilirrubina se modifique en la piel y de este modo pueda movilizarse hacia el plasma siendo posteriormente eliminada. En la actualidad se valora la realización del trasplante de hígado, siempre antes de que comience el deterioro neurológico.

El pronóstico depende de la forma clínica y de la evolución de la enfermedad en las tres primeras semanas. Si en ese periodo se controla la bilirrubina y no aparece kernicterus, el pronóstico no es malo puesto que la enfermedad no suele evolucionar hacia la cirrosis.

Se han identificado más de 30 mutaciones del gen responsable de la alteración metabólica, el gen UGT1A1, que codifica una bilirrubin-UDP-glucuronosiltransferasa con una deficiente actividad enzimática.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001127.htm>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Crioglobulinemia Esencial Mixta**

Código CIE-9-MC: 273.2

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La crioglobulinemia esencial mixta es una enfermedad autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) rara que afecta a la sangre y otros sistemas del organismo.

Las crioglobulinemias son un grupo de enfermedades, que se asocian a síntomas de hipersensibilidad al frío y a otras manifestaciones en diversos órganos y sistemas, especialmente a nivel renal y neurológico, donde la lesión puede ser más severa.

Las crioglobulinas son complejos de proteínas del suero que reversiblemente precipitan a bajas temperaturas y se redisuelven con calentamiento, ya sea en el organismo o al nivel de laboratorio. Están formadas por 2 o más inmunoglobulinas (nombre bajo el que se designan diversas globulinas,



pertenecientes al grupo de las gammaglobulinas existentes en el suero sanguíneo y en diversos humores, dotadas de actividad anticuerpo y con estructura química análoga), al menos una de ellas de tipo monoclonal IgM, IgG ó IgA.

Las crioglobulinas se clasifican en tres tipos según la composición del crioprecipitado (precipitado de crioglobulinas provocado por el frío):

- Tipo I Inmunoglobulinas monoclonales simples asociadas a procesos malignos del sistema inmune.
- Tipo II IgG policlonal e IgM monoclonal (anti-IgG).
- Tipo III IgG policlonal e IgM policlonal (anti-IgG).

Meltzer y Franklin describieron por primera vez, en 1966, el síndrome característico de la crioglobulinemia mixta esencial consistente en astenia (debilitación del estado general), artralgias (dolores en las articulaciones) y púrpura cutánea (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso). Demostraron, además, la afectación vasculorenal existente en esta enfermedad.

Existen otras crioglobulinemias mixtas no esenciales, es decir, que son debidas a otras enfermedades, de distinto tipo y que varían en función del tipo de crioglobulina: enfermedades autoinmunes como Artritis Reumatoíde, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, Lupus Eritematoso Sistémico y Esclerosis Sistémica Progresiva; enfermedades linfoproliferativas, incluyendo las gamapatías monoclonales, enfermedades hepáticas; enfermedades renales e infecciones especialmente por el virus de la hepatitis C y el SIDA; vasculitis; Síndrome de Kawasaki y urticaria por frío.

La patogénesis (mecanismos de producción de enfermedad) del daño vascular y del parénquima (tejido fundamental de un órgano) renal se relaciona con el depósito de inmunocomplejos (combinación de un antígeno y un anticuerpo circulante específico, capaz de fijar el complemento) circulantes. Sin embargo, los factores etiológicos (etiología es el estudio de las causas de las enfermedades) que desencadenan esta enfermedad son menos conocidos. Se ha sugerido que la crioglobulinemia esencial mixta podría ser un estadio previo a la malignidad, pero en muy pocos pacientes se ha observado un desarrollo maligno linfoide.

La enfermedad, que es más frecuente en mujeres, se caracteriza clínicamente por la presencia de crioglobulinas mixtas, que determinan una hipersensibilidad al frío y otras manifestaciones, siendo más evidentes las de localización cutánea y más severas las de afectación renal.

Las manifestaciones cutáneas son: cianosis (coloración azulada-violeta de piel y mucosas), fenómeno de Raynaud (disminución del flujo normal de la sangre a las puntas de los dedos cuando están expuestos al frío, que se manifiesta con sudoración y frialdad distal en los dedos de manos y pies y coloración azulada o rojiza parcheada de la piel de los dedos), úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) de la piel y púrpura (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso) principalmente en extremidades inferiores, abdomen bajo y glúteos.

Otras manifestaciones asociadas son:

1.- *neurológicas*: parestias (parálisis ligera o incompleta) y parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad) principalmente de las extremidades inferiores

2.- *músculo-esqueléticas*: artralgias (dolor articular) simétricas de las articulaciones de rodillas, tobillos, codos y dedos de las manos

3.- *digestivas*: crisis de dolor abdominal, íleo paralítico (obstrucción intestinal por disminución o ausencia del peristaltismo, de diferentes causas que da lugar a un cuadro de dolor abdominal agudo) y hepatoesplenomegalia (hígado y bazo grandes)

4.- *vasculares*: trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) de arterias pulmonares, renales, cerebrales y mesentéricas

5.- *síndrome de Sjögren*: enfermedad autoinmune que se manifiesta fundamentalmente como un síndrome seco pluriglandular o polixerostomía (disminución de la secreción de las glándulas lacrimales, salivares y de las vías digestivas superiores) y artralgias múltiples; este síndrome se presenta en

el 14-40% de los pacientes

6.- *renales*: glomerulonefritis (proceso inflamatorio que afecta al riñón) difusa por precipitación de los inmunocomplejos, e insuficiencia (fracaso funcional) renal que suele manifestarse tras muchos años de evolución siendo más frecuente en las mujeres mayores de sesenta años, pero que puede presentarse como una insuficiencia renal aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave) en el 50% de los casos y generalmente se desarrolla en 12-24 meses, en la crioglobulinemia avanzada o severa.

Las manifestaciones renales típicas proteinuria (niveles altos de proteínas en orina) por microhematuria (presencia de sangre en la orina, que sólo se detecta con un microscopio), síndrome nefrítico (presencia de sangre en la orina e hipertensión arterial), síndrome nefrótico (hinchazón por retención de líquido generalizada, pérdida de proteínas abundante por orina y disminución de las proteínas sanguíneas), e hipertensión. El síndrome nefrítico agudo ocurre en el 20-30% de los pacientes con enfermedad renal.

Histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) la glomerulonefritis puede ser de tipo mesangial difusa, o membrano proliferativa. La observación al microscopio electrónico y con inmunofluorescencia, permite identificar los depósitos por inmunocomplejos que le dan aspecto característico de "huella dactilar".

En el 80% de los pacientes con afectación renal existe disminución de los niveles séricos de las fracciones C3, C4 y CH50 del complemento (globulina presente en el suero sanguíneo que interviene en las reacciones inmunológicas por sus propiedades neutralizadoras, solamente cuando un anticuerpo específico se fija sobre el antígeno); los anticuerpos antinucleares pueden detectarse transitoriamente y el factor reumatoide puede ser positivo.

El pronóstico es generalmente favorable sobreviviendo a los 10 años, el 75% de los pacientes tratados con insuficiencia renal.

El tratamiento de la crioglobulinemia mixta esencial se realiza con corticoides asociados o no a inmunosupresores del tipo de la ciclofosfamida y plasmaféresis (método de tratamiento que consiste en la sustracción del plasma sanguíneo, reinyectando los elementos formes después de lavado), en muchos pacientes con infección concomitante por el virus de la hepatitis C, se ha demostrado la utilidad del interferón alfa, que controla la replicación viral y, además, estabiliza la función renal.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=8645>

Información médica (idioma español):

<http://www.actualidaddermatol.com/art2597.pdf>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Cushing, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 255.0

Vínculos a catálogo McKusick: 219090 219080

#### **Sinónimos:**

Adenoma de la Corteza Adrenal

Hipercortisolismo

Hiperfunción Glucocorticoide

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El Síndrome de Cushing es una alteración endocrinológica rara, caracterizada por una hiperpro-

ducción de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales. En algunas formas del Síndrome de Cushing puede existir además, una secreción aumentada de mineralocorticoides y de andrógenos.

La corteza de las glándulas suprarrenales produce tres tipos de hormonas que son esenciales para la vida: hormonas sexuales, glucocorticoides y mineralocorticoides.

Los glucocorticoides se encargan fundamentalmente de controlar el metabolismo de las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono, deprimen las reacciones inflamatorias y el sistema inmunológico y regulan el metabolismo mineral en el intestino, hueso y riñón.

El Síndrome de Cushing fue descrito por Harvey Williams Cushing en 1932. Afecta aproximadamente a 10-15 habitantes por millón y es más frecuente en mujeres jóvenes.

Las causas más frecuentes del síndrome de Cushing son la toma de corticoides en diferentes patologías, tales como: asma, problemas reumáticos, alergias etc. y la existencia de ciertos tumores en las glándulas suprarrenales o en la hipófisis. Además, ciertos cánceres pulmonares pueden producir Síndrome de Cushing.

En general, el proceso se instaura de forma progresiva y suele iniciarse con astenia (debilitación del estado general) intensa. Debido a que una de las funciones de los glucocorticoides es regular el metabolismo de las grasas, en los pacientes con Síndrome de Cushing aparecen alteraciones en la distribución de la grasa corporal, tienen cara de luna llena y excesiva grasa en la nuca y espalda (cuello de búfalo). Los dedos, las manos y los pies son delgados en proporción al tronco. Los músculos se atrofian (disminución de volumen y peso de un órgano) y debilitan. La piel es fina, se magulla con facilidad y tarda en curar después de una herida. Es muy frecuente que aparezcan equimosis (mancha puntiforme de la piel, producida por el paso de sangre al tejido celular subcutáneo) ante mínimos traumatismos. En el abdomen se pueden observar estrías de color púrpura.

Debido al aumento de glucocorticoides se eleva la presión arterial, disminuye la resistencia a las infecciones y aparece osteoporosis (desmineralización esquelética generalizada). Asimismo, se pueden desarrollar litiasis (formación de cálculos en órganos o conductos huecos del organismo) renales y diabetes. Es frecuente que se pongan de manifiesto trastornos mentales como depresión, irritabilidad o ansiedad.

Las mujeres con Síndrome de Cushing tienen por lo general ciclos menstruales irregulares. En algunas, las glándulas suprarrenales también producen grandes cantidades de andrógenos, provocando hipertrichosis (aumento del vello facial y corporal) y alopecia (caída general o parcial del cabello o del vello corporal). En los niños con síndrome de Cushing se observa un retraso en el crecimiento. En los hombres se produce una disminución de la potencia y del deseo sexual.

El diagnóstico se establece mediante la clínica y los niveles de cortisol en sangre y orina. Si los valores de cortisol son altos, es recomendable hacer una prueba de supresión con dexametasona, que consiste en inhibir la secreción de la hipófisis para reducir la estimulación suprarrenal. Si es causado por estimulación de la hipófisis el valor de cortisol desciende. Sin embargo, si tiene un origen distinto, el valor urinario de cortisol, seguirá siendo elevado. Ante la sospecha de un tumor se requieren otras pruebas como: exámenes hormonales, escáner, resonancia magnética nuclear y radiografía de tórax.

El tratamiento depende de la causa y está dirigido a la hipófisis o las glándulas suprarrenales. Con tratamiento la evolución suele ser favorable pero, en determinadas ocasiones la enfermedad puede recurrir, incluso a pesar del tratamiento quirúrgico.

La forma iatrogénica suele reconocerse bien por los datos clínicos y basta con suprimir de manera progresiva la ingesta de corticoides.

Los tumores de las glándulas suprarrenales, suelen extirparse quirúrgicamente. Mientras que la cirugía y la radioterapia pueden estar indicadas para los tumores de hipófisis. También se pueden usar ciertos medicamentos inhibidores de hormonas.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.encolombia.com/medicina/academedicina/medicina23201-comentariomineralo.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.methodisthealth.com/spanish/endocrin/cushing.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Depósito de Glucógeno Tipo IX, Enfermedad por**

---

Código CIE-9-MC: 271.0

Vínculos a catálogo McKusick: 604549

**Descripción en lenguaje coloquial:**

Las enfermedades de depósito o acúmulo de glucógeno (EAG), también conocidas como glucogenosis, son consecuencia de errores metabólicos que dan lugar a concentraciones o estructuras anormales del glucógeno (sustancia que se forma en el organismo para almacenar la energía que proviene de los hidratos de carbono). Estas enfermedades pueden clasificarse en diferentes tipos, según los defecto enzimáticos (enzima es una sustancia protéica capaz de activar una reacción química definida) identificados, a veces, en función de características clínicas diferenciales.

La glucogenosis de tipo IX, es una enfermedad metabólica extraordinariamente rara, debida al déficit de fosforilasa cinasa hepática.

Este defecto tiene tres formas que difieren en su patrón de transmisión hereditaria y distribución en los tejidos: el tipo EAG IX-a sigue un patrón de herencia autosómico recesivo y el tipo EAG IX-b es recesiva ligada al sexo, pero ambas formas son clínicamente indistinguibles, no hay afectación del músculo esquelético; el tipo EAG IX-c con una transmisión autosómica recesiva, el déficit enzimático afecta al hígado y también al músculo.

La hepatomegalia (hígado anormalmente grande) es masiva en una fase temprana de la vida, pero va cediendo gradualmente y desaparece o puede ser muy leve en la adolescencia y en la vida adulta.

La hipogluceemia (niveles bajos de glucosa, azúcar, en sangre) es poco habitual y las transaminasas sólo están moderadamente elevadas. Existe una respuesta normal de la glucosa de la sangre al glucagón.

Los niños afectados no requieren tratamiento, salvo en casos de déficits enzimáticos combinados.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.ucip.net/aeeeg/glucogen.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Depósito de Glucógeno Tipo VIII, Enfermedad por**

---

Código CIE-9-MC: 271.0

Vínculos a catálogo McKusick: 306000

**Sinónimos:**

Glucogenosis Tipo VIII

Fosforilasa Quinasa, Déficit Hepático de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La glucogenosis de tipo VIII, es una enfermedad metabólica extraordinariamente rara, que hasta la fecha se ha descrito en un total de cuatro pacientes y parece deberse a un deterioro del control de la activación de la fosforilasa hepática, por lo que está enzima (sustancia protéica capaz de activar una reacción química definida) está desactivada, pero no existe un defecto enzimático demostrado.

La glucogenosis de tipo VIII es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara,

incluida dentro de los errores innatos del metabolismo, que pertenece al grupo de las glucogenosis, enfermedades producidas por depósito o acúmulo de glucógeno (sustancia que se forma en el organismo para almacenar la energía que proviene de los hidratos de carbono).

Las glucogenosis son trastornos hereditarios que afectan a la formación y utilización del glucógeno, dando lugar a concentraciones o estructuras anormales del mismo.

El glucógeno es un polisacárido formado por moléculas de glucosa unidas entre sí de una forma especial que confiere a la molécula una estructura arbórea, que permite acumular millones de moléculas de glucosa.

El glucógeno se sintetiza y almacena en los tejidos hepático y muscular y los niveles pueden variar notablemente en ambos tejidos, como consecuencia de la alimentación y de los estímulos hormonales. En el hígado su misión es mantener la glucemia y alcanza una concentración de 70 mg/g de tejido, superior a la del músculo, 15 mg/g de tejido, dónde se utiliza para la obtención de energía durante la contracción muscular.

El glucógeno se sintetiza fundamentalmente en el tejido hepático a partir de la glucosa, una vez dentro de los tejidos la glucosa se transforma en glucógeno mediante una cadena de reacciones enzimáticas. La glucosa, mediante una hexocinasa, se transforma en glucosa-6-fosfato, que a su vez se convierte en glucosa-1-fosfato mediante otra enzima, la fosfoglucomutasa. La glucosa-1-fosfato se transforma en uridindifosfato glucosa y posteriormente, se van añadiendo restos de glucosa, por acción de la glucógeno sintetasa. Finalmente mediante la enzima ramificante se completa la estructura normal del glucógeno.

La degradación del glucógeno se lleva a cabo mediante dos sistemas enzimáticos: la fosforilasa y la enzima desramificante.

La fosforilasa libera glucosa-1-fosfato. La enzima desramificante es una proteína bifuncional: su actuación incluye dos pasos, en el primero, deja un único resto de glucosa unido a la cadena central, en el segundo paso la degrada a glucosa libre. Esta degradación del glucógeno se traduce en la formación de glucosa libre en un 8-10% y de glucosa-1-fosfato en un 90%. La glucosa-1-fosfato es convertida en glucosa-6-fosfato por acción de la fosfoglucomutasa.

Para poder ser liberada al torrente sanguíneo y de este modo mantener la glucemia, la glucosa-6-fosfato debe ser desfosfatada a glucosa mediante la enzima glucosa-6-fosfatasa. En el músculo, la glucosa-1-fosfato y la glucosa-6-fosfato entran en la glucólisis para la obtención de ATP durante la contracción muscular.

La regulación del metabolismo del glucógeno en el hígado se produce a través de la concentración de glucosa extracelular; el hígado actúa como dador o receptor de glucosa, para mantener la glucemia, dependiendo de los niveles de glucosa extracelulares y las enzimas fosforilasa y sintetasa son más importantes en este mecanismo de regulación. Hormonas como el glucagón activan la glucogenólisis a través de una serie de reacciones en cascada que utilizan el AMPc para la activación de la fosforilasa y la inhibición de la sintetasa; y la insulina activa la síntesis de glucógeno.

Las glucogenosis pueden clasificarse en diferentes categorías, en función de su mecanismo fisiopatológico o de producción según los defectos enzimáticos identificados y a veces, en función de características clínicas diferenciadas:

- 1.- de fisiopatología hepática hipoglucémica: incluye las glucogenosis tipos Ia, Ib, III, VI;
- 2.- de fisiopatología muscular: incluye las glucogenosis tipos V, VII y los defectos de la glucólisis que no causan acumulación de glucógeno;
- 3.- de fisiopatología peculiar, como las glucogenosis tipos II y IV.

En cuanto a la nomenclatura se suelen nombrar indistintamente siguiendo la numeración romana, con el nombre del defecto enzimático o utilizando el nombre propio, por razones históricas.

En conjunto, la prevalencia de las glucogenosis es de 1 por cada 20.000-25.000 nacidos vivos, siendo más frecuentes los tipos I, II, III y IV.

En la glucogenosis de tipo VIII el glucógeno se deposita en hígado y cerebro, dónde al microscopio electrónico se puede comprobar la existencia de partículas alfa conteniendo glucógeno en el inte-

rior de los axones y las áreas de sinapsis. Los pacientes presentan hepatomegalia (hígado anormalmente grande) sin hipoglucemia (niveles bajos de glucosa, azúcar, en sangre) y alteraciones del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), poco después del nacimiento.

Se trata de una enfermedad cerebral degenerativa progresiva con ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) y temblor de tronco, nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), con movimientos oculares giratorios llamados "ojos danzantes", deterioro neurológico con progresión a hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo) que puede llegar a ser grave; el paciente pierde gradualmente su relación con el entorno, deja de responder al ambiente y queda encamado, más tarde existe descerebración (estado que se produce cuando se extirpa o deja de funcionar el cerebro) y muerte, que suele ser secundaria a una neumonía por aspiración (paso del contenido gástrico al árbol bronquial).

Existe en la fase aguda aumento de adrenalina y noradrenalina urinarias, que se normalizan en la fase terminal estacionaria y la prueba de tolerancia al glucagón es normal.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.ucip.net/aeeeg/glucoegen.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis. (AEEG)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**di George, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 279.11

Vínculos a catálogo McKusick: 188400

**Sinónimos:**

Harrington, Síndrome de

Aplasia Congénita del Timo

Hipoplasia Tímica, Tipo Di George

Aplasia Tímica, Tipo Di George

Agenesia Tímica

Tercera y Cuarta Bolsa Faríngea, Síndrome de la

Bolsa Faríngea, Síndrome de la

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de di George es una enfermedad rara del desarrollo, caracterizada por tetania (espasmos dolorosos o de torsión, incontrolables que atenazan e impiden el movimiento normal), enfermedad cardíaca al nacimiento, cara peculiar, mayor frecuencia de infecciones y ausencia o escaso desarrollo del timo y de las glándulas paratiroides; existe también un déficit de la inmunidad celular, estando intacta la inmunidad humoral.

El síndrome de di George no es propiamente un síndrome sino una anomalía localizada de expresión múltiple, que puede presentarse aislada o formando parte de cuadros polimalformativos sindrómicos o no (síndrome es el patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de enfermedad, relacionadas).

El síndrome de di George se produce por igual en ambos sexos; se estima una prevalencia de alrededor de 1 por cada 4.000 recién nacidos vivos.

Esta anomalía consiste en una aplasia (ausencia de desarrollo) o hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) timo-paratiroidea, resultado de defectos durante el desarrollo fetal temprano. Estos

defectos ocurren en las áreas conocidas como las tercera y cuarta bolsas faríngeas, que se convierten más adelante en las glándulas del timo y de las paratiroides.

El timo está situado debajo de la glándula de tiroides en la parte baja del cuello y es la glándula principal del sistema linfático, necesaria para el funcionamiento normal del sistema inmune. Las glándulas paratiroides, situadas a los lados de la glándula tiroides, son responsables del mantenimiento de los niveles normales del calcio en la sangre.

Es frecuente la afectación de otras estructuras que se desarrollan en el mismo período; así, se producen anomalías en los grandes vasos, dextroposición del arco aórtico, cardiopatías congénitas tales como defectos de los tabiques auricular y ventricular, atresia (oclusión de una abertura natural) esofágica, úvula bifida, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior), hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), oblicuidad antimongoloide (el canto externo del ojo más bajo que el canto interno), hipoplasia mandibular y orejas de implantación baja y a menudo hendidas.

La clínica suele iniciarse con convulsiones hipocalcémicas (niveles anormalmente bajos del calcio en la sangre) en el período neonatal y debe hacerse el diagnóstico diferencial con el síndrome alcohólico fetal, al que se parece además de en las convulsiones, en las características faciales y lesiones cardíacas.

Las células precursoras de los linfocitos pueden madurar en la médula ósea dando lugar a los linfocitos B o emigrar al timo y transformarse en linfocitos T. La función principal de los linfocitos consiste en el reconocimiento de antígenos (sustancia extraña al organismo, que provoca en él una reacción específica con la formación de anticuerpos) y la eliminación de dichos antígenos, bien directamente, a través de los linfocitos T, o mediante la producción de anticuerpos, por los linfocitos B.

Habitualmente, los pacientes con defectos en la función de las células T padecen infecciones u otros problemas clínicos más graves que los pacientes con déficit de anticuerpos.

Rara vez sobreviven más allá de la infancia. Sin embargo, a medida que se van detectando nuevos defectos primarios de las células T, como la inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con hiper Ig M y déficit de CD3, van surgiendo excepciones a esta regla.

Según el grado de aplasia tímica el síndrome de di George se clasifica en:

a.- *Síndrome de di George parcial*: es la forma clínica más frecuente, se caracteriza por una hipoplasia de grado variable del timo y de las glándulas paratiroides.

El tejido del timo, cuando existe, contiene corpúsculos de Hassall y un número de timocitos (células del timo) normal; existiendo una clara distinción entre la corteza y la médula del timo. Los folículos linfoides suelen estar presentes, pero las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y las regiones timo dependientes del bazo muestran grados variables de reducción.

Los niños tienen problemas de infecciones de repetición, aunque no se afecte el desarrollo.

b.- *Síndrome de di George completo*: los pacientes con esta forma clínica tienen una gran susceptibilidad a infecciones por microorganismos oportunistas, como los hongos, los virus y *Pneumocystis carinii* y esta enfermedad no debe confundirse con el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave, ni con la enfermedad injerto contra huésped por transfusiones de sangre no radiada.

Las concentraciones de inmunoglobulinas (nombre bajo el que se designan diversas globulinas, pertenecientes al grupo de las gammaglobulinas existentes en el suero sanguíneo y en diversos humores, dotadas de actividad anticuerpo y con estructura química análoga) séricas suelen ser casi normales para la edad, pero la Ig A puede estar disminuida y la Ig E elevada. El número absoluto de linfocitos suele ser moderadamente bajo para la edad.

La deficiencia inmunitaria del síndrome de di George completo se trata con trasplantes de tejido tímico y con trasplantes de médula ósea.

Es rara la aparición familiar de este síndrome, por lo que en un principio se pensó que probablemente el defecto no sería hereditario. Sin embargo, se han identificado mutaciones en el brazo largo del cromosoma 22 (22q 11) en más del 95% de los casos.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Timalfasin (Zadaxin)

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://depa.pquim.unam.mx/inmuno/contenido/Cap11/cuerpo/cap11\\_4\\_1.htm](http://depa.pquim.unam.mx/inmuno/contenido/Cap11/cuerpo/cap11_4_1.htm)

Información médica (idioma inglés):

<http://www.neonatal-nursing.co.uk/pdf/nov02dsn.pdf>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Disbetalipoproteinemia Familiar**

Código CIE-9-MC: 272.5

Vínculos a catálogo McKusick: 107741

**Sinónimos:**

Hiperlipemia Primaria Tipo III

Beta Ancha, Enfermedad de la

Banda Beta Ancha, Enfermedad de la

apo E, Déficit de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La disbetalipoproteinemia familiar es una enfermedad metabólica rara, caracterizada por VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad, compuesta fundamentalmente por triglicéridos con pequeñas cantidades de colesterol fosfolípidos y proteína, transporta triglicéridos desde el hígado a los tejidos para su uso y almacenamiento) e IDL (lipoproteínas de densidad intermedia, se origina durante la conversión de VLDL a LDL, mediada por la enzima lipoproteín lipasa, la cual produce la cesión de triglicéridos) anormales y una tasa de colesterol elevada en relación con el contenido en triglicéridos (principal lípido sanguíneo, formado por ácidos grasos y glicerol, en la que circulan unidos a proteínas de alta y baja densidad); se debe a un déficit de apoproteína E y provoca aterosclerosis (engrosamiento anormal de las paredes arteriales, resultado de su inflamación crónica, con tendencia a la obstrucción del vaso) precoz.

La apoproteína E tiene tres formas alélicas (alelo es la parte de la herencia materna o paterna que se hereda de un gen) principales, E2, E3 y E4; la forma E2/E2 está presente en la población general con una frecuencia aproximada del 1%, todos los enfermos son homocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes semejantes) para la forma E2/E2.

La enfermedad sólo aparece en el 1-5% de los casos de homocigosis E2/E2, debido a que para su aparición se precisa además la coexistencia de otra alteración hiperlipemiantes, bien sea secundaria: uso de estrógenos o betabloqueantes, obesidad, diabetes mellitus, consumo de alcohol, hipotiroidismo; o bien primaria: hiperlipemia familiar combinada, hipercolesterolemia familiar heterocigota e hipertrigliceridemia familiar.

Afecta con mayor frecuencia a hombres que a mujeres, generalmente aparece en la edad adulta, aunque existen casos descritos en menores de 20 años. Se estima una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) entre 1 a 4 casos por 10.000 en la población general.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de xantomatosis (los xantomas son lesiones cutáneas, amarillentas) generalizada, o localizada en nalgas, rodillas, superficies de extensión de los brazos, siendo muy característicos los xantomas en las palmas de las manos, que pueden ser la única manifestación clínica cutánea. Frecuentemente se acompaña de xantelasmas (xantomas de los párpados, xantomas son tumores cutáneos que contiene ésteres de colesterol) y arco corneal (anillo opaco de color grisáceo que rodea la periferia de la córnea, producido por depósito de grasa o por degeneración hialina). Las manifestaciones clínicas más importantes son las derivadas de la aterosclerosis precoz,



antes de los 40 años, tanto en el territorio coronario originando una cardiopatía isquémica: angina, infarto agudo de miocardio, muerte súbita y con menor frecuencia insuficiencia (fracaso funcional) cardíaca, vasculitis (inflamación de un vaso sanguíneo), o embolismos coronarios; como a nivel periférico: aneurismas (bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena), embolismos (transtorno en el que las arterias o las venas están bloqueadas por un émbolo que se desplaza desde el punto de formación de un coágulo), isquemia (déficit de riego) muscular y cutánea, claudicación intermitente (entumecimiento doloroso y rigidez de las piernas que obligan a pararse después de algunos instantes de iniciada la marcha y que se alivia con el reposo), síndrome de Leriche, accidentes cerebro vasculares, infartos renales, hipertensión vástulo renal, e insuficiencia renal aguda.

El diagnóstico de sospecha de la enfermedad es clínico y se confirma mediante las pruebas de laboratorio, la sangre tiene un aspecto turbio tras la centrifugación y es infrecuente la aparición de un sobrenadante lechoso debido a la presencia de quilomicrones (lipoproteínas ligeras que transportan casi exclusivamente triglicéridos de origen exógeno y aparecen en sangre después de una comida rica en grasa); los niveles de colesterol total y triglicéridos oscilan entre 300 y 800 mg/dl, con la mayor parte del colesterol en forma de VLDL.

La electroforesis (método utilizado para separar en varias fracciones la proteínas de los humores del organismo y del plasma sanguíneo) presenta en la mitad de los pacientes, una banda beta ancha de lipoproteínas. Un método diagnóstico rápido y fácil es calcular el índice VLDL/triglicéridos, que si es superior a 0,3 es muy sugestivo de disbetalipoproteinemia.

El diagnóstico definitivo se obtiene separando mediante electroforesis las isoformas de apo E; demostrando la homocigosis E2/E2 y la ausencia de formas E3 y E4.

El tratamiento se realiza con restricción dietética, menos de 30% de grasas, asociado a tratamiento farmacológico: resinas de intercambio aniónico más estatinas a dosis elevadas.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

**Direcciones URL de interés:**

Informacion medica. (Idioma español):

[http://www.searteriosclerosis.org/aula\\_searteriosclerosis/tema2/metabolismo.html](http://www.searteriosclerosis.org/aula_searteriosclerosis/tema2/metabolismo.html)

Informacion medica. (Idioma español):

<http://webs.satlink.com/usuarios/c/cmstafe/lipidos.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Dubin Johnson, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 277.4

Vínculos a catálogo McKusick: 237500

**Sinónimos:**

Ictericia Idiopática Crónica

Hiperbilirrubinemia, Tipo II

Hiperbilirrubinemia Conjugada

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Dubin Johnson es una enfermedad genética rara, del hígado que tiende a afectar a personas con ascendencia judía provenientes de oriente medio.

Este síndrome fue descrito por primera vez por Dubin y Johnson en 1954 como una ictericia (coloración amarilla anormal de la piel) crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) no hemolítica (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por destrucción prematura de los hematíes) caracterizada por acumulación de bilirrubina (pigmento de la bilis) conjugada en el suero y el hallazgo macroscópico (visible a simple vista) de una pigmentación hepática generalizada en forma de

granos oscuros, pero sin ninguna otra alteración.

Consiste en una ictericia crónica no hemolítica, debida a un trastorno primitivo del hepatocito (células del hígado), que origina un déficit del transporte de la bilirubina conjugada.

Las manifestaciones clínicas son escasas. El síntoma principal, la ictericia, suele aparecer en el 90% de los casos en los niños mayores o en la pubertad, tiene una evolución crónica, benigna y se suele acompañar de síntomas funcionales del tipo de dispepsia (malestar estomacal), astenia (debilitación del estado general) y en ocasiones se acompaña de hepatomegalia (hígado anormalmente grande) discreta, orinas coléricas (orinas oscuras) con hiperbilirubinemia (aumento de la bilirubina en sangre) constante o intermitente y en ocasiones heces acólicas (sin color).

La ictericia puede exacerbarse en determinadas situaciones: presencia de algunas enfermedades, estrés, infecciones, ingesta de anticonceptivos orales y en el embarazo. Cuando se presenta en el embarazo, suele estar ausente en el primer trimestre, con tendencia a aumentar en el segundo trimestre según avanza la gestación y se manifiesta sobre todo en el tercer trimestre y suele desaparecer después del parto.

En el síndrome de Dubin Johnson las concentraciones de bilirubina se elevan anormalmente hasta cifras de 2 y 5 mg/dl pero pueden llegar a ser tan altas como 20 mg/dl. Característicamente la excreción urinaria de coproporfirina I se encuentra incrementada, constituyendo el 80% del total.

Se desconoce la causa exacta de la enfermedad, aunque se sabe que tiene asociado un trastorno del transporte de la bilirubina desde el hepatocito hasta el canalículo biliar y posteriormente existe un depósito anómalo en el hepatocito de un pigmento oscuro, similar a la melanina.

El síndrome de Dubin Johnson tiene buen pronóstico y no requiere tratamiento aunque la ictericia persista de por vida.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000242.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.infomedonline.com.ve/obstetricia/obs602art9.pdf>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Enanismo de Laron**

Código CIE-9-MC: 259.4

Vínculos a catálogo McKusick: 245590 146732

#### **Sinónimos:**

Laron, Síndrome de

Deficiencia Primaria de IGF-1

Resistencia a la Hormona del Crecimiento, Síndrome de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El enanismo de Laron es una enfermedad endocrinológica hereditaria extremadamente rara que se caracteriza por la triada formada por: dwarfismo (forma de enanismo con miembros bien proporcionados), rasgos faciales peculiares y niveles plasmáticos elevados de hormona del crecimiento.

La hormona del crecimiento se produce en la parte anterior de la hipófisis, la sintetizan y secretan las células somatotropas, que constituyen alrededor de la mitad de las células secretoras de hormonas de la anterohipófisis.

La secreción de esta hormona se regula a través de dos hormonas reguladoras: GHRH, que estimula la liberación de la hormona del crecimiento y somatostatina que la inhibe. En estas a su vez influ-

yen múltiples factores que actúan a nivel del hipotálamo: otras hormonas, neurotransmisores (sustancia liberada por las terminaciones nerviosas bajo el influjo de una excitación, transmitiendo la información de una neurona a otra), fármacos, metabolitos y otros estímulos.

La hormona del crecimiento tiene un efecto anabólico y favorecedor del crecimiento, a través de la acción directa sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos; pero esta acción está mediada por otras hormonas, denominadas globalmente somatomedinas o factores del crecimiento similares a insulina (IGF), de las que se conocen dos la IGF-1 y la IGF-2.

Los niños secretan altas cantidades de hormona del crecimiento, ésta alcanza los niveles máximos durante la adolescencia y sus valores más bajos durante la edad adulta. El ritmo de secreción de hormona del crecimiento no es constante, ocurre en "pulsos" irregulares; la secreción es máxima por la noche y el periodo más constante de secreción ocurre al inicio del sueño profundo.

El enanismo de Laron fue descrito por primera vez, en 1966, por Zvi Laron, desde entonces se han descrito en la literatura unos 300 casos, la mayoría en pacientes de etnia semítica: árabes, judíos de origen asiático y ecuatorianos de origen judío.

El enanismo de Laron se debe a mutaciones del gen que codifica los receptores de la hormona del crecimiento, lo que causa incapacidad para utilizar dicha hormona y provoca una elevación de sus niveles plasmáticos.

Clínicamente los niños de talla y peso normales al nacimiento, tienen rasgos faciales característicos: cabeza pequeña y redondeada, cara corta y ancha, hueso frontal prominente, nariz pequeña, puente nasal deprimido y en forma de silla de montar, pliegues nasolabiales bien desarrollados, mandíbula y mentón hipoplásicos (hipoplasia es el desarrollo incompleto o defectuoso), exoftalmos (protrusión anormal del globo del ojo); los dientes brotan de forma tardía y suelen estar apiñados; cuando alcanzan la edad adulta presentan además dwarfismo con acromicria (anomalía caracterizada por la existencia de manos y pies anormalmente pequeños).

Se acompaña de cuello corto y laringe pequeña, voz de tono agudo después de la pubertad; genitales hipoplásicos con maduración sexual retrasada o que no llega a producirse, los caracteres sexuales secundarios, vello facial, axilar y pubiano suelen estar ausentes; el cabello es fino y la inteligencia suele ser normal.

El diagnóstico de sospecha es clínico y el diagnóstico de confirmación se realiza mediante estudio hormonal. Aunque los enfermos producen niveles normales de hormona del crecimiento, sus niveles en sangre están muy elevados porque el organismo no sabe utilizar la hormona correctamente; presentan bajas concentraciones de IGF circulantes. Tienen una respuesta normal o alta a la hormona del crecimiento ante las pruebas provocadoras y respuesta baja o nula de la IGF-1 frente a las inyecciones de la hormona del crecimiento. La radiografía lateral de cráneo y la resonancia magnética nuclear cerebral permiten descartar patología hipotálamo-hipofisaria y la radiografía de mano y muñeca sirven para evaluar la maduración ósea y como pronóstico de la talla final aproximada.

No existe un tratamiento curativo de la enfermedad, el tratamiento sustitutivo con hormona del crecimiento no es eficaz, ya que no responden a la hormona. Ensayos terapéuticos con IGF-1 recombinante, parecen presentar resultados alentadores.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. El defecto genético se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 5 (5p13).

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Factor de crecimiento I tipo insulina recombinante humano/Proteína transportadora 3 del factor de crecimiento tipo insulina recombinante humano

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001176.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.us.es/dfmb/emilio/tema23.htm>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)  
Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Baleares  
Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Barcelona  
Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Cádiz  
Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Murcia  
Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Sevilla  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Erdheim Chester, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 253.0

**Sinónimos:**

Granulomatosis Lipídica  
Histiocitosis Esclerosante Polioestótica  
Xantogranulomatosis Generalizada  
Xantogranulomatosis Visceral  
Depósito Lipídico, Enfermedad por

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Erdheim Chester es una enfermedad extremadamente rara, por depósito de lípidos, que se encuadra dentro del grupo de las xantogranulomatosis lipoideas, que incluyen: Enfermedad de Erdheim Chester, granuloma necrobiótico, histiocitosis de Langerhans y síndrome de Rosai Dorfman. De etiología (estudio de las causas de las enfermedades) desconocida, se diferencia de la histiocitosis X, o de Langerhans, en que se presenta con menor frecuencia, afecta a personas de más edad y tiene peor pronóstico.

Puede aparecer a cualquier edad, habiéndose descrito casos entre los 7 y los 84 años y es más frecuente en varones.

La expresión clínica es muy variable en cuanto a severidad y extensión, puede ser desde una forma focal, exclusivamente ósea, bien tolerada hasta una forma generalizada, con afectación multivisceral, de pronóstico severo, que afecta a los huesos largos y a la órbita.

La afectación ósea consiste en una esclerosis (endurecimiento patológico de los tejidos) bilateral de las metáfisis (cartilago de crecimiento de los huesos largos).

La forma sistémica se caracteriza por la presencia de histiocitosis (infiltración por células linfocíticas) en órganos vitales del organismo. La histiocitosis es una infiltración de diferentes tejidos por histiocitos (células fagocitarias, que engloban microbios o cuerpos extraños). Estos histiocitos adquieren una forma vacuolada y se les llama células espumosas, debido a que se cargan de ésteres de colesterol. Puede afectarse cualquier órgano, siendo los más frecuentemente afectados: corazón, pulmones, riñones, hígado, bazo, pericardio (membrana serofibrosa que recubre el corazón y las raíces de los grandes vasos), pleura (membrana serosa que reviste el pulmón introduciéndose entre los lóbulos del mismo: pleura visceral y tapiza la superficie interna de la cavidad torácica y cubre el diafragma: pleura parietal), peritoneo (membrana serosa que tapiza las paredes abdominales y se refleja en las vísceras abdominales para formar una cubierta cerrada), tiroides, piel, conjuntiva y encías.

Más recientemente, con el desarrollo de las técnicas de diagnóstico por imagen, se ha descrito la afectación del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), que puede dar lugar, entre otra sintomatología de disfunción del eje hipotálamo hipófisis, a una diabetes insípida, hiperprolactinemia (aumento del nivel de prolactina en sangre), etc. Otras manifestaciones de afectación neurológica son una disfunción cerebelar lentamente progresiva, lesiones orbitarias y masas que afectan a las meninges (membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro).

Pueden presentar síntomas de afectación general con fiebre y pérdida de peso, pero las manifes-

taciones clínicas más frecuentes son el dolor óseo, preferentemente de las extremidades inferiores, exoftalmos xantomas palpebrales y diabetes insípida.

Se detectan niveles bajos de lipoproteínas de baja densidad, LDL-Colesterol. A pesar de la presencia de xantomas, los pacientes no tienen ningún signo de aterosclerosis.

El diagnóstico de la enfermedad, que se basa en los hallazgos radiológicos óseos típicos: osteosclerosis simétrica de los huesos largos, se confirma mediante la biopsia ósea, en la cual se identifica la infiltración por histiocitos no langerhans.

Por lo general no existe respuesta de los granulomas a los tratamientos con inhibidores de la síntesis del colesterol ni con corticoides, aunque en algunas ocasiones se ha descrito cierta mejoría con el uso de estos últimos. La extirpación de los xantomas se realiza en caso de lesiones que provoquen obstrucción a nivel de la laringe, o por motivos puramente estéticos.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://brighamrad.harvard.edu/Cases/jpnm/hcache/1101/full.html>

Información médica (idioma inglés):

[http://www.thedoctorsdoctor.com/diseases/erdheim\\_chester.htm](http://www.thedoctorsdoctor.com/diseases/erdheim_chester.htm)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Fabry, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 272.7

Vínculos a catálogo McKusick: 301500

### **Sinónimos:**

Alfa Galactosidasa A, Déficit de  
Angioqueratoma Corporal Difuso  
Lipidosis Hereditaria Distópica  
Lipidosis Glucolipídica  
Ceramida Trihexosidasa, Déficit de  
Angioqueratoma Difuso  
Anderson Fabry, Enfermedad de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Fabry es una enfermedad genética extremadamente rara, se cree que afecta a 1/117.000 nacidos vivos, que se incluye dentro del grupo de enfermedades metabólicas hereditarias de depósito lisosomal. Los lisosomas son estructuras de las células que funcionan como las unidades digestivas elementales.

Esta enfermedad está causada por el déficit de alfa galactosidasa A (gal A), enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo) lisosomal, presente en muchos tipos de células del organismo, implicada en la rotura de la globotriaosilceramida (Gb3).

En la enfermedad de Fabry, la enzima gal A esta parcial o totalmente inactiva. El resultado es que la Gb3 se acumula en las células del organismo y altera las funciones de diferentes órganos diana, siendo riñones, corazón, sistema nervioso y piel, los más afectados.

La tríada clínica característica que define la enfermedad de Fabry es neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) distal (más alejado de un centro tronco o línea media) dolorosa, angioqueratomas (verrugas decoloradas en la piel, que se agrupan en forma de racimos), e hipohidrosis (disminución o ausencia de sudoración).

La enfermedad de Fabry, fue descrita por primera vez, en 1898, por el dermatólogo alemán Johannes Fabry y el inglés William Anderson.

Clínicamente el primer síntoma suele ser el dolor, en forma de crisis agudas y lacerantes de dolor abdominal difuso, refractario al tratamiento, que pueden durar 2 ó 3 semanas o incluso más y desaparecer bruscamente. Las crisis dolorosas pueden desencadenarse por fiebre, fatiga, ejercicio, estrés, o cambios de temperatura. Estas crisis son más comunes en la infancia y una vez que el paciente alcanza la edad adulta, dichas crisis pueden llegar a desaparecer, o por el contrario, el dolor puede agravarse a medida que pasan los años.

Se han descrito dos formas clínicas de la enfermedad: la forma clásica, que aparece en el 90-95% de los casos, en la cual no existe actividad enzimática y presenta evolución progresiva con acroparestesias, angioqueratoma y afectación de los órganos diana por acúmulo de gb3 y una forma poco frecuente que aparece a partir de los 45 años en la cual existe una actividad enzimática residual, por lo que no se produce acúmulo de gb3 y en la que el órgano principalmente afectado es el corazón, sin existir afectación renal.

Sin embargo, la evidencia clínica es que no existen dos formas clínicas separadas sino un espectro clínico continuado, pudiéndose presentar con grado de severidad variable las siguientes manifestaciones clínicas:

- *Alteraciones en la piel*, en forma de angioqueratomas difusos, son muy características, aunque no de obligada aparición. Las presentan los pacientes jóvenes, de unos 10-20 años. Las lesiones aparecen con preferencia en los flancos, región infra umbilical y genitales.

Puede acompañarse de una facies típica, caracterizada por cara basta, con cejas prominentes.

- *Alteraciones oculares*: córnea vertiginata (nebulosa corneal excéntrica) y alteraciones de los vasos de la retina.

- *Alteraciones viscerales*: alrededor de los veinte años de edad, debido a la acumulación de la Gb3, se producen alteraciones en diferentes órganos, siendo las primeras manifestaciones de las mismas: la alteración de la función renal o cardíaca; a medida que la función renal se deteriora, se produce un fracaso renal; por lo que muchos pacientes requieren diálisis, e incluso trasplante renal. Como ejemplo de alteraciones cardíacas se incluyen, arritmias, cardiomegalia (aumento del tamaño del corazón), insuficiencia mitral, infarto agudo de miocardio, cardiomiopatía hipertrófica (engrosamiento de las paredes del corazón), etc.

- *Alteraciones del sistema nervioso central* (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal): vértigo, tinnitus (repiqueteo percibido en uno o ambos oídos), cefalea (dolor de cabeza), disminución de la audición, ictus (accidente cerebro vascular agudo), alteraciones cognitivas y de la memoria, dificultad para el aprendizaje, depresión, intentos de suicidio, pudiendo llegar incluso a la demencia (disminución irreversible de la facultad mental).

- *Otros síntomas asociados* con la enfermedad de Fabry son: bronquitis crónica y dificultad para respirar, calambres en las piernas, diarrea ocasional, osteoporosis (desmineralización esquelética generalizada), crecimiento y pubertad retardados.

Aunque la enfermedad de Fabry ha sido descrita sobre todo en hombres, se sabe que un significativo porcentaje de mujeres sufren los mismos síntomas que los hombres.

El diagnóstico es muy difícil, ya que la mayoría de sus síntomas son inespecíficos, pudiendo confundirse con muchas enfermedades, debiendo hacerse diagnóstico diferencial con: fiebre reumática, colitis ulcerosa, Raynaud, gota, encefalitis diseminada y Churg Straus entre otras enfermedades. El diagnóstico de sospecha basado en la clínica, se confirma con la determinación de la actividad de la enzima gal A en sangre o en piel.

Los pacientes con Enfermedad de Fabry presentan una mala calidad de vida y suelen fallecer en la cuarta década de la vida.

El tratamiento específico para la enfermedad, es el tratamiento sustitutivo, que consiste en suministrar la enzima deficitaria gal A por vía endovenosa de forma periódica, con lo que se consigue eliminar el acúmulo de gb3.

Se hereda como un rasgo dominante, ligado al cromosoma X. El gen que controla la gal A se conoce desde hace unos 10 años, se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1). Existen más de

160 mutaciones descritas, de las cuales el 76% es una simple sustitución de nucleótidos.

No se aprecia correlación entre la expresión genotípica y la expresión fenotípica de la enfermedad, siendo tanta la variabilidad genética de unos casos a otros, que se podría decir que cada familia tiene su propia mutación.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Miglustat (Zavesca)

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/neuro/topic579.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Fahr, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 275.40

Vínculos a catálogo McKusick: 213600

### **Sinónimos:**

Ferocalcinosis Cerebrovascular

Calcinosis de los Núcleos del Cerebro

Calcificaciones Cerebrales no Arterioscleróticas

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Fahr es una enfermedad neurológica rara, caracterizada por calcificaciones bilaterales y simétricas, limitadas a los núcleos grises centrales o extendidas a otras áreas cerebrales asociadas a trastornos neurológicos.

Fue descrita por primera vez, en 1930, por Karl Theodor Fahr.

Afecta por igual a ambos sexos y es más frecuente por encima de los 50 años.

Suele presentarse con una sintomatología extrapiramidal (alteración del tono muscular y de la regulación de los movimientos voluntarios y automáticos) que recuerda a la enfermedad de Parkinson. Los síntomas fundamentales se desarrollan cuando estos depósitos acumulados afectan a los núcleos del cerebro y producen un deterioro progresivo de las funciones mentales, una pérdida de la capacidad motora, parálisis espástica (con aumento anormal del tono muscular) y atetosis (trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades), retraso mental y atrofia (falta de desarrollo) del nervio óptico.

El diagnóstico de sospecha es clínico y el de confirmación se realiza mediante estudios por imagen siendo el escáner el medio más fiable para su detección y la Resonancia Nuclear Magnética la mejor prueba para realizar el diagnóstico diferencial.

La enfermedad de Fahr carece de buen pronóstico debido al deterioro neurológico progresivo que acaba desembocando en deterioro general y discapacidad progresiva.

No existe un tratamiento curativo específico de la enfermedad.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://neurologia.rediris.es/neurologia/casos/caso32.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.amershamhealth.com/medcyclopaedia/Volume%20VI%201/FAHRS%20DISEASE.asp>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Farber, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 272.8

Vínculos a catálogo McKusick: 228000

**Sinónimos:**

Ceramidasa, Déficit de  
Farber Uzman, Síndrome de  
Lipogranulomatosis de Farber

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Farber es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara, debida al déficit de la actividad de la ceramidasa, que produce un acúmulo de ceramida en los tejidos. Se caracteriza por la tríada: nódulos subcutáneos, artritis (inflamación de las articulaciones) y afectación laríngea.

Esta enfermedad pertenece a un grupo de enfermedades conocidas como enfermedades lisosomales de depósito. Los lisosomas son partículas de las células limitadas por membranas que degradan algunos tipos de grasas y carbohidratos. Los lisosomas funcionan como las unidades digestivas elementales dentro de las células. Las enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo) dentro de los lisosomas metabolizan o digieren determinados alimentos, tales como ciertos carbohidratos y grasas.

Existen más de 30 enfermedades lisosomales de depósito diferentes, con manifestaciones clínicas y alteraciones metabólicas distintas, aunque todas ellas comparten una característica común la acumulación de macromoléculas específicas, las enfermedades se clasifican en función del material acumulado y se dividen en: mucopolisacaridosis, gangliosidosis, glucoesfingolipidosis, glucoproteinosis, mucopolidosis, leucodistrofias y enfermedades de almacenamiento de lípidos.

La enfermedad de Farber fue descrita por primera vez, en 1952, por Sidney Farber y Lahut Uzman.

La enfermedad se manifiesta al nacimiento o pocas semanas después. Clínicamente se caracteriza por retraso del crecimiento, dificultad para la alimentación, infecciones de repetición, ronquera, artralgias (dolores en las articulaciones), artritis, nódulos subcutáneos (bajo la piel) periarticulares, contracturas, síntomas neurológicos: hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) distal (más alejado de un centro tronco o línea media), irritabilidad, retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) y mental y granulomas (masa de tejido de granulación en forma de nódulo) en los pulmones, que originan insuficiencia (fracaso funcional) respiratoria y otras partes del organismo, produciendo nefropatía (término general de la enfermedad del riñón) y hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes). Por acumulación de glucolípidos en las células ganglionares de la retina, el fondo del ojo adquiere una coloración grisácea con una mancha rojo cereza junto a una pigmentación difusa característica en forma de "sal y pimienta".

Puede asociarse con desmineralización masiva y erosiones articulares. El carpo puede tener un aspecto radiológico similar al que presenta en la artritis reumatoide juvenil.

También pueden afectarse el corazón y los ganglios linfáticos.

Algunos autores distinguen diferentes formas clínicas en función de la severidad, aparición o no de hepatoesplenomegalia y del retraso mental.

El diagnóstico de sospecha es clínico y el de confirmación se realiza midiendo la actividad de la ceramidasa o mediante el cultivo de fibroblastos de la piel.

Histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) se caracteriza por infiltración granulomatosa, con exceso de ceramida en el citoplasma (cuerpo celular) y presencia de células cebadas en hígado, bazo, pulmones y timo.



El diagnóstico diferencial debe hacerse con artritis reumatoide juvenil, reticulocitosis multicéntrica y fibromatosis hialina juvenil.

No existe un tratamiento específico de la enfermedad, el tratamiento es sintomático, realizándose con analgésicos, corticoides y cirugía plástica.

El curso de la enfermedad es progresivo y la muerte suele ocurrir alrededor de los 2 años de edad por insuficiencia respiratoria, aunque se han descrito casos de supervivencia hasta la segunda década de la vida.

La enfermedad de Farber se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose localizado el gen responsable en el brazo corto del cromosoma 8 (8p22-p21.3).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.icondata.com/health/pedbase/files/FARBERDI.HTM>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Fenilcetonuria**

Código CIE-9-MC: 270.1

Vínculos a catálogo McKusick: 261600

### **Sinónimos:**

Fenilcetonuria Clásica  
Oligofrenia Fenilpirúvica  
Fenilalaninemia  
Fenilalanín Hidroxilasa, Déficit de  
Hiperfenilalaninemia  
Folling, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La fenilcetonuria es una enfermedad infantil, metabólica, causada por un déficit de la enzima (sustancia proteica capaz de activar indirectamente una reacción química definida) del hígado llamada fenilalanín-hidroxilasa. La alteración en el metabolismo del aminoácido llamado fenilalanina, sobre el que actúa la enzima deficiente provoca un acúmulo excesivo de fenilalanina en los líquidos del organismo. La fenilcetonuria es una enfermedad progresiva severa que puede producir retraso mental si no se trata a tiempo.

En el período neonatal cursa en forma asintomática con niveles aumentados de fenilalanina en sangre y en ausencia de tratamiento conduce a un retraso mental permanente. La frecuencia es de 1 caso por cada 10.000 recién nacidos vivos.

El adecuado diagnóstico y tratamiento permiten el desarrollo intelectual y físico normal del individuo.

El diagnóstico debe ser precoz, por lo que se han puesto en marcha programas estatales de screening o cribado metabólico, siguiendo la normativa de la Comunidad Europea.

Con una dieta cuidadosamente controlada, exenta de fenilalanina, los individuos afectados por fenilcetonuria pueden evitar el retraso mental irreversible.

Existe una forma mucho menos frecuente de fenilcetonuria (1-3%) debido a deficiencia de tetrahidrobiopterina que es el cofactor natural de la fenilalanín-hidroxilasa. A diferencia con la forma clásica antes descrita, el tratamiento requiere la suplementación con el cofactor activo, L-DOPA y 5-OH triptofano.

La fenilcetonuria se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Fenilalanina amonio-liasa

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

[http://www.elmedicodedefamilia.com/guia\\_enfermedades/actualidad/XXIII2000.htm](http://www.elmedicodedefamilia.com/guia_enfermedades/actualidad/XXIII2000.htm)

Información médica (idioma inglés):

<http://www.pahdb.mcgill.ca/>

**Asociaciones:**

Asociación de Fenilcetonúricos y otros trastornos del Metabolismo de Madrid

Asociación PKU y otros Trastornos del Metabolismo de Aragón

Asociación PKU y otros Trastornos del Metabolismo de Baleares

Asociación PKU y Otros Trastornos del Metabolismo de Cataluña

Federación de Asociaciones PKU y otros Trastornos del Metabolismo. (Andalucía)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Feocromocitoma**

Código CIE-9-MC: 255.6

Vínculos a catálogo McKusick: 171300 171350

**Sinónimos:**

Tumor de Células Cromafines

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El feocromocitoma es un tipo raro de tumor, que se presenta en ciertas células (cromafines) del sistema nervioso simpático (que controla las actividades involuntarias), secreta catecolaminas (una hormona) y causa hipertensión en el 80% de los casos. Se localizan en la médula suprarrenal, pero también pueden estar en otros tejidos.

Afectan por igual a ambos sexos, son bilaterales en el 10% de los casos y suelen ser benignos. Los tumores de localización extrasuprarrenal son más frecuentemente malignos, pueden aparecer a cualquier edad, pero son más frecuentes en la 3ª y 5ª década de la vida.

Forman parte de los síndromes de adenomatosis endocrina familiar y pueden asociarse a algunos tipos de cánceres. Se asocian también a neurofibromatosis (tumor de los nervios periféricos debido a la proliferación de células conjuntivas de la vaina del nervio) y a hemangioma (tumor benigno formado por una masa de vasos sanguíneos).

Los síntomas mayores son hipertensión que puede ser paroxística o persistente, puede existir, taquicardia (latido anormalmente rápido del corazón), sudoración profusa, hipotensión postular, taquiplea (respiración acelerada superficial), rubor, cefalea (dolor de cabeza) intensa, angina de pecho, dolor abdominal, disnea (dificultad en la respiración) y sensación de muerte.

En la mayoría de los casos, los feocromocitomas ocurren aleatoriamente, mientras que en el 5% de los casos, estos tumores se pueden heredar como un rasgo genético autosómico dominante.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000340.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.nci.nih.gov/espanol/pdq/tratamiento/feocromocitoma/healthprofessional/>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Fibrosis Quística

Código CIE-9-MC: 277.00

Vínculos a catálogo McKusick: 219700

### **Sinónimos:**

Fibroquística Pancreática, Enfermedad  
Fibrosis Pancreática  
Mucoviscidosis

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La fibrosis quística o mucoviscidosis es una enfermedad hereditaria rara que suele afectar al sistema respiratorio, páncreas y glándulas sudoríparas, suele comenzar en la infancia y se caracteriza por la presencia de infecciones respiratorias crónicas, insuficiencia (fracaso funcional) pancreática y afectación de hígado y bazo.

En casi todos los pacientes comienza como una enfermedad progresiva y crónica del aparato respiratorio, en el 85% de los enfermos hay una disfunción pancreática y también son frecuentes la enfermedad hepatobiliar y la genitourinaria.

Afecta a 1 de cada 2.000-3.500 nacidos vivos, es la más frecuente de las enfermedades genéticas mortales hereditarias en la población de raza blanca; y aparece más comúnmente en poblaciones de origen europeo, con una frecuencia que varía desde 1/500 en los Amish de Ohio, de ascendencia holandesa, hasta 1/90.000 en orientales Hawaianos.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, el individuo homocigoto (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes semejantes) padece la enfermedad, mientras que el heterocigoto (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes) sólo es portador de la misma.

Se debe a una alteración en la proteína CFTR (factor regulador de la fibrosis quística), que es una proteína que actúa al nivel de las membranas en el mecanismo de intercambio del ión cloro.

Clínicamente se manifiesta casi siempre por la siguiente tríada:

- 1.- enfermedad pulmonar obstructiva crónica,
- 2.- insuficiencia pancreática exocrina y
- 3.- cifras anormalmente altas de electrolitos en el sudor.

El signo detectable más precozmente es el ileo meconial, cuadro causado por una obstrucción del íleon por meconio viscoso, que aparece en el 10% de los niños afectados y se asocia a menudo a vólvulo (defecto gastrointestinal congénito debido a una malrotación del intestino, que generalmente causa obstrucción intestinal), perforación o atresia (oclusión de una abertura natural) intestinal y suele ir seguido de los otros signos de enfermedad. En el período neonatal la mucoviscidosis, se puede presentar como un retraso en la expulsión del meconio y como el llamado síndrome del tapón meconial, que es una forma transitoria de obstrucción intestinal distal (más alejado de un centro tronco o línea media) por la imposibilidad de expulsar el meconio espeso que se encuentra en ano o en colon. En el 20% de los lactantes y niños no tratados, se observa un prolapso (descenso de parte del órgano, por relajación de sus medios de fijación) rectal; puede existir también invaginación (penetración de una porción del intestino en otra adyacente), impacto fecal y neumatosis (presencia de gas en los tejidos) intestinal.

En los recién nacidos sin ileo meconial, el primer síntoma de la enfermedad es una dificultad para recuperar el peso al nacimiento y un retraso ponderal marcado durante la lactancia. La insuficiencia pancreática, presente en casi todos los casos se manifiesta también como esteatorrea (heces con abundante contenido graso), diabetes o pancreatitis (inflamación del páncreas) recidivantes (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) y pér-

didadas nutricionales y crecimiento retardado con disminución de la masa muscular y el tejido graso, a pesar de un apetito voraz.

Los signos clínicos pueden estar en relación con el déficit de cierto tipo de vitaminas y se debe pensar en la fibrosis quística siempre que aparezca hipoprotrombinemia (disminución del nivel sanguíneo de protrombina) en un lactante. La excesiva sudoración de los pacientes, parecida a la causada por fiebre o por un clima muy caluroso, puede provocar episodios de deshidratación e insuficiencia circulatoria.

Las manifestaciones respiratorias y cardiovasculares, aparecen en el 50% de los casos y son fundamentalmente: bronquitis (inflamación de los bronquios), neumonía (infección pulmonar), bronquiectasias (dilatación en forma de saco, irreversible, con destrucción de la pared de los bronquios), abscesos (colección de material purulento) pulmonares, atelectasias (retracción de los alveolos pulmonares, desprovistos de ventilación, mientras que funciona su irrigación sanguínea), sinusitis (inflamación de uno o más senos paranasales), poliposis nasal (pólipos son los tumores blandos que se desarrollan en una membrana mucosa), hipertensión pulmonar (aumento de la presión en los vasos pulmonares), insuficiencia cardíaca congestiva, hemoptisis (expectoración de sangre), neumotórax (acumulación de aire en la cavidad pleural) e insuficiencia respiratoria.

Frecuentemente las infecciones respiratorias se complican por la presencia de hongos y otros gérmenes oportunistas, siendo muy frecuente en estos pacientes la aspergilosis pulmonar. En un 5% de los adolescentes y adultos afectados se desarrolla una cirrosis (fibrosis, proliferación del tejido conectivo fibroso, hepática) biliar focal, con hipertensión portal (aumento de la presión venosa en la circulación del sistema portal, que lleva la sangre de los distintos tejidos al hígado, por compresión u obstrucción de los sistemas vasculares portal o hepático), que da lugar a varices esofágicas, hiperesplenismo (cuadro debido a una actividad excesiva del bazo, que está aumentado de tamaño por lo que atrapa y destruye las células sanguíneas) y hemorroides.

Otras manifestaciones hepatobiliares son: vesícula biliar atrófica (atrofia es la disminución de volumen y peso de un órgano), coledolitiasis (cálculos en la vesícula biliar), pérdidas de sales biliares. Puede afectarse también el sistema reproductor: con esterilidad, en más del 99% de los hombres por ausencia o defectos de los conductos deferentes, el epidídimo y las vesículas seminales (partes del aparato genital masculino) y con disminución de la fecundidad y secreciones vaginales con viscosidad aumentada en las mujeres.

Las alteraciones esqueléticas típicas son: retraso de la edad ósea, desmineralización y dedos en forma de palillo de tambor. Otras manifestaciones son: disminución de sal, insolación, hipertrofia de glándulas salivares y hemorragia de retina.

El diagnóstico clínico se confirma mediante el llamado test del sudor, que sigue siendo el método más útil y relativamente más específico. Puede efectuarse también despistaje prenatal, mediante la determinación de isoenzimas de la fosfatasa alcalina en el líquido amniótico.

La supervivencia del paciente se relaciona fundamentalmente con la evolución de la enfermedad pulmonar. Las infecciones deben tratarse selectivamente con antibióticos o antifúngicos, siendo de gran importancia en estos niños asociarlo a fisioterapia respiratoria, para mantener los pulmones lo más limpios posibles. En caso de afectación severa, el trasplante pulmonar bilateral, puede estar indicado cuando aparece hipertensión pulmonar.

La supervivencia media es de unos 35-40 años. El gen de la fibrosis quística, se ha identificado y clonado y se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31). Se conocen por el momento más de 700 mutaciones diferentes, siendo la DF508 la predominante, en un 68% de los casos.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

- 8-Ciclopentil-1,3-dipropil-xantina
- Amelubant
- Amilorida, clorhidrato dihidratado
- Aztreonam (Azactam/Urobactam)
- Colistimetato sódico
- Dextran 1

Duramicina

INS37217

Lipasa gástrica recombinante del perro

L-Lisina-N-acetil-L-cisteinato

P113D

Proteína recombinante inhibidora de la elastasa humana de los neutrófilos

Terapia génica de la fibrosis quística basada en un virus adenoasociado como vector

Tobramicina, por inhalación (Tobi)

Vacuna conjugada octovalente de *Pseudomonas aeruginosa* (Aerugen)

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://apoyofq.tripod.com/>

Página de afectados (idioma español):

<http://www.fibrosis.org/>

**Asociaciones:**

Asociación Andaluza Contra la Fibrosis Quística

Asociación Aragonesa Contra la Fibrosis Quística

Asociación Asturiana para la Lucha Contra la Fibrosis Quística

Asociación Balear Contra la Fibrosis Quística

Asociación Canaria Contra la Fibrosis Quística. (Las Palmas)

Asociación Cantabria Contra la Fibrosis Quística

Asociación Castellano Leonesa Contra la Fibrosis Quística

Asociación Castellano Manchega Contra la Fibrosis Quística

Asociación Catalana Contra la Fibrosis Quística

Asociación Contra la Fibrosis Quística

Asociación Contra la Fibrosis Quística de la Comunidad Valenciana

Asociación Contra la Fibrosis Quística del País Vasco

Asociación de Mucoviscidosis de Navarra

Asociación Extremeña Contra la Fibrosis Quística

Asociación Gallega Contra la Fibrosis Quística

Asociación Madrileña Contra la Fibrosis Quística

Asociación Murciana Contra la Fibrosis Quística

Federación Española Contra la Fibrosis Quística

Fundación Sira Carrasco para Ayuda a la Fibrosis Quística

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Fiebre Mediterránea Familiar**

Código CIE-9-MC: 277.3

Vínculos a catálogo McKusick: 249100

**Sinónimos:**

Poliserositis Paroxística Familiar

Armenio, Síndrome

Amiloide Periódico, Síndrome de

Peritonitis Periódica, Síndrome de la

Poliserositis Recurrente

Periódica de Reimann, Enfermedad de

Reimann, Síndrome de

Siegel Cattan Mamou, Síndrome de

Peritonitis Paroxística Benigna

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La fiebre mediterránea familiar es una enfermedad inflamatoria, rara, caracterizada por episodios breves de fiebre, artritis (inflamación de las articulaciones), dolor abdominal y pleural.

Ocurre con mayor frecuencia en los países del entorno del mar mediterráneo, en particular se ven afectados los judíos, tanto sefardíes como asquenazíes, armenios, árabes, turcos e italianos. Los síntomas aparecen generalmente en la niñez o adolescencia, casi siempre antes de los 20 años. Es más frecuente en los hombres con una relación hombre/mujer de 3:2.

Clínicamente se caracteriza por ataques recurrentes de fiebre alta de aparición brusca, náuseas, vómitos y dolor abdominal, presente en casi todos los pacientes; a la exploración los enfermos presentan palpación abdominal dolorosa, defensa, distensión abdominal y ruidos hidroaéreos que pueden estar ausentes, cuadro que puede sugerir una urgencia quirúrgica. Estos ataques duran entre uno y tres días y desaparecen en forma espontánea.

Artritis (inflamación de las articulaciones) generalmente monoarticular que se instaura en pocas horas, cursa con signos inflamatorios agudos que semejan una artritis séptica (infecciosa). Suele afectar con más frecuencia a las grandes articulaciones de las extremidades inferiores, caderas, rodillas y tobillos, aunque, puede afectar a las superiores, temporomaxilares y clavículo esternales.

Generalmente remiten en 2 ó 3 días un sin dejar secuelas. Aunque en un pequeño número de casos pueden seguir un curso prolongado, comportándose como cualquier sinovitis (inflamación de la membrana que recubre por dentro la articulación) persistente, produciendo lesiones irreversibles en cartilago y hueso subcondral, sobre todo en rodillas y caderas.

Se acompaña de poliserositis: peritonitis (inflamación aguda de las membranas que cubren la cavidad abdominal), pleuritis (inflamación aguda de las membranas que cubren los pulmones), pericarditis (inflamación aguda de la membrana que cubre el corazón) y en algunos casos, erupciones en la piel del tipo eritema erisipeloide en forma de placas eritematosas (eritema es el enrojecimiento con inflamación persistente de la piel), dolorosas, de color rojo brillante, de bordes mal delimitados, que se localizan preferentemente en las articulaciones, región pretibial y en el dorso de los pies, remitiendo en 1 a 3 días. Puede acompañarse de púrpura de Schönlein-Henoch.

Otras manifestaciones poco frecuentes son las meningitis (inflamación de las meninges, membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro) recurrentes separadas por largos períodos asintomáticos y las orquitis (inflamación del testículo) agudas autolimitadas.

Algunos enfermos pueden presentar también una complicación severa conocida como amiloidosis, que se caracteriza por la acumulación anormal de amiloide (sustancia parecida al almidón que se deposita anormalmente en los tejidos en determinadas enfermedades crónicas).

Si el amiloide se acumula en los riñones, dando lugar a la amiloidosis renal, se puede producir una insuficiencia (fracaso funcional) renal crónica y aparecer complicaciones graves, que son la causa de fallecimiento en edades tempranas de algunos pacientes.

La amiloidosis es más frecuente entre los judíos sefardíes y entre los portadores de la mutación M694V. Puede prevenirse, en algunos casos, con la instauración precoz de un tratamiento profiláctico con colchicina.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, se basa en el carácter periódico de los síntomas, la historia familiar y la procedencia, étnica y geográfica.

La gravedad de la enfermedad es muy variable, desde formas con más de una crisis por mes, hasta otras con episodios muy aislados.

Resulta indispensable diferenciarlos de cuadros abdominales, caracterizados por crisis de dolor agudo, como porfiria, apendicitis, pancreatitis colecistitis u otros, para no someterlos a tratamientos quirúrgicos inútiles.

No existe un tratamiento curativo específico de la enfermedad. El tratamiento prolongado con colchicina está indicado, especialmente para prevenir o disminuir el riesgo de complicaciones, sobre todo amiloidosis renal, aunque no resulta eficaz en todos los pacientes.

En la mayoría de los casos, se cree que la fiebre mediterránea familiar se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. El gen responsable, denominado MEFV, se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13.3).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000363.htm>

Información médica (idioma italiano):

<http://fmfpc.altervista.org/sommario.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Forbes, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 271.0

Vínculos a catálogo McKusick: 232400

**Sinónimos:**

Amilo 1,6 Glucosidasa, Déficit de

Depósito de Glucógeno, Tipo III, Enfermedad por

Cori, Enfermedad de

Déficit de Debrancher

Glucogenosis Tipo III

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Forbes es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara, incluida dentro de los errores innatos del metabolismo, que pertenece al grupo de las glucogenosis, enfermedades producidas por depósito o acúmulo de glucógeno (sustancia que se forma en el organismo para almacenar la energía que proviene de los hidratos de carbono).

Las glucogenosis son trastornos hereditarios que afectan a la formación y utilización del glucógeno, dando lugar a concentraciones o estructuras anormales del mismo.

El glucógeno es un polisacárido formado por moléculas de glucosa unidas entre sí de una forma especial que confiere a la molécula una estructura arbórea, que permite acumular millones de moléculas de glucosa.

El glucógeno se sintetiza y almacena en los tejidos hepático y muscular y los niveles pueden variar notablemente en ambos tejidos, como consecuencia de la alimentación y de los estímulos hormonales. En el hígado su misión es mantener la glucemia y alcanza una concentración de 70 mg/g de tejido, superior a la del músculo, 15 mg/g de tejido, dónde se utiliza para la obtención de energía durante la contracción muscular.

El glucógeno se sintetiza fundamentalmente en el tejido hepático a partir de la glucosa, una vez dentro de los tejidos la glucosa se transforma en glucógeno mediante una cadena de reacciones enzimáticas. La glucosa, mediante una hexocinasa, se transforma en glucosa-6-fosfato, que a su vez se convierte en glucosa-1-fosfato mediante otra enzima, la fosfoglucomutasa. La glucosa-1-fosfato se transforma en uridindifosfato glucosa y posteriormente, se van añadiendo restos de glucosa, por acción de la glucógeno sintetasa. Finalmente mediante la enzima ramificante se completa la estructura normal del glucógeno.

La degradación del glucógeno se lleva a cabo mediante dos sistemas enzimáticos: la fosforilasa y la enzima desramificante.

La fosforilasa libera glucosa-1-fosfato. La enzima desramificante es una proteína bifuncional: su actuación incluye dos pasos, en el primero, deja un único resto de glucosa unido a la cadena central, en el segundo paso la degrada a glucosa libre. Esta degradación del glucógeno se traduce en la formación de glucosa libre en un 8-10% y de glucosa-1-fosfato en un 90%. La glucosa-1-fosfato es convertida en glucosa-6-fosfato por acción de la fosfoglucomutasa.

Para poder ser liberada al torrente sanguíneo y de este modo mantener la glucemia, la glucosa-6-fosfato debe ser desfosfatada a glucosa mediante la enzima glucosa-6-fosfatasa. En el músculo, la glu-

cosa-1-fosfato y la glucosa-6-fosfato entran en la glucólisis para la obtención de ATP durante la contracción muscular.

La regulación del metabolismo del glucógeno en el hígado se produce a través de la concentración de glucosa extracelular; el hígado actúa como dador o receptor de glucosa, para mantener la glucemia, dependiendo de los niveles de glucosa extracelulares y las enzimas fosforilasa y sintetasa son más importantes en este mecanismo de regulación. Hormonas como el glucagón activan la glucogénesis a través de una serie de reacciones en cascada que utilizan el AMPc para la activación de la fosforilasa y la inhibición de la sintetasa; y la insulina activa la síntesis de glucógeno.

Las glucogenosis pueden clasificarse en diferentes categorías, en función de su mecanismo fisiopatológico o de producción según los defectos enzimáticos identificados y a veces, en función de características clínicas diferenciadas:

- 1.- *de fisiopatología hepática hipoglucémica*: incluye las glucogenosis tipos Ia, Ib, III, VI;
- 2.- *de fisiopatología muscular*: incluye las glucogenosis tipos V, VII y los defectos de la glucólisis que no causan acumulación de glucógeno;
- 3.- *de fisiopatología peculiar*, como las glucogenosis tipos II y IV.

En cuanto a la nomenclatura se suelen nombrar indistintamente siguiendo la numeración romana, con el nombre del defecto enzimático o utilizando el nombre propio, por razones históricas.

En conjunto, la prevalencia de las glucogenosis es de 1 por cada 20.000-25.000 nacidos vivos, siendo más frecuentes los tipos I, II, III y IV.

Los síntomas de la enfermedad de Forbes se deben a la carencia de la enzima amilo- alfa-1,6 glucosidasa (enzima desramificante). Esta deficiencia de la enzima provoca que el exceso por acumulación de glucógeno (la forma en que se almacena el aporte de energía que proviene de los carbohidratos) se deposite en el hígado, los músculos y el corazón.

Las manifestaciones clínicas fundamentales son: hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes), hipotonía (tono muscular disminuido) muscular y cardiomiopatía (enfermedad del músculo del corazón).

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.scn.es/cursos/muscular/Histologia/pp6.htm>

Página de afectados (idioma español):

<http://www.ucip.net/aeeeg/glucoegen.htm>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Fucosidosis**

Código CIE-9-MC: 271.8

Vínculos a catálogo McKusick: 230000

#### **Sinónimos:**

Alfa L Fucosidasa, Déficit de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La fucosidosis es una enfermedad lisosomal de depósito hereditaria extremadamente rara, caracterizada por una deficiencia de la enzima alfa-L-fucosidasa.

Esta enfermedad pertenece a un grupo de enfermedades conocidas como enfermedades lisosomales de depósito. Los lisosomas son partículas de las células limitadas por membranas que degra-



dan algunos tipos de grasas y carbohidratos.

Niveles bajos de alfa-L-fucosidasa conducen a la acumulación anormal de ciertos compuestos complejos que contienen fucosa (es decir, glicoesfingolípidos, glicolípidos y glicoproteínas) en muchos tejidos del organismo.

Se conocen dos tipos de fucosidosis, el tipo 1 y el tipo 2, determinados principalmente por la severidad de los síntomas.

Los síntomas de la fucosidosis tipo 1, la forma más severa de la enfermedad, pueden aparecer desde los seis meses de edad y presentan deterioro progresivo del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), retraso mental, pérdida de habilidades intelectuales previamente adquiridas y retraso del crecimiento con talla baja.

Otros hallazgos posteriores son disostosis múltiples (deformidades múltiples por defecto de la osificación de los huesos), facies grotesca (tosquedad de los rasgos faciales), cardiomegalia (aumento del tamaño del corazón), hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes) y convulsiones (episodios de actividad eléctrica incontrolada en el cerebro). Otros síntomas adicionales son: alteraciones de la transpiración, de la vesícula biliar y de las glándulas salivares.

En la fucosidosis tipo 2, el deterioro del sistema nervioso central se evidencia en los años primeros de la vida y los síntomas progresan más lentamente y son más leves que en el tipo 1.

La característica que distingue los dos tipos de fucosidosis es la presencia de angioqueratomas (crecimientos córneos verrucosos) en la piel de las personas con el tipo 2. Los tipos 1 y 2 de fucosidosis se pueden encontrar en una misma familia. La fucosidosis se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.mssc.edu/biology/B305/GTS/ws98/fuco/fuco.htm>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.mpsociety.co.uk/fucosidosis.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Galactosemia**

Código CIE-9-MC: 271.1

Vínculos a catálogo McKusick: 230400

### **Sinónimos:**

Galactosa 1 Fosfato Uridil Transferasa, Déficit de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La galactosemia clásica es una enfermedad hereditaria rara, del metabolismo de los carbohidratos que afecta la capacidad del organismo de degradar la galactosa (un azúcar contenida principalmente en la leche, incluida la humana) y convertirla en glucosa (un tipo de azúcar).

El hígado convierte la galactosa en glucosa mediante tres reacciones enzimáticas consecutivas, controladas por diferentes enzimas y el déficit de cada una de ellas da lugar a diferentes enfermedades hereditarias, conocidas como errores innatos del metabolismo:

1.- El déficit de galactoquinasa (GALK), enzima que determina la fosforilación de la galactosa a galactosa-1-fosfato. Esto produce inevitablemente una catarata congénita.

2.- El déficit de Galactosa-1-Fosfato Uridil Transferasa (GALT), que produce la llamada galactosemia clásica.

3.- El déficit de UDP galactosa-4-epimerasa (GALE). Esta enzima cataliza la interconversión de

UDP-glucosa y UDP galactosa. Su deficiencia da lugar a una compleja forma de galactosemia, llamada galactosemia por déficit de epimerasa, siendo el más raro de todos y del que se han descrito casos aislados.

El metabolismo de los carbohidratos es crítico para la producción de energía celular, modificación de las glucoproteínas y glucolípidos celulares y el normal desarrollo del ser humano.

La frecuencia de la galactosemia clásica, se estima en 1 caso por 59.000 nacidos vivos.

La clínica se define por la tríada típica formada por: cataratas (opacidad del cristalino), retraso mental y alteración hepato renal, que puede llegar al grado máximo de cirrosis (fibrosis, proliferación del tejido conectivo fibroso, hepática). La catarata suele evolucionar y producir ceguera precoz. Pueden presentar también otras manifestaciones clínicas de severidad variable: letargia (sueño patológico y profundo), convulsiones y sepsis (infección o contaminación generalizada). En los casos más severos, la enfermedad puede llegar a ser mortal.

La causa de la galactosemia clásica es como ya hemos comentado un trastorno enzimático de la GALT. Esta enzima, se regula mediante un gen, identificado en el cromosoma 9, pero no todas las personas con déficit de GALT, padecen galactosemia clásica.

La GALT es una enzima polimórfica, por lo que la enfermedad muestra una gran heterogeneidad alélica (alelo es la parte de la herencia materna o paterna que se hereda de un gen), tanto que a finales de 1998 se habían descrito más de 150 alteraciones genéticas en 24 poblaciones y etnias diferentes y en más de 15 países. Entre todas las mutaciones conocidas, las más frecuentes en las poblaciones Europeas son las conocidas como Q188R, que se estima supone el 60-70% de todas las mutaciones y la presentan, en homocigosis (homocigoto, individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes semejantes) 1 de cada 40.000 nacidos vivos de raza blanca, pero varía considerablemente en función de las poblaciones.

Otra variante común, llamada variante Duarte, o variante D, sólo muestra una actividad enzimática disminuida aproximadamente en un 25-75%, según los distintos fenotipos (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen). Esta variante de la galactosemia suele asociarse a la mutación N314D y por lo general se manifiesta con una clínica menos severa y de comienzo tardío.

Toda esta heterogeneidad genética contribuye indiscutiblemente a la gran diversidad fenotípica observada en la galactosemia.

En la forma clásica de galactosemia, el déficit de GALT se traduce por un acúmulo de galactosa-1-fosfato y de galactosa en la sangre y en los tejidos: cristalino, hígado y cerebro. Existe también afectación a nivel de intestino, riñón y ovario.

Los síntomas suelen empezar unos días o semanas después del nacimiento. El niño rechaza la lactancia, sea esta artificial o materna, presenta vómitos, signos de malnutrición y retraso en el crecimiento.

El diagnóstico precoz y el tratamiento de esta enfermedad es absolutamente necesario para evitar las lesiones que origina. Se debe sospechar una galactosemia clásica cuando se presenta la clínica típica durante la lactancia. Los niveles de galactosa en orina suelen estar elevados, pero pueden ser normales en presencia de vómitos, escasa ingesta o con alimentación con suero glucosado.

Los niveles de galactitol, un metabolito de la galactosa, están igualmente elevados en plasma y orina en éstos enfermos, la excreción urinaria de galactitol es un buen indicador de la evolución de la enfermedad.

El diagnóstico de confirmación es la demostración de una ausencia o déficit de la GALT eritrocitaria (de los eritrocitos, los glóbulos rojos de la sangre). Puede hacerse también diagnóstico prenatal, mediante determinación de la actividad enzimática en cultivo de células de amniocentesis o detectando un aumento del galactitol en el líquido amniótico.

En el periodo neonatal debe diferenciarse la galactosemia de la insuficiencia hepática primaria, ya que en presencia de un fracaso hepático puede haber aumento de los niveles de galactosa en sangre y galactosuria. No obstante en los pacientes que sólo tienen un fracaso hepático los niveles de la GALT son normales.

El tratamiento consiste en una dieta libre de galactosa, sin leche ni productos lácteos, con la que

se normalizan los síntomas agudos. Las complicaciones a largo plazo, como el déficit intelectual y el fracaso ovárico suelen permanecer, en la mayoría de los pacientes.

Existen sustitutos de la leche, como el Nutramigen, que son bien tolerados. La leche de soja, parece tolerarse bien, aunque contiene galactosa, pero ésta va unida a polisacáridos y no se libera.

El tratamiento debe instaurarse antes del primer mes de vida y mantenerse indefinidamente o como mínimo hasta que se haya alcanzado un desarrollo físico y neurológico adecuado.

El pronóstico cuando la galactosemia es transitoria es casi siempre favorable, pero los pacientes deben seguirse al menos durante un año, para vigilar la posible aparición de complicaciones hepáticas a largo plazo que ocurren en aproximadamente un 6% de los casos.

También se ha sugerido que el tratamiento sistémico con piruvato, metabolito tisular no tóxico, protegería o impediría la producción de catarata y de otras complicaciones secundarias de la galactosemia y también de la diabetes. Resulta útil recomendar la restricción de lactosa, reduciendo la ingesta de leche y derivados en las gestantes en las que se detectara galactosuria, para evitar el nacimiento de niños con catarata congénita.

La enfermedad debe ser tratada precozmente, para evitar los daños irreversibles. Esto hace que se incluya dentro de las enfermedades del programa de detección precoz de errores del metabolismo, uno de los logros más importantes en el campo de la medicina preventiva, para evitar la discapacidad y mortalidad en la infancia.

La forma clásica de galactosemia se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.tdh.state.tx.us/newborn/galac\\_sp.htm](http://www.tdh.state.tx.us/newborn/galac_sp.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000366.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Gaucher, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 272.7

Vínculos a catálogo McKusick: 230800 230900 231000

### **Sinónimos:**

Cerebrosidosis

Gaucher Schlagenhauer, Enfermedad de

Esfingolipidosis

Acumulo Lisosómico, Enfermedad de

Lipidosis Ceramin Glucosílica

Glucocerebrosidosis

Glucocerebrosidasa, Déficit de

Anemia Esplénica Familiar

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La Enfermedad de Gaucher es una enfermedad metabólica rara, que se debe a la deficiencia de la enzima (sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) betaglucosidasa ácida, que origina un depósito de un glucocerebrósido, la glucosilceramida, en el sistema retículoendotelial.

La enfermedad de Gaucher fue descrita por primera vez en 1882, por el médico francés Philip Charles Ernest Gaucher. Es la más común de las enfermedades por depósito de lípidos, que son almacenados por el organismo para usarlos como energía en un posterior momento. Este grupo lo forman

las enfermedades de Tay Sachs, Fabry y Niemann Pick.

Afecta a todas las razas, aunque su frecuencia es mayor entre la población judía de origen Ashkenazi. Se estima una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de 1/200.000 habitantes en población general.

Se puede presentar bajo tres formas clínicas:

- *Tipo I*, del adulto o no neuroléptica: es más frecuente en individuos de origen judío y no afecta al sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). Los síntomas fundamentales incluyen hepatoesplenomegalia (hígado y bazo agrandados), deterioro óseo, ataques agudos de dolor óseo, pérdida de densidad ósea por hiperactividad difusa de osteoclastos (nombre dado por Kölliker a las células grandes de la médula ósea que son las encargadas de su destrucción), desmineralización con fracturas patológicas (fracturas que se producen sin causa aparente, generalmente debidas a una enfermedad ósea) y anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) causada por el bajo nivel de hierro en las células rojas sanguíneas. Existen rasgos característicos en las células de la médula ósea y bazo, así como lesiones radiológicas típicas, útiles para el diagnóstico.

- *Tipo II*, aguda neuroléptica, o cerebral infantil: su incidencia es muy baja, siendo la forma de presentación más grave. Se caracteriza por alteraciones neurológicas desde el nacimiento y deterioro cerebral progresivo. Suele producir la muerte en los dos primeros años de vida.

*Tipo III*, neuroléptica subaguda: aparece en niños mayores o adultos jóvenes, clínicamente se caracteriza por apraxia (incapacidad para ejecutar actos motores voluntarios aprendidos, a pesar de que exista la capacidad física y la voluntad de hacerlo, es decir: se entiende la orden y existe una buena disposición de realizar el movimiento) oculomotora, manifestaciones neurológicas por afectación del sistema nervioso central, alteraciones óseas y viscerales, la afectación de los pulmones, es poco frecuente, causa fibrosis intersticial (formación de cicatrices y engrosamiento de los tejidos pulmonares) o bien ocupación de los alvéolos que origina consolidación pulmonar progresiva, e hipertensión pulmonar (aumento de la presión en los vasos pulmonares) que ensombrece notablemente el pronóstico de la enfermedad.

Cuando existen varios casos de enfermedad de Gaucher en una misma familia, suelen presentar la misma variante clínica, aunque el grado de afectación varía ampliamente entre los hermanos.

En la actualidad el diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática de la enzima betaglicosidasa ácida en leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) o fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación). Pueden realizarse, mediante esta técnica, pruebas de detección de portadores (que llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad) y de diagnóstico prenatal.

El tratamiento de elección es la reposición enzimática que permite eliminar glucocerebrósido acumulado en hígado, bazo y hueso.

Sólo los enfermos sintomáticos, o aquellos que tengan afectación ósea extensa aunque estén asintomáticos son tributarios de recibir tratamiento.

Las indicaciones de tratamiento son:

- 1.- diagnóstico antes de los 5 años de edad;
- 2.- tener hermanos afectados de enfermedad grave o progresiva;
- 3.- pacientes de cualquier edad, con signos de progresión;
- 4.- citopenia: anemia y/o trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre).

Son considerados como signos de progresión los siguientes:

- a.- aumento progresivo de actividad QT;
- b.- aumento de visceromegalias: hepatomegalia (hígado anormalmente grande) mayor o igual a 1,5 veces el volumen inicial, esplenomegalia (bazo anormalmente grande) mayor o igual a 10 veces

- el volumen inicial;
- c.- dolor óseo recurrente;
- d.- afectación esquelética excluida osteopenia (escasez de tejido óseo) leve difusa o deformidad en matraz;
- e.- afectación pulmonar.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose identificado el gen en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21), hasta la actualidad se han descrito más de 200 mutaciones diferentes.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

- Alglucerasa (Ceredase)
- Miglustat (Zavesca)
- Vector retroviral, R-GC y GC gen 1750

### **Direcciones URL de interés:**

- Página de afectados (idioma español):  
<http://www.gaucher.com.ar/>
- Información médica (idioma español):  
<http://wzar.unizar.es/gaucher>

### **Asociaciones:**

- Asociación Española de Enfermos y Familiares de la Enfermedad de Gaucher Gaucher (AEEFEG)
- Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Glicoproteína Deficiente en Carbohidrato, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 271.9

Vínculos a catálogo McKusick: 601110

### **Sinónimos:**

- Hipoglicosilación Tipo I, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de la glicoproteína deficiente en carbohidrato, tipo 1A, (Síndrome GDC1A) es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara que pertenece a un grupo de enfermedades conocidas como síndromes de las glicoproteínas carbohidrato-deficientes (SGCD).

Las glicoproteínas son los compuestos que se forman de la unión de ciertas proteínas con los oligosacáridos. Los oligosacáridos son azúcares que permiten que la unión se efectúe de una forma muy específica para cada tipo de glicoproteína y ayudan a definir la función de la glicoproteína en el organismo.

Entre otras funciones, las glicoproteínas desempeñan un papel importante en muchos procesos metabólicos complejos que permiten al organismo funcionar con normalidad. A modo de ejemplo señalar su participación en los procesos del metabolismo (transformación) de los alimentos y su transporte desde un lugar a otro del organismo, en la coagulación normal de la sangre y en procesos relacionados con actividad endocrina (hormonal) que regulan el índice de crecimiento, el desarrollo sexual, el metabolismo), etc.

Los síndromes de las glicoproteínas carbohidrato-deficientes (SGCD) se caracterizan por la presencia de oligosacáridos anormales, en muchas glicoproteínas. El Síndrome GDC1A es la forma más común del tipo de síndromes de las glicoproteínas carbohidrato-deficientes y la glicoproteína anómala es la transferrina. Afecta a la mayoría de los sistemas del organismo y en especial al funcionamiento del sistema nervioso central (conjunto formado por el encéfalo o cerebro y la médula espinal), que procesa toda la información desde y hacia el sistema nervioso periférico (conjunto de nervios motores y

sensitivos y ganglios situados fuera del encéfalo y de la médula espinal).

Es la estructura responsable de la coordinación y del control de todo el organismo, el sistema nervioso periférico y el hígado, que es la víscera donde se sintetizan (fabrican) la mayoría de las glicoproteínas de la sangre.

Aunque la severidad y el rango de síntomas pueden variar mucho, según los casos, la mayoría de los individuos afectados presentan: retrasos psicomotor (retrasos severos en la adquisición de las habilidades que se requieren para la coordinación de la actividad mental y muscular), retraso mental de moderado a severo, ataxia cerebelosa (deterioro en la coordinación y mantenimiento del equilibrio, provocada por una lesión del cerebelo) debido a hipoplasia (retraso anómalo del desarrollo) del cerebelo (parte del cerebro), transmisión alterada del estímulo nervioso a las piernas, lo que da lugar a una neuropatía periférica (cualquier trastorno funcional u orgánico del sistema nervioso periférico) progresiva, con parestesias (sensaciones extrañas) y debilidad muscular severas, malformaciones esqueléticas y deterioro de las funciones visual y auditiva.

Se cree que los síndromes de las glicoproteínas carbohidrato-deficientes se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Hiper IgM, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 279.05

Vínculos a catálogo McKusick: 308230 605258

**Sinónimos:**

Disgammaglobulinemia Tipo I  
Inmunodeficiencia Tipo 3  
Inmunodeficiencia con Aumento de IgM

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Hiper IgM primaria es una enfermedad genética rara de la inmunodeficiencia que se hereda típicamente como un rasgo genético recesivo ligado al Cromosoma X (ligado al sexo).

Los síntomas y los signos físicos que se asocian a la enfermedad llegan a ser generalmente evidentes en el primer o segundo año de la vida.

El síndrome de Hiper IgM se puede caracterizar por: infecciones bacterianas piogénicas (que producen pus), recurrentes de la vía respiratoria superior e inferior, incluyendo los senos (sinusitis) y los pulmones (pneumonitis o pulmonía), el oído medio (otitis media), la membrana que alinea los párpados y las porciones blancas (esclera) de los ojos (conjuntivitis), la piel (pioderma) y en algunos casos, otras áreas.

Los individuos con síndrome de Hiper IgM son también susceptibles a las infecciones "oportunistas", es decir, infecciones causadas por microorganismos que no causan generalmente enfermedad en individuos no-immunocomprometidos (con el sistema inmune funcionando a pleno rendimiento) o infección grave y sistémica (afecta a muchos órganos, casi generalizada) causada por microorganismos que causan típicamente solo infecciones localizadas y leves.

Un ejemplo de estas infecciones oportunistas son las causadas por el *Pneumocystis carinii*, un microorganismo que causa una forma de pulmonía, o *Cryptosporidium*, un protozoo (parásito formado por una única célula) que puede causar infecciones de la zona intestinal. Además, los individuos con síndrome de Hiper IgM son propensos a ciertas alteraciones autoinmunes que afectan a elementos determinados de la sangre, tales como neutropenia, una situación en la que existe una disminución anormal de neutrófilos (ciertas células blancas de la sangre), asociados a menudo a la enfermedad pueden presentar: hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) de las amígdalas, hepatoesplenomegalia (hígado y bazo grande), diarrea crónica, malabsorción (la absorción deteriorada de alimentos

por la zona intestinal) y otros síntomas.

El rango y la severidad de los síntomas y de las características físicas asociados a esta enfermedad pueden variar de un caso a otro.

Aproximadamente el 70% de los casos descritos se heredan como un rasgo genético recesivo ligado al cromosoma X (ligado al sexo), por lo que la gran mayoría de los individuos afectados son varones. Sin embargo, en algunos casos se ha comprobado un patrón de herencia autosómica dominante y, además existe una forma adquirida rara de la enfermedad.

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Hiperplasia Suprarrenal Congénita**

Código CIE-9-MC: 255.2

Vínculos a catálogo McKusick: 201910 202010 201710 201810

### **Sinónimos:**

Hidroxilasa Tipo I, Déficit de

Virilización Adrenal

Síndrome Adrenogenital

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El término hiperplasia suprarrenal congénita engloba un grupo de déficits enzimáticos raros debido a deficiencias en cualquiera de las enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo) usadas en la conversión de colesterol a cortisol, que conducen a un déficit de cortisol y aldosterona y a un exceso de andrógenos.

La corteza de las glándulas suprarrenales produce tres tipos de hormonas que son esenciales para la vida:

I.- *hormonas sexuales*: andrógenos y estrógenos;

II.- *glucocorticoides*: cortisol, que ayuda a controlar la forma en que el cuerpo utiliza las grasas, las proteínas y la glucosa;

III.- *mineralocorticoides*: aldosterona, que se encarga del equilibrio de sodio y potasio en la sangre.

Las formas de presentación clínica de la hiperplasia suprarrenal congénita son muy variadas, existen desde formas severas, que se manifiestan ya en el momento del nacimiento con ambigüedad de genitales y alteraciones hidro-electrolíticas graves, hasta formas leves que se presentan en adultos con pequeñas manifestaciones de virilización.

Dependiendo del enzima deficitario se distinguen las siguientes formas clínicas:

1.- *Déficit de 21-hidroxilasa*:

a.- Forma clásica:

- Forma simple virilizante.

- Forma con pérdida de sal.

b.- Forma no clásica:

2.- *Déficit de 11-hidroxilasa*:

a.- Forma clásica.

b.- Forma no clásica.

3.- *Déficit de 17 alfa-hidroxilasa*.

4.- *Déficit de 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa*.

1.- *Déficit de 21-hidroxilasa*:

Es la variedad de hiperplasia suprarrenal congénita más frecuente, presente en el 95% de los

pacientes. La enzima deficitaria es la 21-hidroxilasa, cuya síntesis está codificada por el gen CYP21.

El déficit de esta enzima causa un bloqueo en la producción tanto de cortisol como de aldosterona, pero no se bloquea la producción de andrógenos. Debido al bloqueo en la producción de cortisol la hipófisis secreta más ACTH para lograr incrementar la cantidad de cortisol sanguíneo producido en las glándulas suprarrenales, pero a pesar de ello, el bloqueo persiste. Las hormonas producidas antes del bloqueo están muy aumentadas y tienen que movilizarse por otras vías que no estén bloqueadas. En la deficiencia de 21-hidroxilasa, la sustancia que aumenta, antes del bloqueo, es la 17-hidroxi-progesterona, que se moviliza hacia la vía que conduce a la formación de andrógenos.

Se estima una incidencia entre 1/5.000 a 1/10.000, en la población de origen europeo.

Clínicamente se presenta de tres formas:

a.- Forma clásica : que incluye la forma virilizante simple, más leve y menos frecuente, 25% de los casos y la forma con pérdida de sal, más severa y más frecuente, 75% de los casos.

- Forma simple virilizante :

Los fetos afectados presentan una virilización prenatal que va desde fusión labial simple posterior hasta ambigüedad genital total; siendo la causa más frecuente de genitales ambiguos en la mujer. Los genitales internos son normales.

Se acompaña de hirsutismo y acné; ausencia de desarrollo sexual femenino y amenorrea (ausencia de períodos menstruales), primaria desarrollo prematuro del vello pubiano y axilar; la voz adquiere una tonalidad masculina; no se produce desarrollo de las mamas ni menstruación, a menos que se suprima la excesiva producción de andrógenos mediante el tratamiento adecuado.

Los lactantes varones, suelen tener un aspecto normal en el momento del nacimiento, pero en los primeros seis meses de vida suelen aparecer signos de precocidad sexual, aunque también pueden presentarse a edades más tardías. Se observa aumento de tamaño del pene, escroto y próstata, testículos pequeños en relación con el tamaño aumentado del pene, aparición de vello pubiano, acné y desarrollo de un tono de voz grave.

En ambos sexos existe crecimiento rápido con fusión epifisaria (de los extremos de los huesos largos) precoz y talla corta. El desarrollo mental suele ser normal.

-Forma con pérdida de sal:

En las formas graves los síntomas comienzan poco después del nacimiento, con pérdida progresiva de peso y deshidratación. Aparece hiponatremia con cifras elevadas de potasio y de nitrógeno no proteico. Son llamativos los vómitos y la anorexia (disminución del apetito). Pueden producirse trastornos de la frecuencia y del ritmo cardiaco, con cianosis (coloración anormal azulada-violeta de piel y mucosas) y disnea (dificultad en la respiración).

Sin tratamiento, se produce colapso y muerte en unas semanas.

Las formas leves no presentan hiponatremia (disminución anormal de sodio en sangre), los niveles de renina están elevados y la aldosterona está normal o elevada.

En las niñas lactantes, la virilización de los genitales externos asociada a estas manifestaciones debe orientar el diagnóstico.

En los lactantes varones los genitales son de aspecto normal y las manifestaciones clínicas pueden confundirse fácilmente con las debidas a estenosis (estrechez patológica de un conducto) pilórica, obstrucción intestinal, cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón) e intolerancia a la leche de vaca.

La intensidad de la virilización es por lo general mayor en los lactantes que presentan pérdida de sal.

Se suele observar una homogeneidad familiar del defecto en cuanto a las formas con y sin pérdida de sal.

b.- Forma no clásica :

Es más leve y está descrita con gran frecuencia en judíos Askenazi. Algunos pacientes están completamente asintomáticos. Las niñas afectadas presentan genitales normales al nacer y tanto niñas como niños presentan desarrollo temprano del vello pubiano y axilar. Pueden aparecer hirsutismo



(aumento excesivo del pelo en la mujer), acné, trastornos menstruales y esterilidad. Alrededor del 75% de los pacientes son portadores de HLA-B14 (antígenos de compatibilidad de los tejidos).

El diagnóstico neonatal del déficit de 21-hidroxilasa se hace en el laboratorio, midiendo los niveles de 17-hidroxi-progesterona, que están anormalmente elevados en la mayoría de individuos afectados. La detección de la forma no clásica no se incluye en el cribado neonatal habitual.

En la variante de hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío los niveles de 17-hidroxi-progesterona no son tan elevados e incluso pueden ser normales; no obstante se produce una elevación diagnóstica después de la administración de un bolo de ACTH intravenoso.

Es posible el diagnóstico prenatal del déficit de 21-hidroxilasa: en el primer trimestre se efectúa biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de las vellosidades coriónicas, para tipificación de HLA y análisis de ADN y en el segundo trimestre se efectúa la determinación de 17-hidroxi-progesterona, la tipificación del HLA y el análisis de ADN en el líquido amniótico.

Cuando se diagnostica un déficit de este enzima, es obligatoria la práctica de un estudio familiar que detecte portadores asintomáticos. Es posible la detección de portadores heterocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes) del déficit de 21-hidroxilasa. En las familias en las que existe un individuo afectado con déficit de 21-hidroxilasa la realización del genotipo (constitución o carga genética de un individuo) HLA proporciona una base fiable para el consejo genético.

El tratamiento intrauterino en caso de diagnóstico prenatal consiste en administrar dexametasona a la madre, hasta el final del embarazo, a fin de prevenir la hipersecreción fetal de ACTH.

Para un tratamiento adecuado a cada situación se debe determinar el sexo y el genotipo del feto. Esto se hará preferentemente a las 10 semanas del embarazo, mediante biopsia de vellosidades coriónicas o si no se consigue, se intentará de nuevo a las 14-16 semanas por amniocentesis (procedimiento obstétrico mediante el cual se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico para su posterior análisis).

Estará indicado suspender el tratamiento, sólo en las siguientes circunstancias:

- 1.- Si el feto es de sexo masculino.
- 2.- Si el feto es de sexo femenino y además el estudio genético muestra que se trata de un feto heterocigoto o sin anomalías genéticas.

El tratamiento, a partir del nacimiento, se realiza con hidrocortisona para frenar la ACTH, que se debe administrar de forma continuada y durante toda la vida del paciente; está indicado el aumento de dosis en periodos de estrés tales como infección e intervención quirúrgica, o durante los periodos de disminución de la ingestión de sal. Se debe administrar hidratación parenteral, un mineralocorticoide y suplementos de sodio en caso de pérdida salina y actividad elevada de la renina plasmática. El tratamiento de mantenimiento con fluorocortisol y cloruro sódico puede ser necesario para normalizar la renina plasmática. En algunas formas no clásicas puede ser útil el tratamiento sintomático con acetato de ciproterona.

Para corregir los síntomas debidos al exceso de andrógenos y hacer reaparecer la ovulación se puede requerir dexametasona. En casi todas las niñas en las que se ha logrado un buen control, la menarquia (aparición de la primera menstruación) se produce a la edad adecuada.

En las niñas lactantes el aumento del tamaño del clítoris suele requerir una intervención quirúrgica.

Los niños sin pérdida de sal, sobre todo los varones, a menudo no son diagnosticados hasta los 3-7 años de edad en cuyo momento pueden presentar una pubertad precoz, con una edad ósea superior a la edad cronológica; en la actualidad es posible tratar esta forma de pubertad precoz mediante análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante.

El déficit de 21-hidroxilasa se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose identificado las mutaciones y deleciones (deleción es la pérdida total o parcial del material genético) responsables de la enfermedad en el gen CYP21, localizado en el brazo corto del cromosoma 6

(6p21.3).

### *2.- Déficit de 11-hidroxilasa*

Se caracteriza por una falta de producción de cortisol con el correspondiente aumento de 11-desoxi-cortisol y 11-desoxi-corticosterona. Está presente en el 5 a 8% de los casos.

El gen que lo codifica está situado en el cromosoma 8 y afecta a 1/100.000 nacidos vivos.

Clínicamente se presenta de dos formas una forma clásica grave y una no clásica más leve.

Cursa con virilización pre y postnatal e hipertensión en niñas. La hipertensión que constituye la manifestación clínica característica de este trastorno está ausente durante los primeros años de vida y se cree que los niveles elevados de 11-desoxi-corticosterona son los que la causan y evitan los síntomas de pérdida de sal. En los niños puede haber macrogenitosomía (genitales anormalmente grandes) y alcalosis (estado metabólico en el que existe una ruptura del equilibrio ácido básico por aumento del bicarbonato) hipopotasémica (niveles bajos de potasio en sangre).

Es posible el diagnóstico prenatal mediante la determinación de 11-desoxi-cortisol en la orina materna durante el embarazo o en líquido amniótico y mediante sondas de ADN.

El tratamiento se establece de igual manera que en el defecto de 21-hidroxilasa, en ocasiones es necesario controlar de manera específica la hipertensión.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### *3.- Déficit de 17 alfa-hidroxilasa*

Hay un bloqueo en la síntesis de cortisol y andrógenos que cursa con aumento de ACTH y de 11-desoxi-corticosterona.

El gen que codifica este enzima se localiza en el cromosoma 10 y esta expresado tanto en la corteza suprarrenal como en las gónadas.

El déficit de cortisol induce la producción excesiva de desoxi-corticosterona, causante de hipertensión, hipopotasemia y supresión de renina y aldosterona. Además existe una incapacidad para sintetizar cantidades normales de hormonas sexuales.

Los varones afectados muestran una virilización incompleta y se presentan con un fenotipo (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) femenino o con ambigüedad sexual.

El déficit puede ser completo o parcial, aislado o combinado. Se han descrito al menos 15 lesiones genéticas diferentes.

El diagnóstico se realiza en la adolescencia por la existencia de amenorrea, genitales externos normales, pubertad retrasada e hipertensión en la mujer y en el hombre por feminización de genitales externos con hipogonadismo (secreción insuficiente de las glándulas genitales).

El análisis bioquímico revela aumento de 11-desoxi-corticosterona, pero no de aldosterona, por el freno que la retención de sodio produce en el sistema de renina-aldosterona. En sangre se detectan niveles altos de ACTH, FSH, LH y progesterona.

El tratamiento se establece con glucocorticoides según las anteriores pautas mencionadas.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### *4.- Déficit de 3 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa:*

Se caracteriza por un aumento de pregnenolona, 17-hidroxi-pregnenolona y Dehidroepiandrosterona-Sulfato.

Condiciona una afectación de glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas sexuales, lo que se acompaña de un cuadro de pérdida de sal y de insuficiencia (fracaso funcional) suprarrenal aguda. Existen formas clínicas clásicas o graves y otras mas leves.

En la forma clásica de la enfermedad, a menudo, existe una crisis de pérdida de sal en el recién nacido, los niños presentan genitales ambiguos y las niñas están generalmente virilizadas.

En la forma no clásica mas leve no se produce pérdida de sal ni ambigüedad de los genitales y los individuos comienzan con pubertad precoz o con hirsutismo, trastornos menstruales y esterilidad.

Ambas formas se caracterizan por una elevación marcada de esteroides como la 17-hidroxi-preg-

nenolona. No obstante la 17-hidroxi-progesterona también está elevada y el proceso se puede confundir con el defecto de la 21-hidroxilasa.

Se ha descrito una variedad muy grave, llamada hiperplasia suprarrenal lipoidea, en la que los varones son fenotípicamente mujeres y las mujeres no presentan anomalías genitales. Son habituales las manifestaciones de pérdida de sal y casi todos los lactantes fallecen en la primera infancia.

El tratamiento del déficit de 3 beta hidroxí-esteroide-deshidrogenasa se establece mediante corticoides siguiendo las pautas indicadas en los otros déficits enzimáticos y en el caso de formas con pérdida de sal habrá que recurrir a los mineralocorticoides.

Cualquier tipo de hiperplasia suprarrenal congénita diagnosticada en un niño debe alertar siempre sobre el diagnóstico en los hermanos posteriores.

Sólo si un tumor testicular es bilateral se debe sospechar una hiperplasia suprarrenal congénita, ya que ésta última no suele asociarse con la aparición de otros tumores testiculares; las determinaciones de 17-hidroxiprogesterona en sangre, pregnanotriol y 17-cetosteroides en orina de 24 horas, orientarán el diagnóstico.

Además de las pruebas bioquímicas, deben realizarse los siguientes estudios de diagnóstico por imagen: radiografías de muñeca y carpo para determinar edad ósea, cistouretrografía y vaginografía para valorar las alteraciones genitales y ecografía de suprarrenales para medir su tamaño y descartar la presencia de tumores. Algunos autores sugieren que la ecografía suprarrenal puede ser útil en recién nacidos con genitales ambiguos debido a que la medición de 17-hidroxiprogesterona es conveniente realizarla después del tercer día de vida.

El diagnóstico diferencial de la hiperplasia suprarrenal congénita incluye la insuficiencia suprarrenal, tumores ováricos, tumores suprarrenales, disgenesia gonadal, pseudohermafroditismo, hermafroditismo verdadero e ingesta de andrógenos y derivados.

Cuando se produce virilización es preciso valorar dentro del diagnóstico diferencial la posibilidad de un tumor virilizante de la corteza suprarrenal.

Los varones que han sido sometidos a un tratamiento corticosteroideo inadecuado pueden presentar tumores testiculares y también alteraciones adenomatosas (adenoma es el tumor epitelial benigno de estructura semejante a una glándula) de las glándulas suprarrenales.

Debe controlarse el desarrollo y la tensión arterial.

El pronóstico de la enfermedad siempre que no se suspenda la medicación y se efectúen controles periódicos para seguimiento clínico y ajuste de dosis es muy favorable, pudiendo llevar una vida normal.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000411.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol22/suple3/suple30.html>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Hipoparatiroidismo**

Código CIE-9-MC: 252.1

Vínculos a catálogo McKusick: 241400 146200 307700

### **Sinónimos:**

Hipoactividad Paratiroidea

Tetania

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El hipoparatiroidismo es una alteración caracterizada por la producción escasa de hormonas paratiroides por las glándulas paratiroides, unas glándulas pequeñas, ovales localizadas en el cuello, cerca de la glándula tiroides.

Las hormonas paratiroides junto con la vitamina D y la hormona calcitonina, que produce la glándula tiroidea, intervienen en la regulación de los niveles de calcio en la sangre. Los individuos que tienen un déficit de hormonas paratiroides, muestran hipocalcemia (niveles anormalmente bajos del calcio en la sangre).

Los síntomas y los signos que se asocian al hipoparatiroidismo son: debilidad, calambres musculares, nerviosismo, dolores de cabeza, hiperexcitabilidad (excitabilidad creciente) de los nervios, que produce lo que se conoce como tetania (espasmos dolorosos o de torsión, incontrolables que atentan e impiden el movimiento normal) en los músculos de las manos, de los pies, de los brazos y de la cara.

El hipoparatiroidismo puede presentarse como consecuencia de la ausencia de las glándulas paratiroides desde el nacimiento, asociado o como manifestación de otras enfermedades subyacentes, o como consecuencia de lesión o extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroides.

En casos excepcionales, el hipoparatiroidismo se puede heredar como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Teriparatida (Forsteo)

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000385.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.methodisthealth.com/spanish/endocrin/hypopar.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Hunter, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 277.5

Vínculos a catálogo McKusick: 309900

**Sinónimos:**

Mucopolisacaridosis Tipo II

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Hunter, también conocido como mucopolisacaridosis tipo II, es un error innato del metabolismo raro caracterizado por el déficit de una enzima conocida como sulfatasa del iduronato.

Las mucopolisacaridosis son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias raras de depósito lisosomal. Los lisosomas son estructuras de las células que funcionan como las unidades digestivas elementales.

Estas enfermedades están causadas por el déficit de una de las diez enzimas lisosomales específicas que producen una incapacidad para degradar los carbohidratos complejos (mucopolisacáridos) a moléculas más simples. La acumulación de estos mucopolisacáridos no degradados en las células son la causa de un gran número de síntomas y de anomalías físicas.

Los lisosomas funcionan como las unidades digestivas elementales dentro de las células. Las enzimas dentro de los lisosomas metabolizan o digieren determinados alimentos, tales como ciertos carbohidratos y grasas.

En individuos con mucopolisacaridosis, incluyendo síndrome de Hunter, el déficit o el funcionamiento incorrecto de las enzimas lisosomales conduce a un acúmulo anormal de ciertos carbohidratos complejos (glicosaminoglicanos) dentro de las células de distintos tejidos corporales, tales como hueso, articulaciones, cerebro, médula espinal, corazón, bazo, o hígado.

Los síntomas y signos iniciales asociados al síndrome de Hunter se evidencian entre los dos y cuatro años. Tales anomalías pueden incluir retraso progresivo del crecimiento, que da lugar a una talla baja; rigidez articular, con limitación asociada de los movimientos; y la tosquedad de los rasgos faciales, como son el engrosamiento de los labios, de la lengua y de las ventanas de la nariz. Los niños afectados pueden tener también macrocefalia (cabeza anormalmente grande), cuello corto y ensanchamiento del pecho, una erupción dental tardía, pérdida progresiva del oído y hepatoesplenomegalia (aumento del hígado y del bazo).

Se han descrito dos formas clínicas relativamente distintas de síndrome de Hunter: En la forma leve de la enfermedad (tipo IIB), la inteligencia puede ser normal o deteriorarse sólo levemente. Sin embargo, en la forma más severa (tipo IIA), el retraso mental profundo puede hacerse evidente en las últimas etapas de la niñez. Además, en la forma leve, tiende a existir una progresión más lenta de la enfermedad.

La mutación asociada al síndrome de Hunter se hereda como rasgo recesivo ligado al cromosoma X. El gen está situado en el brazo largo del cromosoma 28 (Xq).

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Iduronato-2-sulfatasa

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.mpssociety.org/mps2.html>

### **Asociaciones:**

Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndrome de la Infancia y Adolescencia (AHEDYSIA)

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Estudio de Metabolopatías Congénitas

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Hurler, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 277.5

Vínculos a catálogo McKusick: 252800

### **Sinónimos:**

Hurler, Enfermedad de

Mucopolisacaridosis Tipo I

Alfa-L-Iduronidasa, Déficit de

Gargolismo

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Hurler es la forma más grave de las mucopolisacaridosis. Su evolución progresiva lleva por lo general a la muerte al comienzo de la segunda década de la vida. Están afectados casi todos los tejidos del organismo, con aparición de gargolismo (presencia anómala de células vacuoladas típicas, cargadas de lisosomas repletos de mucopolisacáridos).

Las mucopolisacaridosis son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias raras de depósito lisosomal. Los lisosomas son estructuras de las células que funcionan como las unidades digestivas elementales.

Estas enfermedades están causadas por el déficit de una de las diez enzimas lisosomales específicas que producen una incapacidad para degradar los carbohidratos complejos (mucopolisacáridos) a moléculas más simples. La acumulación de estos mucopolisacáridos no degradados en las células son la causa de un gran número de síntomas y de anomalías físicas.

El síndrome de Hurler o mucopolisacaridosis tipo I es una enfermedad metabólica rara por déficit de la enzima alfa-L-iduronidasa, que da lugar a un acumulo en los tejidos de dos sustancias: dermatán y heparán sulfato, que se eliminan por la orina.

Clínicamente los pacientes con síndrome de Hurler, presentan un aspecto normal al nacer, durante el primer año de vida tan sólo se aprecian leves retrasos del desarrollo y poco a poco van surgiendo las manifestaciones clínicas características: cabeza grande con dolicocefalia (cabeza alargada en sentido antero posterior) e hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), que produce abombamiento frontal y prominencia de las suturas craneales, rasgos faciales toscos con nariz ancha y plana y puente nasal deprimido, cataratas (opacidad del cristalino), y deformidades siendo la mas frecuente la deformidad de la columna dorsal en joroba, y rigidez articular creciente, hasta que el niño queda inmovilizado alrededor del tercer año de vida.

Aparecen retraso mental y del desarrollo manifiestos, compresión de nervios periféricos, tendencia a la aparición de hernias (protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) umbilicales e inguinales y alteraciones cardiológicas: estenosis (anormalmente estrecha) de las arterias coronarias, engrosamiento de las válvulas cardíacas e insuficiencia cardíaca congestiva por miocardiopatía (término general de la enfermedad del corazón). Se produce una constricción torácica que contribuye a producir el deterioro clínico de estos pacientes.

El diagnóstico se sospecha por la alteraciones radiológicas típicas a nivel de cráneo, clavícula, vértebras pelvis y manos, pero se confirma mediante la presencia en orina de las sustancias y el déficit de la enzima en los cultivos de fibroblastos de la piel, los leucocitos y el suero.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, la alteración cromosómica ha sido identificada y se localiza en el brazo corto del cromosoma 4 cercano al gen que regula la expresión de la enfermedad de Huntington. Se han descrito numerosas mutaciones con diferentes grados de expresión, lo que explica la gran variabilidad de formas clínicas en esta enfermedad.

#### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Laronidasa (Aldurazyme)

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.mppsociety.org/mps1.html>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Estudio de Metabolopatías Congénitas

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Intolerancia Hereditaria a la Fructosa**

Código CIE-9-MC: 271.2

Vínculos a catálogo McKusick: 229600

#### **Sinónimos:**

Fructosa 1 Fosfato Aldolasa, Déficit de

Fructosemia

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La intolerancia hereditaria a la fructosa es un error innato del metabolismo que se hereda como un

rasgo genético autosómico recesivo y se debe a una deficiencia de la enzima fructosa-1-fosfato aldolasa que se acumula en el hígado, riñón e intestino delgado. Se presenta en el lactante cuando se le administra leche con sacarosa (un tipo de azúcar) que se metaboliza a fructosa o papillas de frutas.

Existen dos formas clínicas:

a.- *La forma aguda*, clínicamente se caracteriza por: náuseas, vómitos, dolores abdominales y síntomas de hipoglucemia (niveles bajos de glucosa, un tipo de azúcar, en sangre) postprandial (después de la comida), de diferente severidad: temblores, somnolencia, irritabilidad y convulsiones, otros síntomas son hepatomegalia (hígado anormalmente grande) y fiebre inexplicable.

b.- En la *forma crónica*, existe retraso pondero estatural, anorexia (disminución del apetito), rechazo al dulce, afectación renal y hepatopatía (término general para enfermedad del hígado) progresiva que puede evolucionar si no se trata a la cirrosis (fibrosis, proliferación del tejido conectivo fibroso, hepática), existe fructosemia (niveles altos de fructosa en sangre), fructosuria (niveles altos de fructosa en orina) y proteinuria (niveles altos de proteínas en orina) por la afectación renal.

El tratamiento consiste en eliminar la fructosa de la dieta.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000359.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.labnutricion.cl/intol\\_fructosa.htm](http://www.labnutricion.cl/intol_fructosa.htm)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## LCAT, Déficit de

Código CIE-9-MC: 272.5

Vínculos a catálogo McKusick: 245900

### **Sinónimos:**

Lecitín Colesterol Acil Transferasa

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad por déficit de de LCAT (Lecitín Acil Colesterol Transferasa) es una enfermedad hereditaria extraordinariamente rara del metabolismo de los lípidos, debido a un déficit de alfalipoproteína, que se caracteriza por cifras plasmáticas disminuidas de HDL-colesterol (lipoproteínas de alta densidad, conocidas comúnmente como la fracción “protectora” del colesterol), por lo general tanto esta enfermedad como la enfermedad de Tangier presentan cifras de HDL-colesterol menores de 10 mg/dL, con lo que se produce un mayor riesgo de aterosclerosis, con manifestaciones de cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón) coronaria precoz.

Bioquímicamente se detectan además, concentraciones bajas de Apo AI, Apo AII (tipos de lipoproteínas) y de LDL-colesterol (lipoproteínas de baja densidad, productora de enfermedad coronaria), pero los niveles de triglicéridos están elevados.

La prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) es menor de 1/1.000.000.

Las manifestaciones clínicas comienzan precozmente en la primera infancia, presentan opacidades corneales, anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) y proteinuria (niveles altos de proteínas en orina) con presencia de histiocitos de color azul marino en médula ósea y bazo. Curiosamente esta enfermedad no supone mayor riesgo de aterosclerosis, dado que el déficit de esta enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) determina una aceleración de la degradación de las LDL-colesterol.

Existe una forma clínica, debida a un déficit parcial de la enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) LCAT, que se conoce como enfermedad del ojo de pez, en la cual son más severas las opacidades corneales y los niveles de HDL-colesterol son muy bajos.

Se han identificado numerosas mutaciones.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.dr-ruffino.com.ar/temas/news/art7.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol46/46-1/46-1-2.pdf>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**LCHAD, Déficit de**

Código CIE-9-MC: 270.7

Vínculos a catálogo McKusick: 600890 143450 604773

**Sinónimos:**

3-Hidroxi Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Larga, Déficit de

Hipoglucemia no Cetótica por Déficit de 3-Hidroxi Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Larga

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de LCHAD (ácidos grasos de cadena larga, en inglés: Long Chain Hydroxi Acyl Deshidrogenase), es una enfermedad metabólica rara del grupo de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, siendo el segundo trastorno más frecuente de este grupo.

La oxidación mitocondrial de los ácidos grasos es una vía fundamental de producción de energía, especialmente durante los períodos prolongados de ayuno, en los cuales el organismo pasa de utilizar los hidratos de carbono como principal carburante, a utilizar preferentemente la grasa. Los ácidos grasos son un carburante fundamental durante el ejercicio para los músculos esquelético y también para el corazón y el cerebro. Las manifestaciones clínicas de este grupo de trastornos son muy similares y dado que sólo tienden a manifestarse en situaciones de ayuno, estos trastornos pasan fácilmente desapercibidos e incluso en ocasiones los enfermos se diagnostican erróneamente como muerte súbita del lactante o Síndrome de Reye. Se debe pensar en este tipo de trastornos ante un niño pequeño que presente una hipoglucemia hipocetósica (la glucosa de la sangre está anormalmente baja después de ayunar, sin detectarse acúmulo de los cuerpos cetónicos ni en la sangre ni en los tejidos del organismo).

El déficit de LCHAD se debe a un déficit de la enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) deshidrogenasa de 3-hidroxi-acil-CoA de cadena larga, necesaria para la degradación de los ácidos grasos. Esta enzima interviene en tres de los pasos de la oxidación mitocondrial y existen diferentes manifestaciones clínicas, en función de los pasos que se afecten.

Clínicamente el cuadro es muy similar al que presenta el déficit de MCAD.

La clínica suele comenzar en los 2-3 primeros años de la vida, siendo excepcionales los casos durante la lactancia, con episodios desencadenados por un período de ayuno prolongado de más de 12 horas, con vómitos y letargia (carencia de energía), que progresan rápidamente hacia el coma o a crisis convulsivas y fallo cardio respiratorio. Existe también afectación muscular con hipotonía y cardiorespiratoria con miocardiopatía término general de la enfermedad del corazón). Algunos pacientes pueden presentar a consecuencia del efecto tóxico de los metabolitos de los ácidos grasos acumulados: retinopatía (término general de la enfermedad de la retina), neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica, rabiomilolisis (rotura de las fibras musculares) e insuficiencia hepática progresiva.



Entre los datos de laboratorio destaca una hipoglucemia hipocetósica, junto con alteraciones de las pruebas de función hepática y la presencia de un nivel de amonio elevado en sangre y un déficit secundario de carnitina, tanto a nivel plasmático como tisular, que oscila entre el 25-50% de los valores normales.

La mitad de los pacientes con la mutación nunca desarrollan ningún tipo de clínica, por lo tanto en la familia donde existe un enfermo es necesario estudiar a todos los miembros.

El diagnóstico específico requiere detectar la actividad enzimática de la LCHAD en fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación) en cultivo.

Con la edad la tolerancia al ayuno va mejorando y por lo tanto el riesgo de episodios va disminuyendo.

El tratamiento consiste en administrar líquidos intravenosos que contengan glucosa al 10% durante los episodios agudos. El tratamiento crónico debe garantizar un ajuste de la dieta para evitar ayunos prolongados de más de 10 horas.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.med.ufro.cl/obgin/Fronteras/vol1num2/obs\\_higado.htm](http://www.med.ufro.cl/obgin/Fronteras/vol1num2/obs_higado.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.encolombia.com/medicina/ginecologia/obstetricia52201problemas2.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Leprechaunismo

Código CIE-9-MC: 259.8

Vínculos a catálogo McKusick: 246200

### **Sinónimos:**

Donohue, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El leprechaunismo es una enfermedad endocrinológica extremadamente rara y de base genética, que se caracteriza por resistencia máxima a la insulina, hiperglucemia (niveles anormalmente elevados de glucosa en sangre), hiperinsulinemia (niveles anormalmente elevados de insulina en sangre) y un trastorno dismórfico (dismorfismo es la forma defectuosa de un aparato u órgano) con retraso del crecimiento y fenotipo (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) peculiar.

El término leprechaunismo proviene de la palabra irlandesa "leprechaun", que significa duendecillo.

La resistencia a la insulina puede ser de diferente etiología (estudio de las causas de las enfermedades) siendo las de causa primaria las más severas. Entre las secundarias, que suelen estar asociadas a anticuerpos circulantes que bloquean al receptor de insulina impidiendo su funcionamiento normal, destacan obesidad, acantosis nigricans y otras enfermedades autoinmunes. Entre las primarias se distinguen las causadas por mutaciones en el gen del receptor de la insulina, como son el síndrome de Rabson Mendenhall y el leprechaunismo.

Fue inicialmente descrita por Donohue en 1948 y desde entonces sólo se han publicado unos cincuenta casos. Se presenta en los dos sexos, pero afecta más a las mujeres, en una proporción 2/1. No se conoce predominio étnico.

La enfermedad se debe a una mutación en el gen que codifica el receptor de la insulina, glucoproteína compuesta por dos subunidades alfa y dos beta, codificada por un solo gen localizado en el cro-

mosoma 19. Se cree que la mutación responsable ocasiona una resistencia bien al nivel de los receptores por alteración en el número, estructura o afinidad de dichos receptores, o por una alteración en la activación del receptor y su posterior función específica.

Desde el punto de vista clínico, la gravedad de la enfermedad y del fenotipo está determinada por la severidad de la mutación, existiendo una gran heterogeneidad genética.

Se manifiesta por una serie de alteraciones características:

a.- *Del crecimiento*: grave retraso del crecimiento prenatal y postnatal, retraso de la maduración ósea, piernas largas, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), manos y pies grandes y atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de la masa muscular generalizada.

b.- *Dermatológicos*: lipodistrofia (trastorno del metabolismo de las grasas) con falta generalizada de panículo adiposo y cutis laxa, oncodisplasia (desarrollo anómalo de las uñas), acantosis nigricans (enfermedad cutánea caracterizada por lesiones hiperpigmentadas de aspecto verrugoso, localizadas en axilas y pliegues cutáneos perianales) y paquidermia (aumento del grosor de la piel debida a hiperplasia fibrosa intersticial).

c.- *Rasgos Faciales*: facies (cara) peculiar con aspecto grotesco, de duendecillo debido a hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), ojos grandes y redondos, raíz nasal aplanada, orificios nasales amplios, macrostomía (orificio bucal grande), labios gruesos, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), paladar ojival (paladar en forma de bóveda) e hipertrofia gingival, orejas de baja implantación globalmente grandes pero con hipoplasia de alguna de sus estructuras.

d.- *Endocrinas*: es característica la presencia de hipoglucemias severas en ayunas, siendo también típicos la hiperglucemia e hiperinsulinemia. Presentan hipertricosis (crecimiento excesivo del pelo), hirsutismo (aumento excesivo del pelo en la mujer), e hipergenitalismo (actividad excesiva de la secreción interna de las gónadas); secundariamente aparecen ginecomastia (volumen anormal de las mamas en el hombre) neonatal, macrogenitalismo, quistes en ovarios y testículos y criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto).

e.- *Abdominales*: pueden aparecer diástasis (separación permanente de dos superficies articulares pertenecientes a dos huesos habitualmente paralelos o musculares unidos por sus fascias) de rectos, distensión abdominal, dilatación de asas intestinales y hernias (protrusión de un órgano a través de un orificio) abdominales e inguinales debido al pobre desarrollo de la masa muscular.

También presentan alteraciones debidas a afectación de otros tejidos, fundamentalmente retraso mental, hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) miocárdica y menos frecuentemente hiperplasia de la glándula pituitaria.

Para el diagnóstico son fundamentales los datos clínicos y de laboratorio: hipoglucemia (niveles bajos de glucosa, azúcar, en sangre), hiperglucemia postprandial (después de la comida), hiperinsulinemia, fosfatasa alcalina sérica baja, función anómala del receptor de la insulina y del factor de crecimiento epidérmico, que también se ha involucrado en la patogenia (mecanismos de producción de enfermedad) de esta enfermedad. Se observan cambios histológicos (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) en ovarios, páncreas con hiperplasia de las células beta, mamas y tejido epitelial de piel, bronquios y túbulos renales. Además puede también apreciarse una atrofia prácticamente completa del tejido linfoide.

Debe hacerse diagnóstico diferencial con otros síndromes neonatales que cursen con resistencia a la insulina, especialmente con el síndrome de Rabson Mendenhall; con la diabetes lipoatrófica y con el síndrome de Patterson David; en los riñones los cambios histológicos pueden ser similares a los que se aprecian en la nefropatía diabética.

El diagnóstico prenatal, indicado solamente en embarazadas con antecedentes previos de haber tenido un hijo afectado se realiza mediante análisis del ADN obtenido mediante biopsia de las vellosidades coriales.

Los pacientes con mayor grado de severidad en la mutación para el gen del receptor de insulina desarrollan tras el nacimiento hiperglucemia y cetoacidosis (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) que, si no se corrigen, tienen desenlace rápidamente fatal.

Sin embargo los niños heterocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes) aunque tienen hiperglucemia postprandial no desarrollan cetoacidosis hasta muchos meses después.

Presentan una elevada susceptibilidad a infecciones y el 60% de los afectados no sobrepasan los dos años de vida.

No existe un tratamiento curativo de la enfermedad; el tratamiento con insulina o antidiabéticos orales, incluso a dosis altas no resulta efectivo para controlar la enfermedad, pese a que se debe indicar para evitar en lo posible las complicaciones derivadas de la hiperglucemia severa.

Los pacientes suelen fallecer durante el primer año de vida.

Existen indicios, por ensayos aún en fase experimental, de que el tratamiento con dosis altas de factor de crecimiento insulínico recombinante podría mejorar el retraso del crecimiento postnatal y el metabolismo de la glucosa.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose localizado la principal mutación en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13.2-13.3). En ocasiones se ha relacionado con consanguinidad paterna.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

[http://www.todoendabetes.org/que\\_otros.asp](http://www.todoendabetes.org/que_otros.asp)

Página de afectados (idioma inglés):

[http://www.diabetesforum.net/cgi-bin/display\\_engine.pl?category\\_id=8&content\\_id=234](http://www.diabetesforum.net/cgi-bin/display_engine.pl?category_id=8&content_id=234)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Lesch Nyhan, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 277.2

Vínculos a catálogo McKusick: 308000

### **Sinónimos:**

Hiperuricemia Hereditaria y Coreoatetosis

Hiperuricemia y Oligofrenia, Síndrome

Hiperuricemia, Coreoatetosis y Automutilación, Síndrome de Nyhan, Síndrome de

Gota Juvenil, Coreoatetosis y Retraso Mental, Síndrome

Hipoxantin Guanin Fosforibosil Transferasa, Déficit de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome Lesch Nyhan es un error innato del metabolismo de las purinas debido a la ausencia de la enzima (sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa.

Las purinas y las pirimidinas son compuestos nitrogenados, que combinados con ribosa o desoxirribosa forman los nucleótidos; que son parte integrante fundamental de los ácidos nucleicos: el ADN, que transmite información genética y el ARN que tiene una importancia crucial en la regulación de la síntesis proteica y como componente de otras sustancias productoras de energía, como son ATP, NADP y de otros nucleótidos.

La capacidad de sintetizar la estructura básica de las purinas es común entre los seres vivos. El producto final del metabolismo de las purinas en el ser humano es el ácido úrico.

Además del ácido úrico, otras purinas de interés clínico son la adenina y la guanina. Las pirimidinas de importancia en la práctica son la timina, la citosina y el uracilo.

Clínicamente los niños por lo general son normales al nacimiento, apareciendo las primeras mani-

festaciones en los primeros meses de vida. Suelen tener retraso psicomotor (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de las actividades mentales y musculares) y un cuadro neurológico de: movimientos coreoatetósicos (contracciones musculares rítmicas, involuntarias, con movimientos lentos, irregulares y continuos fundamentalmente de dedos y manos), piramidalismo (parálisis de un lado del cuerpo, aumento de reflejos tendinosos y falta de reflejos cutáneos), hiperreflexia (reacciones reflejas anormalmente elevadas), clonus (espasmo muscular rítmico e involuntario) del tobillo y espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo) de las piernas, deterioro mental grave y una llamativa tendencia compulsiva automutilante; los niños mayores empiezan a morderse los dedos, los labios y la mucosa bucal, produciéndose mutilaciones, esto no se debe a que no perciban el dolor, sino a una tendencia compulsiva tan irresistible que es preciso limitar sus movimientos.

Menos frecuentemente se acompaña de tofos (acumulación de cristales de urato sódico en los tejidos subcutáneos y de otro tipo, que aparecen en las superficies extensoras de los codos, rodillas y dedos de las manos y los pies) y artritis (inflamación de las articulaciones) gotosa, también pueden originarse cálculos renales debido a los niveles muy aumentados de ácido úrico.

El diagnóstico de confirmación es genético e inmunohistoquímico y se hace en cultivo de fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación), procedentes de biopsias (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) cutáneas. En las madres de niños con síndrome de Lesch Nyhan, que son portadoras (que llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad), se observan dos poblaciones celulares, una normal y otra con el déficit de la enzima hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa.

El síndrome Lesch Nyhan se hereda ligado al cromosoma X, por lo que las mujeres no padecen la enfermedad. El gen de la hipoxantina-guanina fósforil transferasa se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, (Xq26-q27).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.biopsicologia.net/fichas/page\\_2400.html](http://www.biopsicologia.net/fichas/page_2400.html)

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001655.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Lipoproteín Lipasa, Déficit de**

Código CIE-9-MC: 272.5

Vínculos a catálogo McKusick: 238600

**Sinónimos:**

Hiperquilomicronemia Familiar

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de lipoproteín lipasa es una enfermedad extremadamente rara del metabolismo lipídico, que no implica aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

La lipoproteín lipasa es una enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo) lipolítica (que provoca la lipólisis, hidrólisis de la grasa alimentaria en ácidos grasos libres) de las células endoteliales (endotelio es la capa celular, en contacto con la sangre, que recubre la pared del vaso), que se localiza en los tejidos extrahepáticos y es fundamental para la hidrólisis (fijación de una molécula de agua en una sustancia, que se transforma así en otra) y aclaramiento (coeficiente de depuración plasmática: es el número de ml de plasma que el riñón puede eliminar totalmente en un minuto de una cierta sustancia) de los quilomicrones (lipoproteínas ligeras que transportan

casi exclusivamente triglicéridos de origen exógeno y aparecen en sangre después de una comida rica en grasa) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad, compuesta fundamentalmente por triglicéridos con pequeñas cantidades de colesterol fosfolípidos y proteína, transportan triglicéridos desde el hígado a los tejidos para su uso y almacenamiento).

Afecta por igual a ambos sexos, se estima una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) menor de 1 caso por millón en la población general.

El cuadro clínico suele comenzar en la primera infancia, aunque la edad en que se detecta suele relacionarse con la capacidad del paciente para evitar las grasas en la dieta siendo muy raro que no se hayan presentado síntomas a los 30-40 años. El síntoma fundamental son los dolores abdominales agudos, recurrentes y tan intensos que con cierta frecuencia se etiquetan erróneamente de cuadros de abdomen agudo pudiendo generar una laparotomía (apertura quirúrgica del abdomen) innecesaria; sin embargo en ocasiones producen auténticas pancreatitis (inflamación del páncreas) agudas. Alrededor del 50% de los casos presentan xantomatosis (los xantomas son lesiones cutáneas, amarillentas) generalizada o localizada en nalgas, rodillas y superficies de extensión de los brazos.

Pueden presentar hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes), sobre todo cuando los niveles de triglicéridos (principal lípido sanguíneo, formado por ácidos grasos y glicerol, en la que circulan unidos a proteínas de alta y baja densidad) son muy altos.

El diagnóstico de sospecha de la enfermedad es clínico, siendo obligado examinar el fondo de ojo dónde aparece una imagen típica, la lipemia retinalis, caracterizada por vasos de coloración rosa pálido debido al aumento de los quilomicrones. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante las pruebas de laboratorio: la sangre de los pacientes tiene un aspecto de salsa de tomate, que al centrifugarla adquiere un aspecto lechoso. Los niveles de triglicéridos son elevados de 400-4000 mg/dl, se acompaña de marcada hiperquilomicronemia (aumento de los quilomicrones en sangre) siendo muy variables en relación con la ingesta de grasas en la dieta. Se acompañan de colesterolemia (niveles de colesterol total en sangre) normal, VLDL normales o disminuidas y HDL (lipoproteínas de alta densidad, conocidas comúnmente como la fracción "protectora" del colesterol) y LDL (lipoproteínas de baja densidad, productora de enfermedad coronaria) disminuidas.

El diagnóstico definitivo consiste en medir la actividad de la lipoproteín lipasa en suero o en tejido adiposo.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con los dolores abdominales recurrentes infantiles, déficit de apo C II, hipertrigliceridemias familiares, e hipertrigliceridemias adquiridas o secundarias a diabetes mellitus, consumo de alcohol o tratamientos con algunos fármacos tales como: estrógenos y ciertos hipotensores.

Aunque el déficit de lipoproteín lipasa no aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, esta enfermedad tiene un riesgo de morbi- mortalidad aumentado debido a la presencia de pancreatitis.

El diagnóstico precoz y el tratamiento dietético, básicamente la reducción de grasas en la dieta a unos 20 gramos al día, suelen ser suficientes para controlar la enfermedad reduciendo los niveles plasmáticos de triglicéridos y evitar el riesgo de pancreatitis, aunque en algunos casos se utilizan preparados de ácidos grasos de cadena media, para reducir la hipertrigliceridemia. La gravedad de los síntomas es proporcional al grado de quilomicronemia, que a su vez esta directamente relacionada con la ingesta de grasa.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. Los heterocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes) presentan un 50% de reducción de la actividad de la lipoproteín lipasa, pero mantienen niveles lipídicos normales o ligeramente aumentados.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica. (Idioma español):

[http://www.searteriosclerosis.org/aula\\_searteriosclerosis/tema2/metabolismo.html](http://www.searteriosclerosis.org/aula_searteriosclerosis/tema2/metabolismo.html)

Información médica. (Idioma español):

<http://webs.satlink.com/usuarios/c/cmstafe/lipidos.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Lowe, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 270.8

Vínculos a catálogo McKusick: 309000

**Sinónimos:**

Distrofia Cerebro Oculorenal  
Lowe Bickel, Síndrome de  
Oculo Cerebro Renal, Síndrome  
Oculocerebrorrenal de Lowe, Síndrome  
Distrofia Oculo Cerebro Renal  
Lowe Terrey MacLachlan, Síndrome de  
Lowe, Enfermedad de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Lowe, también conocido como síndrome óculo cerebro renal, es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara que se caracteriza clínicamente por anomalías oculares, afectación del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), retraso mental grave, alteraciones renales y facies (cara) peculiar.

Descrito por primera vez en 1951 por Charles Lowe. En España su incidencia, según datos del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) se estima en 0,013 casos por 10.000 recién nacidos vivos.

El síndrome de Lowe se presenta clínicamente casi exclusivamente en varones, siendo las mujeres portadoras asintomáticas, aunque frecuentemente presentan múltiples opacidades puntiformes en el cristalino. Excepcionalmente se han descrito algunas mujeres con manifestaciones clínicas evidentes, pero de carácter leve.

Se desconoce la causa, aunque se baraja la relación con ciertas alteraciones metabólicas relacionadas con un déficit en la absorción intestinal de aminoácidos del tipo lisina o arginina, que conducen a un fallo en el metabolismo de proteoglicanos o glucosaminoglicanos, sustancias que en condiciones normales participan en la síntesis del colágeno (proteína resistente y fibrosa, que representa un papel esencial en la unión o la consolidación de las células y proporciona elasticidad a los tejidos corporales) que producen los fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación) y que están implicados en la integridad de los fotorreceptores.

Clínicamente desde los primeros meses de vida cursa con alteraciones oculares y retraso mental acusado y progresivo, miopatía (degeneración de los músculos) y neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) con hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) e hiporreflexia (falta de reacciones reflejas) graves durante el primer año y retraso del crecimiento. Puede presentarse con diferentes combinaciones de las manifestaciones clínicas fundamentales, siendo constante en todos los casos la aparición de cataratas congénitas (opacidad del cristalino, que esté presente en el nacimiento) bilaterales nucleares y densas y muy frecuentes las anomalías de la conducta.

Las cataratas aparecen frecuentemente asociadas a adelgazamiento corneal, que se manifiesta por la presencia llamativa de escleróticas azules, glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular), malformación del ángulo de la cámara anterior y del iris y en menor proporción a microftalmía (ojos anormalmente pequeños), pupilas mióticas (estrechamiento permanente con inmovilidad más o menos completa de la pupila, a consecuencia de un trastorno de la inervación del iris), buftalmos (aumento considerable del volumen del ojo) y enoftalmos (desplazamiento hacia atrás del ojo en la órbita ocular, producido por un traumatismo o una anomalía congénita). Estas alteraciones junto con la posible ausencia de cejas les proporciona un aspecto facial característico.

En los niños más mayores se produce una afectación renal del túbulo proximal compleja que da

lugar a una acidosis (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) renal tubular, tipo síndrome de Fanconi con hiperaminoaciduria (niveles altos de aminoácidos en la orina) generalizada y proteinuria (niveles altos de proteínas en orina); las manifestaciones renales suelen comenzar con poliuria (secreción y emisión extremadamente abundante de orina), anorexia (disminución del apetito), vómitos, acidosis metabólica y signos de raquitismo hipofosfatémico, resistente a vitamina D.

Pueden presentar osteoporosis (desmineralización esquelética generalizada), criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), contracturas articulares y excepcionalmente, puede acompañarse de otras alteraciones como convulsiones, pectus excavatum (tórax en embudo), craneosinostosis (cierre prematuro de los huesos del cráneo), quistes dentales y cálculos renales.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico y se confirma a través de los parámetros bioquímicos de afectación renal, así como con el hallazgo radiológico de las imágenes trabeculares en malla en los miembros inferiores, típicas del raquitismo hipofosfatémico.

En los últimos 10 años, algunos autores han establecido una relación entre hipercolesterolemia (niveles anormalmente elevados de colesterol total en sangre), a expensas de la fracción C-HDL (lipoproteínas de alta densidad, conocidas comúnmente como la fracción "protectora" del colesterol) y síndrome de Lowe no sólo en los sujetos enfermos sino también, aunque en menor cuantía, en familiares sanos; se han identificado ciertas mutaciones (D442G) en los genes CETP que codifican proteínas de transferencia de ésteres de colesterol, uno de los factores responsables del aumento de los niveles de C-HDL..

Se recomienda ofrecer consejo genético ante la sospecha prenatal de síndrome de Lowe o la presencia de historia familiar positiva. Un dato que orienta la sospecha prenatal de este síndrome es el hallazgo de niveles elevados de alfafetoproteína tanto en el suero materno como en el líquido amniótico, en ausencia de actividad acetilcolinesterasa, ya que parece relacionarse con la alteración renal fetal, siendo obligado en estos casos el rastreo de portadores mediante estudio del pedigrí familiar.

El síndrome de Lowe tiene un pronóstico desfavorable condicionado por la severidad del retraso psicomotor y el desarrollo de ceguera en los niños afectados que, sin tratamiento, suelen fallecer por daño renal progresivo o infección intercurrente en la primera década de la vida.

El grado de afectación renal empeora con la edad y el síndrome de Fanconi que se produce secundariamente, suele evolucionar progresivamente a una insuficiencia renal crónica terminal antes de los 40 años, aunque se han descrito ocasionalmente remisiones espontáneas, tras la infancia.

El diagnóstico precoz y establecimiento de tratamiento sintomático en etapas tempranas de la enfermedad consigue alargar la supervivencia de estos pacientes.

No existe tratamiento curativo específico, basándose las principales medidas terapéuticas en el tratamiento de soporte de las complicaciones oculares y del síndrome de Fanconi: aporte de electrolitos, diuréticos y AINEs. También se debe atender de forma especial el tratamiento de las alteraciones de la conducta y del aparato locomotor.

El tratamiento quirúrgico para la extracción de estas cataratas se asocia a un mal pronóstico en cuanto a recuperación visual completa.

Se hereda como un rasgo genético recesivo ligado a X, habiéndose identificado el locus causal del defecto genético en la región q26 (Xq25-26.1) y el gen causante parece codificar una proteína muy semejante al inositol fosfato-5-fosfatasa. El hecho de que existan algunas mujeres con afectación clínica sugiere otro patrón de herencia, excepcional, de tipo autosómico recesivo.

### ***Direcciones URL de interés:***

Página de afectados (idioma español)  
<http://www.lowesyndrome.org/faq/faqSpanish.html>

### ***Asociaciones:***

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Macroglobulinemia de Waldenstrom

Código CIE-9-MC: 273.3

Vínculos a catálogo McKusick: 153600

### **Sinónimos:**

Waldenstrom, Síndrome de  
Púrpura de Waldenstrom  
Macroglobulinemia de Waldenstrom  
Macroglobulinemia  
Púrpura Hiperglobulinémica

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La macroglobulinemia de Waldenstrom es una enfermedad hematológica maligna rara, que afecta a las células linfáticas, que segregan grandes cantidades de moléculas proteicas de inmunoglobulina M (IgM) homogéneas.

Fue descrita por primera vez, en 1948, por Waldenstrom.

La enfermedad tiende a desarrollarse en familias y afecta principalmente a los varones de más de sesenta años. Se estima una frecuencia de 5 por 100.000 habitantes.

Es parecida a la leucemia linfática crónica, linfoma linfocítico y mieloma si bien esta última asocia lesiones óseas, importantes por el riesgo de fracturas patológicas.

En ocasiones los pacientes desarrollan una neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica antes de la aparición de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes son hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes) y adenopatías (inflamaciones de los ganglios). También pueden cursar con astenia (debilitación del estado general), fatigabilidad, infecciones de repetición y manifestaciones hemorrágicas, especialmente al nivel de nariz y boca, por aumento de la viscosidad de la sangre y síntomas de afectación neurológica como: neuropatía periférica, trastornos visuales, vértigo, cefalea (dolor de cabeza) y paresia (parálisis ligera o incompleta) transitoria.

Los pacientes presentan una anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) normocítica y normocroma así como una paraproteína típica de la enfermedad, que permite el diagnóstico. El examen de la retina muestra segmentación vascular con dilatación de las venas retinianas, característica de los estados de hiperviscosidad.

Se puede acompañar de Fenómeno de Raynaud (disminución del flujo normal de la sangre a las puntas de los dedos cuando están expuestos al frío, que se manifiesta con sudoración y frialdad distal en los dedos de manos y pies y coloración azulada o rojiza parcheada de la piel de los dedos).

El 80% de los pacientes responden a tratamiento quimioterápico.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.amgen.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/amgen/biblio\\_comentada2.muestra\\_biblio?p\\_idbiblio=58](http://www.amgen.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/amgen/biblio_comentada2.muestra_biblio?p_idbiblio=58)

Información médica (idioma inglés):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000588.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Madelung, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 272.8

Vínculos a catálogo McKusick: 151800

### **Sinónimos:**

Lipomatosis Cervical Simétrica Benigna  
Lipomatosis Cervical Simétrica Múltiple  
Launois Bensaude, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Madelung es una enfermedad rara del metabolismo de las grasas que forma parte del grupo de las adiposidades parciales, caracterizada por la presencia de lipomas (tumor benigno de tejido graso) no encapsulados a nivel de tejido subcutáneo y localizados especialmente en cuello y parte superior del tórax. La incidencia en países mediterráneos se estima en 1:25000 varones, generalmente entre la cuarta y quinta décadas de edad.

Consiste en una lipomatosis (acumulación inusual de depósitos de grasa) simétrica que afecta al cuello, los hombros y a veces a la parte superior del dorso; cuando queda limitada a la región cervical se habla del "cuello de Madelung". En ocasiones la cabeza parece como enclavada en la masa deforme del lipoma.

Su etiología (estudio de las causas de las enfermedades) es desconocida aunque existen diversas teorías que intentan explicar el problema, especialmente desde un punto de vista bioquímico. Se ha asociado con anomalías metabólicas sistémicas, diabetes, hepatopatía (término general para enfermedad del hígado), polineuropatía (afección de varios territorios nerviosos) periférica, alcoholismo y en ocasiones infiltración grasa mediastínica (el mediastino es la región de la cavidad torácica situada entre los sacos pleurales que contienen a los dos pulmones) que puede llegar a producir un síndrome compresivo conocido síndrome de la vena cava superior.

A pesar de los avances en la técnica de liposucción (técnica de extracción del tejido adiposo para pacientes obesos mediante una bomba de aspiración), el método de tratamiento más adecuado sigue siendo, la resección abierta, ya que se efectúa una mejor disección de las grandes tumoraciones y se previenen más eficazmente las complicaciones, especialmente las derivadas de la hipervascularidad existente, de las localizaciones aberrantes de la rama marginal del nervio facial y de la disposición anárquica de los lipomas en planos profundos alrededor de los grandes vasos cervicales.

Presenta un índice elevado de recidiva (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) tras su extirpación.

Se han descrito casos familiares y recientemente se ha asociado con la mutación 8344 en el gen tRNA (Lys) del ADN mitocondrial (mitocondria es la parte de la célula responsable de producir la energía).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.secpre.org/documentos%20manual%2039.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.medynet.com/elmedico/publicaciones/dermocosmeticoct/467-471.pdf>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Malabsorción Congénita de Sucrosa Isomaltosa

Código CIE-9-MC: 271.3

Vínculos a catálogo McKusick: 222900

### **Sinónimos:**

Intolerancia Congénita a la Sucrosa  
Sucrasa Isomaltasa, Déficit Congénito de  
Intolerancia a los Disacáridos  
Malabsorción Congénita de Sacarosa Isomaltasa

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La malabsorción congénita de sucrosa-isomaltosa o sacarosa isomaltosa es una enfermedad metabólica hereditaria rara caracterizada por la deficiencia o la ausencia combinada de enzimas (sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) llamadas disacaridasas: sucrosa e isomaltosa, que rompen los azúcares y otros productos de la digestión del almidón.

La respuesta del enfermo a un déficit importante de disacaridasas, enzimas que se encuentran en las microvellosidades del intestino delgado, es la misma sea cual sea la causa o las enzimas afectadas.

El azúcar se acumula en la luz del intestino distal dónde las bacterias producen ácidos orgánicos y gas hidrógeno. El exceso de azúcares y de ácidos orgánicos atrae agua hacia la luz intestinal y provoca diarrea osmótica con heces espumosas de pH ácido que producen irritación anal y excoiación (desolladura ligera) de las nalgas. Puede haber distensión abdominal que provoca borborigmos (ruidos de tripas) y dolor cólico, pero la esteatorrea (heces con abundante contenido graso) es infrecuente.

Los síntomas de esta enfermedad se manifiestan inmediatamente tras la toma de sacarosa en la alimentación y nunca durante la lactancia natural, salvo que ingieran sucrosa proveniente de zumos de fruta y algunas medicaciones. Los síntomas son variables y pueden incluir vómitos, diarrea acuosa, deshidratación y desnutrición, distensión abdominal, retraso del crecimiento e irritabilidad. La intolerancia al almidón desaparece a menudo durante los primeros años de la vida.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose identificado el gen responsable de la enfermedad que se localiza en el brazo largo del cromosoma 3 (3q25-q26).

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Sacrosidasa

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.msd.es/publicaciones/immerck\\_hogar/seccion\\_09/seccion\\_09\\_110.html](http://www.msd.es/publicaciones/immerck_hogar/seccion_09/seccion_09_110.html)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Malabsorción de Glucosa Galactosa

Código CIE-9-MC: 271.3

### **Sinónimos:**

Intolerancia Hidrocarbonada a la Glucosa Galactosa  
Intolerancia a los Carbohidratos Complejos

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La malabsorción hereditaria de Glucosa Galactosa (intolerancia a carbohidratos) es una enfermedad metabólica hereditaria rara, caracterizada por la incapacidad del intestino delgado de transportar y de absorber la glucosa y la galactosa, monosacáridos o azúcares que no pueden descomponerse y tienen estructuras químicas casi idénticas, actuando sobre ellas la misma enzima (sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) transportadora.

La respuesta del enfermo a un déficit importante de disacaridasas, enzimas que se encuentran en las microvellosidades del intestino delgado, es la misma sea cual sea la causa o las enzimas afectadas. El azúcar se acumula en la luz del intestino distal donde las bacterias producen ácidos orgánicos y gas hidrógeno.

El exceso de azúcares y de ácidos orgánicos atrae agua hacia la luz intestinal y provoca diarrea osmótica con heces espumosas de pH ácido que producen irritación anal y excoriación (desolladura ligera) de las nalgas. Puede haber distensión abdominal que provoca borborigmos (ruidos de tripas) y dolor cólico, pero la esteatorrea (heces con abundante contenido graso) es infrecuente.

Los síntomas en respuesta a la ingestión del azúcar son parecidos tanto si el defecto es congénito como si es secundario. Se produce una diarrea líquida al ingerir glucosa, leche materna o preparados comerciales. Si la diarrea persiste pueden aparecer signos de acidosis (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) severa.

El tratamiento consiste en la restricción del aporte de estos azúcares. La intolerancia mejora a menudo durante el curso posterior de la vida, pudiéndose tolerar pequeñas cantidades de estos azúcares.

La malabsorción hereditaria de Glucosa Galactosa es una enfermedad que se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. El gen defectuoso responsable de la enfermedad está situado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q13.1).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000024.nsf/voDocumentos/AE6A0B67DA4507DAC12569B40049FAD0/\\$File/atencion\\_farmaceutica\\_238.htm](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000024.nsf/voDocumentos/AE6A0B67DA4507DAC12569B40049FAD0/$File/atencion_farmaceutica_238.htm)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **MCAD, Déficit de**

Código CIE-9-MC: 270.7

Vínculos a catálogo McKusick: 201450 604773

### **Sinónimos:**

Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Media, Déficit de

Hipoglucemia no Cetótica por Déficit de Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Media

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de MCAD (ácidos grasos de cadena media, en inglés: Medium Chain Acid Deficiency), es una enfermedad metabólica rara del grupo de los trastornos de la beta oxidación de los ácidos grasos, siendo el más frecuente de este grupo.

Fue descrito por primera vez, en 1976, por Gregersen.

La mayoría de los enfermos proceden de Europa Oriental, regiones del norte y oeste de Europa y Norteamérica.

Se estima una incidencia de un caso por cada 10.000 recién nacidos vivos.

Suelen ser homocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes semejantes) para una única mutación.

La oxidación mitocondrial de los ácidos grasos es una vía fundamental de producción de energía,

especialmente durante los períodos prolongados de ayuno, en los cuales el organismo pasa a utilizar como principal carburante la grasa, en vez de los hidratos de carbono que emplea habitualmente. Los ácidos grasos son un carburante fundamental durante el ejercicio para los músculos esquelético y también para el corazón y el cerebro. Las manifestaciones clínicas de este grupo de trastornos son muy similares y dado que sólo tienden a manifestarse en situaciones de ayuno, estos trastornos pasan fácilmente desapercibidos e incluso en ocasiones los enfermos se diagnostican erróneamente de muerte súbita del lactante o de síndrome de Reye. Se debe pensar en este tipo de trastornos ante un niño pequeño que presente una hipoglucemia hipocetósica (la glucosa de la sangre está anormalmente baja después de ayunar, sin detectarse acúmulo de los cuerpos cetónicos ni en la sangre ni en los tejidos del organismo).

El déficit de MCAD se debe a un déficit de la enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) deshidrogenasa de acil-CoA de cadena media, necesaria para la degradación de los ácidos grasos.

La clínica suele comenzar en los 2-3 primeros años de la vida, siendo excepcionales los casos durante la lactancia, con episodios desencadenados por un periodo de ayuno prolongado de más de 12 horas, con vómitos y letargia (carencia de energía), que progresan rápidamente hacia el coma o a crisis convulsivas y fallo cardio respiratorio. Puede haber una ligera hepatomegalia (hígado anormalmente grande) con infiltración grasa.

Se ha descrito una forma clínica de presentación en los primeros días de la vida, que ocurre en recién nacidos que mantienen periodos de ayuno, al iniciar la lactancia materna y se asocia con muerte súbita neonatal.

Entre los datos de laboratorio destaca una hipoglucemia hipocetósica, junto con alteraciones de las pruebas de función hepática, la presencia de un nivel de amonio elevado en sangre y un déficit secundario de carnitina, tanto a nivel plasmático como tisular, que oscila entre el 25-50% de los valores normales.

En la orina se detecta aciduria dicarboxílica, presencia de conjugados de glicina muy marcados durante las crisis siendo la fenilpropionoglicina un marcador específico de la enfermedad, aunque puede no detectarse si se han tomado antibióticos o si se trata de un neonato o de un lactante pequeño. Aunque los cuerpos cetónicos en orina suelen estar frecuentemente disminuidos o ausentes pueden ser incluso normales durante las crisis en un 30% de los casos.

La mitad de los pacientes con la mutación nunca desarrollan ningún tipo de clínica, por lo tanto en la familia donde existe un enfermo es necesario estudiar a todos los miembros.

El diagnóstico específico requiere detectar la actividad enzimática de la MCAD en fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación) en cultivo, linfocitos o tejidos tales como hígado, corazón, músculo esquelético y amniocitos.

El 25% de los pacientes pueden fallecer en el primer episodio, algunos pacientes pueden presentar secuelas de lesión cerebral permanente a consecuencia de algún episodio, sin embargo el pronóstico para los que sobreviven es bueno, ya que no presentan hipotonía ni miocardiopatía (enfermedad del músculo del corazón). Con la edad la tolerancia al ayuno va mejorando y por lo tanto el riesgo de episodios va disminuyendo.

El tratamiento consiste en administrar líquidos intravenosos que contengan glucosa al 10% durante los episodios agudos. El tratamiento crónico debe garantizar un ajuste de la dieta para evitar ayunos prolongados de más de 10 horas.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo

habiéndose identificado la mutación responsable, A985G, de la enfermedad que se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 (1p31). La forma grave neonatal se debe a una mutación rara: la G583A.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

[http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/factsheets/FS\\_MCAD.htm](http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/factsheets/FS_MCAD.htm)

Información médica (idioma inglés):

[http://www.fodsupport.org/mcad\\_fam.htm](http://www.fodsupport.org/mcad_fam.htm)

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**McArdle, Enfermedad de**

---

Código CIE-9-MC: 271.0

Vínculos a catálogo McKusick: 232600

**Sinónimos:**

Miofosforilasa, Déficit de  
Depósito de Glucógeno Tipo V, Enfermedad por  
Glucogenosis Tipo V

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de McArdle es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara, incluida dentro de los errores innatos del metabolismo, que pertenece al grupo de las glucogenosis, enfermedades producidas por depósito o acúmulo de glucógeno (sustancia que se forma en el organismo para almacenar la energía que proviene de los hidratos de carbono).

Las glucogenosis son trastornos hereditarios que afectan a la formación y utilización del glucógeno, dando lugar a concentraciones o estructuras anormales del mismo.

El glucógeno es un polisacárido formado por moléculas de glucosa unidas entre sí de una forma especial que confiere a la molécula una estructura arbórea, que permite acumular millones de moléculas de glucosa.

El glucógeno se sintetiza y almacena en los tejidos hepático y muscular y los niveles pueden variar notablemente en ambos tejidos, como consecuencia de la alimentación y de los estímulos hormonales. En el hígado su misión es mantener la glucemia y alcanza una concentración de 70 mg/g de tejido, superior a la del músculo, 15 mg/g de tejido, dónde se utiliza para la obtención de energía durante la contracción muscular.

El glucógeno se sintetiza fundamentalmente en el tejido hepático a partir de la glucosa, una vez dentro de los tejidos la glucosa se transforma en glucógeno mediante una cadena de reacciones enzimáticas. La glucosa, mediante una hexocinasa, se transforma en glucosa-6-fosfato, que a su vez se convierte en glucosa-1-fosfato mediante otra enzima, la fosfoglucomutasa. La glucosa-1-fosfato se transforma en uridindifosfato glucosa y posteriormente, se van añadiendo restos de glucosa, por acción de la glucógeno sintetasa. Finalmente mediante la enzima ramificante se completa la estructura normal del glucógeno.

La degradación del glucógeno se lleva a cabo mediante dos sistemas enzimáticos: la fosforilasa y la enzima desramificante.

La fosforilasa libera glucosa-1-fosfato. La enzima desramificante es una proteína bifuncional: su actuación incluye dos pasos, en el primero, deja un único resto de glucosa unido a la cadena central, en el segundo paso la degrada a glucosa libre. Esta degradación del glucógeno se traduce en la formación de glucosa libre en un 8-10% y de glucosa-1-fosfato en un 90%. La glucosa-1-fosfato es convertida en glucosa-6-fosfato por acción de la fosfoglucomutasa.

Para poder ser liberada al torrente sanguíneo y de este modo mantener la glucemia, la glucosa-6-fosfato debe ser desfosfatada a glucosa mediante la enzima glucosa-6-fosfatasa. En el músculo, la glucosa-1-fosfato y la glucosa-6-fosfato entran en la glucólisis para la obtención de ATP durante la contracción muscular.

La regulación del metabolismo del glucógeno en el hígado se produce a través de la concentración de glucosa extracelular; el hígado actúa como dador o receptor de glucosa, para mantener la glucemia, dependiendo de los niveles de glucosa extracelulares y las enzimas fosforilasa y sintetasa son más importantes en este mecanismo de regulación. Hormonas como el glucagón activan la glucogenólisis a través de una serie de reacciones en cascada que utilizan el AMPc para la activación de la fosforilasa y la inhibición de la sintetasa; y la insulina activa la síntesis de glucógeno.

Las glucogenosis pueden clasificarse en diferentes categorías, en función de su mecanismo fisiopatológico o de producción según los defectos enzimáticos identificados y a veces.

En función de características clínicas diferenciadas:

- 1.- *de fisiopatología hepática hipoglucémica*: incluye las glucogenosis tipos Ia, Ib, III, VI;
- 2.- *de fisiopatología muscular*: incluye las glucogenosis tipos V, VII y los defectos de la glucólisis que no causan acumulación de glucógeno;
- 3.- *de fisiopatología peculiar*, como las glucogenosis tipos II y IV.

En cuanto a la nomenclatura se suelen nombrar indistintamente siguiendo la numeración romana, con el nombre del defecto enzimático o utilizando el nombre propio, por razones históricas.

En conjunto, la prevalencia de las glucogenosis es de 1 por cada 20.000-25.000 nacidos vivos, siendo más frecuentes los tipos I, II, III y IV.

La glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle, es una enfermedad metabólica rara, causada por un déficit congénito de la enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) llamada fosforilasa en el músculo esquelético, siendo normal la actividad de dicha enzima en hígado y músculo liso. Existe un aumento de glucógeno leve en músculo.

Suele comenzar en la juventud, a partir de los 20 años, aunque algunos pacientes refieren mala tolerancia al ejercicio desde la infancia. Se han descrito 4 formas clínicas en función del grado de afectación:

- *Tipo 1*: fatiga muscular o debilidad muy leves que a veces se etiqueta de psicogénica.
- *Tipo 2*: fatiga muscular, debilidad progresiva de inicio muy tardío, pasados los 50 años.
- *Tipo 3*: debilidad moderada congénita
- *Tipo 4*: miopatía infantil fatal en los primeros meses por problemas respiratorios.

Clínicamente existe un amplio espectro de manifestaciones, que va desde la práctica ausencia de síntomas hasta la mioglobinuria (niveles anormales de mioglobulina presentes en la orina) recidivante (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo), las crisis de rhabdmiolisis (rotura de las fibras musculares) y el dolor muscular continuo.

Puede ser muy similar a la glucogenosis tipo VII y al igual que este tipo de glucogenosis se caracteriza por debilidad y calambres temporales del músculo esquelético durante el ejercicio. El desarrollo mental es normal.

Las pruebas de esfuerzo con isquemia (déficit de riego), de utilidad diagnóstica, empeoran la situación, al interrumpir el aporte normal de oxígeno y glucosa.

El diagnóstico definitivo requiere la detección de la actividad enzimática del músculo o estudio molecular del ADN.

El pronóstico es regular o bueno. El tratamiento incluye la evitación del ejercicio exagerado así como una dieta rica en proteínas, que aumenta la resistencia muscular, la tolerancia al ejercicio mejora con la adición de glucosa o fructosa a la dieta.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.ucip.net/aeeg/descripc.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis. (AEEG)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## MERRF, Síndrome

Código CIE-9-MC: 277.8

Vínculos a catálogo McKusick: 545000

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome MERRF es una enfermedad metabólica hereditaria rara, que forma parte de un grupo de enfermedades llamadas encefalopatías mitocondriales y que en la actualidad se incluyen en las llamadas enfermedades de la oxidación mitocondrial. El término encefalopatía se utiliza para describir un trastorno generalizado de la función cerebral que puede ser agudo o crónico, progresivo o estable. La etiología (estudio de las causas de las enfermedades) de las encefalopatías en los niños comprende causas infecciosas, tóxicas metabólicas e isquémicas (isquemia es el déficit de riego). El síndrome MERRF debe su nombre al acrónimo inglés de Myoclonus Epilepsy Associated with Ragged-Red Fibers.

La mitocondria es una parte fundamental de la estructura de la célula, ya que una de sus misiones fundamentales es aportar energía al organismo mediante la producción de ATP (nombre del ácido adenosín trifosfórico, sustancia que interviene en el metabolismo celular, la contracción muscular y en la síntesis de hormonas de la corteza suprarrenal).

El ATP se obtiene a partir de una serie de transformaciones metabólicas muy complejas: la beta oxidación de los ácidos grasos, la degradación del ácido pirúvico que proviene de la glucosa en la llamada glicolisis y la fosforilación oxidativa que se lleva a cabo en uno de los procesos enzimáticos más complejos que se conoce y al que se conoce con el nombre de cadena respiratoria.

Para que se puedan desarrollar todos estos procesos las mitocondrias poseen más de 50 enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) diferentes y a su vez la mayoría de estas enzimas o complejos enzimáticos están integrados por más de 40 proteínas diferentes.

Fue descrita por primera vez por Tsans en 1973, aunque fué Fukohara quien en 1980 identificó el cuadro clínico completo.

El síndrome MERRF se caracteriza por la asociación de enfermedad cerebral y miopatía mitocondrial, clínicamente en el síndrome completo presentan epilepsia mioclónica, mioclonías, ataxia y debilidad muscular. Los pacientes con MERRF pueden ser normales durante los primeros años de la vida. Sin embargo, con el tiempo, en la primera o segunda década de la vida, los pacientes presentan epilepsia mioclónica (forma menor de la crisis epiléptica, caracterizada por la aparición de contracciones súbitas, como pequeños espasmos, de los músculos flexores de brazos, piernasy a veces de tronco) y ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) progresiva, que se acompaña de disartria (dificultad para articular palabras) y nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios) y algunos tienen atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica. Como algunos pacientes tienen alteraciones de la sensibilidad profunda y pies cavos, el proceso puede confundirse con la ataxia de Friedreich. Otros signos menos frecuentes son la demencia, la pérdida de la audición, la neuropatía periférica y la espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo). Los pacientes con MERRF sufren un deterioro intelectual lentamente progresivo. Un número importante de pacientes tienen antecedentes familiares y son de estatura corta.

Se han descrito pacientes con MERRF que han presentado episodios de pérdida de conciencia, tipo Stroke-like y familias en las que están presentes, además de síndrome de MERRF, manifestaciones del MELAS (fenotipo MERRF/MELAS).

Los hallazgos anatomopatológicos (la anatomía patológica es el estudio de la estructura y morfología de los tejidos en relación con la enfermedad) incluyen unas cifras elevada de lactato sérico, presencia de fibras rojo rotas en la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) muscular, intensa pérdida y degeneración de neuronas en el núcleo dentado y en el complejo de la oliva inferior, con pérdida de las células de Purkinje y de neuronas del núcleo rojo.

Es una enfermedad degenerativa y el deterioro suele hacerse más evidente a partir de la aparición de epilepsia mioclónica.

No existe un tratamiento específico curativo para estos procesos, limitándose la actuación médica a proporcionar medidas paliativas, generales y farmacológicas. El tratamiento general sólo consigue ralentizar el proceso natural. Los antiepilépticos que parecen más efectivos son benzodiacepina, carbamazepina y fármacos gabaérgicos.

Se deben evitar el ejercicio físico intenso y las situaciones de fiebre o hipotermia. Con respecto a la medicación no se deben utilizar en el tratamiento de estos pacientes, determinados fármacos que favorecen el deterioro funcional de la mitocondria: fenitoína y barbitúricos (deprimen la cadena respiratoria mitocondrial); cloranfenicol, tetraciclinas (inhiben la síntesis de proteínas mitocondriales) y el ácido valproico ya que inhibe la fosforilación oxidativa y afecta la oxidación de los ácidos grasos.

Entre los fármacos más utilizados están los antioxidantes del tipo Coenzima Q10, riboflavina, succinato sódico y otras vitaminas, como tiamina, niacinamida, vitamina C y riboflavina, que actúan como cofactores en la cadena de transporte de electrones mitocondrial.

La L-carnitina. Resulta útil si existe déficit o insuficiencia de carnitina plasmática, ya que puede mejorar la debilidad muscular, la cardiomiopatía y ocasionalmente la encefalopatía.

El L-Triptófano puede ejercer mejoría del mioclonus (contracciones musculares bruscas semejantes a las de un choque eléctrico) y de la ventilación en algunos pacientes con MERRF.

Se hereda de forma Mendeliana, por vía materna y se debe a la mutación de uno o varios genes mitocondriales. La mutación más frecuente se sitúa en la posición A 8344G ( ARNt Lys). El porcentaje de mutación se correlaciona con la severidad clínica siendo mayor en músculo que en sangre.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.cagt.arrakis.es/genetica/textos/E.mitocondriales/Mit.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.scn.es/cursos/muscular/genmito/mitocondria.htm>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Enfermos de Patologías Mitocondriales. (AEPMI)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Morquio, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 277.5

Vínculos a catálogo McKusick: 253000 253010 252300 253200

#### **Sinónimos:**

Mucopolisacaridosis IV

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

Las mucopolisacaridosis son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias raras de depósito lisosomal. Los lisosomas son estructuras de las células que funcionan como las unidades digestivas elementales.

Estas enfermedades están causadas por el déficit de una de las diez enzimas lisosomales específicas que producen una incapacidad para degradar los carbohidratos complejos (mucopolisacáridos) a moléculas más simples. La acumulación de estos mucopolisacáridos no degradados en las células son la causa de un gran número de síntomas y de anomalías físicas.

Del síndrome de Morquio o mucopolisacaridosis tipo IV, existen dos formas clínicas: Los síndromes A y B de Morquio, se deben a un déficit de la enzima N-acetil galactosamina-6-sulfatasa y beta-galactosidasa, respectivamente.

La deficiencia en cualquiera de las dos enzimas conduce a un acúmulo del queratán sulfato y a



anomalías de los huesos de la cabeza, del tórax, de las manos, de las rodillas y de la columna dorsal. Las anomalías esqueléticas en la forma IV-B son generalmente más leves que en la IV-A. La inteligencia está intacta.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.javeriana.edu.co/ieim/carmol1.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001206.htm>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Estudio de Metabolopatías Congénitas

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Nefropatía Gotosa Familiar**

Código CIE-9-MC: 274.1

Vínculos a catálogo McKusick: 162000

**Sinónimos:**

Nefropatía Gotosa Familiar Juvenil

Nefropatía Familiar Asociada con Hiperuricemia

Nefropatía Hiperuricémica Familiar Juvenil

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La nefropatía gotosa familiar es una enfermedad hereditaria extremadamente rara, del riñón caracterizada por la aparición inusual de gota severa a una edad temprana.

La gota es un término que define a un grupo heterogéneo de enfermedades que se manifiestan por: hiperuricemia (aumento de la concentración de ácido úrico en la sangre), ataques repetidos de artritis aguda característica con cristales de uratos en el líquido intraarticular y tofos (depósitos de uratos en y alrededor de las articulaciones de las extremidades) que producen limitaciones y deformidades, que pueden llegar a ser muy severas, enfermedad renal tanto al nivel de los tejidos de sostén como de los vasos sanguíneos y nefrolitiasis (cálculos renales) por ácido úrico.

La artritis gotosa, suele ser la primera manifestación de la enfermedad cursa con dolor muy intenso, rigidez, e inflamación inicialmente monoarticular y afecta de forma especial al dedo gordo del pie, lo que se conoce con el nombre de "podagra". En las primeras etapas se acompaña de pocos síntomas generales pero acaba afectando a varias articulaciones y asociándose a fiebre.

La enfermedad afecta a varios miembros de una misma familia y aproximadamente se han descrito en todo el mundo unas 40 familias.

La edad de inicio y el desarrollo de la nefropatía gotosa varía mucho de unas familias a otras. En la mayoría de los casos, la enfermedad se hace evidente alrededor de los 20 años en los varones y más adelante en las mujeres, generalmente cuando comienzan a aparecer los ataques severos de gota.

Los individuos con nefropatía gotosa familiar presentan también hipertensión renal (presión arterial anormalmente creciente dentro de las arterias de los riñones) e insuficiencia renal crónica (pérdida progresiva de la función del riñón) que, sin el tratamiento apropiado, puede dar lugar a complicaciones peligrosas para la vida.

Esta enfermedad se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.drscope.com/privados/pac/generales/reumatologia/endepcri.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.farmacia.org/formacion/master/master\\_v/pdf/MEDICINE1997hiperuricemiaygota.pdf](http://www.farmacia.org/formacion/master/master_v/pdf/MEDICINE1997hiperuricemiaygota.pdf)

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Niemann Pick, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 272.7

Vínculos a catálogo McKusick: 257200

**Sinónimos:**

Niemann Pick con Bloqueo de la Esterificación del Colesterol, Enfermedad de Histiocitosis Lipídica  
Lipidosis Esfingomielínica

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Niemann Pick es una enfermedad metabólica hereditaria rara, de depósito lipídico caracterizada por una deficiencia de la enzima esfingomielinasa.

Esta enfermedad pertenece a un grupo de enfermedades conocidas como enfermedades lisosomales de depósito. Los lisosomas son partículas de las células limitadas por membranas que degradan algunos tipos de grasas y carbohidratos.

Niveles bajos de esfingomielinasa provocan la acumulación anormal de ciertos compuestos complejos que contienen colesterol y esfingomielina en muchos tejidos del organismo, fundamentalmente del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) y del sistema retículo endotelial (médula ósea, hígado y bazo). Aunque la causa de almacenamiento de colesterol no es bien conocida, parece existir una estrecha relación entre el metabolismo de la esfingomielina y el del colesterol.

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por aparición de síntomas neurológicos progresivos, como consecuencia del daño cerebral.

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1914 por Niemann, en unos niños judíos de origen ashkenazi, grupo étnico de centro y este de Europa. En 1927 Pick hace la descripción de las lesiones de los tejidos, diferenciándola de la enfermedad de Gaucher.

La incidencia de la enfermedad se estima en un caso por cada millón de recién nacidos vivos.

Se conocen cinco tipos de enfermedad de Niemann Pick. La forma clásica, más severa, de aparición más precoz y evolución fatal antes del segundo año de la vida, es el llamado tipo A; el tipo B es similar al A, pero con daño neurológico más leve o ausente, siendo la enfermedad compatible con una expectativa de vida normal, pero son más frecuentes los problemas respiratorios. Los tipos C, D y E también son manifestaciones más leves de la enfermedad, con menor afectación neurológica y donde es menos frecuente la hepatoesplenomegalia. Estos tres tipos son distintos genéticamente a los anteriores.

En cuanto al predominio étnico es muy diferente según los tipos de la enfermedad: Judíos Ashkenazis: tipos A y B, Franco Canadienses: tipo D; Magrebíes: tipo B; Norteamericanos de origen Hispano: tipo C.

Existen dos formas de presentación la infantil o precoz, donde los síntomas aparecen relativamente pronto, antes de los dos años y con un pronóstico de supervivencia que no suele superar la primera década de la vida y la forma juvenil, en la que los síntomas aparecen después de los 10 años y con una longevidad que no suele sobrepasar la segunda década de la vida.

Los síntomas más frecuentes, en ambas formas, son los viscerales fundamentalmente la ictericia (coloración amarilla anormal de la piel) con hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente gran-

des), pero pueden estar ausentes en el 10% de los pacientes. Entre los síntomas por afectación neurológica destacan la afectación psicomotora con regresión progresiva, pérdida de habilidades previamente adquiridas, desconexión progresiva con el medio. Afectación de las áreas del lenguaje que se va haciendo ininteligible, oftalmoplejía (parálisis de los músculos del ojo) de la mirada vertical, ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares); deterioro progresivo de la masticación y de la deglución; cataplejía (pérdida brusca del tono muscular, ante ciertos estímulos externos inducidos por emociones o circunstancias que originen sobresaltos); distonía (cualquier alteración del tono muscular), hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) y tendencia a la espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo). Crisis convulsivas de diferente severidad, yendo desde las ausencias hasta las crisis generalizadas. Puede existir pérdida de la visión y audición progresivas. En fases más avanzadas aparecen alteraciones de la termorregulación, anisocoria (desigualdad pupilar) y alteraciones de la función de órganos principales por afectación bulbar.

El diagnóstico clínico de sospecha al comprobar el deterioro neurológico progresivo y la afectación visceral. Se apoya en las pruebas complementarias, que conducen a la sospecha de una enfermedad de depósito. En el análisis de sangre periférica aparecen linfocitos (un tipo de glóbulos blancos, en sangre periférica) vacuolados. Son útiles el electroencefalograma que demuestra la presencia de crisis y la ecografía abdominal para detectar la hepatoesplenomegalia. El escáner y la resonancia magnética nuclear evidencian degeneración de la sustancia gris, atrofia cerebral y desmielinización. La punción medular, permite observar al microscopio macrófagos de pared ensanchada, histiocitos (célula fagocitaria, que engloba microbios o cuerpos extraños) azul marino y las células espumosas de Pick típicas de ésta enfermedad.

En el examen del fondo de ojo aparece hasta en un 50% de los casos la mancha rojo cereza, característica de la enfermedad de Tay Sachs. Pero el diagnóstico de confirmación requiere estudio de actividad enzimática y cuantificación de esfingomielinasa en cultivo de fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación).

Los estudios moleculares son de gran utilidad para el tipaje de la enfermedad.

El diagnóstico prenatal no siempre es posible en todos los tipos de la enfermedad y puede también hacerse para el estudio de portadores (que llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad).

El deterioro neurológico inicialmente afecta a las llamadas funciones superiores como son el lenguaje y el intelecto. Posteriormente se afectan la marcha, deglución, destreza manual, pierden el control del tronco y los esfínteres. En los periodos finales de la evolución la afectación es muy severa debido a que el niño finalmente permanece encamado, con desconexión total del medio, sin movilidad en sus miembros por tetraparesia (parálisis incompleta o ligera de los cuatro miembros), crisis epilépticas, complicaciones respiratorias severas y finalmente con una tendencia progresiva al sueño, hasta llegar al coma por afectación bulbar, sobreviniendo la muerte debido al grave fracaso multiorgánico en edades tempranas, antes de los cuatro años de edad.

El tratamiento curativo de la enfermedad no existe hoy en día, por lo que se aplican medidas paliativas, para tratar de actuar sobre los síntomas y las complicaciones.

Se aconseja una vigilancia y tratamiento precoz de las alteraciones de la psicomotricidad, tratamiento con anticonvulsivantes para frenar las crisis convulsivas, fisioterapia para evitar el anquilosamiento articular, garantizar el aporte nutricional, en función de las necesidades con espesantes, sonda nasogástrica o gastrostomía (operación que consiste en establecer una comunicación permanente entre el estómago y la pared abdominal, para permitir mediante una sonda la absorción de alimentos cuando la porción superior del aparato digestivo está obstruida) en los casos más severos.

Control de las infecciones respiratorias, aspirado de secreciones y fisioterapia respiratoria.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

El gen de la esfingomielinasa en la enfermedad de Niemann Pick tipos A y B, se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15) y se han definido varios tipos de mutaciones. En la enfermedad de Niemann Pick tipo C se han definido dos variedades alélicas (alelo es la parte de la herencia materna o paterna que se hereda de un gen): NPC1 localizada en el brazo largo del cromosoma 18 y NPC2, recientemente localizada en el cromosoma 14.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Acido esfingomielinasa recombinante humana

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001207.htm>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.nnpdf.org/>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Fundación Niemann Pick de España

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Orina del Jarabe de Arce, Enfermedad de la**

Código CIE-9-MC: 270.3

Vínculos a catálogo McKusick: 248600 248610 248611

**Sinónimos:**

Cetoaciduria de Cadena Ramificada

Decarboxilasa Cetoacidótica, Déficit de

Menkes I, Síndrome de

Clásica del Jarabe de Arce en la Orina, Enfermedad

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad del jarabe del arce es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara. Pertenece al grupo de las aminoacidemias o acidemias orgánicas (grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por exceso de ácido en la sangre y orina) y se caracteriza por un olor dulce distintivo de las secreciones corporales.

Las acidemias orgánicas se producen por un defecto enzimático en el metabolismo de un aminoácido. Esto da lugar a un nivel anormalmente elevado de dicho aminoácido tanto en la sangre como en los tejidos del organismo y a una acidosis metabólica (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) concomitante. El cuadro agudo puede manifestarse como somnolencia, crisis convulsivas y coma. El retraso mental es una consecuencia a largo plazo.

Todas las acidemias orgánicas conocidas se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo.

En la enfermedad de la orina del jarabe de arce se produce una alteración en el metabolismo de tres de los aminoácidos esenciales, que se conocen como aminoácidos de cadena ramificada que son: valina, leucina e isoleucina y junto con el succinil CoA son los sustratos más importantes de la gluconeogénesis (formación de glucógeno a partir de ácidos grasos y proteínas en lugar de carbohidratos). Su metabolismo tiene lugar en el músculo y el riñón principalmente y además de la enfermedad de la orina del jarabe de arce, otras alteraciones metabólicas de estos aminoácidos son las causantes de las acidurias orgánicas clásicas y de distintas alteraciones en el metabolismo de ciertas vitaminas, como biotina y cobalamina.

Los primeros pasos de la degradación de estos aminoácidos son similares. El déficit de cualquiera de las enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo) que producen su degradación, excepto de las transaminasas, origina, como ya se ha comentado, una acidosis metabólica por el acúmulo de ácidos orgánicos que se eliminan con la orina. Esta acidosis suele ser grave y de aparición precoz, en los primeros días de vida.

Fue descrita por primera vez por Menkes en 1954.

La incidencia varía en los distintos grupos étnicos, siendo en los países anglosajones de 1 por cada

185.000 recién nacidos y en los latinos de 1 por cada 60.000. Llama la atención, la comunidad religiosa menonita donde las formas agudas de la enfermedad de la orina del jarabe de arce son mucho más frecuentes 1 en 175 recién nacidos.

La enfermedad de la orina del jarabe de arce, conlleva una alteración en la descarboxilación oxidativa de los cuerpos cetónicos, y, por tanto, un aumento patológico (relativo a un trastorno que está causado por o en el que interviene una enfermedad) en sangre y orina de ciertos metabolitos (sustancia producida por acción del metabolismo, o que es necesaria para un proceso metabólico) tóxicos. Se debe a un déficit del complejo enzimático llamado cadena ramificada alfa-cetoácido deshidrogenasa, que forma parte de un sistema enzimático mitocondrial (la mitocondria es la parte de la célula, responsable de producir la energía) aún más complejo, que consta de 4 subunidades, E1a, E1b, E2 y E3. La enfermedad de la orina del jarabe de arce, se llama así por el olor dulzón, que recuerda al del jarabe de arce, que exhalan los líquidos corporales, especialmente la orina, el sudor y el cerumen. La acumulación de estos compuestos ramificados en sangre y otros fluidos tienen un efecto neurotóxico (que tiene un efecto venenoso sobre los nervios y las células nerviosas) por medio de mecanismos aún no bien conocidos.

En la enfermedad de la orina del jarabe de arce, los síntomas se producen por acción específica del ácido alfa cetoisocaprónico, derivado de la leucina, en contraposición a lo que sucede en otras acidurias orgánicas clásicas, no existe acumulación de metabolitos coA relacionados, por lo tanto la hiperamonemia (nivel elevado y tóxico del amoníaco en la sangre) y la acidosis, pese a su gravedad, no son los rasgos clínicos fundamentales característicos.

Se han descrito varias formas clínicas de la enfermedad: la forma severa, asociada con una actividad extremadamente baja, menor del 2%, del complejo 2-oxoácido deshidrogenasa.

Las distintas variantes con cierta actividad residual (entre 2 y 40% de la actividad normal) se clasifican en cuatro formas: clásica, leve o intermedia, intermitente, respondedora a Tiamina y deficiencia de E3.

*a.- Enfermedad de la orina del jarabe de arce clásica:*

Esta forma presenta las manifestaciones clínicas más graves. Los lactantes afectados, que son normales al nacer, presentan en la primera semana de vida una encefalopatía (término general para enfermedad del encéfalo) progresiva con vómitos y escasa tendencia a alimentarse; a los pocos días aparece letargia (carencia de energía) y coma. La exploración física revela la existencia de hipertonia (tono anormalmente elevado del músculo) y rigidez muscular, con intensos opistótonos (espasmo tetánico de los músculos de la nuca y el dorso, que arquea el cuerpo que se apoya sólo en la nuca y los talones). Los períodos de hipertonia pueden alternar con fases de flacidez. Los signos neurológicos se confunden con frecuencia con los de una sepsis (infección o contaminación generalizada) o una meningitis (inflamación de las meninges, membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro). La mayoría de los lactantes sufren convulsiones y habitualmente presentan hipoglucemia (niveles bajos de glucosa, azúcar, en sangre). Sin embargo, a diferencia de la mayor parte de los cuadros hipoglucémicos, la situación clínica no mejora al corregir la concentración de glucosa en sangre. Los análisis sistemáticos suelen ser anodinos, salvo por el hallazgo de una acidosis metabólica grave. Los pacientes no tratados suelen fallecer en las primeras semanas o meses de vida.

El diagnóstico clínico de sospecha, se plantea ante el olor peculiar a jarabe de arce, similar al olor del azúcar quemado, de las secreciones corporales: orina sudor y el cerumen. Suele confirmarse por el aumento plasmático de leucina, isoleucina, valina y aloisoleucina (un esteroisómero de la isoleucina que no se encuentra normalmente en la sangre) y un descenso de la alanina. Los niveles de leucina suelen ser más altos que los de los otros tres aminoácidos. En la orina también están elevados dichos aminoácidos y sus respectivos cetoácidos.

El tratamiento en la fase aguda consiste en eliminar rápidamente los aminoácidos ramificados y sus metabolitos de los tejidos y los líquidos corporales. Como la depuración renal de estos compuestos es escasa, la hidratación por sí sola no produce mejoría rápida, por lo cual, el recurso terapéutico más eficaz es la diálisis peritoneal (técnica para extraer determinados elementos de la sangre a través del peritoneo) que debe iniciarse rápidamente, acompañado de glucosa e insulina intravenosas.

Para tratar al enfermo que se ha recuperado de la fase aguda, debe darse una dieta exenta en aminoácidos ramificados, de la que existen preparados comerciales, monitorizando los niveles de leucina plasmáticos.

Cuando en los lactantes afectados la isoleucina en plasma desciende a valores muy bajos, aparece un cuadro clínico que recuerda a la acrodermatitis enteropática; añadiendo isoleucina a la dieta se obtiene una mejoría rápida y completa. Los enfermos con enfermedad de la orina del jarabe de arce deben mantener la dieta durante el resto de su vida.

El pronóstico a largo plazo de estos niños sigue siendo incierto, ya que en el curso de cualquier intercurencia estresante, como una infección o una intervención quirúrgica, etc., puede aparecer cetoacidosis intensa (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) y edema cerebral (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido cerebral) que provoca un estado de descerebración (estado que se produce cuando se extirpa o deja de funcionar el cerebro) y muerte precoz.

Los enfermos que sobreviven presentan frecuentemente secuelas: retraso psicomotor severo (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de las actividades mentales y musculares), déficits neurológicos y deterioro mental.

La enfermedad puede evitarse con un diagnóstico rápido y una dieta exenta de estos aminoácidos.

*b.- Enfermedad de la orina del jarabe de arce leve o intermedia:*

En esta forma los niños afectados muestran un cuadro más leve después del período neonatal. Presentan anorexia (disminución del apetito) persistente, vómitos crónicos, retraso mental y del crecimiento entre ligero y moderado; debido a la inespecificidad de estos síntomas los niños son diagnosticados entre los 5 meses y 7 años de edad. En estos casos se encuentran elevaciones plasmáticas persistentes de leucina, isoleucina y valina así como presencia de isoaloleucina en el plasma. Pueden presentar el olor dulce característico y son raros los casos que cursan con encefalopatía aguda. Es frecuente que estos niños sean diagnosticados durante una enfermedad intercurrente, pues es entonces cuando aparecen los signos y síntomas de la enfermedad de la orina del jarabe de arce clásica. La actividad del complejo enzimático responsable es de un 2-8% de lo normal.

Se aconseja considerar un intento de tratamiento con tiamina, dado que las manifestaciones de algunos enfermos mejoran con tiamina.

*c.- Enfermedad de la orina del jarabe de arce intermitente:*

Aparece durante la edad preescolar o la adolescencia en pacientes previamente sanos. Cursa en forma de episodios recurrentes, que se desencadenan por infecciones, cirugía o tras una ingesta con sobrecarga de proteínas. Los síntomas más importantes son vómitos con el característico olor a jarabe de arce, letargia y deshidratación. En casos excepcionalmente más severos pueden presentar ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) y coma. Los exámenes de laboratorio indican hipoglucemia y cetoacidosis. Los aminoácidos ramificados se encuentran elevados sólo durante las crisis, sin embargo el niño puede presentar lesión neurológica en función de la edad de comienzo y de la severidad de las crisis.

El tratamiento de esta forma intermitente es similar al de la forma clásica durante la crisis y en los periodos intercrisis, aunque se tolere una dieta normal, se aconseja una alimentación pobre en aminoácidos de cadena ramificada. En estos enfermos, la actividad del complejo enzimático responsable es más elevada que en los de la forma clásica, pudiendo llegar hasta un 8-16% de la actividad normal.

*d.- Enfermedad de la orina del jarabe de arce con respuesta a la tiamina:*

Forma similar a la leve o intermedia, pero con la diferencia de que el tratamiento con dosis altas de tiamina produce una mejoría clínica y bioquímica espectacular. Las dosis de tiamina necesarias, así como el tiempo de respuesta son muy variables.

Aparte de las formas clínicas descritas existen otras formas de enfermedad de la orina del jarabe de arce muy poco frecuentes, tal como la producida por la deficiencia de la subunidad E2, en la que el

hallazgo más característico es la existencia de cetoaciduria (cuerpos cetónicos en la orina) de cadenas ramificadas combinada con una acidosis láctica severa con niveles plasmáticos muy altos de ácido láctico, pirúvico y  $\alpha$ -cetoglutárico. El cuadro clínico es similar a la forma intermedia con acidosis e hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) en el período neonatal, pero más severa, ya que todos han desarrollado deterioro neurológico grave al cabo de unos 6 meses y han fallecido al comienzo de la niñez.

El pronóstico de esta enfermedad puede mejorar significativamente con un diagnóstico rápido y una dieta exenta de estos aminoácidos; para poder prevenir las secuelas neurometabólicas graves de esta enfermedad, se dispone de una prueba de laboratorio rápida y específica que permite hacer un diagnóstico aún antes de que aparezcan los primeros síntomas. La determinación de los niveles de L-leucina en sangre obtenida entre 24 y 48 horas después de la primer ingesta completa y dentro de los tres primeros días de vida, constituye una excelente forma de establecer un diagnóstico rápido, que permite instaurar inmediatamente las medidas nutricionales adecuadas y así minimizar o anular los efectos neurotóxicos de los metabolitos, con lo que se consigue evitar el problema del retraso mental y del desarrollo.

Todas las formas clínicas descritas de esta enfermedad se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo. El déficit de las distintas subunidades del complejo enzimático puede explicar la gran variabilidad clínica y bioquímica que muestran las distintas familias. Los pacientes con la forma clásica pueden tener déficit de las subunidades, E1a, E1b, o E2. El gen de la E1a está situado en el brazo largo del cromosoma 19, el de la E1b en el brazo corto del cromosoma 6, el de la E2 en el brazo corto del cromosoma 1 y el de la E3 en el brazo largo del cromosoma 7.

Los pacientes con las formas leves e intermitentes también pueden ser heterocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes) dobles, con dos mutaciones diferentes.

La actividad enzimática puede medirse en los leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) y en los fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación), lo que permite diagnosticar a los heterocigotos y también hacer un diagnóstico prenatal y neonatal, en cultivo de fibroblastos afectados.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000373.htm>

Información médica (idioma español)

<http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/ManualPed/GeneticaEnfMetab.html>

**Asociaciones:**

Asociación de Jarabe de Arce y Otras Metabolopatías de la Región de Murcia

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Ornitín Transcarbamilasa, Déficit de**

Código CIE-9-MC: 270.6

Vínculos a catálogo McKusick: 311250

**Sinónimos:**

Hiperamoniemia, Tipo II

Ornitín Carbamil Transferasa, Déficit de

Hiperamoniemia por Déficit de Ornitín Transcarbamilasa

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC) pertenece al grupo de enfermedades hereditarias del ciclo de la urea. Estas enfermedades se deben a una deficiencia en una de las enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) necesarias para la incorporación del amoníaco

en la urea, que se excreta normalmente en la orina. Las deficiencias causan una hiperamoniemia (nivel elevado y tóxico del amoníaco en la sangre). Esta enfermedad es el trastorno más frecuente del ciclo de la urea. Afecta más gravemente a los varones, que a las mujeres.

Las manifestaciones clínicas son las de una hiperamoniemia grave. Las formas más leves se caracterizan por los síntomas episódicos, con brotes de hiperamoniemia que comienzan en la primera infancia o al final de la niñez y cursan con vómitos y alteraciones neurológicas como ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), confusión mental, agitación y combatividad, separados por periodos de normalidad. Los episodios suelen aparecer tras tomar una dieta rica en proteínas, o tras una infección o periodos de stress. En alguno de los ataques puede haber un coma hiperamoniémico y producirse la muerte. Es frecuente que aparezca un retraso mental de ligero a moderado y presentan cálculos biliares frecuentes, cuyo origen no está aún aclarado.

Los datos de laboratorio revelan hiperamoniemia, sin aumento especial de ningún aminoácido en concreto y la excreción urinaria de ácido orótico suele estar muy elevada. El tratamiento con citrulina y en algunos pacientes el trasplante hepático, ha sido de utilidad.

Se hereda como un rasgo genético, dominante ligado al cromosoma X.

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Osteomalacia**

Código CIE-9-MC: 268.2

Vínculos a catálogo McKusick: 109130 259660

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La osteomalacia es una enfermedad rara del hueso, caracterizada por un trastorno generalizado de la mineralización ósea, que origina de osteoide (matriz ósea no mineralizada) en el esqueleto. Las manifestaciones clínicas fundamentales incluyen dolor y deformidad musculoesquelética, debilidad muscular e hipocalcemia (niveles anormalmente bajos del calcio en la sangre) asintomática. En los niños se acompaña de raquitismo con ensanchamiento de las epífisis (extremos de los huesos largos) y crecimiento óseo anómalo.

La causa fundamental es un déficit de vitamina D. Este puede deberse a múltiples causas pero sobre todo a la ausencia de luz solar, envejecimiento y a enfermedades de diversos tipos: malabsorción intestinal, Síndrome de Fanconi, hepatopatías (término general para enfermedad del hígado) y síndrome nefrótico (hinchazón por retención de líquido generalizada, pérdida de proteínas abundante por orina y disminución de las proteínas sanguíneas). La osteomalacia por síndrome nefrótico, es bastante frecuente en el adulto con insuficiencia renal crónica, 57% de los casos, aparece incluso en estadios precoces, cuando la función renal está conservada; su severidad se correlaciona sin embargo con la intensidad y la duración de la proteinuria (niveles altos de proteínas en orina).

Existe un tipo de osteomalacia, conocida como osteomalacia oncogénica, que ocurre en determinados tumores de origen mesenquimal, localizados preferentemente en cara y cuello.

También puede aparecer osteomalacia a consecuencia de efectos tóxicos sobre la función del osteoblasto (célula germinal de la formación ósea) por la ingesta exagerada de antiácidos que contiene aluminio, o por medicación anticonvulsivante, colestiramina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, isoniazida, óxidos férricos, cadmio, difosfonatos.

Por otro lado, existen casos asociados a una alteración metabólica de la vitamina D con resistencia a la acción de la misma, que están asociados a una alteración genética. El gen involucrado, denominado PHEX, se hereda bien como un rasgo ligado al cromosoma X, o como un rasgo genético autosómico dominante.



**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.entornomedico.org/salud/saludyenfermedades/alfa-omega/osteomalacia.html>

Información médica (idioma español):

[http://www.msd.es/publicaciones/mmerck\\_hogar/seccion\\_12/seccion\\_12\\_135.html](http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_12/seccion_12_135.html)

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Piruvato Carboxilasa, Déficit de**

Código CIE-9-MC: 271.8

Vínculos a catálogo McKusick: 26150

**Sinónimos:**

Ataxia con Acidosis Láctica, Tipo II

Encefalopatía Necrotizante de Leigh por Déficit de Piruvato Carboxilasa

Síndrome de Leigh por Déficit de Piruvato Carboxilasa

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de piruvato carboxilasa, es una enfermedad metabólica hereditaria rara, que pertenece al grupo de los defectos del metabolismo intermediario de los hidratos de carbono asociados con acidosis (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) láctica.

Se acompaña de afectación severa del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) y en numerosas ocasiones de hipoglucemia (niveles bajos de glucosa, azúcar, en sangre) y afectación tubular renal.

La piruvato carboxilasa es una enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) clave pues interviene en múltiples vías metabólicas y resulta esencial para el correcto funcionamiento del ciclo de Krebs. Interviene en la gluconeogénesis (formación de glucógeno a partir de ácidos grasos y proteínas en lugar de carbohidratos), lipogénesis (formación de lípidos o grasas) y en la síntesis de neurotransmisores (sustancia liberada por las terminaciones nerviosas bajo el influjo de una excitación, transmitiendo la información de una neurona a otra).

Presenta predominio étnico. Se ha descrito con mayor frecuencia en población norteamericana y en indios canadienses Micmac, Cree y Ojibwa, que proceden de un grupo fundador del Sur de Ontario, en el año 300 d.C. En estos grupos la frecuencia de portadores se estima en uno de cada 10 individuos. También se ha descrito una variante clínica de mayor severidad en Europa, en el área mediterránea, especialmente en Francia, de la que existen también casos en la población española.

El cuadro clínico y de laboratorio es muy similar al producido por el déficit de piruvato decarboxilasa.

Puede existir historia familiar de retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), muerte infantil o síndrome de Leigh.

Se diferencian tres formas clínicas, en función de la edad de presentación y las manifestaciones clínicas:

1.- Tipo A. Fenotipo Americano. Forma infantil. La acidosis láctica y el retraso psicomotor se manifiestan entre los 2 y los 6 meses de vida. Las manifestaciones clínicas pueden variar entre la hipoglucemia en el lactante o la normalidad hasta el primer año de vida, cuando aparece el retraso psicomotor, que puede ser de intensidad variable, por lo general severo y de evolución progresiva. Asocia hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), convulsiones, mioclonías (contracciones musculares bruscas, breves e involuntarias, semejantes a las de un choque eléctrico, que afectan a músculos o grupos de músculos) y atetosis (trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de tor-

sión lentos e involuntarios de las extremidades).

Las infecciones o el estrés metabólico pueden desencadenar crisis de vómitos, taquipnea (respiración acelerada superficial) y acidosis.

Presentan acidosis láctica, a pesar de lo cual la relación lactato - piruvato es normal.

Se han descrito casos que comienzan como un síndrome de Leigh.

2.- Tipo B. Fenotipo Francés. Forma neonatal severa.

Se caracteriza por vómitos, irritabilidad, letargia (sueño patológico y profundo), hipotonía, llanto débil, ausencia de succión y alteraciones en el patrón respiratorio.

Evolucionan hacia una afectación neurológica grave con ausencia de habilidades psicomotoras, hipertonia (tono anormalmente elevado del músculo), crisis convulsivas, ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), movimientos oculares anormales, atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica y coma.

Suelen fallecer en los primeros seis meses de vida. Presentan acidosis láctica y aumento de los niveles en suero de amonio, citrulina y lisina, así como aumento de la relación lactato - piruvato y acetato - hidroxibutirato.

3.- Tipo C. Forma recientemente descrita en un paciente, con crisis de acidosis láctica pero sin retraso psicomotor.

Clínicamente la acidosis láctica se debe sospechar ante la presencia de la llamada respiración de Kussmaul (respiraciones profundas y suspirosas) que si no se corrige puede dar lugar a deterioro de la conciencia progresivo hasta llegar al coma, insuficiencia (fracaso funcional) respiratoria, colapso cardiovascular, insuficiencia renal y muerte.

El diagnóstico del déficit de carboxilasa se basa en determinar la actividad de la enzima en el tejido hepático o en cultivo de fibroblastos. Es posible el diagnóstico prenatal determinando la actividad enzimática y la detección de proteína biotinilada en amniocitos.

El pronóstico es desfavorable y los pacientes suelen fallecer a edades tempranas, no superando la segunda década de la vida en el mejor de los casos.

La enfermedad carece de tratamiento efectivo. Se recomienda una dieta rica en hidratos de carbono y administración de bicarbonato en caso de acidosis láctica. Puede resultar útil el tratamiento con tiamina, para disminuir la acidosis láctica.

Existe un déficit de piruvato carboxilasa, secundario a un déficit de biotinidasa u holocarboxilasa sintetasa, que cursa además con erupción cutánea y alopecia (caída general o parcial del cabello o del vello corporal). En estos niños, con déficit de múltiples carboxilasas, el tratamiento debe ser con biotina, que se mantendrá de por vida.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose localizado el gen responsable, llamado PC, en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13.4-q13.5).

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://usuarios.tripod.es/hispataxia/>

### **Asociaciones:**

Asociación Andaluza de Ataxias Hereditarias

Asociación Catalana de Ataxias Hereditarias

Asociación de Ataxias de Fuenlabrada

Asociación Madrileña de Ataxias Hereditarias. (AMAH)

Federación de Ataxias de España (Asturias)

Federación de Ataxias de España (Madrid)

Fundación de Ataxias Hereditarias Adriana de Luz Caballer

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Piruvato Deshidrogenasa, Déficit de

Código CIE-9-MC: 271.8

Vínculos a catálogo McKusick: 312170

### **Sinónimos:**

Ataxia Intermitente con Déficit de Piruvato Deshidrogenasa  
Acidemia Láctica y Pirúvica, con Ataxia Episódica y Debilidad  
Acidemia Láctica y Pirúvica, Sensibles a Carbohidratos

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de piruvato deshidrogenasa, es una enfermedad metabólica hereditaria rara, que pertenece al grupo de los defectos del metabolismo intermediario de los hidratos de carbono asociados con acidosis (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) láctica.

El complejo de la piruvato deshidrogenasa está formado fundamentalmente por múltiples copias de 3 componentes o enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida):

- E1 o piruvato descarboxilasa, que es la que tiene mayor significación funcional
- E2 o dihidrolipoil transacetilasa
- E3 o dihidrolipoil deshidrogenasa

Este complejo enzimático es importante en todos los tejidos con actividad metabólica y juega un papel fundamental para un correcto desarrollo del cerebro, puesto que éste, en condiciones normales, obtiene la energía que necesita para su funcionamiento de la oxidación aeróbica de la glucosa.

El déficit de piruvato deshidrogenasa es la causa más frecuente de acidosis láctica primaria.

Se ha descrito con mayor frecuencia en varones, pero también se detectan formas severas de enfermedad en mujeres. No presenta predominio étnico.

Se caracteriza por una marcada variabilidad tanto por las manifestaciones y signos clínicos como por los datos del laboratorio. El espectro clínico es amplio y va desde la acidosis neonatal severa y fatal, a la presencia de alteración neurológica crónica en ausencia de acidosis sistémica.

Se han descrito diferentes clasificaciones en función de la subunidad que se afecte y de las manifestaciones clínicas predominantes.

Se distinguen tres tipos, en función de la subunidad que presente el déficit:

1.- *El déficit de la subunidad E1*, es el más grave, de inicio neonatal y se asocia a una acidosis láctica mortal, lesiones quísticas en la sustancia blanca y agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) del cuerpo caloso. Los niños mayores, por lo general varones, pueden presentar una acidosis menos severa, con mayor actividad enzimática y ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) con las dietas ricas en hidratos de carbono; la inteligencia puede ser normal y los pacientes presentan rasgos faciales característicos similares a los del síndrome alcohólico fetal.

2.- *El déficit de la subunidad E2*, es extraordinariamente raro, se ha descrito un caso asociado a retraso mental muy profundo.

3.- *El déficit de la subunidad E3*, se comporta como un cuadro de acidosis láctica típica y se caracteriza por vómitos, irritabilidad, letargia (carencia de energía), hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), crisis convulsivas, ataxia, movimientos oculares anormales, atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica y coma. Puede existir retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental).

Independientemente de la subunidad que se afecte, la tendencia actual es a diferenciar tres formas clínicas:

1.- *Forma neonatal severa*. Es la más grave y suele deberse al déficit de la subunidad E1, codificada por un gen ligado al cromosoma X, por lo que la enfermedad afecta predominantemente a los varones. Asocia a la acidosis, grave y refractaria al tratamiento, afectación neurológica muy severa, falleciendo los niños por lo general antes de los seis meses de vida.

2.- *Forma infantil*. De comienzo más tardío con clínica de retraso psicomotor y acidosis láctica moderada, pudiendo en unas ocasiones progresar hacia un síndrome de Leigh y en otras hacia una afectación cerebral crónica con lesión de los ganglios basales.

3.- *Forma atáxica*. Suele presentarse como episodios agudos de ataxia tras la ingesta de carbohidratos en sujetos sin retraso mental.

Clínicamente la acidosis láctica se debe sospechar ante la presencia de la llamada respiración de Kussmaul (respiraciones profundas y suspirosas) que si no se corrige puede dar lugar a deterioro de la conciencia progresivo hasta llegar al coma, insuficiencia (fracaso funcional) respiratoria, colapso cardiovascular, insuficiencia renal y muerte.

Se debe sospechar esta enfermedad en todo caso de afectación neurológica precoz de causa desconocida, especialmente si además presentan anomalías del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) o acidosis láctica.

El diagnóstico de sospecha se basa en la clínica, los datos de laboratorio y las pruebas de imagen, especialmente la resonancia magnética nuclear con espectroscopia para demostrar la presencia de acúmulos de lactato en el cerebro.

Los niveles séricos basales de lactato normales o ligeramente aumentados se elevan bruscamente tras las pruebas de sobrecarga con glucosa. Existe normalidad de la relación lactato – piruvato y ausencia de cuerpos cetónicos.

El diagnóstico se confirma determinando la actividad de la enzima, fundamentalmente en cultivo de fibroblastos pero también en el tejido hepático, músculo esquelético o cardíaco y riñón. Es posible realizar el diagnóstico prenatal.

La enfermedad carece de tratamiento efectivo. Se recomienda una dieta cetogénica, especialmente en los casos que presentan ataxia desencadenada por la ingesta de carbohidratos; esta dieta aumenta el porcentaje de energía, alrededor del 75% del aporte calórico, obtenido de las grasas. También puede resultar útil el tratamiento con dicloroacetato y existen ciertos casos que mejoran con tiamina, por lo que se recomienda hacer siempre un intento de tratamiento con esta sustancia o asociando ambas.

Se hereda como un rasgo genético de marcada heterogeneidad. En la mayoría de las ocasiones las mutaciones se localizan en el gen responsable de la subunidad E1, PDHA1, que está ligado al cromosoma X (Xp22.1-p22.3), pero también pueden existir mutaciones en los genes responsables de la subunidad E2 y E3, habiéndose identificado los genes que codifican esas subunidades en el brazo largo del cromosoma 7 (7q 31-32) y en el brazo corto del cromosoma 11 (11p13).

#### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español)

<http://usuarios.tripod.es/hispataxia/>

#### **Asociaciones:**

Asociación Andaluza de Ataxias Hereditarias

Asociación Catalana de Ataxias Hereditarias

Asociación de Ataxias de Fuenlabrada

Asociación Madrileña de Ataxias Hereditarias. (AMAH)

Federación de Ataxias de España (Asturias)

Federación de Ataxias de España (Madrid)

Fundación de Ataxias Hereditarias Adriana de Luz Caballer

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Pompe, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 271.0

Vínculos a catálogo McKusick: 232300 300257

### **Sinónimos:**

Maltasa Ácida, Déficit de  
Glucogenosis Cardíaca  
Glucosidasa Lisosomal, Déficit de  
Glucogenosis, Tipo II  
Glucogenosis Generalizada  
Cardiomegalia Glucogénica Difusa  
Alfa 1,4 Glucosidasa, Déficit de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Pompe es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara, incluida dentro de los errores innatos del metabolismo, que pertenece al grupo de las glucogenosis, enfermedades producidas por depósito o acúmulo de glucógeno (sustancia que se forma en el organismo para almacenar la energía que proviene de los hidratos de carbono).

Las glucogenosis son trastornos hereditarios que afectan a la formación y utilización del glucógeno, dando lugar a concentraciones o estructuras anormales del mismo.

El glucógeno es un polisacárido formado por moléculas de glucosa unidas entre sí de una forma especial que confiere a la molécula una estructura arbórea, que permite acumular millones de moléculas de glucosa.

El glucógeno se sintetiza y almacena en los tejidos hepático y muscular; los niveles pueden variar notablemente en ambos tejidos, como consecuencia de la alimentación y de los estímulos hormonales. En el hígado su misión es mantener la glucemia y alcanza una concentración de 70 mg/g de tejido, superior a la del músculo, 15 mg/g de tejido, donde se utiliza para la obtención de energía durante la contracción muscular.

El glucógeno se sintetiza fundamentalmente en el tejido hepático a partir de la glucosa, una vez dentro de los tejidos la glucosa se transforma en glucógeno mediante una cadena de reacciones enzimáticas. La glucosa, mediante una hexocinasa, se transforma en glucosa-6-fosfato, que a su vez se convierte en glucosa-1-fosfato mediante otra enzima, la fosfoglucomutasa. La glucosa-1-fosfato se transforma en uridindifosfato glucosa y posteriormente, se van añadiendo restos de glucosa, por acción de la glucógeno sintetasa. Finalmente mediante la enzima ramificante se completa la estructura normal del glucógeno.

La degradación del glucógeno se lleva a cabo mediante dos sistemas enzimáticos: la fosforilasa y la enzima desramificante.

La fosforilasa libera glucosa-1-fosfato. La enzima desramificante es una proteína bifuncional: su actuación incluye dos pasos, en el primero, deja un único resto de glucosa unido a la cadena central, en el segundo paso la degrada a glucosa libre. Esta degradación del glucógeno se traduce en la formación de glucosa libre en un 8-10% y de glucosa-1-fosfato en un 90%. La glucosa-1-fosfato es convertida en glucosa-6-fosfato por acción de la fosfoglucomutasa.

Para poder ser liberada al torrente sanguíneo y de este modo mantener la glucemia, la glucosa-6-fosfato debe ser desfosfatada a glucosa mediante la enzima glucosa-6-fosfatasa. En el músculo, la glucosa-1-fosfato y la glucosa-6-fosfato entran en la glucólisis para la obtención de ATP durante la contracción muscular.

La regulación del metabolismo del glucógeno en el hígado se produce a través de la concentración de glucosa extracelular; el hígado actúa como dador o receptor de glucosa, para mantener la glucemia, dependiendo de los niveles de glucosa extracelulares y las enzimas fosforilasa y sintetasa son más importantes en este mecanismo de regulación. Hormonas como el glucagón activan la glucoge-

nólisis a través de una serie de reacciones en cascada que utilizan el AMPc para la activación de la fosforilasa y la inhibición de la sintetasa y la insulina activa la síntesis de glucógeno.

Las glucogenosis pueden clasificarse en diferentes categorías, en función de su mecanismo fisiopatológico o de producción según los defectos enzimáticos identificados y a veces, en función de características clínicas diferenciadas:

- 1.- de fisiopatología hepática hipoglucémica: incluye las glucogenosis tipos Ia, Ib, III, VI;
- 2.- de fisiopatología muscular: incluye las glucogenosis tipos V, VII y los defectos de la glucólisis que no causan acumulación de glucógeno;
- 3.- de fisiopatología peculiar, como las glucogenosis tipos II y IV.

En cuanto a la nomenclatura se suelen nombrar indistintamente siguiendo la numeración romana, con el nombre del defecto enzimático o utilizando el nombre propio, por razones históricas.

En conjunto, la prevalencia de las glucogenosis es de 1 por cada 20.000-25.000 nacidos vivos, siendo más frecuentes los tipos I, II, III y IV.

La enfermedad de Pompe está causada por un déficit congénito (presente en el nacimiento) de la enzima lisosomal alfa glucosidasa ácida lisosómica, también conocida como maltasa ácida.

Es el primer error metabólico congénito lisosomal del que se tiene referencia y fue el holandés Johannes C. Pompe quien describió, en 1932, el primer caso de Mal o Morbo de Pompe en una niña de 7 meses de edad que falleció bruscamente por una miocardiopatía hipertrófica. Si bien se debe a Pompe la observación de las vacuolas de glucógeno en todos los tejidos examinados, tuvieron que pasar unos 20 años más para conocer las bases metabólicas de la enfermedad. A principio de los años 60, De Duve identificó las vacuolas descritas por Pompe como unas organelas celulares independientes, los lisosomas y en 1963 Hers demostró la ausencia de alfa glucosidasa ácida en hígado, corazón y músculo estriado y los grupos de Lejeune y Louvain demostraron casi simultáneamente que la producción de la enzima y el acúmulo de glucógeno patológico tenía lugar dentro de los lisosomas.

Se estima una frecuencia de 1/40.000 a 1/150.000 nacidos vivos, sin que se conozca preferencia étnica ni de sexo.

La acumulación progresiva de glucógeno se produce prácticamente en todas las células del organismo, aunque las alteraciones funcionales son más evidentes en el corazón, músculo esquelético y sistema nervioso.

Existen dos formas clínicas, en función de la edad de comienzo y el pronóstico:

- 1.- forma mortal infantil o forma clásica o glucogenosis tipo IIa, que afecta a los lactantes, es muy grave ya que resulta mortal alrededor de los dos años de edad y se debe a una alteración estructural de la enzima.
- 2.- forma juvenil tardía o del adulto es mucho menos frecuente y más leve y se debe a un déficit enzimático que es detectable desde el nacimiento.

Existe una variante rara, llamada glucogenosis tipo IIb, de etiología (estudio de las causas de las enfermedades) desconocida con acúmulo intralisosomal de glucógeno, en la cual la actividad enzimática de la alfa glucosidasa ácida es normal; se manifiesta por una gran cardiomegalia, afectación musculoesquelética leve y suele asociar retraso mental.

En la forma clásica, los niños aparentemente normales al nacer, suelen tener cardiomegalia (aumento del tamaño del corazón) mínima con anomalías electrocardiográficas y aumento de glucógeno en diferentes tejidos, sobre todo el hígado y la piel.

Generalmente las primeras manifestaciones clínicas aparecen entre el primero y el quinto mes de vida. La afectación muscular se manifiesta como: hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) progresiva con afectación de los músculos respiratorios, que produce disnea (dificultad en la respiración), cianosis (coloración anormal azulada-violeta de piel y mucosas) y neumonías de repetición. Suele acompañarse de macroglosia (lengua anormalmente grande) y afectación visceral con gran cardiomegalia (aumento del tamaño del corazón) y hepatomegalia (hígado anormalmente grande) ligera

o moderada.

El desarrollo mental es normal, sin embargo la hipotonía y las alteraciones del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), contribuyen a dar la falsa impresión de deficiencia mental.

En la forma infantil tardía o del adulto, las manifestaciones clínicas son de carácter mas leve y los primeros síntomas aparecen más tarde, después de la primera infancia o en cualquier etapa de la vida adulta. Suele debutar con debilidad muscular proximal (más cerca de un centro tronco o línea media), acompañada de afectación del tronco, afecta más a la cintura pelviana, musculatura paraespinal y diafragma. En la tercera parte de los casos debuta con fracaso respiratorio, sin hepatomegalia ni cardiomegalia.

El diagnóstico de sospecha se establece mediante los hallazgos clínicos y la presencia de alteraciones de las pruebas funcionales respiratorias y electrocardiográficas: con PR corto, QRS de alto voltaje, signos de Wolf Parkinson White e hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) ventricular izquierda. La ecocardiografía y la angiocardiografía (radiografía de los vasos tras la inyección de un liquido opaco a los rayos X) demuestran un importante engrosamiento del tabique interventricular y del ventrículo izquierdo, con obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo e hipertensión pulmonar (aumento de la presión en los vasos pulmonares).

El hemograma (resultado del estudio cualitativo y cuantitativo de los elementos formes de la sangre) es normal, pero los leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) están cargados de glucógeno, lo que se manifiesta con la tinción de Schiff.

Las determinaciones de glucosa, lactato y piruvato séricos, así como la respuesta de la glucemia (niveles de glucosa en sangre) al glucagón y la eliminación urinaria de catecolaminas son normales y los niveles de CPK están elevados.

Los hallazgos anatomopatológicos suelen reforzar el diagnóstico: en la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) muscular se observa una miopatía (degeneración de los músculos) vacuolar franca que dificulta enormemente la identificación del tejido y con cierta frecuencia la presencia de una substancia basófila, que parece ser un mucopolisacárido ácido. En el hígado, la lesión se manifiesta en los hepatocitos (células del hígado) y en las células de Kupffer (células grandes en forma de estrella que se encuentran en el hígado y pertenecen al revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos) y habitualmente las vacuolas de glucógeno, son regulares y redondas, con un aspecto más parecido a una gota de grasa, que en cualquier otro tipo de glucogenosis. Las neuronas pueden encontrarse muy hinchadas y en las preparaciones habituales no es posible distinguirlas de las que se observan en el caso de enfermedad de Niemann Pick o de Tay Sachs; en la enfermedad de Pompe no hay acumulación de glucógeno en los núcleos.

Para el diagnóstico de confirmación se requiere biopsia muscular o cutánea, ya que la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas en el músculo y en cultivo de fibroblastos y en hígado permiten además de la observación al microscopio electrónico de lisosomas anormales cargados de glucógeno, la comprobación de la ausencia o disminución de la actividad enzimática de la alfa glucosidasa ácida y contrariamente un aumento de la actividad de fosfatasa ácida en el hígado.

Es posible realizar diagnóstico prenatal mediante amniocentesis (procedimiento obstétrico mediante el cual se extrae una pequeña cantidad de liquido amniótico para su posterior análisis) o biopsia de las vellosidades coriónicas, en las que se determina la actividad enzimática.

El diagnóstico diferencial en el adulto debe hacerse con la distrofia de cinturas o la polimiositis.

El pronóstico de la forma clásica es malo y la gran mayoría de los niños fallecen antes de los dos años, por neumonías de repetición e insuficiencia cardiaca y respiratoria.

Las formas infantil tardía o del adulto tienen una evolución lenta con afectación de músculo e hígado pero sin cardiomegalia, por lo que son de mejor pronóstico y de severidad muy variable en función de la cuantía del déficit enzimático. Los niños presentan retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), dificultades para caminar y para la deglución, posteriormente al igual que los adultos debilidad muscular proximal y progresiva con afectación de los músculos respiratorios, que conduce irreversiblemente a una insuficien-

cia respiratoria severa de evolución fatal en el curso de unos 20 años.

No existe tratamiento curativo de la enfermedad. Como en cualquier enfermedad lisosomal el tratamiento sustitutivo con enzima recombinante es prometedor y los ensayos clínicos que se están llevando a cabo en la forma clásica permiten vislumbrar una eficacia en la eliminación del glucógeno acumulado en corazón, músculo esquelético y sistema nervioso. En las formas más leves suele ser útil una dieta rica en proteínas y medidas de mantenimiento ventilatorio nocturno.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. El gen de la alfa glucosidasa ácida se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17 (17q25.2-q25.3). La glucogenosis tipo IIb, tiene un patrón de herencia diferente y múltiple, habiéndose descrito casos de herencia ligada al cromosoma X.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Acido alfa-glucosidasa recombinante humana

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.morbus-pompe.de/multipompe/spanisch/spanisch3pompekevin.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.ucip.net/aeeeg/descripc.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis. (AEEG)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Porfiria Aguda Intermitente**

Código CIE-9-MC: 277.1

Vínculos a catálogo McKusick: 176000

**Sinónimos:**

Porfiria Aguda Intermitente

Porfiria, Tipo Sueca

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La porfiria aguda intermitente es una enfermedad metabólica hereditaria rara, que pertenece al grupo de las llamadas porfirias. Este grupo lo forman 7 enfermedades, en las que se altera el metabolismo de las porfirinas.

La palabra porfiria proviene del griego porphyra, que significa morado o púrpura.

Las porfirias se consideran como un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas o hereditarias con carácter autosómico dominante o recesivo, caracterizadas todas ellas por una anomalía en la biosíntesis del hem. Cada tipo de porfiria tiene un patrón característico de sobreproducción y acumulación de precursores hem, dependiendo de la disfunción enzimática (enzima es una sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo). El déficit específico de una enzima en cada tipo de porfiria resulta de un bloqueo parcial en la biosíntesis del hem.

Las porfirias, se reconocen como enfermedad desde finales del siglo XIX. Posteriormente Günther, en 1911, describió un tipo de porfiria congénita con lesiones cutáneas y afectación hepática, en la que varias familias presentaban una clara predisposición a padecer el defecto bioquímico responsable de la enfermedad. Cuarenta años más tarde, en 1952, Dean y Barnes en Ciudad del Cabo, descubrieron una forma de porfiria llamada sudafricana o variegata, en la que demostraron la implicación de factores genéticos.

Las porfirias son sustancias que se derivan de la biosíntesis del hem. El hem es el grupo prostético (parte no proteica de una enzima), de la hemoglobina (pigmento rojo de la sangre que transporta el



oxígeno) y de otras enzimas, mioglobina y fermentos respiratorios, el 80% del hem se destina a la formación de hemoglobina. La médula ósea y el hígado son los órganos en que la síntesis del hem es especialmente activa, aunque se realiza en casi todas las células del organismo.

La casi totalidad de las porfirinas se encuentran en la hemoglobina, la mioglobina y los fermentos respiratorios.

La síntesis de porfirinas, se realiza a través de una compleja serie de pasos metabólicos perfectamente conocidos. Entre las enzimas necesarias destaca la ALA-sintetasa o ALA-S, que pone en marcha el ciclo y limita el ritmo de la reacción.

Las manifestaciones de la enfermedad se producen por el aumento de la actividad de la ALA sintetasa, que conduce a la acumulación de porfirinas en los tejidos, o la disminución de la producción del grupo hem. La acumulación de porfirinas en la capa epidérmica de la piel provoca la característica fotosensibilidad cutánea.

Las porfirias se pueden clasificar de acuerdo a tres características:

- 1.- El sitio principal de producción anormal de porfirinas, en hepáticas o eritropoyéticas (eritropoyesis es el mecanismo por el que se forma la sangre).
- 2.- La presentación: aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave) o crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo).
- 3.- El patrón de déficit enzimático en la producción del hem.

La porfiria intermitente aguda, se debe al defecto primario de la desaminasa de porfobilinógeno.

Afecta con mayor frecuencia a las mujeres entre la segunda y la quinta década de la vida. Se estima que entre los europeos tiene una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de 1/20.000 y se han diagnosticado en España alrededor de un centenar de casos.

El cuadro clínico cursa en crisis que duran de días a varios meses y se alternan con periodos asintomáticos.

La hipoactividad enzimática no es condición suficiente para la aparición de las crisis, debiendo estar presentes factores desencadenantes, especialmente los fármacos de uso común en anestesia como: sedantes (diacepam), barbitúricos (tiopental), analgésicos (dipirona), anestésicos inhalatorios (enflorano), anestésicos locales (lidocaína) y otros fármacos como esteroides, anticonceptivos, alcohol, etc. Otras causas desencadenantes pueden ser infecciones y cambios hormonales producidos en embarazo, puerperio y por el uso de anticonceptivos orales.

La frecuencia e intensidad de las crisis porfíricas es muy variable. La crisis suele iniciarse con un cuadro de dolor abdominal, intenso, irradiado a espalda, fiebre, vómitos intensos y estreñimiento persistente; en las tres cuartas partes de los pacientes aparecen manifestaciones neurológicas, sobre todo tras la aparición de los síntomas abdominales, fundamentalmente en forma de dolor de tipo neurítico (neuritis es la inflamación o degeneración de un nervio) en extremidades, parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad), atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) del nervio óptico, en algunos pacientes se asocia a delirio y coma, son frecuentes las manifestaciones psiquiátricas tales como psicosis, confusión y alucinaciones, durante la crisis pueden aparecer convulsiones.

El diagnóstico se realiza por el aumento, durante los ataques, de la concentración de ácido aminolevulínico (ALA), de porfobilinógeno y de uroporfirina en la orina del paciente. La uroporfirina produce una orina oscura, pero lo más característico es que la orina se oscurezca más tras la exposición al sol durante unas horas.

El tratamiento sintomático de estos pacientes es difícil por la larga lista de fármacos contraindicados; ante la sospecha diagnóstica deben corregirse las alteraciones electrolíticas, tratar las infecciones y monitorizar la función ventilatoria; el dolor abdominal puede tratarse con analgésicos (aspirina y paracetamol) u opiáceos; para controlar las náuseas, vómitos y manifestaciones psiquiátricas pueden utilizarse clorpromazina, promazina o proclorpromazina. Las convulsiones plantean problemas ya que la mayoría de los fármacos anticonvulsivantes están contraindicados, resultando las benzodiacepinas, probablemente los fármacos más seguros.

El tratamiento de la crisis porfíricas se realiza con hematina, para reponer los depósitos hepáticos de hem libre y cortar la retroalimentación positiva que ocasiona su déficit.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, habiéndose identificado la alteración genética que se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 (11q23.3).

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Deaminasa recombinante humana del porfobilinógeno

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001208.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.anestesia.hc.edu.uy/Monografias/porfiria.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española de Porfirias

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Porfiria ALA-D**

Código CIE-9-MC: 277.1

Vínculos a catálogo McKusick: 125270

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La porfiria ALA-D es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara, que pertenece al grupo de las llamadas porfirias. Este grupo lo forman 7 enfermedades, en las que se altera el metabolismo de las porfirinas.

La palabra porfiria proviene del griego porphyra, que significa morado o púrpura.

Las porfirias se consideran como un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas o hereditarias con carácter autosómico dominante o recesivo, caracterizadas todas ellas por una anomalía en la biosíntesis del hem. Cada tipo de porfiria tiene un patrón característico de sobreproducción y acumulación de precursores hem, dependiendo de la disfunción enzimática (enzima es una sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo). El déficit específico de una enzima en cada tipo de porfiria resulta de un bloqueo parcial en la biosíntesis del hem.

Las porfirias, se reconocen como enfermedad desde finales del siglo XIX. Posteriormente Günther, en 1911, describió un tipo de porfiria congénita con lesiones cutáneas y afectación hepática, en la que varias familias presentaban una clara predisposición a padecer el defecto bioquímico responsable de la enfermedad. Cuarenta años más tarde, en 1952, Dean y Barnes en Ciudad del Cabo, descubrieron una forma de porfiria llamada sudafricana o variegata, en la que demostraron la implicación de factores genéticos.

Las porfirias son sustancias que se derivan de la biosíntesis del hem. El hem es el grupo prostético (parte no proteica de una enzima), de la hemoglobina (pigmento rojo de la sangre que transporta el oxígeno) y de otras enzimas, mioglobina y fermentos respiratorios, el 80% del hem se destina a la formación de hemoglobina. La médula ósea y el hígado son los órganos en que la síntesis del hem es especialmente activa, aunque se realiza en casi todas las células del organismo.

La casi totalidad de las porfirinas se encuentran en la hemoglobina, la mioglobina y los fermentos respiratorios.

La síntesis de porfirinas, se realiza a través de una compleja serie de pasos metabólicos perfectamente conocidos. Entre las enzimas necesarias destaca la ALA-sintetasa o ALA-S, que pone en marcha el ciclo y limita el ritmo de la reacción.

Las manifestaciones de la enfermedad se producen por el aumento de la actividad de la ALA sintetasa, que conduce a la acumulación de porfirinas en los tejidos, o la disminución de la producción del

grupo hem. La acumulación de porfirinas en la capa epidérmica de la piel provoca la característica fotosensibilidad cutánea.

Las porfirias se pueden clasificar de acuerdo a tres características:

- 1.- El sitio principal de producción anormal de porfirinas, en hepáticas o eritropoyéticas (eritropoyesis es el mecanismo por el que se forma la sangre).
- 2.- La presentación: aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave) o crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo).
- 3.- El patrón de déficit enzimático en la producción del hem.

La porfiria ALA-D o porfiria con déficit de la actividad deshidratasa del ácido delta amino levulínico, es una enfermedad aguda extremadamente rara de la cual hay descritos 6 casos hasta la fecha.

Clínicamente se caracteriza por la presencia fundamental de síntomas neurológicos, con polineuropatía (término general para las afecciones nerviosas), que llega a producir parálisis en las extremidades y en la musculatura respiratoria que puede provocar la muerte, sin existir fotosensibilidad. Cursa en brotes que pueden desencadenarse por el stress, el ayuno o la ingesta de alcohol. Pueden cursar con dolor abdominal, vómitos y mialgias (dolores musculares) en extremidades.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose localizado el gen responsable de la enfermedad en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.qb.fcen.uba.ar/hemobrt.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.anestesia.hc.edu.uy/Monografias/porfiria.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Porfirias

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Porfiria Cutánea Tarda**

---

Código CIE-9-MC: 277.1

Vínculos a catálogo McKusick: 176100

### **Sinónimos:**

Porfiria Cutánea Tarda Sintomática

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La porfiria cutánea tarda es una enfermedad metabólica hereditaria rara, que pertenece al grupo de las llamadas porfirias. Este grupo lo forman 7 enfermedades, en las que se altera el metabolismo de las porfirinas.

La palabra porfiria proviene del griego porphyra, que significa morado o púrpura.

Las porfirias se consideran como un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas o hereditarias con carácter autosómico dominante o recesivo, caracterizadas todas ellas por una anomalía en la biosíntesis del hem. Cada tipo de porfiria tiene un patrón característico de sobreproducción y acumulación de precursores hem, dependiendo de la disfunción enzimática (enzima es una sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo). El déficit específico de una enzima en cada tipo de porfiria resulta de un bloqueo parcial en la biosíntesis del hem.

Las porfirias, se reconocen como enfermedad desde finales del siglo XIX. Posteriormente Günther, en 1911, describió un tipo de porfiria congénita con lesiones cutáneas y afectación hepática, en la que varias familias presentaban una clara predisposición a padecer el defecto bioquímico responsable de

la enfermedad. Cuarenta años más tarde, en 1952, Dean y Barnes en Ciudad del Cabo, descubrieron una forma de porfiria llamada sudafricana o variegata, en la que demostraron la implicación de factores genéticos.

Las porfirias son sustancias que se derivan de la biosíntesis del hem. El hem es el grupo prostético (parte no protéica de una enzima), de la hemoglobina (pigmento rojo de la sangre que transporta el oxígeno) y de otras enzimas, mioglobina y fermentos respiratorios, el 80% del hem se destina a la formación de hemoglobina. La médula ósea y el hígado son los órganos en que la síntesis del hem es especialmente activa, aunque se realiza en casi todas las células del organismo.

La casi totalidad de las porfirinas se encuentran en la hemoglobina, la mioglobina y los fermentos respiratorios.

La síntesis de porfirinas, se realiza a través de una compleja serie de pasos metabólicos perfectamente conocidos. Entre las enzimas necesarias destaca la ALA-sintetasa o ALA-S, que pone en marcha el ciclo y limita el ritmo de la reacción.

Las manifestaciones de la enfermedad se producen por el aumento de la actividad de la ALA sintetasa, que conduce a la acumulación de porfirinas en los tejidos, o la disminución de la producción del grupo hem. La acumulación de porfirinas en la capa epidérmica de la piel provoca la característica fotosensibilidad cutánea.

Las porfirias se pueden clasificar de acuerdo a tres características:

- 1.- El sitio principal de producción anormal de porfirinas, en hepáticas o eritropoyéticas (eritropoyesis es el mecanismo por el que se forma la sangre).
- 2.- La presentación: aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave) o crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo).
- 3.- El patrón de déficit enzimático en la producción del hem.

La porfiria cutánea tarda es la más común de las porfirias. Resulta de una deficiencia de la desaminasa del uroporfirinógeno de la enzima (URO-D).

Clínicamente se relaciona con la hepatopatía (término general para enfermedad del hígado) alcohólica, la única manifestación clínica importante es la fotosensibilidad, que da lugar a lesiones cutáneas que consisten en aumento de la pigmentación facial, eritema (enrojecimiento difuso o en manchas de la piel), lesiones ulcerosas (úlceras es una lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) y gran fragilidad de la piel a los traumatismos, se observa siderosis (deposición de cantidad anormal de hierro) hepática que no da síntomas.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, habiéndose localizado la mutación responsable de la enfermedad en el brazo corto del cromosoma 1 (1p34).

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.seap.es/reuniones/almagro2000/scruz/clavesg5.htm>

Información médica (idioma español):

<http://pat.uninet.edu/zope/pat/casos/C028/>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española de Porfirias

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Porfiria Eritropoyética Congénita

Código CIE-9-MC: 277.1

Vínculos a catálogo McKusick: 263700

### **Sinónimos:**

Porfiria Congenita Fotosensible  
Gunther, Enfermedad de  
Porfiria de Gunther  
Prestaciones y aspectos sociales

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La porfiria eritropoyética congénita es una enfermedad metabólica hereditaria rara, que pertenece al grupo de las llamadas porfirias. Este grupo lo forman 7 enfermedades, en las que se altera el metabolismo de las porfirinas.

La palabra porfiria proviene del griego porphyra, que significa morado o púrpura.

Las porfirias se consideran como un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas o hereditarias con carácter autosómico dominante o recesivo, caracterizadas todas ellas por una anomalía en la biosíntesis del hem. Cada tipo de porfiria tiene un patrón característico de sobreproducción y acumulación de precursores hem, dependiendo de la disfunción enzimática (enzima es una sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo). El déficit específico de una enzima en cada tipo de porfiria resulta de un bloqueo parcial en la biosíntesis del hem.

Las porfirias, se reconocen como enfermedad desde finales del siglo XIX. Posteriormente Günther, en 1911, describió un tipo de porfiria congénita con lesiones cutáneas y afectación hepática, en la que varias familias presentaban una clara predisposición a padecer el defecto bioquímico responsable de la enfermedad. Cuarenta años más tarde, en 1952, Dean y Barnes en Ciudad del Cabo, descubrieron una forma de porfiria llamada sudafricana o variegata, en la que demostraron la implicación de factores genéticos.

Las porfirias son sustancias que se derivan de la biosíntesis del hem. El hem es el grupo prostético (parte no proteica de una enzima), de la hemoglobina (pigmento rojo de la sangre que transporta el oxígeno) y de otras enzimas, mioglobina y fermentos respiratorios, el 80% del hem se destina a la formación de hemoglobina. La médula ósea y el hígado son los órganos en que la síntesis del hem es especialmente activa, aunque se realiza en casi todas las células del organismo.

La casi totalidad de las porfirinas se encuentran en la hemoglobina, la mioglobina y los fermentos respiratorios.

La síntesis de porfirinas, se realiza a través de una compleja serie de pasos metabólicos perfectamente conocidos. Entre las enzimas necesarias destaca la ALA-sintetasa o ALA-S, que pone en marcha el ciclo y limita el ritmo de la reacción.

Las manifestaciones de la enfermedad se producen por el aumento de la actividad de la ALA sintetasa, que conduce a la acumulación de porfirinas en los tejidos, o la disminución de la producción del grupo hem. La acumulación de porfirinas en la capa epidérmica de la piel provoca la característica fotosensibilidad cutánea.

Las porfirias se pueden clasificar de acuerdo a tres características:

- 1.- El sitio principal de producción anormal de porfirinas, en hepáticas o eritropoyéticas (eritropoyesis es el mecanismo por el que se forma la sangre).
- 2.- La presentación: aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave) o crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo).
- 3.- El patrón de déficit enzimático en la producción del hem.

La enzima deficiente es la cosintetasa del uroporfirinógeno III.

Clínicamente se caracteriza por fotosensibilización crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo), que da lugar a lesiones graves de la piel y mutilaciones, que afectan generalmente a dedos, nariz y orejas.

Se acompaña de hemólisis (destrucción prematura de los glóbulos rojos) intermitente, esplenomegalia (bazo anormalmente grande), orina roja, hipertrichosis (crecimiento excesivo del pelo) y coloración roja de dientes y huesos.

Se hereda con un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose localizado el gen responsable de la enfermedad en el brazo largo del cromosoma 10 (10q25.2-q26.3).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.anestesia.hc.edu.uy/Monografias/porfiria.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003372.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española de Porfirias

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Porfiria Hereditaria Coproporfírica**

Código CIE-9-MC: 277.1

Vínculos a catálogo McKusick: 121300

**Sinónimos:**

Porfiria Hereditaria Coproporfírica

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La coproporfiria hereditaria es una enfermedad metabólica hereditaria rara, que pertenece al grupo de las llamadas porfirias. Este grupo lo forman 7 enfermedades, en las que se altera el metabolismo de las porfirinas.

La palabra porfiria proviene del griego porphyra, que significa morado o púrpura.

Las porfirias se consideran como un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas o hereditarias con carácter autosómico dominante o recesivo, caracterizadas todas ellas por una anomalía en la biosíntesis del hem. Cada tipo de porfiria tiene un patrón característico de sobreproducción y acumulación de precursores hem, dependiendo de la disfunción enzimática (enzima es una sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo). El déficit específico de una enzima en cada tipo de porfiria resulta de un bloqueo parcial en la biosíntesis del hem.

Las porfirias, se reconocen como enfermedad desde finales del siglo XIX. Posteriormente Günther, en 1911, describió un tipo de porfiria congénita con lesiones cutáneas y afectación hepática, en la que varias familias presentaban una clara predisposición a padecer el defecto bioquímico responsable de la enfermedad. Cuarenta años más tarde, en 1952, Dean y Barnes en Ciudad del Cabo, descubrieron una forma de porfiria llamada sudafricana o variegata, en la que demostraron la implicación de factores genéticos.

Las porfirias son sustancias que se derivan de la biosíntesis del hem. El hem es el grupo prostético (parte no protéica de una enzima), de la hemoglobina (pigmento rojo de la sangre que transporta el oxígeno) y de otras enzimas, mioglobina y fermentos respiratorios, el 80% del hem se destina a la formación de hemoglobina. La médula ósea y el hígado son los órganos en que la síntesis del hem es especialmente activa, aunque se realiza en casi todas las células del organismo.

La casi totalidad de las porfirinas se encuentran en la hemoglobina, la mioglobina y los fermentos respiratorios.

La síntesis de porfirinas, se realiza a través de una compleja serie de pasos metabólicos perfecta-

mente conocidos. Entre las enzimas necesarias destaca la ALA-sintetasa o ALA-S, que pone en marcha el ciclo y limita el ritmo de la reacción.

Las manifestaciones de la enfermedad se producen por el aumento de la actividad de la ALA sintetasa, que conduce a la acumulación de porfirinas en los tejidos, o la disminución de la producción del grupo hem. La acumulación de porfirinas en la capa epidérmica de la piel provoca la característica fotosensibilidad cutánea.

Las porfirias se pueden clasificar de acuerdo a tres características:

- 1.- El sitio principal de producción anormal de porfirinas, en hepáticas o eritropoyéticas (eritropoyesis es el mecanismo por el que se forma la sangre).
- 2.- La presentación: aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave) o crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo).
- 3.- El patrón de déficit enzimático en la producción del hem.

La coproporfiria hereditaria es una forma de porfiria hepática que es muy similar a porfiria intermitente aguda, aunque es generalmente una enfermedad menos severa. Es causado por una deficiencia de la enzima oxidas de coproporfinógeno.

Clínicamente se caracteriza por fotosensibilidad y ataques agudos (que tienen un curso breve y relativamente grave) de dolor de tipo neurítico (neuritis es la inflamación o degeneración de un nervio) en extremidades, parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad), atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) del nervio óptico, en algunos pacientes se asocia a delirio, coma y convulsiones.

Se hereda con un rasgo genético autosómico dominante, habiéndose localizado el gen responsable de la enfermedad en el brazo largo del cromosoma 3 (3q12).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.anestesia.hc.edu.uy/Monografias/porfiria.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003372.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Porfirias

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Porfiria Variegata**

---

Código CIE-9-MC: 277.1

Vínculos a catálogo McKusick: 176200

### **Sinónimos:**

Porfiria Hepática, Variegata

Porfiria Genética Sudafricana

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La porfiria variegata es una enfermedad metabólica hereditaria rara, que pertenece al grupo de las llamadas porfirias. Este grupo lo forman 7 enfermedades, en las que se altera el metabolismo de las porfirinas.

La palabra porfiria proviene del griego porphyra, que significa morado o púrpura.

Las porfirias se consideran como un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas o hereditarias con carácter autosómico dominante o recesivo, caracterizadas todas ellas por una anomalía en la biosíntesis del hem. Cada tipo de porfiria tiene un patrón característico de sobreproducción y acumu-

lación de precursores hem, dependiendo de la disfunción enzimática (enzima es una sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo). El déficit específico de una enzima en cada tipo de porfiria resulta de un bloqueo parcial en la biosíntesis del hem.

Las porfirias, se reconocen como enfermedad desde finales del siglo XIX. Posteriormente Günther, en 1911, describió un tipo de porfiria congénita con lesiones cutáneas y afectación hepática, en la que varias familias presentaban una clara predisposición a padecer el defecto bioquímico responsable de la enfermedad. Cuarenta años más tarde, en 1952, Dean y Barnes en Ciudad del Cabo, descubrieron una forma de porfiria llamada sudafricana o variegata, en la que demostraron la implicación de factores genéticos.

Las porfirias son sustancias que se derivan de la biosíntesis del hem. El hem es el grupo prostético (parte no protéica de una enzima), de la hemoglobina (pigmento rojo de la sangre que transporta el oxígeno) y de otras enzimas, mioglobina y fermentos respiratorios, el 80% del hem se destina a la formación de hemoglobina. La médula ósea y el hígado son los órganos en que la síntesis del hem es especialmente activa, aunque se realiza en casi todas las células del organismo.

La casi totalidad de las porfirinas se encuentran en la hemoglobina, la mioglobina y los fermentos respiratorios.

La síntesis de porfirinas, se realiza a través de una compleja serie de pasos metabólicos perfectamente conocidos. Entre las enzimas necesarias destaca la ALA-sintetasa o ALA-S, que pone en marcha el ciclo y limita el ritmo de la reacción.

Las manifestaciones de la enfermedad se producen por el aumento de la actividad de la ALA sintetasa, que conduce a la acumulación de porfirinas en los tejidos, o la disminución de la producción del grupo hem. La acumulación de porfirinas en la capa epidérmica de la piel provoca la característica fotosensibilidad cutánea.

Las porfirias se pueden clasificar de acuerdo a tres características:

- 1.- El sitio principal de producción anormal de porfirinas, en hepáticas o eritropoyéticas (eritropoyesis es el mecanismo por el que se forma la sangre).
- 2.- La presentación: aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave) o crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo).
- 3.- El patrón de déficit enzimático en la producción del hem.

La porfiria variegata, es una forma de porfiria hepática, es la más común de la población blanca sudafricana, muchos de estos pacientes se han identificado como descendientes de una mujer holandesa que emigró a Ciudad del Cabo en 1688. Se debe al déficit parcial de la oxidasa de protoporfirínogeno.

Clínicamente se caracteriza por lesiones cutáneas que consisten en aumento de la pigmentación facial, eritema (enrojecimiento difuso o en manchas de la piel), lesiones ulcerosas (úlceras es una lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) y gran fragilidad de la piel a los traumatismos y por ataques agudos (que tienen un curso breve y relativamente grave) de dolor de tipo neurítico (neuritis es la inflamación o degeneración de un nervio) en extremidades, parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad), atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) del nervio óptico, en algunos pacientes se asocia a delirio, coma y convulsiones.

Se hereda con un rasgo genético autosómico dominante, habiéndose localizado los genes responsables de la enfermedad en el brazo largo del cromosoma 1 (1q22) y en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3).

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.anestesia.hc.edu.uy/Monografias/porfiria.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003372.htm>



**Asociaciones:**

Asociación Española de Porfirias

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Protoporfiria Eritropoyética**

---

Código CIE-9-MC: 277.1

Vínculos a catálogo McKusick: 177000

**Sinónimos:**

Protoporfiria

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La protoporfiria eritropoyética es una enfermedad metabólica hereditaria rara, que pertenece al grupo de las llamadas porfirias. Este grupo lo forman 7 enfermedades, en las que se altera el metabolismo de las porfirinas.

La palabra porfiria proviene del griego porphyra, que significa morado o púrpura.

Las porfirias se consideran como un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas o hereditarias con carácter autosómico dominante o recesivo, caracterizadas todas ellas por una anomalía en la biosíntesis del hem. Cada tipo de porfiria tiene un patrón característico de sobreproducción y acumulación de precursores hem, dependiendo de la disfunción enzimática (enzima es una sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo). El déficit específico de una enzima en cada tipo de porfiria resulta de un bloqueo parcial en la biosíntesis del hem.

Las porfirias, se reconocen como enfermedad desde finales del siglo XIX. Posteriormente Günther, en 1911, describió un tipo de porfiria congénita con lesiones cutáneas y afectación hepática, en la que varias familias presentaban una clara predisposición a padecer el defecto bioquímico responsable de la enfermedad. Cuarenta años más tarde, en 1952, Dean y Barnes en Ciudad del Cabo, descubrieron una forma de porfiria llamada sudafricana o variegata, en la que demostraron la implicación de factores genéticos.

Las porfirias son sustancias que se derivan de la biosíntesis del hem. El hem es el grupo prostético (parte no proteica de una enzima), de la hemoglobina (pigmento rojo de la sangre que transporta el oxígeno) y de otras enzimas, mioglobina y fermentos respiratorios, el 80% del hem se destina a la formación de hemoglobina. La médula ósea y el hígado son los órganos en que la síntesis del hem es especialmente activa, aunque se realiza en casi todas las células del organismo.

La casi totalidad de las porfirinas se encuentran en la hemoglobina, la mioglobina y los fermentos respiratorios.

La síntesis de porfirinas, se realiza a través de una compleja serie de pasos metabólicos perfectamente conocidos. Entre las enzimas necesarias destaca la ALA-sintetasa o ALA-S, que pone en marcha el ciclo y limita el ritmo de la reacción.

Las manifestaciones de la enfermedad se producen por el aumento de la actividad de la ALA sintetasa, que conduce a la acumulación de porfirinas en los tejidos, o la disminución de la producción del grupo hem. La acumulación de porfirinas en la capa epidérmica de la piel provoca la característica fotosensibilidad cutánea.

Las porfirias se pueden clasificar de acuerdo a tres características:

- 1.- El sitio principal de producción anormal de porfirinas, en hepáticas o eritropoyéticas (eritropoyesis es el mecanismo por el que se forma la sangre).
- 2.- La presentación: aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave) o crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo).
- 3.- El patrón de déficit enzimático en la producción del hem.

La protoporfiria eritropoyética es una enfermedad metabólica hereditaria rara caracterizada por una

deficiencia de la ferroquelatasa, que da lugar a la acumulación de protoporfirina en el plasma, las células rojas de la sangre y el hígado.

Clínicamente se caracteriza por fotosensibilidad moderada, que da lugar a picor, eritema (enrojecimiento difuso o en manchas de la piel) y edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) cutáneo. En ocasiones puede acompañarse de cálculos biliares y hepatopatía (término general para enfermedad del hígado).

Se hereda con un rasgo genético autosómico dominante, habiéndose localizado el gen responsable de la enfermedad en el brazo largo del cromosoma 18 (18q21.3).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/fofia/Vol13\\_N1/Protoporfiria\\_eritropey%C3%A9tica.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/fofia/Vol13_N1/Protoporfiria_eritropey%C3%A9tica.htm)

Información médica (idioma español):

[http://www.aeeh.org/trat\\_enf\\_hepaticas/C-20.pdf](http://www.aeeh.org/trat_enf_hepaticas/C-20.pdf)

**Asociaciones:**

Asociación Española de Porfirias

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Pseudocolinesterasa, Déficit de**

Código CIE-9-MC: 277.2

Vínculos a catálogo McKusick: 177400

**Sinónimos:**

Sensibilización a Succinilcolina

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de pseudocolinesterasa es una enfermedad metabólica hereditaria rara.

El impulso nervioso se trasmite de una neurona a otra, mediante la liberación de neurotransmisores (sustancia liberada por las terminaciones nerviosas bajo el influjo de una excitación) a través de las membranas de las neuronas.

Las colinesterasas, enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) que producen la hidrólisis de la acetilcolina, un neurotransmisor, pueden ser de dos tipos:

1.- acetilcolinesterasa o colinesterasa verdadera llamada también colinesterasa eritrocitaria, o colinesterasa específica o de tipo e.

Se encuentra unida a las membranas de las neuronas, en las sinapsis (lugar de conexión de dos neuronas) ganglionares de la estructura neuromuscular del organismo y en los hematíes o eritrocitos (los glóbulos rojos de la sangre). La acetilcolinesterasa es un enzima que inactiva un neurotransmisor llamado acetilcolina, produciendo la disminución de la transmisión del impulso nervioso. Se estima que es capaz de hidrolizar una molécula de acetilcolina en ácido acético y colina en aproximadamente un milisegundo.

2.- pseudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica, también denominada butirilcolinesterasa, colinesterasa plasmática o de tipo s.

Presente en casi todos los tejidos, principalmente en el hígado, en el plasma y en menor cantidad en el sistema nervioso. La pseudocolinesterasa es un enzima que hidroliza rápidamente la succinilcolina a colina y succinilmonocolina.

La succinilcolina se une a los receptores nicotínicos postsinápticos, semejando a las moléculas de acetilcolina y bloqueando la transmisión del impulso nervioso.

Una dosis de 1-2 mg por Kilo de peso inicia el bloqueo neuromuscular a los 30 segundos aproximadamente, tardando unos 10 - 12 minutos en desaparecer su efecto. Por su rápido inicio y corta dura-

ción se utiliza principalmente para facilitar la intubación traqueal de forma rápida. En niños se debe usar con precaución por la posibilidad de hiperkalemia (aumento de los niveles de potasio en sangre) en distrofias musculares ocultas y de desencadenar hipertermia maligna.

Se estima una frecuencia de 1 en 1.500 a 1 en 3.000 pacientes; en la raza blanca es más frecuente en los hombres que en las mujeres.

Los pacientes con déficit de pseudocolinesterasa están generalmente asintomáticos, sin embargo dado que la pseudocolinesterasa participa en la degradación de la succinilcolina, si estas personas se someten a cirugía bajo anestesia general la duración del bloqueo puede durar hasta treinta veces más, es decir unas 6 horas y bajo los efectos de la anestesia las manifestaciones clínicas son apnea (ausencia o suspensión temporal de la respiración), bradicardia (latido cardíaco inusualmente lento), especialmente en niños; fasciculaciones (espasmos que afectan a grandes grupos de fibras musculares); dolores musculares posteriores; aumento de la presión intraocular, intragástrica e intracraneal e hiperkalemia.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo habiéndose identificado el gen asociado a esta enfermedad en el brazo largo del cromosoma 3 (3q26.1-q26.2).

Existe una alteración genética, contraria a ésta, que produce un aumento de la actividad enzimática y por tanto una resistencia a la anestesia, cuando se utilizan relajantes musculares de este grupo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.saludalia.com/Saludalia/web\\_saludalia/urgencias/doc/documentos/doc/cocaina2.htm](http://www.saludalia.com/Saludalia/web_saludalia/urgencias/doc/documentos/doc/cocaina2.htm)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Reifenstein, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 257.2

Vínculos a catálogo McKusick: 312300

### **Sinónimos:**

Insensibilidad Parcial a los Andrógenos, Síndrome de  
Feminización Testicular  
Pseudohermafroditismo Incompleto Masculino, Tipo I  
Rosewater, Síndrome de  
Pseudohermafroditismo  
Lubs, Síndrome de  
Feminización Testicular Incompleta  
Gilbert Dreyfus, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Reifenstein es una enfermedad endocrinológica hereditaria rara e infantil, que conlleva una forma de pseudohermafroditismo masculino (varón que tenga testes pero a características sexuales femeninas).

El pseudohermafroditismo masculino se caracteriza por la presencia de testículos y presencia mayor o menor de características fenotípicas (fenotipo es el aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) femeninas. El fenotipo varía, desde casos con genitales externos de apariencia femenina, hasta formas leves, caracterizadas por hipospadias (apertura urinaria, se pueden colocar anormalmente en el superficie inferior del pene), criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto) y ambigüedad de los genitales externos.

La insensibilidad a los andrógenos puede ser total o parcial. Los primeros se caracterizan por feno-

tipo femenino, durante la pubertad desarrollan caracteres sexuales secundarios femeninos, pero sin que se produzca la menarquia (aparición de la primera menstruación). En los segundos, los genitales externos son ambiguos o claramente masculinos, con los caracteres sexuales secundarios masculinos incompletamente desarrollados.

El síndrome de Reifenstein se debe a resistencia androgénica parcial que puede detectarse al nacimiento y produce insensibilidad de los órganos diana frente a la dihidrotestosterona (DHT), lo que conduce a la feminización de individuos con un cariotipo (estudio de los cromosomas) masculino.

Ha sido descrito conjuntamente por Lubs, Gilbert Dreyfus, Rosewater, Reifenstein y Walker.

La sintomatología más habitual es la de un varón con signos eunucoides: hipospadias, criptorquidia, fusión del escroto y microrquidia (testículos pequeños) bilateral.

Durante la pubertad, aumenta la producción de testosterona, que tiene algún efecto virilizante, pero insuficiente para corregir las anomalías de los genitales. La testosterona sirve para la producción de estrógenos tanto en el hígado como en el tejido adiposo, favoreciendo la aparición de ginecomastia (volumen anormal de las mamas en el hombre). Los caracteres sexuales secundarios están poco desarrollados y los testículos son pequeños y azoospermicos.

El diagnóstico de sospecha es clínico y el de confirmación se realiza mediante la medición de los niveles plasmáticos de testosterona y dihidrotestosterona que son normales o están aumentados y las gonadotropinas (HFE y HL) que también están aumentadas, porque la deficiencia de receptores androgénicos existe también en la hipófisis.

El estudio histológico (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) de los testículos demuestra que parte de los túbulos seminíferos están fibrosados (fibrosis es la proliferación del tejido conectivo fibroso), con fibras elásticas en los túbulos seminíferos y alrededor de los mismos, lo que indica la lesión testicular postpuberal, mientras que otros tienen un número escaso de células germinales de todos los tipos. En el intersticio aparecen células de Leydig hiperplásicas (hiperplasia es el desarrollo excesivo de los tejidos).

El tratamiento se realiza mediante corrección quirúrgica de los defectos anatómicos existentes, acompañada de tratamiento androgénico sustitutivo.

La mayoría de estos pacientes crecen como hombres y con un desarrollo psicológico masculino, aunque podrían educarse como mujeres si se extirpan los testículos a edad temprana y se instaura tratamiento estrogénico, basándose en la teoría de que los recién nacidos son sexual y psicológicamente neutros y por tanto la determinación del género se basa en la apariencia de los órganos sexuales y en la educación. Aunque recientemente algunos autores, ponen en duda estas prácticas y recomiendan por razones psicológicas practicar una reconstrucción del pene y que se eduque a estos niños como hombres y no como mujeres.

Se hereda como un rasgo genético ligado al cromosoma X (Xq11-q12).

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001169.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.medhelp.org/www/ais/spanish/que\\_es\\_el\\_sia.htm](http://www.medhelp.org/www/ais/spanish/que_es_el_sia.htm)

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Sialidosis

Código CIE-9-MC: 272.7

Vínculos a catálogo McKusick: 256550

### **Sinónimos:**

Alfa Neuraminidasa, Déficit de  
Sialidasa, Déficit de  
Lipomucopolisacaridosis Tipo I  
Mucolipidosis Tipo I  
Glicoprotein Neuraminidasa, Déficit de  
Mancha Rojo Cereza y Mioclonía, Síndrome de la

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La Sialidosis o mucolipidosis tipo I, es una enfermedad metabólica hereditaria muy rara, del grupo de las mucolipidosis, enfermedades que tienen características tanto de las mucopolisacaridosis como de las lipidosis.

El término mucolipidosis fue acuñado por Spranger y Wiederman en 1970, al estudiar un grupo de enfermedades de almacenamiento que presentaban muchas de las características observadas en la enfermedad de Hurler y en otras mucopolisacaridosis relacionadas, pero que excretaban cantidades normales de mucopolisacáridos en la orina. Estas “variantes de Hurler” acumulaban cantidades excesivas de mucopolisacáridos, esfingolípidos o glicolípidos en sus tejidos y ellos, las denominaron con el término de “mucolipidosis”.

Existen dos formas clínicas de sialidosis: la sialidosis tipo I y la sialidosis tipo II. La primera descrita fue la sialidosis tipo II que a su vez tiene diferentes subtipos, según la edad de comienzo: una forma congénita, otra de inicio infantil y otra de inicio juvenil, ésta última no reconocida por todos los autores.

La forma congénita se manifiesta por hidrops (hinchazón generalizada del feto), ascitis (acumulación de líquido en la cavidad peritoneal) neonatal, displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) esquelética, telangiectasia (dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre), córnea opaca, hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes) y muerte fetal o durante la primera infancia.

La forma de inicio infantil, es similar al síndrome de Hurler y comienza en el primer año de la vida, los niños que son normales al nacimiento, presentan disostosis múltiples (deformidades múltiples por defecto de la osificación de los huesos), facies (cara) tosca, retraso mental moderado, crisis convulsivas, esplenomegalia (bazo anormalmente grande), opacidad corneal y mancha rojo cereza, siendo la enfermedad rápidamente progresiva.

Estas dos formas se deben a un déficit aislado de neuraminidasa.

El tercer subtipo o forma de inicio juvenil, también llamada galactosialidosis, se debe a un déficit combinado de dos enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida): beta-galactosialidasa y neuraminidasa; la clínica, es similar a la de la forma infantil, puede aparecer en cualquier momento entre el periodo neonatal y la edad adulta.

La sialidosis tipo I, con una edad de comienzo variable, pero que suele manifestarse en la segunda década de la vida, se caracteriza clínicamente por presentar pérdida de la visión progresiva con mancha macular color rojo cereza y mioclonías (contracciones musculares bruscas semejantes a las de un choque eléctrico), convulsiones y ataxia, pero no asocia facies tosca, ni disostosis múltiple; se debe a un déficit de la enzima neuraminidasa.

El diagnóstico de todos los tipos de sialidosis se basa en la determinación de la actividad de la enzima neuraminidasa. Idealmente, como la enzima es muy inestable, la dosificación debe hacerse en tejido fresco. No se recomienda el uso de leucocitos o glóbulos blancos para el diagnóstico, ya que puede producir falsos negativos; se usan fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación) en cultivo, siendo posible el diagnóstico prenatal en cultivo de células amnió-

ticas o vellosidades coriónicas.

No existe en la actualidad tratamiento curativo específico de la enfermedad.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol44/44-1/44-1-20.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.oftalmo.com/estrabologia/rev-00/00-10.htm>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Sitosterolemia**

Código CIE-9-MC: 272.5

Vínculos a catálogo McKusick: 210250 605460

**Sinónimos:**

Fitosterolemia

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La sitosterolemia es una enfermedad extremadamente rara del metabolismo de los lípidos, caracterizada por el desarrollo de aterosclerosis (engrosamiento anormal de las paredes arteriales, resultado de su inflamación crónica, con tendencia a la obstrucción del vaso) y enfermedad coronaria a temprana edad, con cifras de colesterol plasmático y triglicéridos normales o ligeramente aumentados en más de la mitad de los pacientes, producida por el paso masivo de esteroides vegetales, los homólogos vegetales del colesterol, al torrente sanguíneo. La presencia de este tipo de sustancias es exclusivamente de origen dietético, ya que el hombre es incapaz de sintetizarlas.

Los esteroides vegetales son al igual que el colesterol absorbidos en parte en el intestino, por difusión pasiva a través de los enterocitos, que posteriormente los excretan al torrente sanguíneo, por medio de transportadores específicos que requieren ATP: ABCG5 y ABCG8.

Existen dos genes que codifican las proteínas que intervienen en el transporte de esteroides de origen vegetal, éstas actúan como bombas dependientes de ATP (nombre del ácido adenosín trifosfórico, sustancia que interviene en el metabolismo celular, la contracción muscular y en la síntesis de hormonas de la corteza suprarrenal), excretándolos hacia la luz intestinal. Por otra parte, un 3-5% de estos esteroides vegetales son absorbidos y transportados hacia el hígado y más tarde vertidos en el tracto digestivo a través de la bilis.

Algunas personas toleran dietas ricas en colesterol sin elevar sus niveles lipídicos plasmáticos, por el contrario en otras, con la misma dieta, estos niveles aumentan de forma importante; esto podría explicarse por ligeros cambios en la estructura de estos transportadores o de las proteínas de membrana.

La sitosterolemia, se debe a la presencia de mutaciones en estos genes, dando lugar a una alteración en las proteínas que actúan como transportadores específicos de los esteroides vegetales, lo que secundariamente provoca la absorción de cantidades masivas de los mismos.

Fue descrita por primera vez, en 1974, por Bhattacharyya y Connor. Hasta el año 2000, tan sólo se habían recogido 40 casos en la literatura médica; esta cifra debe estar infraestimada, ya que antes de poder tipificar el gen, los enfermos sólo podían ser diagnosticados de hiperlipemia familiar.

No se conoce clara predilección étnica ni geográfica, si bien parece ser más frecuente entre ciertos grupos de japoneses y chinos y la Comunidad Amish.

Puede aparecer a cualquier edad, se han descrito casos que han comenzado a los 18 meses y

otros que han fallecido por un infarto agudo de miocardio a los 13 años.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de xantomatosis (xantomas son tumores cutáneos que contiene ésteres de colesterol) precoz, generalizada o localizada en nalgas, rodillas, superficies de extensión de los brazos y palmas de las manos; estos últimos son muy característicos de la enfermedad e incluso pueden ser la única manifestación clínica cutánea. Frecuentemente se acompaña de xantelasmas (xantomas de los párpados) y arco corneal (anillo opaco de color grisáceo que rodea la periferia de la córnea, producido por depósito de grasa o por degeneración hialina).

Las manifestaciones clínicas más importantes son las derivadas de la aterosclerosis precoz, antes de los 40 años, tanto en el territorio coronario originando una cardiopatía isquémica (isquemia es el déficit de riego): angina, infarto agudo de miocardio, muerte súbita y con menor frecuencia insuficiencia (fracaso funcional) cardíaca, vasculitis (inflamación de un vaso sanguíneo), o embolismos (trastorno en el que las arterias o las venas están bloqueadas por un émbolo que se desplaza desde el punto de formación de un coágulo) coronarios; como a nivel periférico: aneurismas (bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena), embolismos, isquemia muscular y cutánea, claudicación intermitente (entumecimiento doloroso y rigidez de las piernas que obligan a pararse después de algunos instantes de iniciada la marcha y que se alivia con el reposo), síndrome de Leriche, accidentes cerebro vasculares, infartos renales, hipertensión vésculo renal, e insuficiencia renal aguda.

Se han descrito hemólisis (destrucción prematura de los glóbulos rojos) ya que los hematíes debido al aumento de sitosteroles tienen membranas más rígidas siendo por tanto más propensos a la ruptura y a la lisis, lo que favorece el hiperesplenismo (cuadro debido a una actividad excesiva del bazo, que está aumentado de tamaño por lo que atrapa y destruye las células sanguíneas) y anomalías plaquetarias tales como trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre); pueden presentar artritis (inflamación de las articulaciones) fundamentalmente en rodillas y tobillos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con la hipercolesterolemia familiar y la xantomatosis cerebro-tendinosa.

El diagnóstico de sospecha de la enfermedad es clínico, debe pensarse en ella ante una dislipemia familiar que no responde o responde mal al tratamiento con estatinas.

El diagnóstico de confirmación se basa en el análisis bioquímico de los esteroides mediante cromatografía (proceso usado para analizar o separar sustancias gaseosas o disueltas, en función de su absorvancia respecto a una sustancia determinada), encontrándose niveles de esteroides vegetales elevados en suero con cifras 30 veces superiores a las esperadas y en diferentes tejidos. La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de las arterias y de los xantomas permite objetivar el elevado contenido de sitosteroides vegetales en los mismos, principalmente de sitosterol, estigmasterol, campesterol y sus derivados 5-alfa. La certeza diagnóstica se obtiene mediante el análisis molecular, que permite la identificación de las mutaciones en los genes ABCG8 y ABCG5 y posibilita así mismo el consejo genético.

Se debe realizar estudio angiográfico (radiografía de los vasos tras la inyección de un líquido opaco a los rayos X), que incluya cateterismo coronario para evaluar el grado de lesión vascular; se aconseja realizar un análisis de sangre periférica, que permite detectar una anemia hemolítica o también alteraciones plaquetarias, como trombocitopenia, que pueden presentar también estos pacientes.

La sitosterolemia tiene un alto riesgo de aterosclerosis coronaria, provocando un importante aumento de la morbi-mortalidad. El diagnóstico y tratamiento precoces son la clave para un control de la enfermedad, disminuyendo la incidencia de complicaciones.

El tratamiento se realiza con restricción dietética, menos de 30% de grasas y drástica disminución de las grasas de origen vegetal, asociado a tratamiento farmacológico con resinas de intercambio aniónico; las estatinas no resultan útiles para el tratamiento de estos pacientes.

Se espera que esté comercializada en España en el próximo año una sustancia que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y rompe el ciclo de reabsorción del mismo, el ezetimibe, que ha demostrado ser eficaz en estos pacientes.

En los casos más severos puede estar indicada la cirugía mediante técnica de by pass intestinal,

para favorecer la disminución de la absorción de sitosteroles vegetales.

Cuando existen, se deben tratar la artritis, las alteraciones hematológicas y el hiperesplenismo.

La sitosterolemia se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. Los genes, ABCG8 y ABCG5, responsables de la enfermedad han sido identificados en el brazo corto del cromosoma 2 (2p21) en 1998.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica. (Idioma español):

[http://www.searteriosclerosis.org/aula\\_searteriosclerosis/tema2/metabolismo.html](http://www.searteriosclerosis.org/aula_searteriosclerosis/tema2/metabolismo.html)

Información médica. (Idioma español):

<http://webs.satlink.com/usuarios/c/cmstafe/lipidos.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Sly, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 277.5

Vínculos a catálogo McKusick: 253220

**Sinónimos:**

Beta Glucuronidasa, Déficit de

Mucopolisacaridosis Tipo VII

**Descripción en lenguaje coloquial:**

Las mucopolisacaridosis son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias raras de depósito lisosomal. Los lisosomas son estructuras de las células que funcionan como las unidades digestivas elementales. Estas enfermedades están causadas por el déficit de una de las diez enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) lisosomales específicas que producen una incapacidad para degradar los carbohidratos complejos (mucopolisacáridos) a moléculas más simples. La acumulación de estos mucopolisacáridos no degradados en las células son la causa de un gran número de síntomas y de anomalías físicas.

El síndrome de Sly o mucopolisacaridosis tipo VII es una enfermedad metabólica extremadamente rara, caracterizada por un déficit de la enzima lisosomal llamada beta-glucuronidasa. Los pacientes presentan manifestaciones clínicas y esqueléticas propias de mucopolisacaridosis: hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes), hernias (protrusión de un órgano a través de un orificio) umbilicales, joroba dorsolumbar, estatura baja y retraso mental.

Existen diferentes formas clínicas, según la expresión del gen; unos casos se presentan como cuadros muy parecidos al Síndrome de Hurler o mucopolisacaridosis tipo I y por el contrario en otros casos no existe retraso mental y por lo general tienen una afectación de grado leve.

Se diagnostica mediante técnicas de laboratorio, ya que existe una eliminación excesiva en la orina de condroitín 4/6 sulfato y un déficit demostrable de betaglucuronidasa en los leucocitos o glóbulos blancos y fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación).

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo y la anomalía genética se ha identificado y se localiza en el cromosoma 7 (7q21.11). Se han descrito dos mutaciones diferentes.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.mpssociety.org/mps7.html>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Sotos, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 253.0

Vínculos a catálogo McKusick: 117550

### **Sinónimos:**

Gigantismo Cerebral

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Sotos, descrito por primera vez en 1964, es una enfermedad genética rara caracterizada por un crecimiento intrauterino o postnatal excesivos y retraso mental. Al nacer, los niños afectados tienen una talla muy alta que es anormal en proporción al peso, pero este puede también estar por encima de su media; además, los recién nacidos muestran típicamente un crecimiento excesivo de los huesos, de las manos y de los pies y unos rasgos faciales característicos.

El crecimiento anormalmente rápido, fundamentalmente a expensas de las extremidades inferiores, se hace patente desde el nacimiento y se mantiene durante la infancia y juventud próxima al percentil 95 (valor medio de la estatura del 95% de los individuos de un grupo), etapa a partir de la cual se normaliza, en parte debido a una maduración sexual temprana, que da lugar a un cierre precoz de los cartílagos de crecimiento. La estatura en el adulto sobrepasa por lo general el percentil 50, siendo la talla media de las mujeres de alrededor de 1,70-1,75 m. y la de los varones de 1,85 m. No obstante algunos individuos afectados, sobre todo los hombres, pueden alcanzar alturas exageradas.

Los niños afectados pueden también presentar anomalías del desarrollo incluyendo retrasos en las etapas del desarrollo (ej. sentarse, gatear, andar), retraso psicomotor (retrasos en la adquisición de habilidades que requieren coordinación de las actividades muscular y mental) y en el desarrollo del lenguaje y retraso mental de leve a severo. Las anomalías faciales pueden incluir una macrocefalia (cabeza inusualmente grande) que puede ser también alargada (dolicocefalia) con una frente anormalmente abombada; la macrocefalia se produce como consecuencia del aumento exagerado del tejido cerebral que genera un aumento de la retención del líquido cefalorraquídeo en las cavidades cerebrales, que también contribuye a la macrocefalia, hipertelorismo ocular (ojos muy separados), fisuras palpebrales (formación de pliegues por inclinación de los párpados hacia abajo) una bóveda del paladar arqueada y prognatismo (protuberancia de la mandíbula).

Este síndrome se ha descrito en el 8% de los casos, asociado a defectos congénitos del corazón, fundamentalmente defectos de cierre de las cavidades cardíacas. Asimismo se han descrito en pacientes con esta enfermedad alteraciones del tejido conectivo y músculo esqueléticas tales como hiperlaxitud articular, pies planos y paladar ojival (paladar en forma de bóveda).

El diagnóstico diferencial deberá de hacerse con otros síndromes de crecimiento prenatal excesivo, fundamentalmente con el conocido como síndrome de Weaver.

En la mayoría de los casos del síndrome de Sotos no se conoce el tipo de herencia, si bien se sospecha un origen genético. Sin embargo, en algunos casos excepcionales cuando se encuentran antecedentes familiares positivos, se puede demostrar herencia autosómica dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://wellpath.uniovi.es/es/contenidos/seminario/pediatría/Casos/html/035/clinica.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.arc.ucla.edu/biolchem/mps/01therapy/abstracts/SlyWS.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Sulfatasa, Déficit de

Código CIE-9-MC: 277.9

Vínculos a catálogo McKusick: 272200

### **Sinónimos:**

Mucosulfatidosis  
Trastorno de la Cornificación 13  
Sulfatasa Múltiple, Déficit de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de sulfatasa múltiple, es una enfermedad metabólica hereditaria muy rara del grupo de las lipidosis, debida al déficit de las enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) llamadas arilsulfatasas A, B y C. Se acumulan sulfatos, mucopolisacáridos, sulfatos esteroideos y gangliósidos en la corteza cerebral y los tejidos viscerales.

El cuadro neurológico es similar al de la leucodistrofia metacromática infantil tardía con irritabilidad, incapacidad para andar, hiperextensión de las rodillas, abolición de los reflejos, emaciación (adelgazamiento extremo debido a enfermedad), debilidad generalizada, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), convulsiones, atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica y tetraparesia (parálisis incompleta o ligera de los cuatro miembros), al final de la enfermedad, pero asocia también una afectación ósea que puede sugerir una mucopolisacaridosis existiendo hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes), rasgos faciales toscos, sordera, cifoescoliosis (combinación de cifosis, curvatura anormal en sentido antero posterior de la columna vertebral y escoliosis, curvatura anormal en sentido lateral) y anomalías en el esternón y las costillas. Se produce una ictiosis (piel seca y escamosa) grave y existe una intensa anomalía de la granulación en los leucocitos o glóbulos blancos. Los niños tienen un cierto retraso del desarrollo y tardan más en aprender a hablar o caminar.

El examen de la orina muestra aumento de polisacáridos y de sulfatos. Pueden realizarse pruebas de detección de portadores y un diagnóstico prenatal.

No existe un tratamiento específico, aparte las medidas de sostén.

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Tangier, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 272.5

Vínculos a catálogo McKusick: 205400

### **Sinónimos:**

Familiar de Alfalipoproteína, Déficit  
Alfa Lipoproteína de Alta Densidad, Déficit de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Tangier es una enfermedad hereditaria rara, del metabolismo de los lípidos debido a un déficit de alfalipoproteína, que se caracteriza por cifras plasmáticas disminuidas e incluso ausentes de HDL-colesterol (lipoproteínas de alta densidad, conocidas comúnmente como la fracción "protectora" del colesterol) y aterosclerosis precoz.

Fué descrita por primera vez en 1961 en pacientes que vivían en la isla de Tangier, situada en la bahía de Chesapeake, EE.UU. Posteriormente Engel en 1967, publicó el cuadro clínico completo.

Por lo general tanto esta enfermedad como el déficit de LCAT (lecitín acil colesterol transferasa) presentan cifras de HDL-colesterol menores de 10 mg/dL, niveles de colesterol total y LDL-colesterol (lipoproteínas de baja densidad, productora de enfermedad coronaria) bajos. Así mismo la Apo A-I está muy disminuida y se detectan en plasma unas lipoproteínas anómalas, llamadas quilomicrones-like, con lo que se produce un mayor riesgo de aterosclerosis, con manifestaciones de cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón) coronaria precoz.

Se debe a fallos enzimáticos en el metabolismo del colesterol, a nivel de la membrana en la ruta transcelular.

Los homocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes semejantes) para la enfermedad de Tangier, tienen partículas de HDL-colesterol anómalas, concentraciones bajas de Apo AI, Apo AII (tipos de lipoproteínas) y de LDL-colesterol, pero los niveles de triglicéridos están elevados.

Las manifestaciones clínicas se deben al acúmulo de estas lipoproteínas en algunos tejidos: amígdalas amarillentas por depósito en el tejido linfático de ésteres de colesterol ricos en carotenos, hepatosplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes), neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica e infiltrado corneal difuso.

Los heterocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes) tienen un 50% de HDL-colesterol, Apo AI y Apo AII normales y son asintomáticos, aunque pueden tener también una cardiopatía coronaria precoz.

Se desconoce el tipo de herencia.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=2275>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.diseasedir.org.uk/genetic/gene0901.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Von Gierke, Enfermedad de**

---

Código CIE-9-MC: 271.0

Vínculos a catálogo McKusick: 232200

### **Sinónimos:**

Glucosa 6 Fosfatasa, Déficit de  
Glucogenosis Hepatorrenal  
Glucogenosis Tipo Ia  
Depósito de Glucógeno Ia, Enfermedad por

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Von Gierke o déficit de glucosa 6 fosfatasa o glucogenosis de tipo Ia, o glucogenosis hepatorrenal, es una enfermedad metabólica rara hereditaria, incluida dentro de los errores innatos del metabolismo, que pertenece al grupo de las glucogenosis, enfermedades producidas por depósito o acúmulo de glucógeno (sustancia que se forma en el organismo para almacenar la energía que proviene de los hidratos de carbono).

Las glucogenosis son trastornos hereditarios que afectan a la formación y utilización del glucógeno, dando lugar a concentraciones o estructuras anormales del mismo.

El glucógeno es un polisacárido formado por moléculas de glucosa unidas entre sí de una forma especial que confiere a la molécula una estructura arbórea, que permite acumular millones de moléculas de glucosa.

El glucógeno se sintetiza y almacena en los tejidos hepático y muscular y los niveles pueden variar notablemente en ambos tejidos, como consecuencia de la alimentación y de los estímulos hormonales. En el hígado su misión es mantener la glucemia y alcanza una concentración de 70 mg/g de tejido, superior a la del músculo, 15 mg/g de tejido, dónde se utiliza para la obtención de energía durante la contracción muscular.

El glucógeno se sintetiza fundamentalmente en el tejido hepático a partir de la glucosa, una vez dentro de los tejidos la glucosa se transforma en glucógeno mediante una cadena de reacciones enzimáticas (enzima es la sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida). La glucosa, mediante una hexocinasa, se transforma en glucosa-6-fosfato, que a su vez se convierte en glucosa-1-fosfato mediante otra enzima, la fosfoglucomutasa. La glucosa-1-fosfato se transforma en uridindifosfato glucosa y posteriormente, se van añadiendo restos de glucosa, por acción de la glucógeno sintetasa. Finalmente mediante la enzima ramificante se completa la estructura normal del glucógeno.

La degradación del glucógeno se lleva a cabo mediante dos sistemas enzimáticos: la fosforilasa y la enzima desramificante.

La fosforilasa libera glucosa-1-fosfato. La enzima desramificante es una proteína bifuncional: su actuación incluye dos pasos, en el primero, deja un único resto de glucosa unido a la cadena central, en el segundo paso la degrada a glucosa libre. Esta degradación del glucógeno se traduce en la formación de glucosa libre en un 8-10% y de glucosa-1-fosfato en un 90%. La glucosa-1-fosfato es convertida en glucosa-6-fosfato por acción de la fosfoglucomutasa.

Para poder ser liberada al torrente sanguíneo y de este modo mantener la glucemia, la glucosa-6-fosfato debe ser desfosfatada a glucosa mediante la enzima glucosa-6-fosfatasa. En el músculo, la glucosa-1-fosfato y la glucosa-6-fosfato entran en la glucólisis para la obtención de ATP durante la contracción muscular.

La regulación del metabolismo del glucógeno en el hígado se produce a través de la concentración de glucosa extracelular; el hígado actúa como dador o receptor de glucosa, para mantener la glucemia, dependiendo de los niveles de glucosa extracelulares y las enzimas fosforilasa y sintetasa son más importantes en este mecanismo de regulación. Hormonas como el glucagón activan la glucogénesis a través de una serie de reacciones en cascada que utilizan el AMPc para la activación de la fosforilasa y la inhibición de la sintetasa; y la insulina activa la síntesis de glucógeno.

Las glucogenosis pueden clasificarse en diferentes categorías, en función de su mecanismo fisiopatológico o de producción según los defectos enzimáticos identificados y a veces, en función de características clínicas diferenciadas:

- 1.- de fisiopatología hepática hipoglucémica: incluye las glucogenosis tipos Ia, Ib, III, VI;
- 2.- de fisiopatología muscular: incluye las glucogenosis tipos V, VII y los defectos de la glucólisis que no causan acumulación de glucógeno;
- 3.- de fisiopatología peculiar, como las glucogenosis tipos II y IV.

En cuanto a la nomenclatura se suelen nombrar indistintamente siguiendo la numeración romana, con el nombre del defecto enzimático o utilizando el nombre propio, por razones históricas.

En conjunto, la prevalencia de las glucogenosis es de 1 por cada 20.000-25.000 nacidos vivos, siendo más frecuentes los tipos I, II, III y IV.

Todas ellas se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo, con excepción de la deficiencia de fosforilasa-b-cinasa que está ligada al cromosoma X.

La enfermedad de Von Gierke está causada por un déficit congénito de la enzima llamada glucosa-6-fosfatasa, que es necesaria para convertir el glucógeno en glucosa, la sustancia de la que el organismo obtiene la energía. Existe un aumento de glucógeno en hígado, dónde los hepatocitos (células del hígado) están cargados de gotitas de lípidos, riñones e intestino.

Esta enfermedad fue descrita inicialmente por Simon Van Creveld y por Edgar Von Gierke a principios de los años 30 y aparece con una frecuencia de 1/100.000 ó 400.000 habitantes.

Clínicamente se manifiesta a partir del primer año de vida y se caracteriza por aumento del tamaño del hígado y los riñones, cara redondeada "de muñeca", detención del crecimiento, desarrollo men-

tal normal y ocasionalmente puede haber hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) leve, tendencia a la hipoglucemia (niveles bajos de glucosa, azúcar, en sangre) que se tolera bien, aunque sea muy severa y neutropenia (niveles anormalmente bajos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre), hiperlipemia (aumento de los lípidos en sangre, en general aumento del colesterol y triglicéridos) con producción de xantomas (tumores cutáneos que contienen ésteres de colesterol), hiperacidemia (aumento de ácidos sanguíneos) úrica con gota y hemorragias frecuentes por deterioro secundario de la función plaquetaria.

Se produce acidosis láctica (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) recidivante (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) que puede ser grave y poner en peligro la vida del paciente. Los niños pequeños presentan una gran hepatomegalia (hígado anormalmente grande), que puede ser poco llamativa en la vida adulta, en la que por el contrario los riñones aparecen agrandados, moderada pero constantemente y una esplenomegalia discreta.

El diagnóstico definitivo se lleva a cabo mediante determinación de los niveles de la enzima glucosa-6-fosfato-fosfatasa y la presencia de agregados de glucógeno en el tejido hepático.

Se debe tener precaución y no hacer pruebas de tolerancia con galactosa o fructosa, ya que no se convierten en glucosa y se puede desencadenar una acidosis muy grave. Está indicado efectuar una prueba del glucagón en ayunas cuando se sospeche esta enfermedad pero la hipoglucemia y la acidosis láctica no sean patentes.

El diagnóstico diferencial debe hacerse obligatoriamente con la glucogenosis Ib, en la cual la enzima deficitaria es la translocasa microsomal y la forma de presentación es similar pero más grave con neutropenia severa e infecciones recurrentes.

El pronóstico es regular o bueno, ya que a medida que el paciente crece, sus problemas metabólicos van siendo menos graves y más fácilmente controlables. La hiperuricemia, como consecuencia del aumento del metabolismo de las purinas y de la insuficiencia renal, adquiere más relevancia a partir de la adolescencia. Pueden desarrollarse adenomas (tumor benigno de estructura semejante a una glándula) hepáticos, que en algunos casos pueden malignizarse; aparecen diarreas por la malabsorción intestinal de la glucosa y osteoporosis por efecto crónico de las acidemias y la insuficiencia renal.

El tratamiento fundamental está dirigido a controlar las hipoglucemias y la acidosis láctica lo que se consigue mediante una alimentación frecuente durante el día y alimentación nocturna continua, mediante sonda y bomba.

La dieta debe contener un 60% de hidratos de carbono exentos de galactosa o fructosa. Cuando sean necesarias se añadirán las restricciones dietéticas apropiadas para controlar las otras alteraciones metabólicas y está indicado en las hiperuricemias severas la utilización de alopurinol.

La cirugía consistente en una derivación porto-cava, para prevenir la acidosis láctica, es clínicamente desalentadora. El trasplante hepático puede considerarse en los casos graves en los que han fracasado todas las otras posibilidades terapéuticas y para evitar las complicaciones de malignización. No es posible en la actualidad el diagnóstico prenatal.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000338.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.ucip.net/aeeg/descripc.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis. (AEEG)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Werner, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 259.8

Vínculos a catálogo McKusick: 277400 604611 233805

### **Sinónimos:**

Envejecimiento Prematuro  
Envejecimiento Precoz, Síndrome del  
Progeria del Adulto

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Werner es una enfermedad hereditaria muy rara del desarrollo, que consiste en el envejecimiento prematuro del individuo adulto, que afecta a todos los órganos y sistemas del organismo, por lo que algunos autores también la denominan progeria, palabra griega que significa envejecimiento prematuro, o progerie del adulto. El envejecimiento progresivo hace que el aspecto del paciente sea de unos treinta años más que los que realmente tiene y conduce inevitablemente al fallecimiento prematuro del paciente, que sucede generalmente antes de los 50 años.

Descrita por primera vez por Otto Werner en 1904, su incidencia es muy variable y oscila según los diferentes países y el grado de consanguinidad entre 1 caso y 20 casos por millón de recién nacidos vivos.

Puede afectar a sujetos de cualquier etnia y sexo, si bien parece existir un cierto predominio en algunos grupos étnicos con alto grado de consanguinidad del norte de Japón, donde se calcula que pueden existir 3 millones de personas con esta enfermedad y de la Sardaña italiana, donde la incidencia alcanza un 1/150.000-500.000.

Se desconoce la causa de esta enfermedad hereditaria, aunque los factores genéticos están claramente involucrados.

El gen asociado a este envejecimiento prematuro es una ADN-helicasa. Las ADN-helicosas están involucradas en los procesos de reparación, replicación y expresión del material genético. En los enfermos se ha demostrado inestabilidad cromosómica y metabolismo defectuoso del ADN con tasa elevada de mutaciones para algunos genes específicos, pero, sin embargo, no se han encontrado defectos en los mecanismos de reparación.

El envejecimiento, considerado globalmente es un fenómeno biológico complejo. En la explicación de este proceso se interrelacionan fundamentalmente teorías que implican mecanismos genéticos, pero existen otros factores que intervienen en el proceso natural del envejecimiento. Factores ambientales, como la exposición a los fenómenos oxidativos y la producción de radicales libres también están involucrados dado que causan lesión a nivel del ADN y de la célula. El proceso parece ser común a todos los seres vivos, en algunas especies animales como algunos gusanos y en la mosca de la fruta, parecen existir también factores todavía no bien conocidos, que contribuyen a una gran longevidad.

Durante los últimos años se ha avanzado mucho en el estudio de los mecanismos genéticos, dado el lógico interés que despierta el conocimiento del control genético del envejecimiento natural.

Para la supervivencia de las especies se requieren genes que expliquen el desarrollo, la reproducción y el control de la longevidad más allá del que ejerce la propia selección natural de las especies; resulta pues razonable suponer que después de un determinado tiempo de existencia de un individuo su reloj biológico se detenga y comience el proceso de envejecimiento que conducirá de forma inexorable a la muerte del individuo.

Aún no conocemos con exactitud las causas por las que se llega a la muerte de forma natural. La capacidad de replicación del ADN intacto, es decir, no dañado, es imprescindible para una división celular normal y, por tanto, para el mantenimiento de un organismo sano, pero las células tienen también diversos mecanismos para prevenir una replicación anómala, deteniendo ésta lo que se conoce como senescencia celular o suicidándose proceso también llamado apoptosis; de este modo se evita la supervivencia de estas células que finalmente acabarían siendo cancerígenas.

La teoría genética sugiere que la esperanza de vida finita de las células que forman los órganos y, por tanto, los seres vivos, está predeterminada o programada para cada célula o grupo celular, siendo bastante semejante entre los individuos de una misma especie. Al fenómeno por el que las células experimentan sólo un número limitado de divisiones, que se observó en cultivos de tejidos de mamíferos, se le conoce como límite de Hayflick, posteriormente se ha demostrado también este fenómeno en cultivos de células humanas, estando el tiempo de replicación celular muy acortado con respecto al de los controles equiparables en edad y siendo similar a los de los sujetos seniles.

La clonación del gen responsable del síndrome de Werner, que se conoce como gen WRN/SGS1 puesto que también se ha logrado aislar en la levadura SGS1, ha supuesto la demostración de algo que se venía suponiendo desde hace años: la regulación por parte de un solo gen de un proceso tan complejo como el envejecimiento. No se conoce bien todavía el mecanismo por el que este gen se implica en el metabolismo del ADN, pero el hecho es que se trataría de un reloj biológico molecular ya que tras un determinado número de divisiones celulares los cromosomas normales dejan de replicarse y por lo tanto cesa la capacidad de división. Dicho gen normalmente enlentece la función de este reloj, pero cuando aparecen mutaciones, como en el síndrome de Werner, el llamado reloj molecular se acelera.

La teoría del reloj molecular tiene que ver con la progresiva reducción de la longitud de los cromosomas en función de la tasa de división celular. En los telómeros (regiones terminales de los cromosomas), existe una proteína, la telomerasa que actuaría a modo de una cinta de grabación permanente, con el mensaje que permite que vuelva a ponerse en marcha todo el proceso, grabado sólo en un extremo de la cinta. Si cada vez que se leyera la cinta, el extremo se perdiera y hubiese que volver a unirlos para poder de nuevo grabar, la cinta sería cada vez más corta y llegaría un momento en que ya no fuera capaz de albergar ninguna grabación. Así pues si equiparamos el proceso de grabación con el de división celular, por cada división celular se perdería una parte de la región del telómero y por lo tanto el cromosoma sería cada vez más corto después de cada replicación; eventualmente se alcanzaría un punto crítico a partir del cual, se llegaría al fin del telómero, en donde el mensaje grabado sería equivalente a detener la codificación "soy viejo" y ya no sería posible continuar la división celular normal ya que de continuar existirían numerosas alteraciones genéticas y sólo se generarían células alteradas.

El síndrome de Werner suele comenzar en la segunda o tercera década de la vida.

Las manifestaciones clínicas clásicas provocan un fenotipo (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) típico caracterizado por estatura baja, con extremidades delgadas y finas y tronco rechoncho y grueso con un reparto irregular de la grasa, cara de pájaro con nariz aguileña, facies arrugada con disminución de la grasa orbitaria y ojos pequeños, cambios cutáneos esclerodermiformes con hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel) y posterior ulceración (úlceras es la lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) en las zonas de apoyo, encanecimiento y caída del cabello prematuras alrededor de los 20 años, calvicie o alopecia. La voz suele ser fina y aguda, incluso chillona. La capacidad intelectual suele ser normal, pero en ocasiones puede estar disminuida.

Se acompaña de distonía (cualquier alteración del tono muscular) muscular, cataratas (opacidad del cristalino) bilaterales de aparición precoz, calcificaciones subcutáneas de los tejidos blandos, atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) muscular y estrías. Se origina una atrofia y arrugamiento excesivo de la piel, con pérdida de la grasa subcutánea especialmente en la cara lo que les confiere una apariencia envejecida. Son frecuentes las lesiones distróficas en dientes y uñas.

Afecta también al sistema endocrino con tendencia a la aparición de diabetes mellitus e hipogonadismo (secreción insuficiente de las glándulas genitales) secundario con disminución de la fertilidad en ambos sexos por insuficiencia y posterior atrofia gonadal y afectación del eje hipotálamo-hipofisario.

La afectación del aparato cardiovascular da lugar a arteriosclerosis (engrosamiento anormal de las paredes arteriales, resultado de su inflamación crónica, con tendencia a la obstrucción del vaso) prematura con calcificación de la aorta y válvulas cardíacas, con aparición de infartos (zona de necrosis, muerte de un tejido, localizada en un tejido, vaso, órgano o parte del mismo) de miocardio, estenosis

(estrechez patológica de un conducto) valvulares e insuficiencia cardiaca en edades tempranas; la arteriopatía (nombre genérico de enfermedad de las arterias) de las extremidades, sobre todo de las inferiores suele producir trastornos tróficos severos, por claudicación vascular.

Asocia mayor frecuencia de enfermedad neoplásica (tumoral), en alrededor del 10% de los casos, fundamentalmente osteosarcomas (tumores malignos del hueso).

Pueden aparecer, aunque con menos frecuencia osteoporosis (desmineralización esquelética generalizada) de predominio distal (más alejado de un centro tronco o línea media) y más raramente osteosclerosis distal de las falanges, pies planos.

Se asocia con enfermedades relacionadas con la edad avanzada, aunque no suele asociarse con la enfermedad de Alzheimer y la hipertensión arterial, también ligadas al envejecimiento.

El diagnóstico de sospecha, basándose en los datos clínicos, suele establecerse en fases avanzadas y floridas de la enfermedad; se consideran criterios diagnósticos mayores la presencia de algún otro familiar afectado, los cambios esclerodermiformes, de la piel o la grasa subcutánea, las cataratas bilaterales, la facies típica, el encanecimiento o la calvicie prematuras y los trastornos endocrinos. También resulta de interés diagnóstico aunque no aparece de forma constante, la excreción urinaria aumentada de ácido hialurónico.

El diagnóstico de confirmación debe hacerse con el análisis molecular, detectando las mutaciones del gen WRN, que permite identificar la enfermedad en estadios muy tempranos, cuando aparecen las primeras manifestaciones, o en los portadores (que llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras enfermedades en las cuales aumenta el riesgo de padecer neoplasias malignas como el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y la disqueratosis congénita.

No existe por el momento tratamiento curativo de esta enfermedad y el único tratamiento disponible hoy en día son diversas medidas de soporte, para mejorar la calidad de vida de los enfermos, entre las cuales destaca la intervención quirúrgica de las cataratas que, en estos pacientes suele acompañarse de complicaciones frecuentes por la dehiscencia de las suturas quirúrgicas. Se sugiere en estos casos hacer pequeñas incisiones y evitar en lo posible el uso de corticoides ya sean locales o por vía sistémica. En caso de existir ulceraciones están indicados los injertos de piel. La simpatectomía (interrupción quirúrgica de parte del de las vías nerviosas simpáticas, realizada para aliviar el dolor crónico) suele ser útil para tratar las lesiones tróficas severas y refractarias al tratamiento conservador.

Este síndrome es siempre hereditario. Se transmite como un rasgo genético autosómico recesivo. No se han descrito casos de aparición esporádica. El gen responsable, WRN/SGS1, se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 8 (8p12), habiéndose encontrado hasta la fecha cuatro mutaciones responsables de la enfermedad.

No debe confundirse esta enfermedad con una anomalía congénita también rara que afecta a ambos sexos, llamada hipoplasia tibial con polidactilia y que se caracteriza por piernas cortas debido a la ausencia bilateral de la tibia, polidactilia en manos y pies, ausencia de pulgares y disminución de la movilidad en ambas rodillas. Esta enfermedad, que se hereda como un rasgo genético autosómico dominante se conocía como síndrome de Werner II, denominación que recientemente se ha abandonado ya que induce a confusión entre las dos enfermedades.

### **Direcciones URL de interés:**

Información general. (Idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001657.htm>

Información general. (Idioma inglés):

<http://www.progeria.org/about%20progeria.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Wilson, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 275.1

Vínculos a catálogo McKusick: 277900

### **Sinónimos:**

Degeneración Lenticular Progresiva

Degeneración Hepatolenticular

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Wilson es una enfermedad genética rara causada por un defecto congénito (presente en el nacimiento) en el transporte del cobre, que provoca un exceso de cobre que se deposita en los diferentes tejidos del organismo, sobre todo en el hígado, el cerebro y las córneas.

Presenta una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de 1/40.000 a 1/100.000 nacidos vivos.

Fue descrita por primera vez por Friedrich T. Von Frerichs, en 1854, posteriormente Samuel A. Wilson, en 1912, publicó los primeros casos con historia familiar asociada a cirrosis hepática.

La etiología (estudio de las causas de las enfermedades) se desconoce, pero el defecto básico consiste en una disminución de la excreción biliar del cobre, debido a una anomalía lisosómica de las células hepáticas.

En los niños menores de 10 años la sintomatología inicial es la de un fallo hepático agudo (que tiene un curso breve y relativamente grave) o subagudo (entre agudo y crónico, que tiene un curso prolongado por mucho tiempo), confundándose frecuentemente con una hepatitis infecciosa.

Las manifestaciones neurológicas suelen aparecer en la segunda década de la vida, siendo el síntoma inicial una distonía progresiva, seguido de temblor en las extremidades, que primero es unilateral y puede llegar a ser generalizado y discapacitante recibiendo el nombre de "temblor aleteante", se acompaña de síntomas debidos a la afectación progresiva de los ganglios basales, como son: babeo, retracción del labio superior que se traduce en una sonrisa fija, disartria (dificultad para articular palabras), disfonía (dificultad para la fonación o emisión de la voz, sea cual fuere su origen), rigidez, contracturas, distonía (cualquier alteración del tono muscular) y coreoatetosis (que participa a la vez de corea, contracciones clónicas lentas o bruscas, involuntarias de los músculos y de atetosis, trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades). A nivel ocular aparece el anillo de Kayser Fleischer que es patognomónico (signo que no se encuentra más que en un estado mórbido determinado y es suficiente por sí mismo para caracterizar este estado mórbido y para establecer su diagnóstico) y se debe al depósito de cobre en la membrana de Descemet (una de las 5 capas de la córnea).

La enfermedad es progresiva y, si no se trata evoluciona hacia una hepatopatía crónica (enfermedad del hígado) y demencia por disfunción del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). En estos casos los pacientes presentan una gran invalidez, acaban por estar confinados en una cama y su evolución es mala, llegando incluso a la muerte al cabo de pocos años de comenzar la enfermedad.

El diagnóstico precoz y el tratamiento pueden prevenir las complicaciones discapacitantes y que ponen en peligro la vida.

El tratamiento se basa en reducir la cantidad de cobre que se ha acumulado en el organismo con quelantes del tipo de la D-penicilamina y en el mantenimiento posterior de los niveles de cobre dentro de la normalidad.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, la alteración genética se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14.3).

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Acetato de zinc dihidratado (Galzin)  
Tetratiomolibdato amónico  
Trientino, diclorhidrato (Metalite)

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):  
[http://www.latinsalud.com/Temas/enf\\_wilson.htm](http://www.latinsalud.com/Temas/enf_wilson.htm)  
Información médica (idioma español):  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000785.htm>

**Asociaciones:**

Asociación de Lucha contra la Distonía en España. (ALDE)  
Asociación de Lucha contra la Distonía en Aragón. (ALDA)  
Asociación Española de Familiares y Enfermos de Wilson. (AEFE de Wilson)  
Associació de Lluita contra la Distonía a Catalunya. (ALDEC)  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Wiskott Aldrich, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 279.12

Vínculos a catálogo McKusick: 301000

**Sinónimos:**

Inmunodeficiencia Tipo Wiskott Aldrich  
Eczema, Trombocitopenia e Inmunodeficiencia  
Aldrich, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Wiskott Aldrich es un trastorno de la inmunidad hereditario raro que afecta a la sangre, se trata de una inmunodeficiencia ligada al cromosoma X caracterizada clínicamente por la tría de eczema, plaquetopenia e inmunodeficiencia.

Las plaquetas se forman a partir de la fragmentación de los megacariocitos (células de la médula ósea, precursoras de las plaquetas) de la médula ósea y pasan a la sangre circulante. Una vez allí, un tercio de las mismas se albergan en el bazo, estando en continuo intercambio con el resto de las plaquetas circulantes, fenómeno normal, al que se le llama secuestro; y solamente un pequeño porcentaje de plaquetas se consume en los procesos de coagulación, por lo que la mayoría de las plaquetas están circulando hasta que envejecen y son eliminadas por el bazo o por fenómenos de fagocitosis (fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares). Tienen un ciclo vital en la circulación periférica que dura entre 7 a 10 días y su número normal oscila entre 150.000-450.000 por centímetro cúbico, pudiendo ser estas cifras menores en los niños (100.000-450.000 por centímetro cúbico). Los trastornos de las plaquetas se manifiestan clínicamente por hemorragias que se clasifican en hemorragias de causa trombocitopénica (las que se deben a un descenso del número de plaquetas) y hemorragias de causa trombocitopática (las que se deben a una función alterada de las plaquetas). La fundamental manifestación clínica es la púrpura (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso).

Fué descrita por primera vez por Alfred Wiskott, en 1937, y posteriormente Robert Anderson Aldrich completó la descripción en 1954.

Se estima una incidencia de 0,04 por cada 10.000 recién nacidos vivos.

El síndrome de Wiskott Aldrich es una enfermedad de etiología (estudio de las causas de las enfermedades) desconocida, que se caracteriza por la aparición de eczema, hemorragia trombocitopénica (hemorragia por disminución de las plaquetas circulantes y que intervienen en la coagulación de la san-

gre) y aumento de la susceptibilidad a las infecciones. Los megacariocitos (células de la médula ósea, precursoras de las plaquetas) de la médula ósea son normales en número, pero su morfología (forma) es rara. El 5% de los casos se asocian a tumores linfáticos.

El tratamiento que sólo está indicado en los casos severos o con sintomatología de sangrado, se basa en la adopción de medidas de soporte: corticoides y gammaglobulinas endovenosas a dosis elevadas; si no responden al tratamiento o reaparece la trombopenia (disminución de las plaquetas circulantes y que intervienen en la coagulación de la sangre) cuando este se suspende o disminuye la dosis, está indicada la esplenectomía (extirpación quirúrgica del bazo). Los pacientes mejoran de su problema plaquetario, pero pueden tener complicaciones graves, incluso mortales, debidas a una sepsis (infección o contaminación generalizada) fulminante, por lo que es obligatorio el tratamiento profiláctico (preventivo) con penicilina.

Si existe hemorragia grave están indicadas las transfusiones de plaquetas.

Como complicaciones a largo plazo del tratamiento de estas se pueden observar hepatopatías (término general para enfermedad del hígado): hepatitis (enfermedad inflamatoria del hígado) activa y cirrosis (fibrosis hepática).

Un alto porcentaje tienen anticuerpos contra los virus de la hepatitis B, C y del SIDA, por lo que se recomienda la vacunación sistemática contra el virus de la hepatitis B.

Se hereda como un rasgo genético recesivo ligado al cromosoma X, por lo que la enfermedad se expresa solamente en los varones; habiéndose localizado el gen responsable de la enfermedad en brazo corto del cromosoma X (Xp11.23-p11.22)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Enfermedades de la Sangre y de los Organos Hematopoyéticos

---

### Afibrinogenemia Congénita

Código CIE-9-MC: 286.3

Vínculos a catálogo McKusick: 202400

#### **Sinónimos:**

Disfibrinogenemia Congénita

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La afibrinogenemia congénita es una enfermedad rara hereditaria de la sangre, caracterizada por la existencia de moléculas de fibrinógeno o factor I de la coagulación anormales, es decir con función defectuosa.

La sangre se halla normalmente en un equilibrio dinámico entre la fluidez y la coagulación, necesario para que no se produzcan ni trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) ni sangrado excesivo después de traumatismos leves.

El mecanismo de la hemostasia o coagulación es complejo, comprende las reacciones locales de los vasos sanguíneos, las funciones de las plaquetas y la interacción de los llamados factores específicos de la coagulación, de sus inhibidores y de las proteínas fibrinolíticas (que rompe la malla de fibrina) que circulan en la sangre. La pared de los vasos es la barrera principal contra la hemorragia. Cuando los pequeños vasos sanguíneos son seccionados su vasoconstricción (estrechamiento del calibre de los vasos sanguíneos) activa y la presión tisular local controlan las pequeñas zonas de sangrado, incluso sin que se active el proceso de la coagulación; sin embargo este tiene que actuar obligatoriamente, si la lesión es más amplia, para que se forme un coágulo de fibrina firme y estable. Además en este proceso son necesarias sustancias inhibidoras de la coagulación para evitar una formación excesiva del coágulo y proteínas fibrinolíticas para eliminar dicho coágulo cuando ya no sea necesario.

El fibrinógeno es una proteína de la sangre esencial en el proceso de coagulación, tanto para la agregación de las plaquetas como para la formación de fibrina. A pesar de que la sangre es completamente incoagulable, la mayoría de los pacientes suelen estar asintomáticos. Existe una tendencia a la trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) secundaria a un estado de hipercoagulabilidad, con tendencia a los abortos de repetición y hemorragias leves después de una extracción dental, una intervención quirúrgica, traumatismos leves o cuando sufren cualquier tipo de lesión.

Puede darse también, de forma secundaria, en otros procesos como hepatopatías (término general para enfermedad del hígado), linfomas (tumor formado por tejido linfático) y SIDA.

Se trata con transfusión hasta controlar la hemorragia, de concentrados específicos de fibrinógeno cuya vida media es de 3-5 días. Como complicaciones a largo plazo del tratamiento se pueden observar hepatopatías (término general para enfermedad del hígado): hepatitis (enfermedad inflamatoria del hígado) activa y cirrosis (fibrosis hepática).

Un alto porcentaje tienen anticuerpos contra los virus de la hepatitis B, C y del SIDA, por lo que se recomienda la vacunación sistemática contra el virus de la hepatitis B. El diagnóstico se hace mediante técnicas de laboratorio específicas, para determinar la capacidad funcional del fibrinógeno, ya que la cantidad total del mismo es normal.

La afibrinogenemia congénita parece heredarse como un rasgo genético autosómico dominante, habiéndose localizado el defecto genético responsable de las alteraciones en la molécula del fibrinógeno en el brazo largo del cromosoma 4 (4q28).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.viasalus.com/vs/B2C/cn/enciclopedia/ESP/ency/article/001313.jsp>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001313.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Anemia de Blackfan Diamond**

Código CIE-9-MC: 284.0

Vínculos a catálogo McKusick: 205900 105650

### **Sinónimos:**

Anemia Eritrocítica Congénita

Aplasia Pura de la Serie Roja

Aase Smith II, Síndrome de

Anemia Congénita Crónica Hiporregenerativa

Eritrogénesis Imperfecta Constitucional con Hipoplasia Eritroide

Variante Estren Dameshek de la Anemia de Fanconi

Anemia Hipoplásica Congénita

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La anemia de Blackfan Diamond es una enfermedad rara de la sangre de causa desconocida caracterizada por anemia hipoplásica congénita (deficiencia de las células rojas de la sangre desde el nacimiento).

Fue descrita por primera vez en 1911 por Benjamín, en 1936 Josephs, la describió con mayor detalle y en 1938 Diamond y Blackfan publicaron cuatro casos más denominándola anemia hipoplásica congénita.

La anemia de Blackfan Diamond puede ser de carácter hereditario o adquirido, esta última se asocia a diferentes neoplasias (tumores), enfermedades del colágeno, ciertas enfermedades virales y algunos medicamentos.

Clínicamente se caracteriza por una anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) severa, presente al nacer en el 10% de los casos, que se evidencia en el 90% restante antes del año de edad.

El paciente muestra los síntomas típicos de una anemia severa: palidez, letargia (sueño patológico y profundo), irritabilidad e insuficiencia (fracaso funcional) cardíaca.

Se acompaña de dismorfismos (forma defectuosa de un aparato u órgano) faciales en el 13% de los casos: macrocefalia (cabeza anormalmente grande) o microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), macroglosia (lengua anormalmente grande) y fontanelas (espacio sin osificar en el cráneo del recién nacido) aumentadas de tamaño. Alteraciones de las extremidades superiores presentes en el 10%: eminencia tenar (elevación de forma redondeada situada en la palma de la mano, cerca de la base del dedo pulgar) aplanada, disminución del radio, dedos supernumerarios, ausencia de los pulgares o pulgares trifalángicos. Alteraciones oculares en el 7%: cataratas (opacidad del cristalino), glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular), hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos) y esclerótica azul.

Alteraciones renales en el 4%: aplasia (ausencia de desarrollo) o agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) de un riñón y riñón en herradura.

Otras alteraciones acompañantes son: escápulas u omóplatos prominentes, acortamiento anormal del cuello debido a la fusión de vértebras en la columna cervical, defectos congénitos del corazón,

retraso del crecimiento y de la pubertad y es frecuente la asociación con diabetes, leucemias (enfermedad caracterizada por el aumento del número de glóbulos blancos en la sangre) y timomas (nombre genérico dado a todos los tumores del timo, ya sean benignos o malignos).

El diagnóstico de sospecha es clínico y el de confirmación se basa en el hemograma (resultado del estudio cualitativo y cuantitativo de los elementos formes de la sangre), caracterizado por: macrocitopenia (disminución anormal en la sangre periférica de macrocitos que son eritrocitos o glóbulos rojos maduros de tamaño anormalmente grande) y reticulocitosis (aumento de los reticulocitos, un tipo de glóbulo rojo) disminuidos, eritropoyetina elevada y presencia de eritrocitos (los glóbulos rojos de la sangre) fetales.

La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de médula ósea presenta hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) o aplasia total de la serie roja, caracterizada por déficit de precursores eritrocíticos con una razón mielocitos/eritrocitos baja. Las otras dos series sanguíneas son normales.

El tratamiento de elección son los corticoides a dosis altas. Hasta un 50% de los casos son resistentes a los corticoides, recurriéndose en estos casos a transfusiones de sangre periódicas, deberán usarse quelantes del hierro, para prevenir la hemosiderosis (depósito de un pigmento amarillo que contiene hierro en los tejidos) secundaria a las transfusiones múltiples.

Se han obtenido buenos resultados con el trasplante de médula ósea provenientes de hermanos HLA compatibles.

En un 15 a 20% de los casos se observa una remisión espontánea de la enfermedad. Las complicaciones son las derivadas de la anemia y las transfusiones repetidas, fundamentalmente esplenomegalia (bazo anormalmente grande) y hemosiderosis, los efectos secundarios de los corticoides, tales como: retraso del crecimiento, osteoporosis (desmineralización esquelética generalizada), edemas (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular), hipertensión, diabetes, úlceras gástricas, cataratas (opacidad del cristalino) y glaucoma.

La esperanza de vida es de unos 30 años, incluyendo los casos que no responden al tratamiento.

Algunos autores consideran la anemia de Blackfan Diamond y el síndrome de Aase como una misma entidad.

La anemia de Blackfan Diamond se puede heredar como un rasgo genético autosómico recesivo con alta frecuencia de consanguinidad; o dominante con penetrancia (proporción de portadores del gen que manifiestan el síndrome) variable.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.diamondblackfan.org.uk/>

Información médica (idioma español):

<http://www.drscope.com/privados/pac/pediatria/pbl1/aplasia.html>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Anemia de Fanconi**

Código CIE-9-MC: 284.0

Vínculos a catálogo McKusick: 227650 227660 227645

### **Sinónimos:**

Anemia de Fanconi, Tipo I

Estren Dameshek, Variante de

Anemia Aplásica asociada a Malformaciones Congénitas

Pancitopenia Congénita

Anemia Aplásica Constitucional

Panmielopatía de Fanconi  
Pancitopenia de Fanconi

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La Anemia de Fanconi es una enfermedad hematológica rara, caracterizada por el desarrollo gradual de pancitopenia (disminución de las tres series celulares sanguíneas a la vez, hematíes o glóbulos rojos, leucocitos o glóbulos blancos y plaquetas), durante la infancia, presentándose con más frecuencia en los varones con una proporción 1,3:1. Se asocia con frecuencia a diversas anomalías congénitas: anomalías del esqueleto, corazón y riñones, malformaciones del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) con retraso mental y pigmentación anormal de la piel.

Fue descrita por Fanconi en 1927 y en 1931 Naegeli sugirió que el término Anemia de Fanconi se debía utilizar para la anemia aplásica (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por la insuficiencia de todos los elementos formes de la sangre como consecuencia de que la médula ósea no es capaz de generar nuevas células) familiar con malformaciones congénitas asociadas.

El cuadro clínico suele ser asintomático durante la primera infancia, cuatro a siete años en los niños y seis a diez años en las niñas, en que los pacientes comienzan con hemorragias, infecciones o clínica de anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes), según predomine la trombopenia (disminución de las plaquetas circulantes y que intervienen en la coagulación de la sangre), neutropenia (niveles anormalmente bajos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre) o anemia.

La sintomatología progresa de forma gradual y los síntomas se deben al desarrollo de una pancitopenia progresiva. Inicialmente se presentan las manifestaciones clínicas atribuibles a la trombocitopenia: petequias (manchas pequeñas en la piel, formadas por la salida de sangre), hematomas (coleción sanguínea enquistada), episodios graves de epistaxis (hemorragias nasales) y sangrado gastrointestinal; más tarde se evidencian los signos de anemia: palidez, fatiga fácil, debilidad e hiporexia (disminución del apetito).

El 75% de los pacientes presentan anomalías congénitas asociadas:

1.- *Retraso del crecimiento*: en algunos niños se ha encontrado deficiencia en la producción de la hormona del crecimiento. La asociación de alteraciones del metabolismo de la melanina y el retraso del crecimiento, parece sugerir un defecto en el área hipotálamo hipofisaria que controla la secreción de estas hormonas.

2.- *Hiperpigmentación cutánea*: de distribución central que afecta al cuello, axilas, areola mamaria, abdomen, ombligo, genitales e ingles. También puede presentarse en forma difusa, con predilección por los pliegues cutáneos o aparecer en forma de manchas café con leche. La lesión histológica (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) corresponde esencialmente a hipermelanosis (aumento anormal de la melanina, pigmento marrón oscuro o negro que existe en el pelo, la piel, el iris y la coroides del ojo).

3.- *Alteraciones del sistema nervioso central y órganos de los sentidos*: microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), microftalmía (ojos anormalmente pequeños), epicanthus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), ptosis palpebral (párpados caídos), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), sordera y deformaciones del pabellón auricular.

4.- *Anomalías esqueléticas*: presentes en el 75% de los casos, especialmente del miembro superior. Pueden presentar anomalías en antebrazos como aplasia (ausencia de desarrollo) o alteraciones morfológicas del radio; en las manos como hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) del primer metacarpiano o de la eminencia tenar (elevación de forma redondeada situada en la palma de la mano, cerca de la base del dedo pulgar) y anomalías de los dedos pulgares que van desde ausencia del dedo hasta hipoplasia de la uña y pulgares trifalángicos.

5.- *Anomalías renales*: duplicación de pelvis, hidronefrosis (acumulo anormal de orina en los riño-

nes), quistes, riñón en herradura o riñones ectópicos (situación fuera de su lugar habitual de un órgano o tejido).

La anemia aplásica de Fanconi, es la causa más frecuente de asociación de pancitopenia con malformaciones congénitas asociadas.

La sospecha diagnóstica viene dada por la presencia de una pancitopenia en el hemograma (resultado del estudio cualitativo y cuantitativo de los elementos formes de la sangre) que se acompaña de macrocitosis (proliferación anormal en la sangre periférica de macrocitos que son eritrocitos o glóbulos rojos maduros de tamaño anormalmente grande). La existencia de pancitopenia en un niño obliga a la búsqueda de malformaciones físicas asociadas y a descartar una causa congénita.

El estudio citogenético (estudio a nivel de la célula de los caracteres particulares de la herencia, principalmente de los cromosomas y los genes) de linfocitos (un tipo de leucocitos o glóbulos blancos de la sangre) en sangre periférica es imprescindible para el diagnóstico. La demostración de una fragilidad cromosómica aumentada es característica de la anemia de Fanconi. Es muy frecuente encontrar un aumento de la expresión del antígeno "i" y un aumento de la hemoglobina F, como reflejo de una eritropoyesis (mecanismo por el que se forma la sangre) de stress.

Una proporción importante de pacientes pueden presentar diversas alteraciones cromosómicas: fracturas, translocación de cromátides y endorreduplicaciones en linfocitos, fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación) y células de la médula ósea.

El estudio medular, que siempre debe incluir biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) ósea, demuestra hipoplasia de la médula ósea con depresión de las tres líneas celulares.

La anemia es de tipo crónica arregenerativa, generalmente normocítica (anemia con eritrocitos o glóbulos rojos maduros de tamaño normal) o ligeramente macrocítica (anemia con eritrocitos o glóbulos rojos maduros de tamaño aumentado); el porcentaje de reticulocitos (un tipo de glóbulo rojo) es comúnmente bajo. El recuento leucocitario revela habitualmente granulocitopenia (niveles anormalmente bajos de granulocitos, un tipo de células blancas de la sangre), en especial neutropenia (niveles anormalmente bajos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre) con linfocitosis (aumento anormal de linfocitos, un tipo de glóbulos blancos, en sangre periférica) relativa.

El tratamiento paliativo se basa en el control de la anemia mediante el uso de transfusiones de plaquetas, eritrocitos o leucocitos; o de estrógenos, que pueden producir efectos secundarios como el desarrollo de leucemias o cáncer de hígado.

El tratamiento curativo de la anemia de Fanconi, es el trasplante de médula ósea.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000334.htm>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.fanconi.org/>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española de Anemia de Fanconi (AEAF)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Anemia Hemolítica Adquirida Autoinmune

Código CIE-9-MC: 283.0

Vínculos a catálogo McKusick: 235370 247800

### **Sinónimos:**

Anemia Hemolítica Immune  
Anemia Hemolítica Immune por Anticuerpos Fríos  
Anemia Hemolítica Immune por Anticuerpos Calientes  
Anemia Hemolítica por Autoanticuerpos

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La anemia hemolítica adquirida autoinmune o anemia hemolítica por auto-anticuerpos es una enfermedad autoinmune rara, caracterizada por la hemólisis (destrucción de las células rojas de la sangre) prematura.

Las enfermedades autoinmunes ocurren cuando los anticuerpos (defensas naturales del organismo contra los agentes invasores) atacan y destruyen a los propios tejidos, por razones desconocidas. Normalmente, los hematíes (células rojas de la sangre) tienen una vida de aproximadamente de 120 días, antes de ser destruidos por el bazo.

En un individuo con anemia (niveles bajos de hematíes circulantes) hemolítica autoinmune adquirida, los hematíes se destruyen prematuramente y la producción en la médula ósea de nuevos hematíes puede compensar esta pérdida pero sólo durante algún tiempo.

Las anemias hemolíticas autoinmunes se pueden subdividir en función de las temperaturas en las cuales los anticuerpos destruyen a los hematíes. Como su propio nombre indica, la anemia hemolítica por anticuerpos fríos ocurre a temperaturas de aproximadamente 0 a 10 grados centígrados (mientras que la anemia hemolítica por anticuerpos calientes, ocurre a temperaturas de 37 grados o más). En la mayoría de los casos, la anemia hemolítica por auto-anticuerpos es una enfermedad primaria que se detecta a partir de los 50-60 años de edad.

El cuadro clínico puede cursar con fatiga, anemia, e ictericia (palidez amarillenta persistente de la piel, de las mucosas y de la conjuntiva). La anemia hemolítica por anticuerpos fríos se presenta también con acrocianosis o fenómeno de Raynaud (sudoración y frialdad distal en los dedos de manos y pies y la coloración azulada o rojiza parcheada de la piel de los dedos). La anemia hemolítica por auto-anticuerpos puede asociarse también con otras enfermedades subyacentes tales como ciertas enfermedades infecciosas (ej. infección por micoplasma, paperas, citomegalovirus, mononucleosis infecciosa), enfermedades inmunoproliferativas (ej. linfoma no-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica), o del tejido conectivo (ej. lupus eritematoso sistémico). Aunque la anemia hemolítica por autoanticuerpos se sabe que es una enfermedad autoinmune, se desconoce su causa subyacente.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.comtf.es/pediatría/Bol-2001-2/Aproximaci%C3%B3n%20al%20diagn%C3%B3stico%20de%20las%20anemias.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000579.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Anemia Hemolítica no Esferocítica Hereditaria

Código CIE-9-MC: 282.2/282.3 Vínculos a catálogo McKusick: 305900 266200 266120 600461

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

Anemia hemolítica no esferocítica hereditaria es un término usado para describir un grupo de enfermedades genéticas raras de la sangre, caracterizadas porque los eritrocitos o hematíes (células rojas de sangre) no se forman de un modo normal por lo que son defectuosos y adoptan una forma de esfera por lo que se llaman esferocitos.

Estas enfermedades se piensa que se deben a defectos en las membranas de los eritrocitos, a una alteración en el metabolismo de la porfirina (un producto químico contenido en la hemoglobina) y al déficit de ciertas enzimas (sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) tales como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) o la piruvato kinasa. Hay aproximadamente 16 alteraciones enzimáticas de los eritrocitos que pueden causar anemia hemolítica no esferocítica hereditaria.

El déficit de G6PD es la alteración enzimática más frecuente en los seres humanos. Existen unas 300 variedades de alteraciones enzimáticas que se han clasificado en 5 grupos principales según el grado de anemia y hemólisis (destrucción prematura de los hematíes).

Generalmente los enfermos con anemia hemolítica no esferocítica hereditaria por déficit de G6PD pueden presentar una variante poco frecuente de esta enfermedad, caracterizada por una actividad enzimática disminuida o anormal, con estabilidad reducida frente al calor.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español)

<http://www.comtf.es/pediatría/Bol-2001-2/Aproximaci%C3%B3n%20al%20diagn%C3%B3stico%20de%20las%20anemias.pdf>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Antifosfolipídico, Síndrome

Código CIE-9-MC: 286.5

Vínculos a catálogo McKusick: 107320

### **Sinónimos:**

Anticuerpos Antifosfolipídicos, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome antifosfolípidos es una enfermedad rara sistémica y de características autoinmunes (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) caracterizado por trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) arterial o venosa, trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre), abortos recurrentes en mujeres y presencia de los llamados anticuerpos antifosfolípidos.

Fue descrito por primera vez por GRV Huges en 1983.

Aunque la prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) del síndrome es escasa, por lo que es considerado un síndrome raro, hasta el 2% de la población sana presenta anticuerpos antifosfolípidos y se presenta por igual en hombres que en mujeres y a cualquier edad; sin embargo el riesgo de que desarrollen la enfermedad es hasta ahora desconocido.

Los anticuerpos antifosfolípidos pueden ser de diferentes tipos: anticardiolipinas (ACL), anticoagulante lúpico y anti-B2 glicoproteína 1.

El síndrome antifosfolípido es un fenómeno autoinmune, pero se desconoce el mecanismo exacto por el cual los anticuerpos antifosfolípido inducen el fenómeno trombótico; se sabe que estos anticuerpos interactúan con la cascada de la coagulación y en última instancia con el estado de hipercoagulabilidad, sin embargo sigue sin estar claro cual es el grado de riesgo que confieren los anticuerpos.

El síndrome antifosfolípido puede ser primario si no forma parte del cuadro clínico de ninguna otra enfermedad autoinmune, en el 50% de los casos, o secundario si se asocia a la presencia de otras enfermedades autoinmunes, aunque también puede presentarse asociado con algunas enfermedades infecciosas.

Clínicamente, puede presentarse de forma aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave) o crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo). Existe una amplia variedad de manifestaciones clínicas con las que puede asociarse este síndrome: neurológicas, cardiológicas, hematológicas, dermatológicas, ginecológicas, etc.

La trombosis que puede afectar vasos de cualquier tamaño y cuya lesión histológica (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) característica es de un trombo blando, sin datos de inflamación suele ser la principal complicación y la característica más relevante de este síndrome.

Las lesiones pueden aparecer a nivel venoso, afectando más frecuentemente las venas profundas o superficiales de las piernas, o a nivel arterial, en cuyo caso lo más común es el infarto cerebral, renal, placentario y pancreático; también puede producirse trombosis en el ventrículo derecho del corazón, siendo entonces frecuente que se produzca una embolia pulmonar que puede llegar a producir una insuficiencia (fracaso funcional) respiratoria del adulto. En las embarazadas, las lesiones trombóticas en la placenta, son la causa de abortos espontáneos frecuentes y suelen aparecer en el segundo o tercer trimestre observándose en el 15-75% de las mujeres con anticuerpos antifosfolípidos positivos.

Una manifestación típica desde que aparece la enfermedad es la trombocitopenia que suele ser transitoria, generalmente no asocia sangrado visible y de la cual se desconoce la causa, si bien se acepta que se relaciona con la presencia de los autoanticuerpos antifosfolípidos, aunque no con los niveles de los mismos.

También puede producir migraña (accesos de cefaleas, dolores de cabeza, intensas con mayor frecuencia unilateral y localizados en las regiones temporal y orbitaria, acompañados de mal estar general, náuseas y vómitos), pérdida de memoria y alteraciones cutáneas como úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) y livedo reticularis (livideces difusas que dan a la piel un aspecto jaspeado y de forma reticular).

Se han descrito criterios para el diagnóstico del síndrome antifosfolípidos de acuerdo a sus características clínicas y a las pruebas de laboratorio.

Se consideran criterios clínicos mayores:

- 1.- trombosis venosa: trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, etc;
- 2.- trombosis arterial: infarto cerebral, infarto de miocardio, etc;
- 3.- aborto espontáneo;
- 4.- trombocitopenia.

Criterios clínicos menores:

- 1.- alteraciones de las válvulas cardíacas;
- 2.- prueba de Coombs positiva;
- 3.- livedo reticularis;
- 4.- migraña;
- 5.- úlceras en las piernas;
- 6.- mielopatía;

- 7.- corea;
- 8.- hipertensión pulmonar;
- 9.- necrosis avascular.

Las pruebas confirmatorias son:

- 1.- anticuerpos anticardiolipina tipo IgG > 20 unidades y/o IgM > 20 unidades;
- 2.- prueba de LA positiva.

El diagnóstico se establece únicamente cuando existe al menos un criterio clínico mayor y al menos una prueba confirmatoria positiva.

Se aconseja realizar los anticuerpos antifosfolípidos de forma rutinaria en mujeres que:

- 1.- han tenido dos o más abortos espontáneos;
- 2.- padecen lupus;
- 3.- embarazadas que han tenido una trombosis anterior.

Debe hacerse diagnóstico diferencial en todo paciente con un cuadro de trombosis de origen no explicado, si existe historia familiar de abortos o trombosis debe descartarse la presencia de este síndrome, ya que se han descrito varios casos de aparición familiar del síndrome antifosfolípido, aunque con expresión clínica y grados de severidad muy variable.

En el paciente asintomático las actitudes terapéuticas van orientadas a evitar cualquier factor que favorezca la aparición de la hipercoagulabilidad, que predispone a la trombosis de arterias y venas, el objetivo es reducir los factores de riesgo para la enfermedad vascular: evitar anticonceptivos, mantener el peso ideal, el nivel de colesterol y la actividad física, dejar de fumar y controlar la tensión arterial.

Después de una trombosis si parece más claramente indicado el tratamiento con antiagregantes, se discute la utilidad del tratamiento con inmunosupresores.

Aunque se sospecha una base genética del síndrome, esta aún no se ha identificado.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://salud.medicinatv.com/webcast/muestra.asp?id\\_wc=571](http://salud.medicinatv.com/webcast/muestra.asp?id_wc=571)

Información médica (idioma español):

[http://www.drwebsa.com.ar/smiba/med\\_interna/vol\\_03/03\\_05.htm](http://www.drwebsa.com.ar/smiba/med_interna/vol_03/03_05.htm)

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Bernard Soulier, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 287.1

Vínculos a catálogo McKusick: 231200

#### **Sinónimos:**

Distrófia Trombocitopénica Hemorrágica  
Macrotrombocitopenia Familiar, Tipo Bernard Soulier  
Glicoproteína Plaquetaria Ib, Déficit de la  
Glicoproteína Plaquetaria Ib, Polimorfismo de la  
Factor Receptor de Von Willebrand, Déficit de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Bernard Soulier es una enfermedad plaquetaria rara de causa trombocitopática. Los

receptores que modulan la adherencia y la agregación plaquetarias se localizan en las dos glucoproteínas principales de la superficie plaquetaria.

Las plaquetas se forman a partir de la fragmentación de los megacariocitos (células de la médula ósea, precursoras de las plaquetas) de la médula ósea y pasan a la sangre circulante. Una vez allí, un tercio de las mismas se albergan en el bazo, estando en continuo intercambio con el resto de las plaquetas circulantes, fenómeno normal, al que se le llama secuestro; solamente un pequeño porcentaje de plaquetas se consume en los procesos de coagulación, por lo que la mayoría de las plaquetas están circulando hasta que envejecen y son eliminadas por el bazo o por fenómenos de fagocitosis (fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares). Tienen un ciclo vital en la circulación periférica que dura entre 7 a 10 días y su número normal oscila entre 150.000-450.000 por centímetro cúbico, pudiendo ser estas cifras menores en los niños (100.000-450.000 por centímetro cúbico).

Los trastornos de las plaquetas se manifiestan clínicamente por hemorragias que se clasifican en hemorragias de causa trombocitopénica (disminución de las plaquetas circulantes y que intervienen en la coagulación de la sangre) y hemorragias de causa trombocitopática (las que se deben a una función alterada de las plaquetas). La fundamental manifestación clínica es la púrpura (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso).

El síndrome de Bernard Soulier junto con la trombostenia de Glanzman y Naegeli, son dos defectos raros pero bien definidos caracterizados por la ausencia de estos receptores en las glucoproteínas.

Se caracteriza por una cifra de plaquetas normales, pero de gran tamaño y contorno irregular por lo que se las llama "plaquetas linfocitoides"; presentan una deficiencia marcada o una ausencia total del complejo glicoproteína Ib, que no se puede unir al factor VIII de la coagulación, lo que se expresa como una adhesividad plaquetaria disminuida.

Clínicamente presentan episodios recurrentes de hemorragias mucosas graves por alteración de la coagulación. Los síntomas no son progresivos y pueden mejorar con edad. El único tratamiento eficaz de los episodios hemorrágicos es la transfusión de plaquetas normales.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://orbita.starmedia.com/~forobioq/a\\_h\\_bernard.html](http://orbita.starmedia.com/~forobioq/a_h_bernard.html)

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000582.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Chediak Higashi, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 288.2

Vínculos a catálogo McKusick: 214500

### **Sinónimos:**

Chediak Steinbrinck Higashi, Síndrome de  
Albinismo Oculo Cutáneo  
Albinismo Tipo Chediak Higashi  
Begnez Cesar, Síndrome de  
Anomalía Leucocítica con Albinismo  
Chediak Higashi, Enfermedad de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Chediak Higashi es una enfermedad hereditaria rara, del grupo de las inmunodeficiencias primarias, caracterizado por infecciones crónicas, disminución de la pigmentación, enfermedad neurológica y muerte prematura.

El síndrome de Chediak Higashi es una zoonosis (enfermedad que afecta particularmente a los animales y que puede ser trasmisible al hombre), aparece en roedores, visones, vacas de raza Hereford, gatos persas y en el ser humano.

El síndrome de Chediak Higashi se debe a la alteración de los neutrófilos (un tipo de glóbulos blancos) que tienen granulaciones intra citoplasmáticas gigantes por la fusión de varios lisosomas normales; existe una reducción de la quimiotaxis (propiedad de ser atraído o rechazado por algunas sustancias del protoplasma celular), fusión de los fagolisosomas (células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares), incremento de la actividad de peroxidación de la membrana y salida defectuosa de la médula ósea, esto dificulta la destrucción de las bacterias fagocitadas.

La diversidad de los síntomas se explica porque las granulaciones anormales se pueden encontrar no solamente en los leucocitos sino en todas las células que tienen lisosomas, como monocitos, granulocitos, plaquetas, neuronas, células de los ganglios periféricos y células de Schwann.

En la mayor parte de los casos, cerca del 85%, se desarrolla la llamada "fase acelerada", que parece una reacción a las infecciones virales y evoluciona con fiebre, ictericia (coloración amarilla anormal de la piel), hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes), adenomegalias (crecimiento anormal de los ganglios) y tendencia a las hemorragias, debido a la infiltración masiva de diferentes órganos con células mononucleares no malignas. Dicha infiltración provoca hiperesplenismo (cuadro debido a una actividad excesiva del bazo, que está aumentado de tamaño por lo que atrapa y destruye las células sanguíneas) que a su vez agrava la neutropenia (niveles anormalmente bajos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre) y el riesgo de infecciones.

Clínicamente el síntoma principal son las infecciones de repetición, que se asocian a deficiencias inmunitarias, los individuos afectados tienen una susceptibilidad a las infecciones recurrentes graves, por bacterias Gram positivas como el estafilococo aureus y el estreptococo beta hemolítico y a ciertos cánceres; se acompaña de hepatoesplenomegalia, albinismo óculo cutáneo parcial, el color del cabello varía desde el rubio al café oscuro, pero siempre con un tinte plateado que se puede observar muy bien bajo la luz, enfermedad periodontal, fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos), nistagmus (movimientos rápidos y repetidos del ojo) y neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica progresiva. Puede existir retraso mental en algunos pacientes.

No existe un tratamiento curativo específico para el síndrome de Chediak Higashi; los agonistas de la acetilcolina aumentan la cantidad de neutrófilos en sangre y disminuyen el número de sus granulaciones. La administración de vitamina C mejora el cuadro clínico; por otra parte el interferón puede mejorar la actividad de las células llamadas Natural Killer que está alterada.

Los pacientes generalmente mueren por infecciones o hemorragias antes de cumplir los 10 años de edad. Los que sobreviven desarrollan marcha atáxica (el paciente levanta bruscamente el pie, lanza la pierna hacia arriba y afuera y después golpea el suelo con el talón) y neuropatía periférica en las extremidades que producen debilidad y cambios motores y sensoriales, en estos casos la infección con algunos virus, como el de Epstein Barr, puede causar una enfermedad mortal similar al linfoma.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, el gen CHS1 que se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q42.1-q42.2), codifica la proteína LYST, de transporte lisosómico, necesaria para la formación y liberación normal de los gránulos. Con frecuencia los padres de los pacientes tienen cierto grado de consanguinidad.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001312.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Factor Hageman, Déficit del

Código CIE-9-MC: 286.3

Vínculos a catálogo McKusick: 234000

### **Sinónimos:**

Factor XII, Déficit del  
Rasgo de Hageman

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La deficiencia del factor XII o de Hageman es una enfermedad rara hereditaria de la sangre, caracterizada por la tendencia a la trombosis, sin presencia de hemorragias anormales.

La sangre se halla normalmente en un equilibrio dinámico entre la fluidez y la coagulación, necesario para que no se produzcan ni trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) ni sangrado excesivo después de traumatismos leves.

El mecanismo de la hemostasia o coagulación es complejo, comprende las reacciones locales de los vasos sanguíneos, las funciones de las plaquetas y la interacción de los llamados factores específicos de la coagulación, de sus inhibidores y de las proteínas fibrinolíticas (que rompe la malla de fibrina) que circulan en la sangre.

La pared de los vasos es la barrera principal contra la hemorragia. Cuando los pequeños vasos sanguíneos son seccionados su vasoconstricción (estrechamiento del calibre de los vasos sanguíneos) activa y la presión tisular local controlan las pequeñas zonas de sangrado, incluso sin que se active el proceso de la coagulación; sin embargo este tiene que actuar obligatoriamente, si la lesión es más amplia, para que se forme un coágulo de fibrina firme y estable.

Además en este proceso son necesarias sustancias inhibitoras de la coagulación para evitar una formación excesiva del coágulo y proteínas fibrinolíticas para eliminar dicho coágulo cuando ya no sea necesario.

Clínicamente el déficit del factor XII o de Hageman suele ser asintomático y se descubre sólo de forma accidental a través de los análisis preoperatorios, ya que las pruebas de coagulación están sistemáticamente alteradas, ya que otros factores de coagulación de la sangre tienden a compensar el déficit del factor XII, que estructuralmente es una glicoproteína. Puede existir tanto una disminución del factor, como un factor estructuralmente anormal.

Esta enfermedad no presenta generalmente ningún síntoma y se descubre solamente accidentalmente a través de los análisis preoperatorios, ya que las pruebas de coagulación están sistemáticamente alteradas.

Se cree que se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose localizado el gen responsable de la enfermedad en el brazo largo del cromosoma 5 (5q33-qter).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000545.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.icondata.com/health/pedbase/files/FACTORXI.HTM>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Factor XIII, Déficit de

Código CIE-9-MC: 286.3

Vínculos a catálogo McKusick: 134570

### **Sinónimos:**

Factor Estabilizante de la Fibrina, Déficit de  
Fibrinolisasa, Déficit de  
Transglutaminasa Plasmática, Déficit de  
Factor Laki Lorand, Déficit del  
Fibrinasa, Déficit de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La deficiencia del factor XIII o factor estabilizador de la fibrina es una enfermedad hereditaria de la sangre extremadamente rara, caracterizada por la coagulación anormal de la sangre que puede dar lugar a sangrados anormales. Puede existir tanto una disminución del factor, como un factor estructuralmente anormal.

La sangre se halla normalmente en un equilibrio dinámico entre la fluidez y la coagulación, necesario para que no se produzcan ni trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) ni sangrado excesivo después de traumatismos leves.

El mecanismo de la hemostasia o coagulación es complejo, comprende las reacciones locales de los vasos sanguíneos, las funciones de las plaquetas y la interacción de los llamados factores específicos de la coagulación, de sus inhibidores y de las proteínas fibrinolíticas (que rompe la malla de fibrina) que circulan en la sangre.

La pared de los vasos es la barrera principal contra la hemorragia. Cuando los pequeños vasos sanguíneos son seccionados su vasoconstricción (estrechamiento del calibre de los vasos sanguíneos) activa y la presión tisular local controlan las pequeñas zonas de sangrado, incluso sin que se active el proceso de la coagulación; sin embargo este tiene que actuar obligatoriamente, si la lesión es más amplia, para que se forme un coágulo de fibrina firme y estable.

Además en este proceso son necesarias sustancias inhibitoras de la coagulación para evitar una formación excesiva del coágulo y proteínas fibrinolíticas para eliminar dicho coágulo cuando ya no sea necesario.

En los pacientes con déficit del factor XIII, como la sangre no puede coagular apropiadamente, las heridas curan mal y son frecuentes los hematomas, el dolor e hinchazón locales por flujo y acúmulo de sangre en los tejidos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las hemorragias, siendo la presentación más frecuente la hemorragia después del desprendimiento del cordón umbilical, se acompaña de hemorragias digestivas, intracraneales e intraarticulares.

En la edad adulta, los varones afectados pueden presentar infertilidad y las mujeres abortos de repetición, lo que sugiere la participación de éste factor en otros procesos, como la implantación placentaria y la espermatogénesis.

Los estudios de coagulación habituales, son normales. Se diagnostica mediante pruebas hematológicas específicas y se trata con transfusiones de plasma fresco o congelado, ya que la vida media de éste factor es de 14 días.

La deficiencia del factor XIII se puede heredar como rasgo genético autosómico dominante, pero puede presentarse también asociada a otras enfermedades tales como la anemia de células falciformes o la púrpura (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso) de Schonlein Henoch.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003678.htm>



Información médica (idioma inglés):

<http://fsumed-dl.slis.ua.edu/clinical/hematology/bleedingdisorders/coagulation-disorders/inherited-coag-factor-xii-deficiency.html>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Fosfoglicerol Quinasa, Déficit de**

---

Código CIE-9-MC: 282.3

Vínculos a catálogo McKusick: 307030

### **Sinónimos:**

Anemia Hemolítica con Déficit de Fosfoglicerato Quinasa  
Eritrocitario de Fosfoglicerato Quinasa, Déficit

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de fosfoglicerol quinasa o cinasa es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara.

La enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) fosfoglicerato cinasa (FGC), que es el primer paso en la generación de ATP (nombre del ácido adenosin trifosfórico, sustancia que interviene en el metabolismo celular, la contracción muscular y en la síntesis de hormonas de la corteza suprarrenal), en la vía glucolítica.

Hasta la fecha, se han descrito tan sólo una docena de familias afectadas.

Los síntomas y los signos asociados a la enfermedad pueden incluir anemia hemolítica (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por destrucción prematura de los hematíes) no esferocítica, crónica de gravedad variable, afectación extrapiramidal progresiva con afasia (trastorno, defecto o pérdida de la facultad de expresión hablada, escrita o mímica), debilidad del músculo después del ejercicio; y hemiplejia (parálisis de un lado cuerpo), convulsiones, labilidad emocional (emociones que cambian rápidamente) y retraso mental de grado variable.

En la mayoría de los casos, la enfermedad se hereda como un rasgo genético ligado al cromosoma X. En tales casos, la enfermedad se expresa por completo solamente en varones; sin embargo, algunas mujeres heterocigotas (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes) pueden tener anemia hemolítica (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por destrucción prematura de los hematíes).

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa, Déficit de**

---

Código CIE-9-MC: 282.2

Vínculos a catálogo McKusick: 305900

### **Sinónimos:**

G6PD, Déficit de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G-6-FD) es una enfermedad metabólica hereditaria rara, caracterizada por la ausencia desde el nacimiento de dicha enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida).

Es el trastorno más importante de la vía de las pentosas fosfato, que actúa como mecanismo fun-

damental de protección del hematíe o eritrocito (los glóbulos rojos de la sangre) frente a la oxidación.

El déficit de G-6-FD es responsable de dos tipos de anemia hemolítica (disminución de los hematíes o góbulos rojos circulantes por destrucción prematura de los hematíes), una forma episódica, inducida por infecciones o por ciertos fármacos y una forma de carácter espontáneo.

La síntesis de este enzima por parte de los hematíes, está determinada por un gen situado en el cromosoma X, por tanto las enfermedades por alteración de esta enzima son más frecuentes en los varones que en las mujeres.

Afecta a más de 200 millones de personas y existe una variación considerable en el déficit entre los distintos grupos raciales, siendo menos grave en las personas de raza negra, que en las de raza blanca. Estas últimas poseen una variante enzimática que determina que los hematíes tengan una actividad enzimática muy baja, menor del 1% del valor normal en toda la población de hematíes.

Existen más de 200 variantes enzimáticas, consecuencia de las numerosas mutaciones del gen de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y que se asocian a un amplio espectro de enfermedad hemolítica.

En la forma clínica habitual del déficit, los síntomas aparecen 24-48 horas tras la ingesta de fármacos del tipo de la aspirina, sulfamidas y antipalúdicos como la primaquina y de alguna sustancia con propiedades oxidantes; tras infecciones bacterianas o virales; pacientes con polinosis o incluso en algunos pacientes, la ingestión de habas puede causar un cuadro hemolítico agudo con destrucción prematura de las células rojas de la sangre, llamado favismo.

El grado de hemólisis (destrucción prematura de los glóbulos rojos) varía según el agente provocador, la cantidad ingerida y la gravedad del déficit enzimático que presenta el paciente. En los casos graves se observan hemoglobinuria (presencia anormal de hemoglobina en la orina) e ictericia (coloración amarilla anormal de la piel) y la concentración de hemoglobina puede disminuir bruscamente, amenazando la vida del paciente.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

[http://www.infomed.sld.cu/revistas/hih/vol11\\_2\\_95/hih02295.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/hih/vol11_2_95/hih02295.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000528.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Hemofilia A**

Código CIE-9-MC: 286.0

Vínculos a catálogo McKusick: 306700

**Sinónimos:**

Factor Antihemofílico, Déficit de  
Gobulina Antihemofílica, Déficit de  
Factor VIII, Déficit del  
Hemofilia Clásica

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La hemofilia tipo A o hemofilia clásica es una enfermedad rara hereditaria de la sangre, caracterizada por la tendencia a las hemorragias anormales. Se caracteriza por la deficiencia del factor VIII, llamado también factor antihemofílico, bien por disminución del factor o por existencia de un factor estructuralmente anormal.

La sangre se halla normalmente en un equilibrio dinámico entre la fluidez y la coagulación, necesario para que no se produzcan ni trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) ni san-

grado excesivo después de traumatismos leves.

El mecanismo de la hemostasia o coagulación es complejo, comprende las reacciones locales de los vasos sanguíneos, las funciones de las plaquetas y la interacción de los llamados factores específicos de la coagulación, de sus inhibidores y de las proteínas fibrinolíticas (que rompe la malla de fibrina) que circulan en la sangre.

La pared de los vasos es la barrera principal contra la hemorragia. Cuando los pequeños vasos sanguíneos son seccionados su vasoconstricción estrechamiento del calibre de los vasos sanguíneos) activa y la presión tisular local controlan las pequeñas zonas de sangrado, incluso sin que se active el proceso de la coagulación; sin embargo este tiene que actuar obligatoriamente, si la lesión es más amplia, para que se forme un coágulo de fibrina firme y estable.

Además en este proceso son necesarias sustancias inhibitoras de la coagulación para evitar una formación excesiva del coágulo y proteínas fibrinolíticas para eliminar dicho coágulo cuando ya no sea necesario.

La hemofilia tipo A supone el 80% de todas las hemofilias; el cuadro clínico es idéntico al de la hemofilia B. Las manifestaciones aparecen en el periodo neonatal, ya que el factor no atraviesa la placenta, pero puede haber muchos recién nacidos asintomáticos.

Las formas leves se suelen diagnosticar ante la hemorragia incontenible tras una extracción dental, una intervención quirúrgica o cuando sufren cualquier tipo de lesión. Se precisa una actividad del factor por debajo del 6% para que exista sintomatología espontánea, que en los casos graves, se manifiesta en un 90% de los niños por hemorragias francas alrededor del año de edad, debidas a pequeños traumatismos al empezar a andar.

Los síntomas fundamentales son el hemartros (hemorragias intra articulares) y las hemorragias en tejidos blandos y músculos. Se afectan preferentemente las articulaciones que soportan peso y roces: codos, rodillas y tobillos; pudiendo con el tiempo llegar a producirse daño isquémico (isquemia es el déficit de riego) en nervios, artritis (inflamación de las articulaciones) con fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso), anquilosis (abolición o limitación de los movimientos de una articulación) de las articulaciones y atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) muscular, las complicaciones más graves son las hemorragias buco faringeadas y en el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Se trata con transfusiones repetidas hasta controlar la hemorragia, de plasma fresco o congelado o concentrados específicos del factor, ya que la vida media de éste factor es de 8-12 horas.

Como complicaciones a largo plazo del tratamiento se pueden observar hepatopatías (término general para enfermedad del hígado): hepatitis crónica (enfermedad inflamatoria del hígado) activa y cirrosis (fibrosis hepática). Un alto porcentaje tienen anticuerpos contra los virus de la hepatitis B, C y del SIDA, por lo que se recomienda la vacunación sistemática contra el virus de la hepatitis B.

En muchos adultos aparecen hipertensión arterial y nefropatía (término general de la enfermedad del riñón) con hematuria (presencia de sangre en la orina) asociadas y de causa desconocida.

El diagnóstico tanto para las mujeres portadoras como para los individuos enfermos, se hace mediante técnicas de detección de anticuerpos monoclonales, que permiten detectar el déficit del factor y mediante secuenciación del ADN, considerando estas últimas como el mejor método de detección.

Entre los defectos genéticos, son más frecuentes las grandes deleciones (deleción es la pérdida total o parcial del material genético) y las llamadas mutaciones de sentido erróneo, que son las que dan lugar a un factor VIII estructuralmente anormal.

Se hereda como un rasgo genético recesivo ligado al cromosoma X, por lo que la enfermedad se manifiesta sólo en los varones.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

MaxAdFVIII

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000538.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.entornomedico.org/salud/saludyenfermedades/alfa-omega/hemofilia-a.html>

**Asociaciones:**

Asociación Andaluza de Hemofilia de la Seguridad Social. (Virgen del Rocío)  
 Asociación Cántabra de Hemofilia  
 Asociación Catalana de Hemofilia  
 Asociación de Hemofilia de Aragón La Rioja  
 Asociación de Hemofilia de la Seguridad Social  
 Asociación de Hemofilia de Las Palmas  
 Asociación de Hemofilia de Tenerife  
 Asociación Leonesa de Hemofilia  
 Asociación Malagueña de Hemofilia de la Seguridad Social  
 Asociación Provincial de Hemofilia de la Seguridad Social, Coordinadora. (APHECO)  
 Asociación Salmantina de Hemofilia  
 Federación Española de Hemofilia  
 Federación Española de Hemofilia. (FEDHEMO)  
 Real Fundación Victoria Eugenia. (HEMOFILIA)  
 Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Hemofilia B**

Código CIE-9-MC: 286.1

Vínculos a catálogo McKusick: 306900

**Sinónimos:**

Christmas, Enfermedad de  
 Componente de Tromboplastina Plasmática, Déficit de  
 Factor IX, Déficit de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La hemofilia tipo B es la deficiencia o disfunción del factor IX, o factor de Christmas de la coagulación, se da en 1/100.000 neonatos varones, supone el 12-15% de todas las hemofilias; el cuadro clínico es idéntico al de la hemofilia A.

La sangre se halla normalmente en un equilibrio dinámico entre la fluidez y la coagulación, necesario para que no se produzcan ni trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) ni sangrado excesivo, después de traumatismos leves.

El mecanismo de la hemostasia o coagulación es complejo, comprende las reacciones locales de los vasos sanguíneos, las funciones de las plaquetas y la interacción de los llamados factores específicos de la coagulación, de sus inhibidores y de las proteínas fibrinolíticas (que rompe la malla de fibrina) que circulan en la sangre.

La pared de los vasos es la barrera principal contra la hemorragia. Cuando los pequeños vasos sanguíneos son seccionados su vasoconstricción (estrechamiento del calibre de los vasos sanguíneos) activa y la presión tisular local controlan las pequeñas zonas de sangrado, incluso sin que se active el proceso de la coagulación; sin embargo este tiene que actuar obligatoriamente, si la lesión es más amplia, para que se forme un coágulo de fibrina firme y estable.

Además en este proceso son necesarias sustancias inhibitoras de la coagulación para evitar una formación excesiva del coágulo y proteínas fibrinolíticas para eliminar dicho coágulo cuando ya no sea necesario.

El factor IX está habitualmente bajo en los recién nacidos y no alcanza los valores normales hasta pasados varios meses. Las manifestaciones aparecen en cualquier periodo de la infancia, pero puede haber muchos recién nacidos asintomáticos.

Las formas leves se suelen diagnosticar ante la hemorragia incontenible tras una extracción dental, una intervención quirúrgica o cuando sufren cualquier tipo de lesión.

Las formas graves, que se asocian a una actividad del factor inferior al 1% pueden aparecer ya en el recién nacido y se manifiesta en un 90% de los niños por hemorragias francas alrededor del año de edad, debidas a pequeños traumatismos al empezar a andar.

Los síntomas fundamentales son el hemartros (hemorragias intra articulares) y las hemorragias en tejidos blandos y músculos. Se afectan preferentemente las articulaciones que soportan peso y roces: codos, rodillas y tobillos; pudiendo con el tiempo llegar a producirse daño isquémico (isquemia es el déficit de riego) en nervios, artritis (inflamación de las articulaciones) con fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso), anquilosis (abolición o limitación de los movimientos de una articulación) de las articulaciones y atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) muscular, las complicaciones más graves son las hemorragias buco faringeadas y en el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Se trata con transfusiones repetidas hasta controlar la hemorragia, de plasma fresco o congelado o concentrados específicos del factor, ya que la vida media de éste factor es de unas 24 horas.

Como complicaciones a largo plazo del tratamiento se pueden observar hepatopatías (término general para enfermedad del hígado): hepatitis (enfermedad inflamatoria del hígado) activa y cirrosis (fibrosis hepática). Un alto porcentaje tienen anticuerpos contra los virus de la hepatitis B, C y del SIDA, por lo que se recomienda la vacunación sistemática contra el virus de la hepatitis B.

En muchos adultos aparecen hipertensión arterial y nefropatía (término general de la enfermedad del riñón) con hematuria (presencia de sangre en la orina) asociadas y de causa desconocida.

El diagnóstico tanto para las mujeres portadoras como para los individuos enfermos, se hace mediante técnicas de detección de anticuerpos monoclonales, que permiten detectar el déficit del factor y mediante secuenciación del ADN, considerando estas últimas como el mejor método de detección.

Entre los defectos genéticos, son más frecuentes las grandes deleciones (deleción es la pérdida total o parcial del material genético) y las llamadas mutaciones de sentido erróneo, que son las que dan lugar a un factor VIII estructuralmente anormal. Se hereda como un rasgo genético recesivo ligado al cromosoma X, por lo que la enfermedad se manifiesta sólo en los varones.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000539.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.entornomedico.org/salud/saludyenfermedades/alfa-omega/hemofilia-b.html>

### **Asociaciones:**

Asociación Andaluza de Hemofilia de la Seguridad Social. (Virgen del Rocío)

Asociación Cántabra de Hemofilia

Asociación Catalana de Hemofilia

Asociación de Hemofilia de Aragón La Rioja

Asociación de Hemofilia de la Seguridad Social

Asociación de Hemofilia de Las Palmas

Asociación de Hemofilia de Tenerife

Asociación Leonesa de Hemofilia

Asociación Malagueña de Hemofilia de la Seguridad Social

Asociación Provincial de Hemofilia de la Seguridad Social, Coordinadora. (APHECO)

Asociación Salmantina de Hemofilia

Federación Española de Hemofilia

Federación Española de Hemofilia. (FEDHEMO)  
 Real Fundación Victoria Eugenia. (HEMOFILIA)  
 Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Hemofilia C

Código CIE-9-MC: 286.2

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La hemofilia tipo C es una enfermedad hereditaria de la sangre rara, caracterizada por la tendencia a las hemorragias anormales. Es la menos frecuente de todas las hemofilias.

La sangre se halla normalmente en un equilibrio dinámico entre la fluidez y la coagulación, necesario para que no se produzcan ni trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) ni sangrado excesivo después de traumatismos leves.

El mecanismo de la hemostasia o coagulación es complejo, comprende las reacciones locales de los vasos sanguíneos, las funciones de las plaquetas y la interacción de los llamados factores específicos de la coagulación, de sus inhibidores y de las proteínas fibrinolíticas (que rompe la malla de fibrina) que circulan en la sangre.

La pared de los vasos es la barrera principal contra la hemorragia. Cuando los pequeños vasos sanguíneos son seccionados su vasoconstricción (estrechamiento del calibre de los vasos sanguíneos) activa y la presión tisular local controlan las pequeñas zonas de sangrado, incluso sin que se active el proceso de la coagulación; sin embargo este tiene que actuar obligatoriamente, si la lesión es más amplia, para que se forme un coágulo de fibrina firme y estable.

Además en este proceso son necesarias sustancias inhibitoras de la coagulación para evitar una formación excesiva del coágulo y proteínas fibrinolíticas para eliminar dicho coágulo cuando ya no sea necesario.

La hemofilia tipo C se caracteriza por la deficiencia del factor XI, llamado también factor antihemofílico, bien por disminución del factor o por existencia de un factor estructuralmente anormal. La hemofilia tipo C supone el 2-3% de todas las hemofilias; el cuadro clínico es idéntico al de la hemofilia A. Las manifestaciones aparecen en el periodo neonatal, ya que el factor no atraviesa la placenta, pero puede haber muchos recién nacidos asintomáticos.

Las formas leves se suelen diagnosticar ante la hemorragia incontenible tras una extracción dental, una intervención quirúrgica o cuando sufren cualquier tipo de lesión.

Son raras las hemorragias espontáneas. Presentan epistaxis (hemorragias nasales), hematuria (presencia de sangre en la orina) y menorragias (sangrado excesivo durante la menstruación).

Los síntomas fundamentales son el hemartros (hemorragias intra articulares) y las hemorragias en tejidos blandos y músculos. Se afectan preferentemente las articulaciones que soportan peso y roces: codos, rodillas y tobillos; pudiendo con el tiempo llegar a producirse daño isquémico (isquemia es el déficit de riego) en nervios, artritis (inflamación de las articulaciones) con fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) y anquilosis (abolición o limitación de los movimientos de una articulación) de las articulaciones y atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) muscular, las complicaciones más graves son las hemorragias buco faringéas y en el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Se trata con transfusión hasta controlar la hemorragia, de plasma fresco o congelado o concentrados específicos del factor y la vida media de éste factor es de 40-80 horas.

Como complicaciones a largo plazo del tratamiento se pueden observar hepatopatías (término general para enfermedad del hígado): hepatitis (enfermedad inflamatoria del hígado) activa y cirrosis (fibrosis hepática). Un alto porcentaje tienen anticuerpos contra los virus de la hepatitis B, C y del SIDA, por lo que se recomienda la vacunación sistemática contra el virus de la hepatitis B.

En muchos adultos aparecen hipertensión arterial y nefropatía (término general de la enfermedad del riñón) con hematuria (presencia de sangre en la orina) asociadas y de causa desconocida.

El diagnóstico se hace mediante técnicas de detección de anticuerpos monoclonales, que permiten detectar el déficit del factor y mediante secuenciación del ADN, considerando estas últimas como el mejor método de detección.

Se hereda como un rasgo genético recesivo incompleto, a diferencia de las otras hemofilias no ligadas al cromosoma X, por lo que la enfermedad se manifiesta tanto en varones como en mujeres.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000537.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.infomed.sld.cu/revistas/mtr/vol55\\_1\\_03/mtr11103.pdf](http://www.infomed.sld.cu/revistas/mtr/vol55_1_03/mtr11103.pdf)

### **Asociaciones:**

Asociación Andaluza de Hemofilia de la Seguridad Social. (Virgen del Rocío)

Asociación Cántabra de Hemofilia

Asociación Catalana de Hemofilia

Asociación de Hemofilia de Aragón La Rioja

Asociación de Hemofilia de la Seguridad Social

Asociación de Hemofilia de Las Palmas

Asociación de Hemofilia de Tenerife

Asociación Leonesa de Hemofilia

Asociación Malagueña de Hemofilia de la Seguridad Social

Asociación Provincial de Hemofilia de la Seguridad Social, Coordinadora. (APHECO)

Asociación Salmantina de Hemofilia

Federación Española de Hemofilia

Federación Española de Hemofilia. (FEDHEMO)

Real Fundación Victoria Eugenia. (HEMOFILIA)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Hemoglobinuria Paroxística Nocturna**

---

Código CIE-9-MC: 283.2

### **Sinónimos:**

Marchiafava Michelli, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una anemia (disminución de los hematíes, que son las células rojas o glóbulos rojos de la sangre) hemolítica (por destrucción prematura de los glóbulos rojos) crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo), causada por un defecto en la membrana de dichos hematíes.

La hemoglobinuria paroxística nocturna fue descrita por primera vez en 1882.

Se caracteriza por hemoglobinuria (presencia de hemoglobina, en la orina) y hemoglobinemia (presencia de hemoglobina, en el plasma) paroxística nocturna, llamada así porque la hemólisis intravascular, ocurre en crisis y por la noche, durante el sueño, después de situaciones desencadenantes, infecciones, esfuerzo físico, vacunaciones e ingesta de ácido acetilsalicílico. Aparece en ambos sexos a cualquier edad, pero es algo más frecuente en mujeres entre los 30 y 40 años. Su incidencia es de aproximadamente de 1/100.000.

La alteración fisiopatológica (fisiopatología es el estudio del funcionamiento del organismo o de un órgano, cuando está alterado por una enfermedad) de la hemoglobinuria paroxística nocturna consiste en un defecto adquirido en el gen GPI-A3, siendo el resultado un déficit de grupos GPI (glucosilfos-

fatidilinositol). Los grupos GPI favorecen el anclaje de distintos inhibidores del complemento (globulina presente en el suero sanguíneo que interviene en las reacciones inmunológicas por sus propiedades neutralizadoras, solamente cuando un anticuerpo específico se fija sobre el antígeno) a la membrana celular.

Clínicamente es una enfermedad polimorfa, caracterizada la mayoría de las veces por un síndrome hemolítico crónico, con exacerbaciones que suelen aparecer durante el sueño. Las crisis de agudización agravan el cuadro anémico, se caracterizan por orinas colúricas, esplenomegalia (bazo anormalmente grande), ictericia (coloración amarilla anormal de la piel), hemosiderinuria (presencia de hemosiderina en la orina) y leucopenia (disminución de las células blancas de la sangre). A consecuencia de la neutropenia (niveles anormalmente bajos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre) y por defecto de la función de los granulocitos se produce un defecto inmunitario que favorece las infecciones y trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes y que intervienen en la coagulación de la sangre).

También pueden presentar dolor abdominal, de espalda y de cabeza.

El mal pronóstico se relaciona con la aparición de anemia aplásica (aplasia es la ausencia de desarrollo), de complicaciones trombóticas (trombosis es la formación de coágulos en las arterias y las venas) de territorios venosos, cuya localización más típica y grave es el síndrome de Budd Chiari.

El diagnóstico es clínico y de laboratorio, los hallazgos de laboratorio más importantes son: la pancitopenia (disminución de las tres series celulares sanguíneas a la vez, hematíes o glóbulos rojos, leucocitos o glóbulos blancos y plaquetas) y los signos de hemólisis: aumento de los reticulocitos (un tipo de glóbulo rojo), elevación de la LDH y bilirrubina y descenso de la haptoglobina, acompañados de ferropenia (niveles anormalmente bajas de hierro sérico) por la hemosiderinuria (niveles anormales de hierro en orina) crónica, la prueba de Ham (hemólisis eritrocitaria provocada en un medio ácido), resulta diagnóstica si es positiva. También pueden identificarse los defectos proteicos de la membrana.

El pronóstico de la hemoglobinuria paroxística es muy variable, siendo la supervivencia superior a 10 años.

No existe tratamiento curativo específico de la enfermedad. No es aconsejable el tratamiento con hierro pues el aumento de eritropoyesis (mecanismo por el que se forma la sangre) hace más graves e intensos los episodios de hemólisis.

El tratamiento de la anemia y la trombocitopenia se realiza con transfusiones de componentes sanguíneos desleucocitados, el uso de corticoides y anticoagulantes, heparina y dicumarínicos, si existe trombosis mejora el pronóstico. En general no está indicada la esplenectomía (extirpación quirúrgica del bazo). La aplasia medular se trata con ciclos de inmunosupresores del tipo de la porina A o suero antilinfocitario. Puede también hacerse trasplante de médula ósea si cursa con aplasia medular grave.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

CD59 miristoléicoeptidilica recombinante humana

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000534.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.uady.mx/~biomedic/rb991027.pdf>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## **Hemolítico Urémico, Síndrome**

Código CIE-9-MC: 283.1

Vínculos a catálogo McKusick: 235400

### **Sinónimos:**

Gasser, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome hemolítico urémico es una enfermedad muy rara que afecta a niños entre 1 a 10 años de edad y sobre todo a menores de 4 años. En muchos casos, el inicio se precede por síntomas de tipo gripal o gastroenteritis.

Se caracteriza por vómitos, dolor abdominal, fiebre y diarrea, que en algunos casos, puede ser sanginolenta. Los síntomas del síndrome hemolítico urémico propiamente dicho se hacen evidentes a los 3-10 días después del desarrollo de la gastroenteritis y suelen incluir: palidez repentina, irritabilidad, debilidad, letargia (carencia de energía) y oliguria (excreción de cantidades anormalmente disminuidas de orina).

La enfermedad progresa típicamente y se llega a producir: fracaso renal agudo (incapacidad de los riñones para procesar los residuos de la sangre y excretarlos en la orina), anemia hemolítica (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por destrucción prematura de los hematíes) microangiopática (de pequeños vasos) y trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes y que intervienen en la coagulación de la sangre) y microtrombos (acumulación anormal de plaquetas dentro de ciertos vasos sanguíneos), reduciendo el flujo de la sangre a varios órganos (ej. riñones, páncreas, cerebro) lo que conduce potencialmente a un fracaso de los órganos principales del organismo.

En algunos casos, puede haber alteraciones neurológicas presentes en el inicio del síndrome o en cualquier momento durante la progresión de la enfermedad. Los síntomas neurológicos pueden incluir vértigos, crisis parciales o generalizadas, desorientación o confusión e incluso llegar al coma (pérdida de sentido o consciencia).

El inicio del síndrome hemolítico urémico está asociado con frecuencia a la infección por una determinada cepa (O157:H7), de la bacteria llamada Escherichia Coli (E. Coli). También, aunque es poco habitual, pueden darse el síndrome hemolítico urémico en los adultos.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000510.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.pediatraldia.cl/shu.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Job, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 288.1

Vínculos a catálogo McKusick: 243700

### **Sinónimos:**

Hiper Ig E, Síndrome de

Hiperimmunoglobulinemia E Estafilocócica

Buckley, Síndrome de

Job Buckley, Síndrome de

Hiperimmunoglobulinemia E por Infección Recurrente, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Job, es una enfermedad rara, descrita en 1966 por el autor del que lleva su nombre, se incluye en el grupo de las inmunodeficiencias primarias desde el año 1974, clínicamente se caracteriza por la triada clásica definida como: abscesos, neumonía con neumatocele y niveles muy elevados de IgE.

La clínica además de la triada clásica, se acompaña de infecciones de repetición, prurito (picor) intenso, eczemas, fiebre, erupciones frecuentes, linfadenitis (inflamación de los nódulos linfáticos), fracturas recurrentes, hiperextensibilidad articular, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), anomalías dentales (retraso de la dentición de leche, es frecuente la extracción de piezas para permitir la salida de los dientes definitivos) y facies característica que incluye: frente prominente, ojos hundidos, nariz ancha, labio inferior prominente y engrosamiento de las orejas y la nariz.

Los enfermos tienen una alta predisposición a padecer abscesos fríos (con escasa reacción inflamatoria) generalmente de origen estafilocócico, que se localizan preferentemente en piel, pulmones y articulaciones, pero también gran riesgo de padecer infecciones por otras bacterias u hongos.

Se trata de una enfermedad de origen desconocido, en la que existe un trastorno de la inmunidad y de la quimiotaxis (propiedad de ser atraído o rechazado por algunas sustancias del protoplasma celular). Los linfocitos (un tipo de leucocitos o glóbulos blancos de la sangre) de los pacientes tienen una respuesta alterada a la interleucina 12, lo que conlleva un defecto en la producción de interferón gamma; que contribuye a las alteraciones inmunológicas que ocurren en esta enfermedad.

El diagnóstico se realiza por la elevada concentración de Ig E sérica en ausencia de síntomas alérgicos o de infección parasitaria. Debe hacerse diagnóstico diferencial con otras enfermedades en las que se eleva la IgE, tales como los síndromes de Netherton, Wiskott Aldrich y Di George, algunas trombocitopatías y casos de hipoparatiroidismo, que asocien infecciones.

Las infecciones deben tratarse con la antibioterapia adecuada y la administración prolongada de trimetoprim sulfametoxazol, parece ser útil en cuanto a disminuir las infecciones pulmonares.

Carece de tratamiento curativo, pero el tratamiento con inmunoglobulina a dosis elevadas y durante periodos mantenidos, ha demostrado ser de utilidad para controlar la severidad y el número de brotes infecciosos. Se ha utilizado así mismo interferón alfa y gamma con resultados variables, pero esperanzadores. Se han llevado a cabo trasplantes de médula ósea, pero no han resultado eficaces para este tipo de pacientes.

Suele heredarse como un rasgo genético autosómico dominante, de penetrancia variable. El defecto genético se localiza en el brazo largo del cromosoma 4 (4q).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001311.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/ped/topic1074.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Kikuchi, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 289.3

**Sinónimos:**

Linfadenitis Necrotizante Histiocítica

Kikuchi Fujimoto, Enfermedad de

Linfadenitis Necrotizante

Linfadenitis Necrotizante Histiocítica de Kikuchi

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Kikuchi es una enfermedad rara benigna de los ganglios linfáticos, caracterizada por la presencia de adenopatías (inflamaciones de los ganglios) y fiebre.

Descrita inicialmente en 1972 en Japón, afecta a ambos sexos, pero su incidencia es mayor en mujeres jóvenes entre los 20 y los 30 años. Aunque la mayoría de los casos inicialmente descritos pertenecen a países orientales, la distribución geográfica de la enfermedad parece ser generalizada y la aparición en los países occidentales cobra cada vez más importancia. Aunque se trata evidentemente de una enfermedad rara, se discute si su prevalencia puede estar infravalorada, siendo más frecuente que lo que revelan los datos de la bibliografía.

Su etiología (estudio de las causas de las enfermedades) es desconocida y se han involucrado factores infecciosos y también autoinmunes (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos), considerándose que puede tratarse de una reacción inmunológica exagerada del organismo, inducida por infecciones. La hipótesis de etiología viral parece ser la más aceptada y la mayoría de los casos se han relacionado con los virus de Epstein Barr, herpes tipo 6, parvovirus B19 y citomegalovirus; también se han descrito casos de infección por *Yersinia enterocolitica*, *Brucella* o *Toxoplasma*.

La enfermedad puede aparecer aislada o asociarse a otras enfermedades de etiología autoinmune, sobre todo lupus eritematoso sistémico y menos frecuentemente polimiositis o a enfermedades neoplásicas.

Clínicamente se trata de una enfermedad casi siempre autolimitada y benigna del sistema linfático, aunque existen casos ocasionales de mala evolución.

Su comienzo es por lo general insidioso, con manifestaciones clínicas inespecíficas hasta que aparecen adenopatías, que suelen ser únicas o múltiples, dolorosas, preferentemente bilaterales y pueden aparecer en cualquier zona, aunque con mayor frecuencia afectan a las cadenas ganglionares cervicales, supraclaviculares, submandibulares y axilares.

La fiebre, por lo general elevada y persistente, también es típica de la enfermedad y puede aparecer meses antes o después de la inflamación de los ganglios linfáticos. Los pacientes pueden manifestar astenia (debilitación del estado general), sudoración, escalofríos y con menor frecuencia artralgias (dolores en las articulaciones) múltiples difusas, sin signos de artritis (inflamación de las articulaciones). También se ha descrito asociada inflamación intraocular, que puede desarrollarse incluso años después de las adenopatías.

La exploración física suele ser normal, salvo la afectación ganglionar, aunque de forma excepcional pueden presentar hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes).

Las pruebas de laboratorio suelen ser normales, aunque se pueden encontrar alteraciones inespecíficas tales como trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre) y neutropenia (niveles anormalmente bajos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre) leves, alteraciones discretas de las enzimas hepáticas y un aumento de la LDH. y de la velocidad de sedimentación.

En ocasiones pueden existir serología viral positiva y autoanticuerpos positivos, aunque se trate de formas aisladas.

Desde el punto de vista radiológico, los hallazgos recuerdan las imágenes de tumoraciones de las glándulas salivares o quistes branquiales o linfomas, dependiendo de la localización de los ganglios afectados. La ecografía demuestra un conglomerado de ganglios linfáticos hipoeocogénicos y algunos nódulos aumentados de tamaño.

El diagnóstico de confirmación requiere biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de alguno de los ganglios inflamados; el examen microscópico pone de manifiesto una linfadenitis necrotizante histiocitaria, con focos de necrosis (muerte de un tejido) preferentemente paracorticales con abundantes detritus celulares, numerosas células mononucleares y escasos polimorfonucleares. Aunque la histología (parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) es típica de la enfermedad, en ocasiones es difícil de distinguirla de otras enfermedades como los linfomas malignos, o la enfermedad de Hodgkin, incluso por patólogos experimentados, no siendo infrecuente el diagnóstico

en una segunda biopsia.

Hacer un diagnóstico diferencial correcto de la enfermedad de Kikuchi, con otros procesos malignos, es de suma importancia, debido a la actitud terapéutica y pronóstico tan diferentes que estos comportan, pero la diferenciación histológica puede incluso resultar difícil para patólogos experimentados. También debe hacerse el diagnóstico diferencial con la toxoplasmosis, tuberculosis y linfadenitis. Debido a su comienzo insidioso y presentación clínica inespecífica, debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de adenopatías múltiples de mujeres jóvenes.

Suele tratarse de una enfermedad de curso limitado y benigno, que se resuelve en un plazo máximo de 6 meses, pero se han descrito casos excepcionales de evolución fatal.

El tratamiento con antiinflamatorios o corticoides, durante semanas o meses en función de la severidad, suele ser eficaz, resolviéndose por completo la enfermedad; si asocia uveítis (inflamación de la úvea, cara posterior pigmentada del iris) ésta suele resolverse con corticoides de aplicación tópica.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://conganat.uninet.edu/IVCVHAP/POSTER-E/103/>

Información médica (idioma español):

<http://www.seap.es/revista/v29-n4/2.pdf>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Mielofibrosis Idiopática**

Código CIE-9-MC: 289.8

Vínculos a catálogo McKusick: 224450

#### **Sinónimos:**

Metaplasia Mieloide Agnogénica

Metaplasia Mieloide

Anemia Leucoeritroblástica

Mielosis Aleucémica

Osteosclerosis

Mieloesclerosis

Mielofibrosis Primaria

Mielofibrosis y Osteosclerosis

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La mielofibrosis idiopática es una enfermedad hematológica rara, caracterizada por fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) de la médula ósea, esplenomegalia (bazo anormalmente grande) y anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) con hematíes en forma de lágrima.

La mielofibrosis que es la sustitución de la médula por células fibroblásticas puede ser primaria o secundaria a enfermedades hematológicas: linfoma, leucemia aguda, leucemia de células peludas, leucemia mieloides crónica, mastocitosis sistémica, enfermedad de Hodgkin, carcinoma metastásico de médula ósea, policitemia vera, mieloma múltiple y otras enfermedades como: infecciones, lupus eritematoso sistémico, exposición al dióxido de torio, osteodistrofia renal, tuberculosis, enfermedad de Paget y enfermedad de Gaucher.

La mielofibrosis idiopática se incluye en el grupo de los síndromes mieloproliferativos, que comprende una serie de afecciones que afectan a las células madre de la médula ósea, de las que proceden las tres líneas de células o series celulares de la sangre (eritrocitos, linfocitos y plaquetas). Cada una de estas enfermedades, policitemia vera, mielofibrosis, leucemia mieloides crónica y trombocitemia

primaria, se identifica según la línea celular que prolifera anormalmente o el lugar de proliferación.

Estos síndromes mieloproliferativos se originan por la alteración de un determinado clon que provoca la proliferación anómala en células madre pluripotenciales, de precursores eritroides, mieloides y megacariocíticos en la médula ósea; pueden progresar, en el 20% de los casos, a una leucemia parecida a la leucemia mieloide aguda. Asocian hematopoyesis (mecanismo por el que se forma la sangre) extramedular escasa o ausente y en algunos casos puede haber mielosclerosis (proliferación de hueso en la médula ósea).

La frecuencia de la mielofibrosis se estima una de 2/100.000 individuos, siendo más frecuente entre los 50 y los 70 años. Se desconoce la causa de la enfermedad.

El comienzo de la enfermedad es insidioso, el paciente está con frecuencia asintomático y el diagnóstico se hace mediante un examen rutinario en el que aparecen alteraciones sanguíneas o esplenomegalia.

Posteriormente aparece malestar general, pérdida de peso, hepatomegalia (hígado anormalmente grande) en el 50% y síntomas atribuibles a la esplenomegalia o a infartos (zona de necrosis, muerte de un tejido, localizada en un tejido, vaso, órgano o parte del mismo) esplénicos, tales como anemia hemolítica (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por destrucción prematura de los hematíes) y dolor. Pueden acompañarse de adenopatías (inflamaciones de los ganglios) y fibrosis progresiva de la médula ósea, que conduce a la anemia. La supervivencia media es de 10 años desde el comienzo de la enfermedad.

El diagnóstico se efectúa por el análisis de sangre periférica que revela alteraciones variables de las células sanguíneas. La anemia, que evoluciona de forma progresiva, es de tipo normocítica (anemia con eritrocitos o glóbulos rojos maduros de tamaño normal) y normocrómica (anemia con eritrocitos o glóbulos rojos maduros de color normal) con ligera poiquilocitosis (deformación de los eritrocitos o glóbulos rojos en forma de pera o de coma), reticulocitosis y en casos muy evolucionados los hematíes adquieren una forma típica de lágrima, que sugieren el diagnóstico. Se acompaña de leucocitosis (aumento de los leucocitos o glóbulos blancos de la sangre) variable, con neutrófilos (un tipo de células blancas de la sangre) inmaduros y mieloblastos (célula precursora de la médula ósea), sin que la presencia de mieloblastos indique necesariamente la conversión a leucemia aguda. El número de plaquetas puede estar normal, disminuido o aumentado en las primeras fases, pero a medida que avanza la enfermedad, tiende a la trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre).

La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la médula ósea evidencia fibrosis que no presenta una distribución uniforme, por lo que deben realizarse biopsias en diferentes localizaciones.

En la mielofibrosis primaria el tratamiento se dirige al control de las complicaciones ya que no existe tratamiento curativo para la enfermedad.

Se han utilizado con fines paliativos quimioterapia con hidroxurea y radioterapia. Como tratamiento de sostén se utilizan transfusiones cuando hay anemia o síntomas cardiovasculares. Los corticoides y andrógenos aumentan la producción de hematíes o disminuyen su destrucción, pero con respuesta moderada.

En los niños el único tratamiento curativo que se conoce es el trasplante de médula ósea, cuando la fibrosis medular no es muy intensa.

Si la mielofibrosis es secundaria el tratamiento es el de la enfermedad subyacente.

En los últimos años el tratamiento con células madre de la médula ósea, abre expectativas esperanzadoras, ya que éstas tienen una gran capacidad regeneradora y al tratarse de células del propio paciente, se evita el problema del rechazo, que existe en los trasplantes; no obstante parece que las personas mayores no tienen tanta cantidad de células madre circulantes como los jóvenes o los individuos sanos.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.viasalus.com/vs/B2C/cn/enciclopedia/ESP/ency/article/000531.jsp>

Información general. (Idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000531.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Piruvato Kinasa, Déficit de

Código CIE-9-MC: 282.3

Vínculos a catálogo McKusick: 266200

**Sinónimos:**

Anemia Hemolítica No Esferocítica, con Disminución de PK

Eritroenzimopatía por déficit de Piruvato Kinasa

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El déficit de la enzima piruvato cinasa es una enfermedad rara hereditaria de la sangre.

Es el defecto de la vía glucolítica (vía de degradación de la glucosa) que con mayor frecuencia causa anemia hemolítica (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por destrucción prematura de los hematíes), aunque es un defecto poco frecuente del que sólo se han descrito unos 400 casos.

La mayoría de los pacientes afectados son heterocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes) para dos defectos diferentes del gen que regula la enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) y es posible que existan muchas combinaciones posibles, lo que explica la variabilidad que se observa en cuanto a la gravedad del cuadro clínico.

Este oscila entre cuadros de anemia hemolítica neonatal grave, con aparición de ictericia (coloración amarilla anormal de la piel), kernicterus (grave ictericia nuclear del recién nacido) y episodios de hemólisis (destrucción prematura de los glóbulos rojos), leves y compensadas, que se hacen patentes en la edad adulta, con niveles de hemoglobina que varían entre los 8 y 12 gr/dL asociados a grados leves de palidez, ictericia y esplenomegalia (bazo anormalmente grande), que no suelen requerir transfusiones. Los signos físicos que aparecen son secundarios.

Existe una forma clínica grave, que es más frecuente en el grupo Amish de origen judío que proviene del medio oeste de EE.UU. Aunque existen ciertas características típicas de los hematíes o eritrocitos (los glóbulos rojos de la sangre) y un aumento del número de reticulocitos (un tipo de glóbulo rojo), el diagnóstico se basa en la detección de la actividad enzimática reducida o en el incremento de la llamada constante de disociación de Michaelis-Menten en los hematíes, para el sustrato de esta enzima. La hemoglobina no presenta alteraciones.

El tratamiento es variable y en función de la severidad; puede requerirse exanguinotransfusión (sustitución de la sangre mediante diálisis) si existe hiperbilirrubinemia (aumento de la bilirrubina en sangre) severa del recién nacido, transfusiones periódicas de concentrados de hematíes y si la anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) es muy severa es preciso efectuar una esplenectomía (extirpación quirúrgica del bazo), alrededor de los 6 años de edad, prestando especial atención a la posible complicación por sepsis (infección o contaminación generalizada) neumocócica masiva, por lo que se administran vacunas específicas previas a la intervención y se efectúa profilaxis (prevención) con penicilina, tras la misma.

El déficit de la piruvato cinasa se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. El gen se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21) y se han descrito diversas mutaciones.

**Información médica (idioma español):**

<http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/agenda/enfermedades.htm#piruvato>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Púrpura de Schonlein Henoch**

---

Código CIE-9-MC: 287.0

**Sinónimos:**

Púrpura Alérgica  
Púrpura Idiopática no Trombocitopénica  
Peliosis Reumática  
Reumática, Púrpura  
Vasculitis Leucocitoclástica  
Vasculitis Alérgica  
Toxicosis Capilar Hemorrágica  
Púrpura Anafilactoide

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La púrpura de Schonlein Henoch es una enfermedad hematológica rara.

Las plaquetas se forman a partir de la fragmentación de los megacariocitos (células de la médula ósea, precursoras de las plaquetas) de la médula ósea y pasan a la sangre circulante. Una vez allí, un tercio de las mismas se albergan en el bazo, estando en continuo intercambio con el resto de las plaquetas circulantes, fenómeno normal, al que se le llama secuestro y solamente un pequeño porcentaje de plaquetas se consume en los procesos de coagulación, por lo que la mayoría de las plaquetas están circulando hasta que envejecen y son eliminadas por el bazo o por fenómenos de fagocitosis (fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares).

Tienen un ciclo vital en la circulación periférica que dura entre 7 a 10 días y su número normal oscila entre 150.000-450.000 por centímetro cúbico, pudiendo ser estas cifras menores en los niños (100.000-450.000 por centímetro cúbico). Los trastornos de las plaquetas se manifiestan clínicamente por hemorragias que se clasifican en hemorragias de causa trombocitopénica (las que se deben a un descenso del número de plaquetas) y hemorragias de causa trombocitopática (las que se deben a una función alterada de las plaquetas).

La púrpura de Schonlein-Henoch, descrita en 1793 por Johannes L. Schonlein y en 1820 por Eduard H. Henoch, es una enfermedad inflamatoria rara y generalmente autolimitada que afecta a los capilares (vasos que conectan arteriolas y venulas). Se la conoce como púrpura (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso) anafilactoide o alérgica porque sus manifestaciones clínicas y su forma de comienzo se parecen a las de los procesos alérgicos.

Se considera una colagenosis (enfermedad del tejido conectivo). Es la púrpura (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso) más frecuente en la niñez, aparece casi exclusivamente entre los 4 y los 15 años de edad y se debe a un trastorno de causa inmuno alérgica de la pared del vaso.

Como causas desencadenantes pueden incluirse: alergia alimentaria, tóxica, medicamentosa o infecciosa con focos estreptocócicos, o reacciones exageradas a la prueba del Mantoux, para el diagnóstico de la tuberculosis; sin embargo la mayoría son de causa desconocida.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de púrpura, principal característica clínica, acompañada de las siguientes manifestaciones clínicas: artralgias (dolores en las articulaciones), dolor abdominal, afectación renal y edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) fundamentalmente palpebral y facial. La distribución de las lesiones purpúricas es en extremidades superiores e inferiores y nalgas; típicamente las lesiones aparecen y desaparecen en las zonas distales (distal que está más alejado de un centro tronco o línea media) de las extremidades cuando el enfermo se levanta de la cama, por lo que se la llama púrpura ortostática. Las artralgias son predominantemente de las grandes articulaciones y cursan con tumefacción y dolor, pareciéndose a las que se

dan en la poliartritis (inflamación de las articulaciones) reumática, por lo que también se la llama púrpura reumática. El dolor abdominal, es de tipo cólico (dolor espasmódico), en ocasiones puede ser muy intenso y se debe a hemorragias submucosas en el tubo digestivo; debido a esta característica también se la llama púrpura abdominal. La afectación renal es muy variada, desde una microhematuria (presencia de sangre en la orina, que sólo se detecta con un microscopio) banal hasta insuficiencia (fracaso funcional) renal crónica.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y en el suero se detectan inmunocomplejos de tipo IgA.

Su evolución es episódica o en brotes y a veces asocia fiebre, cefalea (dolor de cabeza) y anorexia (disminución del apetito). Suele autolimitarse (se repite varias veces hasta que desaparece).

El tratamiento se basa en eliminar el factor desencadenante y en la administración de corticoides sistémicos, aunque estos no parecen influir en la prevención de la insuficiencia renal.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.zonapediatrica.com/patologias/shenoch.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000425.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Púrpura Trombocitopénica Idiopática**

---

Código CIE-9-MC: 287.3

Vínculos a catálogo McKusick: 188030

**Sinónimos:**

Werlhof, Enfermedad de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La púrpura Trombocitopénica Idiopática es una enfermedad hematológica rara.

Las plaquetas se forman a partir de la fragmentación de los megacariocitos (células de la médula ósea, precursoras de las plaquetas) de la médula ósea y pasan a la sangre circulante. Una vez allí, un tercio de las mismas se albergan en el bazo, estando en continuo intercambio con el resto de las plaquetas circulantes, fenómeno normal, al que se le llama secuestro y solamente un pequeño porcentaje de plaquetas se consume en los procesos de coagulación, por lo que la mayoría de las plaquetas están circulando hasta que envejecen y son eliminadas por el bazo o por fenómenos de fagocitosis (fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares).

Tienen un ciclo vital en la circulación periférica que dura entre 7 a 10 días y su número normal oscila entre 150.000-450.000 por centímetro cúbico, pudiendo ser estas cifras menores en los niños (100.000-450.000 por centímetro cúbico). Los trastornos de las plaquetas se manifiestan clínicamente por hemorragias que se clasifican en hemorragias de causa trombocitopénica (las que se deben a un descenso del número de plaquetas) y hemorragias de causa trombocitopática (las que se deben a una función alterada de las plaquetas).

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), se conoce desde la antigüedad, ya que se menciona en los textos de Hipócrates. Werlhoff en 1735 la describe por primera vez, dándole su nombre (enfermedad de Werlhoff) y la llama "morbus maculosus hemorrhagicus". Es una enfermedad rara de la sangre, cuya causa se desconoce, pero es de naturaleza inmunológica, se han detectado anticuerpos IgG antiplaquetarios. Por lo general en los niños existe un proceso infeccioso inespecífico, dos o tres semanas antes, que actúa como desencadenante, mientras que este está ausente en los adultos.

Se caracteriza por una trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes y que intervienen en la coagulación de la sangre) sin una causa fácilmente evidente o enfermedad subyacente. Existen



dos formas clínicas, aguda y crónica. Clínicamente se caracteriza por la presencia de púrpura (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso), principal manifestación clínica. Las lesiones purpúricas pueden ser de distribución irregular, asimétrica y de diferente tamaño, incluso grandes equimosis (mancha puntiforme de la piel, producida por el paso de sangre al tejido celular subcutáneo), aunque no es habitual el hemartros (hemorragias intra articulares). También presentan sangrado de encías, epistaxis (hemorragias nasales), hemorragias digestivas y más raramente genitourinarias, incluidas las metrorragias (hemorragia vaginal fuera del período menstrual). En menos del 1% de los casos se da una hemorragia intracraneal, que ensombrece el pronóstico.

El tratamiento que sólo está indicado en los casos severos o con sintomatología de sangrado, se basa en la adopción de medidas de soporte: corticoides y gammaglobulinas endovenosas a dosis elevadas; si no responden al tratamiento o reaparece la trombopenia (disminución de las plaquetas circulantes y que intervienen en la coagulación de la sangre) cuando este se suspende o disminuye la dosis, está indicada la esplenectomía (extirpación quirúrgica del bazo). Si existe hemorragia grave están indicadas las transfusiones de plaquetas. Como complicaciones a largo plazo del tratamiento se pueden observar hepatopatías (término general para enfermedad del hígado): hepatitis (enfermedad inflamatoria del hígado) activa y cirrosis (fibrosis hepática). Un alto porcentaje tienen anticuerpos contra los virus de la hepatitis B, C y del SIDA, por lo que se recomienda la vacunación sistemática contra el virus de la hepatitis B. La púrpura Trombocitopénica Idiopática es una enfermedad adquirida, pero el hecho de que se presente en individuos de la misma familia, hace pensar en una base genética.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000535.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.comtf.es/pediatria/Bol-2001-2/P%C3%BArpura%20trombocitop%C3%A9nica%20idiop%C3%A1tica.pdf>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Púrpura Trombótica Trombocitopénica**

---

Código CIE-9-MC: 287.3

Vínculos a catálogo McKusick: 274150

### **Sinónimos:**

Púrpura Trombopática Trombocitopénica

Moschowitz, Enfermedad de

Anemia Hemolítica Microangiopática

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La púrpura trombótica trombocitopénica es una enfermedad hematológica rara.

Las plaquetas se forman a partir de la fragmentación de los megacariocitos (células de la médula ósea, precursoras de las plaquetas) de la médula ósea y pasan a la sangre circulante. Una vez allí, un tercio de las mismas se albergan en el bazo, estando en continuo intercambio con el resto de las plaquetas circulantes, fenómeno normal, al que se le llama secuestro; y solamente un pequeño porcentaje de plaquetas se consume en los procesos de coagulación, por lo que la mayoría de las plaquetas están circulando hasta que envejecen y son eliminadas por el bazo o por fenómenos de fagocitosis (fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares).

Tienen un ciclo vital en la circulación periférica que dura entre 7 a 10 días y su número normal oscila entre 150.000-450.000 por centímetro cúbico, pudiendo ser estas cifras menores en los niños (100.000-450.000 por centímetro cúbico). Los trastornos de las plaquetas se manifiestan clínicamente

por hemorragias que se clasifican en hemorragias de causa trombocitopénica (disminución de las plaquetas circulantes y que intervienen en la coagulación de la sangre) y hemorragias de causa trombocitopática (las que se deben a una función alterada de las plaquetas).

La púrpura trombótica trombocitopénica puede desencadenarse ante factores diversos: embarazo, lupus eritematoso sistémico, metástasis (aparición de uno o más focos de la enfermedad en regiones no próximas al foco original) tumorales y tratamientos quimioterápicos.

La fundamental manifestación clínica es la púrpura (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso).

Clínicamente es similar al síndrome hemolítico urémico, la embolia difusa y la trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) de los pequeños vasos cerebrales se manifiestan por afasia (trastorno, defecto o pérdida de la facultad de expresión hablada, escrita o mímica), ceguera y convulsiones.

El pronóstico es grave, casi siempre mortal si no se tratan.

La plasmaferesis y las infusiones de plasma son eficaces en el 60% de las veces, reservándose el tratamiento con corticoides y la esplenectomía (extirpación quirúrgica del bazo) para los casos refractarios (que no responden) al tratamiento.

Como complicaciones a largo plazo del tratamiento se pueden observar hepatopatías (término general para enfermedad del hígado): hepatitis (enfermedad inflamatoria del hígado) activa y cirrosis (fibrosis hepática). Un alto porcentaje tienen anticuerpos contra los virus de la hepatitis B, C y del SIDA, por lo que se recomienda la vacunación sistemática contra el virus de la hepatitis B.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000552.htm>

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=2542>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Sebastian, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 287.1

Vínculos a catálogo McKusick: 605249

**Sinónimos:**

Plaquetario de Sebastián, Síndrome

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Sebastian es una enfermedad hematológica rara del grupo de las macrotrombocitopenias. Las macrotrombocitopenias (plaquetas circulantes gigantes y en número escaso) hereditarias con herencia autosómica dominante son tres enfermedades: la anomalía de May Hegglin, el síndrome de Fechtner y el síndrome de Sebastian, que es la enfermedad descrita más recientemente. Todas ellas comparten la tríada clínica de trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre), plaquetas grandes e inclusiones leucocíticas características.

Greinacher y Mueller Eckhardt en 1990 describen el síndrome plaquetario de Sebastian, como una enfermedad hereditaria que se caracteriza por plaquetas gigantes con presencia de inclusiones neutrofilicas observables con el microscopio electrónico. Estos cuerpos de inclusión están formados por filamentos dispersos, ribosomas (parte de la célula compuesta por ácido ribonucleico y proteínas que interviene en la síntesis de proteínas) y ocasionales fragmentos de retículo endoplásmico liso y rugoso (parte de la célula con participación en la fagocitosis y en el metabolismo de los lípidos).

Existen casos descritos en todas las razas y se conocen casos de aparición familiar con ancestros de origen árabe y africano.

La enfermedad hasta 1999 se consideraba extremadamente rara, ya que sólo se habían descrito cuatro casos, aunque gracias a la tecnología cada vez se diagnostican más pacientes.

En este tipo de síndromes macrotrombocitopénicos el número de megacariocitos (células de la médula ósea, precursoras de las plaquetas) y la cinética de las plaquetas son normales, por lo que el mecanismo de producción de estas plaquetas gigantes sigue sin conocerse.

Las manifestaciones clínicas hematológicas pueden ser muy variables. La mayoría de los pacientes presentan una historia de tendencia al sangrado de carácter leve pero recurrente o están asintomáticos, aunque también se han descrito pacientes que han presentado hemorragias postquirúrgicas severas.

Las plaquetas pueden variar mucho en cuanto al número pero por lo general están disminuidas, los recuentos oscilan entre las 120.000 plaquetas/microlitro en los casos leves y las 20.000 plaquetas/microlitro en los casos severos, con un volumen plaquetario medio de 15-20 fl. Dado que la desestructuración del sistema microtubular, sólo es apreciable al microscopio electrónico, las plaquetas, salvo por su tamaño, son de morfología normal. No se han detectado defectos en la membrana plaquetaria; por el contrario se detectan alteraciones en los test de función in vitro.

El diagnóstico se realiza por la historia de trombocitopenia con plaquetas gigantes, la ausencia de sordera y cataratas y la demostración de los infiltrados leucocíticos característicos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con los otros dos síndromes macrotrombocitopémicos: con respecto a la anomalía de May Hegglin son entidades clínicas muy similares, que se han diferenciado por los cambios ultraestructurales (visibles al microscopio electrónico), ya que en el síndrome de May Hegglin los cuerpos de inclusión leucocitarios (en los glóbulos blancos de la sangre) son muy diferentes, están formados por filamentos de 7-10 nm que se disponen en paralelo y les proporcionan un aspecto fusiforme; mientras que el síndrome de Fechtner es una entidad con idénticas alteraciones ultraestructurales que el síndrome de Sebastian, pero con clínica muy diferente, los pacientes presentan además de las alteraciones hematológicas, sordera neurosensorial, cataratas (opacidad del cristalino) y nefritis (inflamación del tejido renal), por lo que dicho síndrome de Fechtner recuerda al síndrome de Alport, del cual se considera incluso una variante fenotípica (fenotipo es el aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) por algunos autores.

También debe hacerse el diagnóstico diferencial con otras enfermedades en las que aparezcan alteraciones de granulación en los leucocitos, como el síndrome de Chediak Higashi, la anomalía de Alder Reilly, la granulación tóxica, los cuerpos de Dohle, etc.

En la literatura de la última década, se ha debatido ampliamente sobre si los síndromes de Fechtner y Sebastian son la misma enfermedad o se trata de diferentes enfermedades con diferente penetrancia genética (proporción de portadores del gen que manifiestan el síndrome) y consecuentemente, diferentes grados de expresión fenotípica.

Los tres síndromes, May Hegglin, Fechtner y Sebastian, se heredan como un rasgo genético autosómico dominante y el consorcio creado para el estudio de los síndromes de May Hegglin y Fechtner acepta desde el año 2000 que el síndrome de Sebastian se debe también, al igual que los dos anteriores, a mutaciones en el gen MYH9, aceptándose que estos tres síndromes se deben a mutaciones alélicas (alelo es la parte de la herencia materna o paterna que se hereda de un gen) en el mismo gen, que se ha identificado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q11.2). Este gen que codifica una cadena pesada de la miosina no muscular y del cual se han identificado más de seis mutaciones hasta la fecha, se expresa en las plaquetas y alcanza su máximo grado de regulación durante la diferenciación granulocítica (los granulocitos son un tipo de células blancas de la sangre); así mismo algunas de sus mutaciones, parecen desempeñar un papel importante en los mecanismos de producción de la sordera neurosensorial, las cataratas y la nefritis.

La progresiva implantación de contadores celulares automáticos, permite identificar un número cada vez mayor de enfermos asintomáticos, pero a menudo erróneamente diagnosticados de trombocitopenia autoinmune.

Es importante investigar la posibilidad de este tipo de enfermedades en los familiares y pacientes

con trombocitopenia, interesándose especialmente por la historia familiar de manifestaciones clínicas renales, sordera o catarata.

El diagnóstico diferencial con la púrpura trombocitopénica idiopática puede ser difícil, pero es importante realizarlo para evitar los tratamientos agresivos propios de la púrpura trombocitopénica idiopática, como la terapia prolongada con esteroides y la esplenectomía (extirpación quirúrgica del bazo) que son innecesarios en el síndrome de Sebastian.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

[http://www.haematologica.it/full/pdf/2002\\_09/87943.pdf](http://www.haematologica.it/full/pdf/2002_09/87943.pdf)

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Talasemia Mayor**

Código CIE-9-MC: 282.4

**Sinónimos:**

Anemia Mediterránea  
Microcitemia  
Anemia de Células en Diana  
Leptocitosis Hereditaria Mayor  
Hemoglobina Lepore, Síndrome de la  
Anemia Eritroblástica de la Infancia  
Anemia de Cooley  
Beta Talasemia Mayor

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La talasemia mayor o Beta talasemia homocigota (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes semejantes), también llamada anemia de Cooley, es una enfermedad rara de la sangre.

Las talasemias son un grupo heterogéneo de anemias hipocrómicas (anemias caracterizadas por glóbulos rojos pálidos, por la baja concentración de hemoglobina) hereditarias de gravedad variable. Los defectos genéticos subyacentes consisten en deleciones (deleción es la pérdida total o parcial del material genético) totales o parciales de los genes de las cadenas beta de la globina, que es una proteína que forma parte de la hemoglobina y su fundamental misión es la de transportar al grupo hemo, que aporta el oxígeno a la sangre. En general las cadenas de globina que sintetizan los hematíes talasémicos son estructuralmente normales.

Los genes de la talasemia se hayan muy difundidos y se cree que de todas las enfermedades genéticas del ser humano, éstas son las más prevalentes (prevalencia es el número de casos de una enfermedad en una población). Se conocen unas 100 mutaciones distintas, que producen diferentes fenotipos (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) talasémicos; muchos de los cuales, sólo se dan en determinadas regiones. Se distribuyen principalmente en el litoral mediterráneo, gran parte de Africa, Oriente Medio, subcontinente Indio y Sudeste Asiático, donde en algunas zonas hasta el 40% de la población tiene uno o más genes talasémicos. Un 3-8% de los norteamericanos de origen italiano o griego y un 0,5% de los norteamericanos de raza negra son portadores de un gen de Beta talasemia.

Las zonas geográficas donde la talasemia es prevalente guardan íntima relación con las regiones donde el paludismo fue inicialmente endémico (endemia, enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países, por influencia de una causa determinada).

La talasemia mayor o Beta talasemia clínicamente se caracteriza por una anemia hemolítica (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por destrucción prematura de los hematíes) intensa y progresiva, que comienza en lactantes mayores de 6 meses, los cuales presentan palidez, ictericia (coloración amarilla anormal de la piel) y hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes); es la forma más severa de anemia hemolítica familiar y precisan de repetidas transfusiones para evitar la gran debilidad y descompensación cardíaca que les origina la anemia.

En los casos no tratados o cuando reciben tratamiento transfusional insuficiente se produce hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) del tejido eritropoyético (lugar donde se forma la sangre, generalmente la médula de los huesos largos), que se manifiesta por huesos largos, delgados y fracturas espontáneas, mientras que la cara y el cráneo se distinguen por unos rasgos faciales característicos.

La hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes) se debe a eritropoyesis (mecanismo por el que se forma la sangre) extramedular y hemosiderosis (depósito de un pigmento amarillo que contiene hierro en los tejidos); en los adultos el bazo llega a ser tan grande que produce compresión mecánica. Existe un retraso del crecimiento y de la pubertad, también puede aparecer diabetes por siderosis pancreática.

La talasemia mayor se diagnostica mediante una electroforesis de hemoglobinas, por la presencia de un aumento marcado en hemoglobina de Fetal (hemoglobina F) en los hematíes. En ocasiones aparte de las transfusiones está indicado, según los casos, el trasplante de médula ósea, la esplenectomía (extirpación quirúrgica del bazo) y los quelantes del hierro.

Como complicaciones a largo plazo del tratamiento transfusional se pueden observar hepatopatías (término general para enfermedad del hígado): hepatitis (enfermedad inflamatoria del hígado) activa y cirrosis (fibrosis hepática). Un alto porcentaje tienen anticuerpos contra los virus de la hepatitis B, C y del SIDA, por lo que se recomienda la vacunación sistemática contra el virus de la hepatitis B.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000587.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.fundatal.org.ar/talasemiamayor.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Talasemia Menor**

---

Código CIE-9-MC: 282.4

### **Sinónimos:**

Beta Talasemia en Heterozigosis

Leptocitosis Hereditaria Menor

Beta Talasemia Menor

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La talasemia menor o Beta talasemia menor es una enfermedad rara de la sangre, que pertenece al grupo de las talasemias.

Las talasemias son un grupo heterogéneo de anemias hipocrómicas (anemias caracterizadas por glóbulos rojos pálidos, por la baja concentración de hemoglobina) hereditarias de gravedad variable. Los defectos genéticos subyacentes consisten en deleciones (deleción es la pérdida total o parcial del material genético) totales o parciales de los genes de las cadenas alfa de la globina, que es una pro-

teína que forma parte de la hemoglobina (Hb) y su fundamental misión es la de transportar al grupo hemo, que aporta el oxígeno a la sangre. En general las cadenas de globina que sintetizan los hematies talasémicos son estructuralmente normales.

Los genes de la talasemia se hayan muy difundidos y se cree que de todas las enfermedades genéticas del ser humano, éstas son las más prevalentes (prevalencia es el número de casos de una enfermedad en una población). Se conocen unas 100 mutaciones distintas que producen diferentes fenotipos (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) talasémicos; muchos de los cuales, sólo se dan en determinadas regiones. Se distribuyen principalmente en el litoral mediterráneo, gran parte de Africa, Oriente Medio, subcontinente Indio y Sudeste Asiático, donde en algunas zonas hasta el 40% de la población tiene uno o más genes talasémicos.

Las zonas geográficas donde la talasemia es prevalente guardan íntima relación con las regiones donde el paludismo fue inicialmente endémico (endemia, enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países, por influencia de una causa determinada).

La mayoría de las alfa-talasemias se explican por delección de los genes que regulan la síntesis de la alfa-globina. En las personas normales existen 4 genes para la alfa globina, que originan 4 tipos o formas clínicas diferentes de alfa talasemia, según la delección afecte a 1, 2, 3 o 4 de estos genes.

La delección de un solo gen conlleva el ser portador oculto de la enfermedad; en este caso no se observa más que una leve microcitos (glóbulos rojos inmaduros de diámetro más pequeño de lo habitual) en la sangre y están asintomáticos. Se considera que un 25% de los norteamericanos de raza negra son portadores ocultos de esta enfermedad.

La delección de dos genes conlleva a la existencia de una anemia microcítica leve, lo que se llama "rasgo talasémico", en los recién nacidos pueden detectarse pequeñas cantidades de un tipo especial e inestable de Hb, la Hb Barts, que desaparece pasado el primer mes de la vida.

La delección de tres genes conlleva a la formación de un tipo especial y muy inestable de Hb, la Hb H. Que da lugar igualmente a una anemia microcítica leve.

La delección de cuatro genes es la forma más grave. La ausencia de la síntesis de cadenas alfa es completa y la Hb es en su mayoría Hb Barts, que tiene mucha afinidad por el oxígeno y por tanto lo cede mal a los tejidos, lo que da lugar a una hipoxia grave. Además los niños que padecen este tipo de alfa talasemia, que son casi exclusivamente de origen asiático, tienen otro tipo de Hb, la Hb Portland, que es la que permite un mejor aporte de oxígeno a los tejidos.

La mayoría de estos niños, nacen muertos o bien mueren a las pocas horas, tienen un hidrops (hinchazón generalizada del feto) fetal grave con insuficiencia cardiaca congestiva y edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) masivo generalizado. Los que logran sobrevivir, precisan transfusiones constantes.

La talasemia menor se diagnostica mediante una electroforesis de hemoglobinas, por la presencia de un aumento marcado en Hb inestables, del tipo de Hb H y Hb Barts, en los hematíes. Esta enfermedad no suele precisar ningún tipo de tratamiento, sin embargo es frecuente que las formas menores se confundan con anemias ferropénicas (anemia por falta de hierro), por lo que se tratan con suplementos de hierro, que no están indicados. En la forma grave, que si precisa tratamiento transfusional, también puede estar indicado, en ocasiones y según los casos, el trasplante de médula ósea, la esplenectomía (extirpación quirúrgica del bazo) y los quelantes del hierro.

Como complicaciones a largo plazo del tratamiento transfusional se pueden observar hepatopatías (término general para enfermedad del hígado): hepatitis (enfermedad inflamatoria del hígado) activa y cirrosis (fibrosis hepática). Un alto porcentaje tienen anticuerpos contra los virus de la hepatitis B, C y del SIDA, por lo que se recomienda la vacunación sistemática contra el virus de la hepatitis B.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000587.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.fundatal.org.ar/talasemiamenor.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Trombastenia de Glanzmann y Naegeli**

Código CIE-9-MC: 287.1

Vínculos a catálogo McKusick: 273800 187800

**Sinónimos:**

Trombastenia de Glanzmann, Tipo A  
Glanzmann Naegeli, Síndrome de  
Trombastenia de Glanzmann  
Glanzmann, Enfermedad de  
Diaciclotrombopatía lib-IIIa  
Trombastenia  
Receptor de Fibrinógeno Plaquetario, Déficit del

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La trombastenia de Glanzmann y Naegeli es una enfermedad rara de la sangre producida por alteración de las plaquetas.

Las plaquetas se forman a partir de la fragmentación de los megacariocitos (células de la médula ósea, precursoras de las plaquetas) de la médula ósea y pasan a la sangre circulante. Una vez allí, un tercio de las mismas se albergan en el bazo, estando en continuo intercambio con el resto de las plaquetas circulantes, fenómeno normal, al que se le llama secuestro; y solamente un pequeño porcentaje de plaquetas se consume en los procesos de coagulación, por lo que la mayoría de las plaquetas están circulando hasta que envejecen y son eliminadas por el bazo o por fenómenos de fagocitosis (fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares).

Tienen un ciclo vital en la circulación periférica que dura entre 7 a 10 días y su número normal oscila entre 150.000-450.000 por centímetro cúbico, pudiendo ser estas cifras menores en los niños (100.000-450.000 por centímetro cúbico).

Los trastornos de las plaquetas se manifiestan clínicamente por hemorragias que se clasifican en hemorragias de causa trombocitopénica (las que se deben a un descenso del número de plaquetas) y hemorragias de causa trombocitopática (las que se deben a una función alterada de las plaquetas).

La fundamental manifestación clínica de los trastornos plaquetarios es la púrpura, que es una hemorragia puntiforme en los tejidos, especialmente bajo la piel o mucosas.

La trombastenia de Glanzmann y Naegeli es una enfermedad plaquetaria rara de causa trombocitopática. Los receptores que modulan la adherencia y la agregación plaquetarias se localizan en las dos glucoproteínas principales de la superficie plaquetaria. La trombastenia de Glanzman y Naegeli, junto con el Síndrome de Bernard Soulier son dos defectos raros pero bien definidos caracterizados por la ausencia de estos receptores en las glucoproteínas. Se caracteriza por una cifra de plaquetas normales, las plaquetas son de tamaño y contorno normales, pero presentan una deficiencia marcada o una ausencia total del complejo glicoproteína IIb-IIIa, no se puede unir al factor I de la coagulación, lo que se expresa como una agregación plaquetaria disminuida.

Clínicamente presentan episodios recurrentes de hemorragias mucosas graves por alteración de la coagulación. Los síntomas no son progresivos y pueden mejorar con edad.

El único tratamiento eficaz de los episodios hemorrágicos es la transfusión de plaquetas normales.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. Se ha localizado el gen llamado ITGA2B en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21.32-17q21.32).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000582.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Von Willebrand, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 286.4

Vínculos a catálogo McKusick: 193400 277480 314560

**Sinónimos:**

Willebrand Juergens, Enfermedad  
Hemofilia Vascular  
Pseudohemofilia  
Minot Von Willebrand, Enfermedad de  
Trombopatía Constitucional  
Angiohemofilia

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Von Willebrand o hemofilia vascular es una enfermedad hereditaria rara de la sangre.

La sangre se halla normalmente en un equilibrio dinámico entre la fluidez y la coagulación, necesario para que no se produzcan ni trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) ni sangrado excesivo después de traumatismos leves. El mecanismo de la hemostasia o coagulación es complejo, comprende las reacciones locales de los vasos sanguíneos, las funciones de las plaquetas y la interacción de los llamados factores específicos de la coagulación, de sus inhibidores y de las proteínas fibrinolíticas (que rompe la malla de fibrina) que circulan en la sangre. La pared de los vasos es la barrera principal contra la hemorragia. Cuando los pequeños vasos sanguíneos son seccionados su vasoconstricción (estrechamiento del calibre de los vasos sanguíneos) activa y la presión tisular local controlan las pequeñas zonas de sangrado, incluso sin que se active el proceso de la coagulación; sin embargo este tiene que actuar obligatoriamente, si la lesión es más amplia, para que se forme un coágulo de fibrina firme y estable. Además en este proceso son necesarios sustancias inhibidoras de la coagulación para evitar una formación excesiva del coágulo y proteínas fibrinolíticas para eliminar dicho coágulo cuando ya no sea necesario.

Se estima una frecuencia de 1/800-1000 individuos y supone el 15-70% de todas las hemofilias.

La enfermedad de Von Willebrand supone el 15-70% de todas las hemofilias. Se debe a un trastorno funcional plaquetario debido a una deficiencia o disfunción de la llamada proteína de Von Willebrand, que además de favorecer la adhesividad de las plaquetas sirve para transportar el factor VIII en el plasma.

Existen tres formas clínicas en función de los estudios genéticos y de laboratorio: el tipo I o forma clásica de la enfermedad y el tipo II se heredan como un rasgo genético autosómico dominante, en tanto que el tipo III se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

Las manifestaciones clínicas fundamentales son en los casos leves sangrado prolongado tras heridas o traumatismos banales o después de intervenciones quirúrgicas o dentales y en los casos más severos hemorragias nasales o sangrado de encías espontáneas, así como hemorragias genitourinarias y gastrointestinales; son excepcionales los hemartros (hemorragias intra articulares) espontáneos.

El tratamiento se realiza con transfusiones repetidas hasta controlar la hemorragia, de plasma fresco o congelado o concentrados específicos del factor, ya que la vida media de la proteína de Von Willebrand es de unas 12-24 horas. Como complicaciones a largo plazo del tratamiento se pueden observar hepatopatías (término general para enfermedad del hígado): hepatitis (enfermedad inflamatoria del hígado) activa y cirrosis (fibrosis hepática). Un alto porcentaje tienen anticuerpos contra los virus de la hepatitis B, C y del SIDA, por lo que se recomienda la vacunación sistemática contra el virus de la hepatitis B. En muchos adultos aparecen hipertensión arterial y nefropatía (término general de la enfermedad del riñón) con hematuria (presencia de sangre en la orina) asociadas y de causa desconocida.



El diagnóstico se hace mediante la detección de alteraciones específicas de la coagulación, técnicas de detección de anticuerpos monoclonales, que permiten detectar el déficit y mediante secuenciación del ADN, considerando estas últimas como el mejor método de detección.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://ourworld.compuserve.com/homepages/casals/vonwill2.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.cmht.org/temas\\_von.html](http://www.cmht.org/temas_von.html)

### **Asociaciones:**

Asociación Andaluza de Hemofilia de la Seguridad Social. (Virgen del Rocío)

Asociación Cántabra de Hemofilia

Asociación Catalana de Hemofilia

Asociación de Hemofilia de Aragón La Rioja

Asociación de Hemofilia de la Seguridad Social

Asociación de Hemofilia de Las Palmas

Asociación de Hemofilia de Tenerife

Asociación Leonesa de Hemofilia

Asociación Malagueña de Hemofilia de la Seguridad Social

Asociación Provincial de Hemofilia de la Seguridad Social, Coordinadora. (APHECO)

Asociación Salmantina de Hemofilia

Federación Española de Hemofilia

Federación Española de Hemofilia. (FEDHEMO)

Real Fundación Victoria Eugenia. (HEMOFILIA)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Trastornos Mentales

---

### Afectividad Orgánica, Síndrome de

---

Código CIE-9-MC: 293.89

**Sinónimos:**

Orgánico Afectivo, Síndrome

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de afectividad orgánica es una alteración mental secundaria, debida a causas físicas.

Se divide, igual que los trastornos primarios o debidos a causas psicológicas, en trastornos de tipo maníaco o de tipo depresivo. Existe un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde el estado de desorientación mínima, pasando por ansiedad, somnolencia, trastornos del sueño, alucinosis (fenómeno sensorial, similar a la alucinación, pero cuya irrealdad conoce el paciente y que no altera la personalidad) y letargia (sueño patológico y profundo), hasta el delirio (trastorno de las facultades intelectuales, que se manifiesta por una serie de pensamientos erróneos, disparatados e inaccesibles a toda crítica, que puede o no acompañarse de alteraciones de la conciencia).

La manía orgánica puede asociarse con una variedad de enfermedades físicas, tales como: epilepsia (enfermedad crónica nerviosa caracterizada por accesos de pérdida súbita del conocimiento, convulsiones y a veces coma) del lóbulo temporal, esclerosis múltiple, tumores e hipertiroidismo y SIDA, aunque también puede asociarse al uso de numerosos fármacos, entre los más importantes se encuentran: L-dopa, mucolíticos, simpaticomiméticos, corticoides, cimetidina, baclofén y posiblemente el captopril.

La mayoría de las manifestaciones desaparecen poco tiempo después de suspender estas medicaciones, pero en algunos casos pueden durar varias semanas.

La depresión orgánica puede desencadenarse por episodios de isquemia (déficit de riego) cerebral transitoria, SIDA y por la enfermedad de Parkinson.

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

### Anorexia Nerviosa

---

Código CIE-9-MC: 307.1

**Sinónimos:**

Apepsia Histérica

Magersucht, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La anorexia nerviosa junto con la bulimia son trastornos de la alimentación que se manifiestan en mujeres jóvenes previamente sanas en las que aparece un miedo paralizante a engordar. La población de riesgo está formada sobre todo por mujeres de raza blanca y de clase media o alta. Su única meta es seguir adelgazando y relegan a un segundo plano todos los demás aspectos de su vida. Hace 20 años estos trastornos eran excepcionales en las mujeres de clase baja, mujeres orientales o de raza

negra y casi nunca se observaban en varones. Los cálculos sobre la prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) oscilaban entre el 0,4 y el 1,5 por 100.000 habitantes. Pero esta situación ha cambiado de forma drástica, la incidencia ha aumentado a lo largo de estos veinte años en todos los países. Actualmente la enfermedad se presenta en todos los grupos étnicos y en ambos sexos, aunque el número de mujeres afectadas es unas 10 veces mayor que el de varones. En España se estima una prevalencia global del 3 al 7 por 100.000 habitantes, se calcula que un 25% de las afectadas puede tener menos de 25 años y que 1 a 3 de cada 100 mujeres entre los 16 y los 18 años padece anorexia nerviosa.

El diagnóstico es clínico y no existen pruebas diagnósticas específicas. Se considera que existe este trastorno, cuando la pérdida de peso disminuye un 15% del peso ideal. Otro criterio diagnóstico es el miedo intenso a ganar peso o a engordar, incluso a pesar de tener un peso excesivamente bajo. También presentan un trastorno en la percepción de su propia imagen, junto a amenorrea (ausencia de períodos menstruales regulares) primaria o secundaria al menos durante tres ciclos menstruales consecutivos. Se desconoce la causa de esta enfermedad.

La clínica se caracteriza por vómitos que inicialmente se provocan, pero que con el tiempo aprenden a vomitar de una forma refleja. Los pacientes suelen presentar accesos de gula episódicos. Algunos autores consideran la anorexia nerviosa y la bulimia como enfermedades distintas, mientras que otros clasifican a la bulimia como una variante de la anorexia nerviosa, existen síndromes mixtos y parciales de estos trastornos. La amenorrea suele acompañar o seguir a la pérdida de peso, aunque también puede ser la primera manifestación de la enfermedad; son frecuentes el estreñimiento y la intolerancia al frío y en casos avanzados se observa bradicardia (latido cardíaco inusualmente lento), hipotermia (descenso anormal de a temperatura) e hipotensión (tensión arterial baja), es interesante señalar que el tejido mamario suele estar conservado y las parótidas (un tipo de glándulas salivares) aumentadas, como en cualquier otra forma de inanición. Se asocian también prolapso (descenso de parte del órgano, por relajación de sus medios de fijación) de la válvula mitral y alteraciones endocrínicas del eje hipotálamo hipofisario y suprarrenal, así como una osteoporosis (desmineralización esquelética generalizada) por deficiencia estrogénica.

Al igual que en la bulimia se pueden producir muertes por arritmia cardíaca. El tratamiento precoz incluyendo apoyo psicológico para el enfermo y los familiares es fundamental y obliga a la hospitalización en los casos severos de anorexia nerviosa, por el contrario la hospitalización en la bulimia sólo esta indicada si existen complicaciones médicas del tipo de la aspiración (paso del contenido gástrico al árbol bronquial).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol72\\_4\\_00/ped11400.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol72_4_00/ped11400.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.psicoinactiva.com/anorexia.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación en Defensa de la Atención a la Anorexia Nerviosa. (ADANER)

Asociación Mujeres contra la Anorexia y la Bulimia. (AMCAB). Getafe

Asociación Norte Madrid Anorexia y Bulimia

Asociación Sur Madrid Anorexia y Bulimia

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Binswanger, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 290.12

### **Sinónimos:**

Encefalopatía de Binswanger  
Demencia Vascular, Tipo Binswanger  
Encefalopatía Arteriosclerótica Subcortical  
Demencia Multi Infarto, Tipo Binswanger  
Encefalopatía Subcortical de Binswanger

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Binswanger es una enfermedad neurológica rara, lentamente progresiva caracterizada por la degeneración de la materia blanca del cerebro, que se inicia en la sexta o séptima década de la vida asociada a crisis convulsivas y accidentes cerebro vasculares. Afecta por igual a hombres y mujeres, aumentando su frecuencia en relación con la edad, la hipertensión arterial y la severidad de la enfermedad cerebro vascular.

Fue descrita por primera vez por Binswanger en 1894 en 8 pacientes que etiquetó como un subtipo de arteriosclerosis (engrosamiento anormal de las paredes arteriales, resultado de su inflamación crónica, con tendencia a la obstrucción del vaso) cerebral.

Los individuos afectados experimentan generalmente, durante un período de unos diez años, una pérdida gradual de la capacidad motora, cognoscitiva (del conocimiento), de la conducta y del comportamiento. En algunos casos, las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Binswanger pueden estabilizarse o mejorar por un corto período de tiempo, pero por lo general reaparece la progresión de la enfermedad.

Los afectados experimentan pérdida de la memoria y demencia (deterioro de la capacidad intelectual) progresiva, pérdida progresiva de los movimientos, hemiparesia (parálisis de un lado del cuerpo), crisis epilépticas por un trastorno en la actividad eléctrica del cerebro y marcha anormalmente lenta e inestable. Los enfermos a menudo se muestran deprimidos, apáticos (apatía es la carencia de emociones), inactivos y abúlicos (incapaces de tomar decisiones), apenas hablan ni razonan. Además, pueden presentar disartria (dificultad para articular palabras), disfagia (dificultad para tragar alimentos), e incontinencia urinaria (dificultad para controlar la orina). En algunos casos, pueden presentar un cuadro clínico que recuerda a la enfermedad de Parkinson, con temblores y marcha descoordinada con pasos cortos.

Los pacientes con enfermedad de Binswanger tienen mayor riesgo para desarrollar arteriosclerosis, la hipertensión está presente en el 95% de los casos y puede acompañarse de diabetes y enfermedad coronaria; un tercio de los pacientes inician su sintomatología con déficit neurológico focal agudo debido a un accidente cerebro vascular.

El diagnóstico de sospecha es clínico y se confirma con el escáner y la Resonancia Nuclear Magnética, que demuestra disminución en la densidad de la sustancia blanca, dilatación ventricular con leve atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) cortical e infartos lacunares; en los casos severos las áreas hipodensas comprometen extensamente regiones frontales, parietales y occipitales.

Entre los hallazgos histológicos (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) característicos destacan: infartos (zona de necrosis, muerte de un tejido, localizada en un tejido, vaso, órgano o parte del mismo) lacunares en la sustancia blanca de la cápsula interna, ganglios basales y ocasionalmente cerebelo. Se ven áreas simétricas, de aspecto granular, confluentes en la sustancia blanca, que afectan con más frecuencia a la región occipital y periventricular.

La distribución microscópica y la severidad de los cambios no es homogénea. En zonas que están

levemente afectadas pueden ser solamente edemas (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) de la vaina de mielina (vaina de sustancia blanca que recubre los nervios), mientras que en lesiones más avanzadas se observa desmielinización con áreas microquísticas de infarto diseminada con gliosis (proliferación de la red neurológica) astrocítica (los astrositos son células neurológicas en forma de estrella).

Se desconoce la causa exacta de la enfermedad de Binswanger, aunque las lesiones de sustancia blanca se atribuyen a naturaleza isquémica (déficit de riego).

No existe un tratamiento curativo de la enfermedad, el tratamiento es principalmente preventivo, fundamentalmente se basa en la detección temprana y el control de la hipertensión arterial y el tratamiento de algunas complicaciones de la enfermedad como las convulsiones. Algunos autores defienden que el tratamiento agresivo de la tensión arterial mantenido al menos durante un año, se asocia con una mejoría clínica seguida por una estabilización en la sintomatología.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.estafilococo.com.ar/binswager.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.infomed.sld.cu/revistas/med/vol41\\_3\\_02/med09302.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/med/vol41_3_02/med09302.htm)

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Bulimia**

Código CIE-9-MC: 307.51

**Sinónimos:**

Alteración Alimentaria, Tipo Bulimia

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La bulimia junto con la anorexia nerviosa son trastornos de la alimentación que se manifiestan en mujeres jóvenes previamente sanas en las que aparece un miedo paralizante a engordar.

La población de riesgo está formada sobre todo por mujeres de raza blanca y de clase media o alta. Estos trastornos son excepcionales en las mujeres de clase baja, mujeres orientales o de raza negra y casi nunca se observan en varones.

En la bulimia la ingestión masiva y descontrolada de alimentos, por lo general dulces, por lo que son frecuentes las caries, va seguida de vómitos y un uso excesivo de laxantes y diuréticos. Vómitos que inicialmente se provocan, pero que con el tiempo aprenden a vomitar de una forma refleja. Sin embargo, la pérdida de peso no es grande a pesar de su obsesión por los alimentos.

Algunos autores consideran la anorexia nerviosa y la bulimia como enfermedades distintas, mientras que otros clasifican a la bulimia como una variante de la anorexia nerviosa, existiendo síndromes mixtos de estos trastornos.

La bulimia que significa "hambre de buey" consiste en la ingestión episódica de grandes cantidades de alimentos de una forma compulsiva, acompañada de la percepción de que el patrón de alimentación es anormal, de miedo a no poder parar de comer voluntariamente y de una sensación de depresión al acabar de comer.

Los hallazgos en la exploración suelen ser mínimos, aunque en ocasiones surgen complicaciones como aspiración (paso del contenido gástrico al árbol bronquial), rotura esofágica o gástrica, neumomediastino (entrada de aire al interior de la cavidad torácica) e hipopotasemia (niveles bajos de potasio en sangre). Cuando el peso es inferior al 35% del peso ideal, se producen una serie de trastornos endocrino metabólicos, que generan una miocardiopatía (enfermedad del músculo del corazón) y

arritmias cardíacas (latido irregular del corazón) que pueden producir incluso muerte súbita por taquicardia (latido anormalmente rápido del corazón) ventricular.

El tratamiento precoz incluyendo apoyo psicológico para el enfermo y los familiares, es fundamental. La hospitalización en la bulimia solo esta indicada si existen complicaciones médicas del tipo de la aspiración, por el contrario en la anorexia nerviosa severa la hospitalización es obligada.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.paidopsiquiatria.com/anorexia/anorexia/anorexintro/temas1-3.pdf>

Página de afectados (idioma español):

<http://www.anorexia.cl/index2.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Mujeres contra la Anorexia y la Bulimia. (AMCAB). Getafe

Asociación Norte Madrid Anorexia y Bulimia

Asociación Sur Madrid Anorexia y Bulimia

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Despersonalización, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 300.6

**Sinónimos:**

Neurosis de Despersonalización

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de despersonalización es una enfermedad rara psiquiátrica que afecta las emociones y el comportamiento. Se clasifica según la DSM-III-R (código de clasificación de los procesos psiquiátricos) como un trastorno disociativo, caracterizado por una distorsión de la percepción o la experiencia que un individuo tiene de sí mismo, de su cuerpo, sus pensamientos, sentimientos, o acciones frente al mundo que le rodea, en ausencia de trastornos obsesivo-compulsivos y de estados de pánico.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de despersonalización se solapan con las de estos dos trastornos citados, ya que tienen bases neurobiológicas comunes. Parece existir una activación fronto-temporal del hemisferio izquierdo y una disminución de la perfusión (irrigación sanguínea) del lado izquierdo del núcleo caudado del cerebro. Generalmente se pierde o se cambia temporalmente el sentido de la propia realidad y se experimenta una sensación de separación, el individuo afectado se siente un observador exterior de sus procesos mentales u orgánicos, por lo que tiene la sensación de estar en un sueño.

Presentan frecuentemente dificultades en la concentración, percepción, memoria y muestran además, un deterioro de sus funciones cognitivas.

Suele manifestarse en episodios o brotes que cuando estos son muy recurrentes o persistentes conducen a una discapacidad considerable.

El tratamiento por lo general es psicoterapéutico, pero existen algunos casos que han mejorado con tratamiento con psicofármacos del tipo: fluoxetina, e inhibidores de la recaptación de serotonina.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.psicoinactiva.com/cie10/cie10\\_30.htm](http://www.psicoinactiva.com/cie10/cie10_30.htm)

Página de afectados (idioma español):

<http://mx.msnusers.com/hgh052etdtphk7aff9dp6bbc5>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Dislexia**

---

Código CIE-9-MC: 315.02

**Sinónimos:**

Ceguera Verbal Congénita  
Discapacidad Específica para la Lectura  
Discapacidad Primaria para la Lectura  
Trastorno del Desarrollo para la Lectura

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La dislexia es una enfermedad rara, que conlleva un problema específico de lectura, por el cual un individuo con visión normal no puede interpretar el lenguaje escrito y por lo tanto no puede leer o lo hace muy lentamente y con gran dificultad.

Se debe a un defecto primario del desarrollo en el procesamiento de los símbolos gráficos al nivel de la corteza cerebral superior.

Suele manifestarse en la niñez y afecta predominantemente a varones.

Debe distinguirse del retraso en la lectura, que puede ser secundario a otras causas, por ejemplo: trastorno intelectual, retraso en la maduración, ausencia educativa, trastornos emocionales, enfermedad cerebral orgánica o defectos sensoriales; y también de la alexia (ceguera adquirida para las palabras), que es consecuencia de una lesión en el hemisferio cerebral dominante.

Ni la dislexia ni los síntomas que suelen asociarse como la inversión de letras o palabras y la llamada escritura especular, se deben a defectos del ojo o de la agudeza visual, ni pueden atribuirse a problemas de la motilidad ocular, ni de alineación binocular, sin embargo, se recomienda realizar en todo niño con problemas de lectura un estudio oftalmológico, los resultados sirven para establecer el diagnóstico diferencial; la corrección de cualquier problema ocular concurrente, como un defecto de refracción, ambliopía (disminución de la agudeza visual) o estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), garantiza la mejor función visual posible, para favorecer la educación del niño; el oftalmólogo puede colaborar en el asesoramiento al paciente y a la familia.

El tratamiento consiste en una educación correctora. No se debe esperar que un tratamiento dirigido a los ojos en si vaya a corregir la dislexia del desarrollo.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):  
<http://www.disfam.com/sintomas.htm>

Información médica (idioma español):  
<http://www.tuotromedico.com/temas/dislexia.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española de Dislexia y otras Dificultades de Aprendizaje  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Gilles de la Tourette, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 307.23

Vínculos a catálogo McKusick: 137580

### **Sinónimos:**

Tics Crónicos Múltiples  
Espasmos Habituales  
Paulitis  
Tic Motor Crónico  
Tourette, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Gilles de la Tourette, también llamado enfermedad de los tics, es una enfermedad rara del sistema nervioso, de causa desconocida, aunque en algunas familias se ha demostrado un patrón hereditario, compatible con un rasgo genético autosómico recesivo.

Fue descrita en 1885 por Gilles de la Tourette. La prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) está entre 5 y 30 por 10.000, siendo tres veces más frecuente en hombres que en mujeres.

Se inicia en la infancia, alrededor de los siete años, pero puede presentarse en edades más tempranas, como los dos años. En general los síntomas son más severos durante la primera década de enfermedad y luego mejoran gradualmente. Se han descrito síntomas prodrómicos (signo precoz de un proceso o enfermedad en evolución) como irritabilidad, dificultades en la atención y pobre tolerancia a la frustración, que aparecen antes o coinciden con la aparición de los tics.

Los tics consisten en movimientos rápidos, repetitivos, e involuntarios, de un grupo de músculos esqueléticos relacionados funcionalmente, carentes de finalidad como acto motor, o bien en una producción involuntaria de ruidos y palabras. El trastorno de Gilles de la Tourette se caracteriza por tics motores múltiples y uno o más tics vocales, que pueden aparecer simultáneamente o en diferentes períodos de la enfermedad; que aparecen varias veces al día, casi todos los días, a lo largo de un período de más de un año. Los tics pueden ser suprimidos voluntariamente por algunas personas, durante minutos u horas, pero la mayoría los experimentan como irresistibles. Pueden también atenuarse mediante la relajación o la concentración en una actividad. Aunque en algunas personas ocurren mientras duermen, suelen desaparecer durante el sueño.

El síntoma de iniciación más frecuente es el tic que se desencadena con el parpadeo, seguido por el que aparece al sacudir la cabeza o realizar un gesto facial. La mayoría de los síntomas motores complejos o vocales aparecen varios años después de los síntomas iniciales.

Los tics corporales más frecuentes son aquellos que afectan la cabeza y el cuello, como: gestos, arrugar el cuello, cerrar los ojos, subir las cejas, guiñar un ojo, arrugar la nariz, hacer temblar las aletas de la nariz, contraer la boca, mostrar los dientes, morder los labios u otras partes, sacar la lengua, protruir la mandíbula inferior, cabecear, mover la cabeza, torcer el cuello, mirar a los lados y rotar la cabeza. Con menos frecuencia aparecen los que afectan a las extremidades superiores: sacudir las manos o los brazos, estirar los dedos, retorcer los dedos y apretar los puños. También se observan los tics que afectan al tronco y a las extremidades inferiores como encoger los hombros, sacudir pies, rodillas, peculiaridades de la marcha, retorcer el cuerpo y saltar. Existen otros tics que afectan a los sistemas respiratorio y digestivo: hipo, suspirar, bostezar, aspirar, respiración exagerada, eructar, chupar o hacer sonidos de saborear, carraspear. Aunque los tics se pueden suprimir temporalmente, están fuera del control voluntario y el individuo experimenta un aumento de la tensión emocional que sólo se alivia cuando se ejecuta el tic.

Es característico de la enfermedad la presencia de múltiples tics vocales, que provocan sonidos como chasquidos, gruñidos, ladridos, aullidos, olfateo, carraspeo, vocalizaciones automáticas, impulso irresistible a proferir obscenidades y coprolalia (voces y frases referentes a excrementos y porquerías) que usualmente comienza en la adolescencia temprana y ocurre en un tercio de todos los casos.



La sintomatología asociada incluye: ecocinesis (imitación de movimientos de alguna persona que está siendo observada por el paciente), palilalia (repetición de las propias palabras o frases), ecolalia (repetición automática y sin sentido de las palabras o frases de otros), pensamientos obsesivos de duda, e impulsos compulsivos de tocar cosas o efectuar movimientos complicados.

El diagnóstico se basa en la observación y la historia clínica.

Los criterios diagnósticos del DSM-IV son los siguientes:

- 1.- En algún momento a lo largo de la enfermedad ha habido tics motores múltiples y uno o más tics vocales, aunque no necesariamente de modo simultáneo
- 2.- Los tics aparecen varias veces al día, habitualmente en oleadas, casi a diario o intermitentemente a lo largo de un período de más de un año. Durante este tiempo nunca hay un período libre de tics superior a más de tres meses consecutivos
- 3.- El trastorno provoca un notable malestar o deterioro significativo social, laboral o de otras áreas importantes de la vida del individuo
- 4.- El comienzo es anterior a los 18 años de edad
- 5.- La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de un fármaco, o de una enfermedad médica.

No hay una prueba de laboratorio específica para el diagnóstico.

Muchos pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette tienen hallazgos en el electroencefalograma anormales, pero inespecíficos. El escáner y la resonancia magnética del cerebro, no evidencian lesiones estructurales específicas.

El curso de la enfermedad es de larga duración aunque son posibles los episodios de remisión. A veces el trastorno desaparece antes de la etapa adulta. Aunque en otros casos es progresiva y persistente.

El pronóstico varía en función de los casos, ya que los síntomas cambian espontáneamente, disminuyen por la mañana en el 40% de los pacientes, en los meses de verano en el 19% y cuando el paciente los controla debido a que está con extraños, con el médico, en la escuela o en el trabajo. En cambio aumentan con la ansiedad o cuando el paciente está con la familia.

Se han descrito casos de suicidios, ante la desesperación causada por el efecto destructor de la enfermedad en la vida social y laboral.

El tratamiento se basa en la psicoterapia. Con técnicas modificadoras del comportamiento y reductoras de la ansiedad. El tratamiento farmacológico se realiza fundamentalmente con antipsicóticos y antidepresivos.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Mecamilamina (Inversine)

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.psicologia-online.com/colaboradores/ferreyra/tourette.shtml>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.mentalhealth.com/book/p40-gtor.html>

**Asociaciones:**

Asociación Andaluza de Síndrome Tourette y Trastornos Asociados. (ASTTA)

Asociación de Familias Aragonesas con Pacientes de Síndrome de Gilles de la Tourette y

Trastornos Asociados. Aragón Tourette (AFAPSTTA)

Asociación Española para Tics y Tourette

Asociación Madrileña de Pacientes con Síndrome de Gilles de la Tourette y Trastornos Asociados (AMPASTTA)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Enfermedades del Sistema Nervioso y de los Organos de los Sentidos

---

### Adrenoleucodistrofia

Código CIE-9-MC: 341.1

Vínculos a catálogo McKusick: 300100

#### **Sinónimos:**

Esclerosis Mielinoclástica Difusa  
 Leucodistrofia Melanodérmica  
 Flatau Schilder, Enfermedad de  
 Encefalitis Periaxial Difusa  
 Adrenomieloneuropatía de Bronze Schilder  
 Addison Schilder, Enfermedad de  
 Addison con Esclerosis Cerebral, Enfermedad de  
 Schilder, Enfermedad de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La adrenoleucodistrofia, es una enfermedad metabólica hereditaria rara, que se asocia con una acumulación, tanto en los tejidos como en los líquidos corporales, de ácidos grasos saturados de cadena muy larga, consecuencia de la degradación de estos ácidos grasos en los peroxisomas (estructura celular, cuya función principal es la degradación de los ácidos grasos).

El defecto bioquímico clave parece ser la alteración de la función de una enzima (sustancia proteica capaz de activar indirectamente una reacción química definida) del peroxisoma, llamada lignoceroíl-CoA ligasa, debida a un defecto genético que es el responsable de un trastorno en la formación de una proteína de la membrana del peroxisoma.

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de una degeneración progresiva de la corteza suprarrenal, lo que da lugar a una insuficiencia suprarrenal o enfermedad de Addison, asociada a la desmielinización de la sustancia blanca del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), con pérdida de la cubierta de mielina (vainas de sustancia blanca que recubre los nervios) de un tipo de fibras nerviosas del cerebro.

Existen diferentes tipos de adrenoleucodistrofia, en función de la edad de comienzo:

- *La adrenoleucodistrofia neonatal*: forma heredada como un rasgo genético autosómico recesivo, que comienza típicamente durante los primeros meses de la vida o período neonatal. Los lactantes comienzan con deterioro neurológico y presentan o desarrollan signos de disfunción de la corteza suprarrenal. Casi todos los pacientes sufren retraso mental y fallecen antes de los 5 años de edad.

- *La adrenoleucodistrofia infantil*, que se hereda como un rasgo genético ligado al cromosoma X, también conocida como enfermedad de Schilder, comienza en la infancia o en la adolescencia y en ésta el cuadro degenerativo neurológico evoluciona hasta una demencia grave, con deterioro de la visión, la audición, el habla y la marcha, falleciendo precozmente.

- *La adrenoleucodistrofia del adulto o adrenomielopatía*, también ligada al cromosoma X, es una forma más leve que la anterior, que comienza al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta. En esta forma clínica los signos de insuficiencia suprarrenal pueden preceder en muchos años a la aparición de los síntomas neurológicos.

La *adrenoleucodistrofia infantil* es la forma de presentación más frecuente. Afecta a todas las razas y su prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) es de 1 de cada 20.000-50.000 habitantes. Frecuentemente, en una misma familia se manifiestan diferentes fenotipos (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) de la enfermedad.

El término *adrenoleucodistrofia presintomática* se aplica a los niños varones de hasta 10 años de edad, que presentan el defecto bioquímico, pero en los que no hay alteraciones neurológicas ni endocrinas. Si estos niños son mayores de 10 años, se dice que padecen una *adrenoleucodistrofia asintomática*.

El tratamiento médico de la insuficiencia suprarrenal se hace con corticoides, mientras que los espasmos musculares se tratan con medicación anticonvulsivante.

Es de fundamental importancia el tratamiento dietético, con restricción de las grasas saturadas. En ese sentido y durante varios años, se ha utilizado el tratamiento con suplementos de aceites enriquecidos con determinados ácidos grasos; el más utilizado es el llamado aceite de Lorenzo compuesto por una mezcla de trioleato de glicerol y trierucato de glicerol, en una proporción de 5:1. Este aceite parece actuar reduciendo la rapidez de la síntesis endógena de los ácidos grasos saturados de cadena muy larga, aunque su uso ha demostrado que no modifica la rapidez de la progresión neurológica en las formas infantiles o del adulto, pero sí resulta de utilidad en las formas asintomáticas o presintomáticas, es decir antes de la aparición de signos neurológicos.

El trasplante de médula ósea es el tratamiento más eficaz para la *adrenoleucodistrofia* ligada al cromosoma X, pero su aplicación ha de ser considerada con gran precaución. La indicación fundamental es la de los niños con afectación cerebral significativa, pero leve, es decir cuando exista un trastorno en la resonancia magnética cerebral, típico de la enfermedad y el niño presente un déficit del procesamiento visual, auditivo, o de la memoria y el aprendizaje, de carácter leve. En estas circunstancias el trasplante de médula ósea ha conseguido estabilizar el curso de la enfermedad y en algunos casos la regresión de la lesión.

El tratamiento de los trastornos de conducta y neurológicos requieren una participación tanto de los médicos, como de psicólogos, educadores y de todos los miembros de la familia.

Se hereda como un rasgo genético ligado al cromosoma X, habiéndose localizado el gen responsable de la enfermedad en el brazo largo del cromosoma X (Xq-28).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (Idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001182.htm>

Información médica (Idioma español):

[http://www.sefh.es/revistas/vol20/1\\_7.PDF](http://www.sefh.es/revistas/vol20/1_7.PDF)

### **Asociaciones:**

Asociación Española contra la Leucodistrofia. (ALE)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Alexander, Enfermedad de**

---

Código CIE-9-MC: 330.0

Vínculos a catálogo McKusick: 203450

### **Sinónimos:**

Leucodistrofia Megalobar Dismielogénica

Megalencefalia con Panneuropatía Hialina

Megalencefalia con Inclusión Hialina

Leucodistrofia con Fibras de Rosenthal

Panneuropatía Hialina

Leucodistrofia Fibrinoide

Degeneración Fibrinoide de los Astrocitos

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Alexander es una enfermedad extremadamente rara, progresiva, metabólica y neurológica frecuentemente hereditaria, debida a una anomalía del astrocito (célula neurológica en forma de estrella), se incluye tradicionalmente entre las leucodistrofias aunque la desmielinización sea secundaria y probablemente no sea hereditaria.

Fue descrita por primera vez, en 1949, por William Stuart Alexander.

Las leucodistrofias son un grupo de enfermedades desmielinizantes que presentan afectación primaria y predominante de la mielina (vaina de sustancia blanca que recubre los nervios) del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), aunque en alguna de ellas se afecta además el sistema nervioso periférico (conjunto de nervios motores y sensitivos y ganglios situados fuera del encéfalo y la médula espinal). Se deben a un déficit enzimático (enzima es la sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) y tienen una base genética y hereditaria.

Entendemos por enfermedades desmielinizantes a las que se caracterizan por presentar destrucción de la mielina en el curso de su evolución; esta destrucción puede ser primaria, por defecto de las enzimas que participan en la formación o el mantenimiento de la mielina o secundaria a procesos de carácter vascular, infeccioso, inflamatorio, autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) o tóxico.

El término leucodistrofia no debe confundirse con el de poliodistrofia donde la afectación predomina en la sustancia gris del sistema nervioso central y para el diagnóstico de una leucodistrofia, se requiere previamente excluir otras desmielinizaciones:

- a.- debidas a distrofia muscular congénita;
- b.- secundarias a procesos de otra naturaleza;
- c.- que ocurren en otros procesos, pero no forman parte de las manifestaciones clínicas predominantes, lo que sucede en enfermedades mitocondriales, como las enfermedades de Leigh y Leber;
- d.- que afectan exclusiva o predominantemente al sistema nervioso periférico: neuropatías sensitivo-motoras hereditarias, polirradiculoneuritis desmielinizantes autoinmunes, etc.

Las leucodistrofias forman un grupo heterogéneo atendiendo a su origen: La enfermedad de Krabbe y la leucodistrofia metacromática son esfingolipidosis; la adrenoleucodistrofia es una enfermedad peroxisomal; la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher se debe a un déficit de una proteína integrante de la mielina. La enfermedad de Canavan al efecto tóxico de una sustancia similar a un neurotransmisor (sustancia liberada por las terminaciones nerviosas bajo el influjo de una excitación, transmitiendo la información de una neurona a otra) de la corteza cerebral y la enfermedad de Alexander, a una anomalía del astrocito (célula neurológica en forma de estrella), ésta última se incluye tradicionalmente entre las leucodistrofias aunque la desmielinización sea secundaria y probablemente no sea hereditaria.

Se manifiestan fundamentalmente por alteraciones motoras y visuales. Las crisis convulsivas son raras y el retraso mental es de aparición tardía, apareciendo con la afectación axonal (el axón es la parte de la célula nerviosa que conduce impulsos procedentes del cuerpo celular de la neurona) secundaria.

Los signos clínicos son comunes a todas ellas, aunque con ciertos rasgos diferenciales y están más en relación con la edad a la que se presenta la desmielinización que con la naturaleza de la misma:

- En el lactante predomina la detención y retraso del desarrollo psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), con irritabilidad, dificultad de alimentación y síndrome piramidal (parálisis de un lado del cuerpo, aumento de reflejos tendinosos y falta de reflejos cutáneos) que hace que el niño adopte una postura en opistótonos (espasmo tetánico de los músculos de la nuca y el dorso, que arquea el cuerpo que se apoya sólo en la nuca y los talones). Es frecuente la aparición de ceguera por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica.

- A partir del primer año de vida, el síntoma inicial principal es la alteración de la marcha, que es atáxica (carencia de la coordinación de movimientos musculares) o espástica (contracción involuntaria y persistente de un músculo o grupo muscular) con hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) axial, puede ser la única manifestación durante varios meses, hasta que poco a poco van apareciendo alteraciones de la conducta y del aprendizaje, como manifestaciones de deterioro cerebral.

- A partir de los cinco años lo primero que aparece son los síntomas mentales: problemas de comportamiento e hiperquinesia (actividad muscular exagerada) en la primera fase, seguidos de déficits de atención, concentración, aprendizaje y lenguaje. En una etapa posterior se desarrollan parálisis espásticas progresivas, movimientos anormales y espasmos tónicos, con evolución a un estado demencial (disminución irreversible de la facultad mental) y una rigidez de descerebración (estado que se produce cuando se extirpa o deja de funcionar el cerebro), que conduce a la muerte inexorablemente.

- En el adulto los síntomas predominantes son los psiquiátricos. Pueden presentarse aislados o preceden durante muchos años a los síntomas neurológicos.

Desde el punto de vista anatomopatológico (la anatomía patológica es el estudio de la estructura y morfología de los tejidos en relación con la enfermedad), todas las leucodistrofias tienen 3 rasgos característicos comunes: una reacción macrofágica leve o como mucho moderada, difusa y no perivasular, con acúmulo de diferentes tipos de sustancias en función del tipo de leucodistrofia; un aspecto atigrado de las lesiones mielínicas, indicando áreas de mielina normal y una afectación axonal tardía con presencia de gliosis (proliferación de la red neurológica) astrocitaria.

El diagnóstico de sospecha, en función de la edad de comienzo y las manifestaciones clínicas, se orienta mediante estudios metabólicos en orina y plasma, así como estudios neurofisiológicos y es imprescindible realizar resonancia magnética nuclear, para observar alteraciones en la sustancia blanca, que en ocasiones pueden preceder a la aparición de síntomas clínicos; la localización de estas lesiones suele ayudar a identificar el tipo de leucodistrofia. El diagnóstico de confirmación requiere la determinación de la actividad enzimática correspondiente; esta puede medirse en concentrado de leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) o en cultivo de fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación), obtenidos de una biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la piel. En ocasiones para el diagnóstico definitivo se precisan estudios genético-moleculares además de los enzimáticos.

Cuando existan alteraciones de la marcha o signos de neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica, está indicada una biopsia de nervio, que suele permitir un diagnóstico más rápido.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras enfermedades desmielinizantes, o con enfermedades metabólicas degenerativas como las enfermedades de Leigh, Leber y Zellweger, el síndrome de Sjögren-Larson, la esclerosis múltiple, la distrofia muscular congénita, la condrodisplasia punctata rizo-miética y las encefalitis adquiridas.

La enfermedad de Alexander se caracteriza por la desmielinización y la formación de unos cuerpos anormales (fibras de Rosenthal) en los astrocitos. Estas fibras de Rosenthal se forman con mayor frecuencia en la superficie del cerebro y alrededor de los vasos sanguíneos. Los síntomas de la enfermedad de Alexander comienzan durante la infancia y se asocian generalmente a retraso mental y retraso del crecimiento físico. Aunque se han descrito tanto una forma de comienzo juvenil como una forma de inicio del adulto, son mucho menos frecuentes.

### **Asociaciones:**

Asociación Española contra la Leucodistrofia. (ALE)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Alpers, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 330.8

Vínculos a catálogo McKusick: 203700

### **Sinónimos:**

Poliodistrofia Progresiva Infantil  
Alpers Huttenlocher, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Alpers es una enfermedad rara neurológica y progresiva que comienza generalmente durante la primera infancia y excepcionalmente durante la adolescencia.

Los recientes avances en el conocimiento de la estructura y la función de las mitocondrias (parte de la célula, responsable de producir la energía), han permitido descubrir que gran parte de las enfermedades multisistémicas en las que existe afectación del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) y del hígado se deben a una disfunción mitocondrial genética o adquirida. Dentro de las hepatopatías mitocondriales primarias, que son aquellas enfermedades en las cuales la alteración hepática se debe a un defecto congénito estructural o funcional de la mitocondria, se encuentran el síndrome de Pearson, el síndrome de encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial, la neuropatía de Navajo y la enfermedad o síndrome de Alpers y su variante conocida como degeneración neuronal progresiva con afectación hepática o síndrome de Alpers Huttenlocher.

El cuadro clínico conocido como enfermedad de Alpers puede no tratarse de una entidad única y sólo en algunos casos puede tener una base genética. Puede aparecer una degeneración neuronal progresiva, secundariamente a convulsiones o episodios de anoxia (disminución de la cantidad de oxígeno distribuida a los tejidos) cerebral de otras causas, como una parada cardiorrespiratoria, shock (caída grave de la presión arterial, que hace peligrar la vida), etc.

Clínicamente este tipo de degeneración cerebral difusa, se manifiesta por microcefalia (cabeza anormalmente pequeña) por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) cerebral, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) progresiva con espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo), mioclonías (contracciones musculares bruscas semejantes a las de un choque eléctrico), ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), trastornos de la visión, retraso del desarrollo, demencia (disminución irreversible de la facultad mental) y crisis convulsivas refractarias al tratamiento que llevan a un estatus epiléptico (serie de crisis convulsivas, que sobrevienen inmediatamente unas detrás de otras, entre las cuales el paciente no recupera la normalidad, pese al tratamiento). Existe un deterioro progresivo neuromuscular, con retraso mental y puede existir enfermedad hepática, que se manifiesta por hepatomegalia (hígado anormalmente grande) e ictericia (coloración amarilla anormal de la piel) y fracaso hepático (fallo de la función hepática) severo y rápidamente progresivo, alrededor de los tres años, que empeora el pronóstico, acelerando la evolución generalmente fatal.

Las manifestaciones clínicas pueden exacerbarse o incluso desencadenarse por la presencia de enfermedades infecciosas, generalmente víricas, o del stress.

Las alteraciones neurológicas son más severas al nivel de la llamada sustancia gris del cerebro, por lo que antiguamente esta enfermedad se incluía en el grupo de las enfermedades desmielinizantes de la sustancia gris.

El diagnóstico clínico puede apoyarse con los hallazgos del electroencefalograma, los potenciales evocados visuales, o la resonancia magnética cerebral; si bien el diagnóstico de confirmación, es anatómopatológico, mediante biopsia cerebral y hepática.

Microscópicamente existe una importante pérdida neuronal difusa, cambios espongiiformes (con forma que recuerda a la esponja) y astrocitosis (proliferación de astrocitos, un tipo de células del sistema nervioso), que puede afectar todas las regiones, pero sobre todo a la región denominada calcarina.

El hígado presenta una marcada atrofia con fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso), esteatosis (infiltración grasa del tejido), inflamación, proliferación de los conductos biliares y a menudo cirrosis (fibrosis, proliferación del tejido conectivo fibroso, hepática).

El tratamiento de las crisis convulsivas debe hacerse con anticonvulsivantes preferentemente del tipo vigabatrina.

La etiología (estudio de las causas de las enfermedades) de la enfermedad sigue siendo motivo de discusión, si bien parece tratarse de una enfermedad mitocondrial y no parece existir alteración de los peroxisomas (son partes de la célula responsables del acortamiento de ácidos grasos de cadena muy larga, con el fin de que la mitocondria pueda metabolizarlos completamente y de la oxidación de la cadena lateral del colesterol, necesaria para la síntesis de ácidos biliares), otros autores la relacionan con los virus lentos causantes de encefalopatía (término general para enfermedad del encéfalo) del tipo del Creutzfeldt Jakob, debido a que las lesiones anatomopatológicas cerebrales son superponibles.

El pronóstico de la enfermedad es malo, generalmente los enfermos no sobreviven a la infancia, aunque existen casos descritos excepcionales, que han sobrepasado los diez años e incluso han superado la adolescencia.

En ocasiones la enfermedad afecta a varios miembros dentro de la misma familia. En estos casos el patrón de herencia no está claramente definido, pero parece ser autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/altersdisease\\_doc.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/altersdisease_doc.htm)

Información médica (idioma inglés):

<http://www.hgmp.mrc.ac.uk/dhmd-bin/hum-look-up?63>

### **Asociaciones:**

Asociación de Enfermos de Patologías Mitocondriales. (AEPMI)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Alstrom, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 362.72

Vínculos a catálogo McKusick: 203800

### **Sinónimos:**

Alstroem, Síndrome de

Alstrom Hallgren, Síndrome de

Hallgren Alstrom, Síndrome de

Otorretiniano Diabético, Síndrome

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Alström es una enfermedad hereditaria extremadamente rara, caracterizada por ceguera progresiva, diabetes mellitus de comienzo juvenil, obesidad y sordera, sin retraso mental.

Fue descrita por primera vez, en 1959, por Carl Henry Alström y Bertil Hallgren habiéndose publicado en la literatura médica alrededor de 120 casos, la mayoría en países desarrollados; aparece con mayor frecuencia en Holanda y Suecia.

Clínicamente el síndrome de Alström se caracteriza porque los síntomas tienden a aparecer en un determinado orden. Unos de los primeros signos pueden ser cardiomiopatía (enfermedad del músculo del corazón) dilatada y/o alteraciones visuales que pueden presentarse entre la primera y la tercera semana de vida. Las alteraciones visuales consisten en una distrofia (alteración del volumen y peso de un órgano) de conos (fotorreceptores de la retina, la capa más interna del ojo, que nos permiten la visión diurna y de los colores) y bastones (fotorreceptores de la retina, la capa más interna del ojo, que

nos permiten la visión nocturna o en lugares poco iluminados) con nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos) y afectación progresiva de la visión central y periférica, que puede evolucionar a ceguera alrededor de los 7 años, aunque también se puede conservar una visión residual hasta aproximadamente los 25 años de edad. La retinitis pigmentaria (degeneración de la retina del ojo) puede ser evidente desde el primer año de vida.

Obesidad moderada que puede comenzar en el primero o segundo año, aunque generalmente suele comenzar en la adolescencia.

Sordera neurosensorial progresiva que se inicia alrededor de los 4 a 8 años de edad.

Intolerancia a la glucosa de comienzo en la adolescencia que desemboca hacia la mitad de la segunda década de la vida en diabetes insulín dependiente; aunque se han descrito casos de inicio en niños de sólo dos años.

Hipogonadismo (secreción insuficiente de las glándulas genitales) con desarrollo sexual secundario normal. Los hombres presentan insuficiencia (fracaso funcional) testicular primaria y las mujeres irregularidades de la menstruación.

Nefropatía crónica (enfermedad progresiva del riñón) que se presenta con disfunción tubular y progresa hasta insuficiencia renal entre la segunda y cuarta décadas de vida.

Otros hallazgos acompañantes son: hipotiroidismo (actividad deficiente de la glándula tiroides), acantosis nigricans (enfermedad cutánea caracterizada por lesiones hiperpigmentadas de aspecto verrugoso, localizadas en axilas y pliegues cutáneos perianales), escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), talla corta, hipertrigliceridemia (niveles anormalmente elevados de triglicéridos en sangre) e hiperuricemia (niveles crecientes del ácido úrico en la sangre).

El diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente clínico, no existiendo ninguna prueba diagnóstica complementaria característica.

El diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con el síndrome de Laurence Moon.

No existe ningún tratamiento curativo específico para la enfermedad. El objetivo del tratamiento es corregir o aliviar algunos de los síntomas que aparecen y el control de la diabetes mellitus mediante dieta y ejercicio con o sin medicación antidiabética. El uso de audífonos puede ayudar a hacer frente a la pérdida auditiva.

Para una adecuada valoración y manejo de estos pacientes es necesario un enfoque interdisciplinar contando con oftalmólogos, endocrinos, terapeutas ocupacionales, psicólogos, enfermeras, asistentes sociales, etc.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose localizado la alteración cromosómica en el brazo corto del cromosoma 2 (2p13).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001665.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid

Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid

Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Amaurosis Retiniana Congénita de Leber

Código CIE-9-MC: 362.76

Vínculos a catálogo McKusick: 204000 204100 604232

### **Sinónimos:**

Ausencia Congénita de los Conos y de los Bastones  
 Retinitis Pigmentosa Congénita de Leber  
 Displasia Tapetoretiniana Congénita de Leber  
 Amaurosis de Leber  
 Ceguera Retiniana Congénita

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La amaurosis retiniana congénita (presente en el nacimiento) de Leber es una enfermedad ocular genética rara, que pertenece al grupo de las distrofias (alteración del volumen y peso de un órgano) retinianas. Los niños afectados tienen por lo general una ceguera desde su nacimiento, por ausencia de los conos (fotorreceptores de la retina, la capa más interna del ojo, que nos permiten la visión diurna y de los colores) y los bastones (fotorreceptores de la retina, la capa más interna del ojo, que nos permiten la visión nocturna o en lugares poco iluminados), o pierden la vista en los primeros meses o años de la vida.

Hoy en día se entiende bajo el nombre de amaurosis retiniana de Leber al grupo de distrofias retinianas de causa genética que producen una ceguera congénita de causa retiniana.

Clínicamente se caracteriza por pérdida visual, que varía desde pacientes con problemas relativamente ligeros de agudeza visual hasta la ausencia de percepción de la luz, aunque en la mayoría de los casos, la pérdida visual es permanente. Otros síntomas pueden incluir estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), respuesta pupilar débil o lenta y en ocasiones paradójica, fotofobia (sensibilidad anormal a la luz), catarata (opacidad del cristalino) y queratocono (alteración de la curvatura de la córnea). Además, algunos niños pueden tener pérdida de audición, retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) y retraso mental, así como hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de la línea medifacial.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la retinitis pigmentaria, ceguera cortical, ceguera nocturna congénita estacionaria, síndrome de retina jaspeada, acromatopsia, síndrome de Joubert, síndrome de Alstrom y síndrome de Loken Senior.

El diagnóstico de sospecha es clínica y se confirma mediante el electroretinograma (curva obtenida por la electroretinografía, que es el registro gráfico de las corrientes eléctricas producidas por la retina bajo influencia de estímulos luminosos) que es plano o las ondas son muy leves; el fondo de ojo es normal.

No existe tratamiento curativo para la enfermedad. Los tratamientos van encaminados al uso de ayudas ópticas lo más precozmente posible tales como filtros especiales para aumentar los contrastes, distintos tipos de telescopios para visión lejana y lupas de magnificación para visión cercana.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. La amaurosis retiniana congénita presenta una gran heterogeneidad genética, que se sospecha desde que Waardenburg describió los primeros casos familiares; y se han identificado, hasta la fecha, al menos cuatro genotipos (constitución o carga genética de un individuo) diferentes asociados con esta enfermedad, localizados en los cromosomas 1 (1q31-q32.1), 6 (6q11-q16), 19 (19q13.3), 17 (17p13.1) y 14 (14q24, 14q11), pero estos en su conjunto, sólo explican la mitad de los casos de amaurosis retiniana congénita.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):  
<http://leberslinks.freeyellow.com/>  
Información médica (idioma inglés):  
<http://www.tsbvi.edu/Outreach/seehear/spring01/lebers-span.htm>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)  
Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona  
Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid  
Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid  
Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)  
Retina Madrid  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Apraxia Oculomotora de Cogan

Código CIE-9-MC: 379.51

Vínculos a catálogo McKusick: 257550

**Sinónimos:**

Cogan Tipo II, Síndrome de  
Apraxia Congénita Oculomotora

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La apraxia oculomotora de Cogan es una enfermedad hereditaria rara que afecta al ojo y que está presente desde el nacimiento.

La apraxia es una alteración de la función cerebral caracterizada por la incapacidad para ejecutar actos motores voluntarios aprendidos, a pesar de que exista la capacidad física y la voluntad de hacerlo, es decir, se entiende la orden y existe una buena disposición de realizar el movimiento. El individuo afectado tiene la capacidad física de moverse, pero no puede.

Clínicamente se caracteriza por una incapacidad para la mirada horizontal (movimientos de los ojos de lado a lado), voluntaria y de respuesta. Cuando un niño afectado rota su cabeza para mirar un objeto que está a un lado su mirada estará retrasada y sus ojos "retrasados" se moverán en la dirección opuesta al objeto que quieren mirar. Para compensar esto, los niños sacudirán bruscamente su cabeza, hacia la dirección del objeto en un intento de llevar los ojos a una posición donde puedan tener la visión del objeto.

En la edad escolar, la enfermedad asocia retraso o pobre rendimiento escolar. Los síntomas de esta enfermedad mejoran generalmente transcurridas la primera o segunda década de la vida.

La apraxia oculomotora de Cogan se cree que se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):  
<http://www.viasalus.com/vs/B2C/cn/enciclopedia/ESP/ency/article/003203.jsp>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Ataxia de Friedreich

Código CIE-9-MC: 334.0

Vínculos a catálogo McKusick: 229300 601992

### **Sinónimos:**

Friedreich, Enfermedad de  
Ataxia Espinocerebelosa  
Ataxia Espinal Hereditaria Familiar  
Ataxia Hereditaria Tipo Friedreich  
Tabes de Friedreich  
Ataxia Familiar

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La ataxia de Friedreich es una enfermedad rara, neuromuscular degenerativa y genética que ocasiona daño progresivo al sistema nervioso. Se caracteriza por una destrucción de ciertas células nerviosas de la médula espinal, del cerebelo y de los nervios que controlan los movimientos musculares en los brazos y en las piernas.

La palabra ataxia, deriva de la palabra griega taxis que significa orden, se suele utilizar para referirse a un grupo de enfermedades que cursan con incoordinación motora como manifestación fundamental.

Fue el neurólogo alemán Nikolaus Friedreich, quien la describió por primera vez en 1863.

Aunque no pueden darse cifras muy precisas, la ataxia de Friedreich es una enfermedad poco frecuente, se trata de la ataxia hereditaria más frecuente.

La enfermedad normalmente aparece entre los cinco y los quince años, pero se han registrado edades de inicio de la enfermedad desde los 18 meses a los 30 años. Afectando por igual a hombres y mujeres.

El primer síntoma en aparecer es generalmente la ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), que se manifiesta como dificultad, inestabilidad y falta de coordinación al caminar. La falta de coordinación, en un principio, solo afecta a la marcha, pero, más tarde puede afectar también a los brazos, manos y tronco.

Pueden presentar otros síntomas tales como: deformidades en los pies, escoliosis (encurvamiento de la columna vertebral hacia un lado), debilidad y atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de los músculos, pérdida de reflejos en rodillas, muñecas y tobillos, pérdida de sensibilidad en las extremidades, nistagmus (movimientos rítmicos, rápidos e involuntarios en los ojos) y disartria (dificultad y lentitud en el habla).

La ataxia, a menudo, va acompañada de afecciones cardíacas: cardiomiopatía hipertrófica, miocarditis (inflamación del músculo cardíaco), taquicardia (latido anormalmente rápido del corazón) pudiendo llegar al fallo cardíaco. Asimismo, desarrollan con frecuencia diabetes y en algunas ocasiones hipotiroidismo.

Algunas personas refieren pérdidas auditivas o visuales e incontinencia urinaria.

El diagnóstico debe incluir una minuciosa exploración por parte del especialista. Entre las pruebas que se pueden realizar destacamos: electromiograma, que mide la actividad eléctrica de las células musculares y sirve para descartar otros trastornos; estudio de conducción nerviosa, que mide la velocidad a la que los nervios transmiten los impulsos; electrocardiograma y ecocardiograma para el estudio de la patología cardíaca; resonancia magnética nuclear y escáner proporcionan imágenes del cerebro y de la médula espinal; punción espinal para evaluar en el líquido cerebroespinal; analítica de sangre y orina para evaluar los niveles de glucosa; pruebas oftalmológicas y auditivas; evaluación por un endocrino en caso de ser necesario; consejo y evaluación por parte de un especialista en genética.

Al tratarse de una enfermedad degenerativa, a medida que pasa el tiempo progresa el deterioro físico. La mayoría de los pacientes con ataxia de Friedreich necesitan, en algún momento de la evolu-

ción de su enfermedad, ayuda para caminar. Esta progresión es variable de un individuo a otro. En general fallecen debido a los problemas cardíacos.

No existe un tratamiento curativo específico, el objetivo del tratamiento es mantener el mejor estado físico posible durante el máximo tiempo. De esta manera se trata la diabetes con la dieta adecuada, antidiabéticos orales o insulina y control de la patología cardíaca.

La rehabilitación es necesaria para una mejor movilización de brazos, piernas y columna vertebral. Es necesario también acudir al logopeda.

Recientemente se han efectuado intentos de tratamiento con un antioxidante, la idebenona, con resultados esperanzadores, para la reducción de la miocardiopatía, aunque no hay pruebas de que mejore, a corto plazo la función neurológica, siendo potencialmente peligrosos, los quelantes del hierro y está demostrado el efecto nocivo de la fenitoína y el alcohol sobre el cerebelo.

El defecto genético se localiza en un gen que se encuentra situado en el cromosoma 9. Este gen contiene información para la síntesis de una proteína, denominada frataxina que actúa a nivel del sistema nervioso, corazón y páncreas. Esta proteína parece que juega un papel importante en el metabolismo del hierro. Los enfermos con ataxia de Friedreich tienen disminuida la cantidad de esta proteína y las células que dependen de ella se ven seriamente afectadas.

Puede realizarse el diagnóstico tanto prenatal como de portadores.

Se transmite como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Idebenona (Mnesis/Cerestabon)

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (Idioma español):

[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/pubs/ataxia\\_de\\_friedreich.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/pubs/ataxia_de_friedreich.htm)

Página de afectados (idioma español):

<http://usuarios.tripod.es/hispataxia/>

**Asociaciones:**

Asociación Andaluza de Ataxias Hereditarias

Asociación Catalana de Ataxias Hereditarias

Asociación de Ataxias de Fuenlabrada

Asociación Madrileña de Ataxias Hereditarias. (AMAH)

Federación de Ataxias de España (Asturias)

Federación de Ataxias de España (Madrid)

Fundación de Ataxias Hereditarias Adriana de Luz Caballer

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Atrofia Muscular Espinal Infantil**

Código CIE-9-MC: 335.0

Vínculos a catálogo McKusick: 253300 253550 253400

**Sinónimos:**

Atrofia Muscular Espinal Infantil, Tipo I

Atrofia Muscular Espinal, Forma Aguda Infantil

Kugelberg Welander, Enfermedad de

Parálisis de Werdnig Hoffman

Werdnig Hoffman, Enfermedad de

Atrofia Muscular Espinal Infantil Tipo II

Atrofia Muscular Espinal Infantil Tipo III

**Descripción en lenguaje coloquial:**

Las atroñas musculares espinales son un grupo de trastornos neurodegenerativos genéticos, producidos por la afectación selectiva de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, que presentan un cuadro clínico caracterizado por debilidad muscular, atroñas (disminución de volumen y peso de un órgano) musculares por denervación, disminución o pérdida de los reflejos musculares, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) y en muchos casos fasciculaciones (espasmos que afectan a grandes grupos de fibras musculares) de los músculos de la lengua. Afectan a todas las edades sin preferencia de sexo y pueden resultar fatales.

Según la edad de comienzo de los signos clínicos y la severidad de la enfermedad se clasifican en tres grupos:

a.- Atroña muscular espinal infantil:

- 1.- *Atroña muscular espinal infantil tipo I, o enfermedad de Werdnig Hoffmann.*
- 2.- *Atroña muscular espinal infantil tipo II o forma intermedia.*
- 3.- *Atroña muscular espinal infantil tipo III o enfermedad de Kugelber Welander.*

b.- Atroña muscular juvenil ligada al cromosoma X o enfermedad de Kennedy, de comienzo en la adolescencia.

c.-Atroña muscular espinal del adulto de comienzo entre los 17 y 55 años.

*La enfermedad de Werdnig Hoffmann o atroña muscular espinal infantil tipo I*, es la forma clásica y la más grave de la atroña muscular espinal infantil; por su frecuencia es la segunda enfermedad autosómica recesiva fatal, después de la fibrosis quística.

Se calcula una incidencia de 1/10000 nacidos vivos, con una frecuencia de portadores (que llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad) entre 1/40 a 1/60.

Las manifestaciones clínicas pueden comenzar antes de los 6 primeros meses de vida y los niños nunca llegan a poderse sentar. Presentan hipotonía generalizada severa, llanto débil y dificultades para chupar, mamar y respirar así como para la deglución de los alimentos, paresia (parálisis ligera o incompleta), las extremidades inferiores adoptan la típica postura "en ancas de rana" o "en libro abierto", hiporreflexia (falta de reacciones reflejas); frente estrecha, orejas de implantación baja con enrollamiento del hélix bilateral, pliegue antimongoloide (el canto externo del ojo más bajo que el canto interno), micrognatía (mandíbula anormalmente pequeña), retrognatía (deformidad de la mandíbula, que vista de perfil, parece desplazada hacia atrás), fasciculaciones en la lengua; anomalías de los pliegues de flexión palmar y plantar, clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo) del quinto dedo de ambas manos y abundantes secreciones con dificultad respiratoria franca.

Los niños presentan un deterioro progresivo que termina con la muerte, como consecuencia de fallo respiratorio, entre el primer y segundo años de vida.

*La atroña muscular espinal infantil tipo II o forma intermedia*, aparece antes de los 2 años de edad. Los pacientes tienen unas expectativas de vida superiores a la de tipo I, generalmente sobreviven hasta la adolescencia y llegan a caminar, aunque con gran dificultad.

*La atroña muscular espinal infantil tipo III o enfermedad de Kugelberg Welander*, aparece antes de los 18 meses de edad. Los niños son capaces de caminar durante algún tiempo pero, por regla general, acaban confinados en una silla de ruedas.

En cualquiera de los tres tipos infantiles el diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico. En el electromiograma (registro de la actividad eléctrica del músculo esquelético) aparecen hallazgos compatibles con afectación del asta anterior de la médula espinal. La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) muscular demuestra atroña de fibras musculares estriadas difusas y se observan fibras aisladas hipertróficas y atroña muscular neurógena. El diagnóstico se confirma con el estudio cromosómico.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, se han localizado dos genes en el brazo largo del cromosoma 5 (5q13.1) el gen SMN (supervivencia de la motoneurona) y el gen NAIP (proteína inhibidora de la apoptosis neuronal), más frecuente en la atroña muscular espinal infantil tipo I. La

alteración genética más frecuente es la delección (pérdida total o parcial del material genético), correspondiendo las formas clínicas más leves de la enfermedad, con delecciones menores, fundamentalmente del gen SMN.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.seap.es/regional/madrid/junio02/hlapazdg.htm>

Información médica (idioma español):

[http://salud.medicinatv.com/reportajes/muestra.asp?id\\_reportaje=829](http://salud.medicinatv.com/reportajes/muestra.asp?id_reportaje=829)

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Batten, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 330.1

Vínculos a catálogo McKusick: 256730 204500 204200 204300

**Sinónimos:**

Batten Mayou, Síndrome de

Stengel Batten Mayou Spielmeyer Vogt Stock, Enfermedad de

Stengel, Síndrome de

Spielmeyer Vogt Batten, Síndrome de

Spielmeyer Vogt, Enfermedad de

Ceroidolipofuscinosis Neuronal Juvenil

Batten Vogt, Síndrome de

Batten Spielmeyer Vogt, Enfermedad de

Batten, Enfermedad de

Ceroidolipofuscinosis Tipo III

Idiocia Amaurótica Juvenil

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Batten, es una enfermedad neurológica rara que pertenece al grupo de las ceroidolipofuscinosis.

Las ceroidolipofuscinosis neuronales constituyen un grupo de enfermedades raras neurológicas progresivas hereditarias, que se caracterizan por el acúmulo de lipofuscina, pigmento lipídico (sustancia grasa) autofluorescente, que se deposita en las neuronas del cerebro y en otros tejidos. El pigmento también se llama lipofuscina, por lo que a estas enfermedades modernamente se las llama también lipofuscinosis neuronales o lipofuscinosis neuronales del ceroido.

Se consideran los trastornos neuro degenerativos más frecuentes de los niños. Los rasgos clínicos más importantes son la regresión motora y cognitiva, las convulsiones y la pérdida visual progresiva.

El diagnóstico de las formas clínicas más comunes se realiza por la edad de aparición y la combinación de los síntomas, los hallazgos de neuroimagen, los estudios neurofisiológicos y el examen ultraestructural.

Todas ellas se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo aunque algunos casos raros del adulto se heredan de forma autosómica dominante.

La primera descripción es realizada por Stengel. En la actualidad la tendencia es a llamar enfermedad de Batten o ceroidolipofuscinosis, a todo este grupo de enfermedades, por ser este autor, el primero en describir claramente la degeneración cerebrotretiniana en 1903, aunque el termino de enfermedad de Batten está tradicionalmente asociado con la forma juvenil de la enfermedad. Los rasgos clínicos de la forma juvenil son detalladamente delimitados por Spielmeyer en 1908 y Sjögren en 1931 y más tarde, en 1925, Kufs describe la variante del adulto. Posteriormente en 1973, Santavuori y Haltia

reconocen la forma infantil en Finlandia. Por último en 1969, Zeman y Dyken usan por primera vez el término ceroidolipofuscinosis.

Este grupo de enfermedades se observa en diferentes grupos étnicos, la forma infantil predomina en Finlandia donde se calcula una incidencia de 1/13.000 nacimientos. En norte América la incidencia se estima entre 1/20.000 a 1/25.000 nacidos vivos.

Se distinguen varias formas clínicas:

- 1.- La forma infantil, ceroidolipofuscinosis neuronal tipo I o enfermedad de Santavuori.
- 2.- La forma infantil tardía o ceroidolipofuscinosis neuronal tipo II o enfermedad de Jansky Bielchowsky.
- 3.- La forma juvenil o ceroidolipofuscinosis neuronal tipo III o enfermedad de Spielmeyer Vogt o enfermedad de Batten.
- 4.- La forma del adulto o o ceroidolipofuscinosis neuronal tipo III o enfermedad de Kufs.

La enfermedad de Batten, suele comenzar entre los 4 y 6 años con disminución de la agudeza visual y hemeralopia (visión disminuida con luz brillante) secundaria a retinitis pigmentaria progresiva.

Desde el comienzo puede observarse degeneración macular granular y en pocos años se evidencia la atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) del disco óptico y los cambios pigmentarios en la porción periférica de la retina.

Alrededor de los 10 años es evidente la regresión cognitiva y del lenguaje, que se manifiesta en forma de monotonía, perseveración y ecolalia (pensamientos sobre palabras obscenas), aparecen las crisis convulsivas del tipo gran mal o parciales complejas. Posteriormente se añaden episodios de alucinaciones y trastornos de conducta, síndrome extrapiramidal (alteración del tono muscular y de la regulación de los movimientos voluntarios y automáticos) y síntomas cerebelosos.

La evolución es variable, en algunos casos el deterioro mental es rápido mientras que otros muestran una lenta y progresiva regresión intelectual.

El diagnóstico clínico se sospecha por la edad de inicio, el compromiso visual, las convulsiones y la regresión de las funciones psicomotoras y se confirma con los hallazgos en las pruebas complementarias.

El electroencefalograma revela salvas de ondas lentas, de puntas lentas y ondas agudas, sobre un trazado de fondo desorganizado y de baja amplitud.

Los estudios de neuroimagen, especialmente la resonancia magnética nuclear, revelan atrofia cerebral grave y progresiva y puede observarse disminución de la sustancia blanca, así como atrofia cerebelosa, aunque nunca tan grave como en la forma infantil tardía.

La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de piel o músculo y en los linfocitos (un tipo de glóbulos blancos, en sangre periférica) muestra inclusiones vacuolares en los linfocitos o las granulaciones azuráfilas en los polinucleares. Las inclusiones típicas en huella dactilar o curvilíneas se evidencian mediante el estudio ultraestructural (visibles al microscopio electrónico).

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose identificado la mutación responsable en el gen CLF-3 se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 16 (16p1 2).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.bdsra.org/espanol/facts.htm>

Información médica (idioma español):

<http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/epilepsia-2.html>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndrome de la Infancia y Adolescencia (AHEDYSIA)

Retina Madrid

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Behr, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 362.50

Vínculos a catálogo McKusick: 210000

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Behr es una enfermedad neurológica rara, que pertenece al grupo de las ataxias hereditarias no progresivas; se caracteriza por presentar alteraciones del sistema piramidal, cordones posteriores, alteraciones visuales y retraso mental.

Fue descrita por primera vez en 1909 por Behr.

La etiología (estudio de las causas de las enfermedades) del síndrome de Behr continúa siendo desconocida, aunque se ha sugerido que este síndrome podría representar un trastorno de la sustancia blanca de origen metabólico desconocido.

Clínicamente se caracteriza por un comienzo muy precoz, durante los tres o cuatro primeros meses de vida, con pérdida de la visión, por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica bilateral, estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), defectos del campo visual generalmente del lado temporal; afectación de la vía piramidal, principalmente de los miembros inferiores con aumento de los reflejos tendinosos, signo de Babinski (extensión del primer dedo del pie, junto con la apertura en abanico del resto de los dedos al rozar el borde externo del pie, es normal en los recién nacidos pero se considera anormal en niños y adultos), espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo) de miembros inferiores y alteraciones de la sensibilidad que van por los cordones posteriores.

Posteriormente, en los primeros años de la vida se detecta un importante retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) iniciándose el lenguaje, de vocabulario pobre, lento y con mala pronunciación, así como la marcha muy tardíamente, alrededor de los cuatro años; se acompaña de retraso mental, seguido de ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), con signos de afectación cerebelosa y nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios); también presentan incontinencia urinaria y pies cavos (deformidad del pie caracterizada por la presencia de un arco exageradamente alto con hiperextensión de los dedos en las articulaciones metacarpo falángicas y flexión de las articulaciones interfalángicas y acortamiento del tendón de Aquiles).

Generalmente el síndrome de Behr evoluciona en brotes con largos periodos, incluso de años, durante los que la enfermedad no progresa.

El diagnóstico diferencial debe realizarse, con enfermedades que cursen con disminución precoz de la visión acompañadas de afectación piramidal: parálisis cerebral, síndrome de Lesch Nyhan, degeneración espinocerebelosa, paraparesia espástica familiar síndrome de Sjögren Larson, etc. y con enfermedades que cursan con deficiencia mental, relacionado con piramidalismo y atrofia óptica.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Se deben realizar análisis de aminoácidos, ácidos orgánicos y enzimas lisosomales, para descartar enfermedades metabólicas. El escáner y sobre todo la resonancia nuclear magnética, resultan de gran utilidad, ya que demuestran atrofia discreta de la porción superior del vermis cerebeloso con normalidad de los hemisferios cerebrales, tronco cerebral y médula espinal, aunque no son suficientes para el diagnóstico.

No existe tratamiento curativo de la enfermedad, siendo aconsejable un enfoque terapéutico multidisciplinar para afrontar el tratamiento sintomático y el manejo de estos pacientes.

Todas las alteraciones tienden a mejorar con el tiempo y, a no ser que el cuadro se presente en más de un miembro de la familia, puede ser interpretado como parálisis cerebral, especialmente si existen antecedentes de sufrimiento pre o perinatal. Los pacientes presentan una discapacidad importante debida a los déficits visuales, motores, e intelectuales. Los casos favorables logran andar, aun-



que con dificultades variables y no suelen hacerlo solos fuera del domicilio, por temor a caerse; además tienen problemas de disimetría en el manejo de las manos, por lo que no consiguen ser autosuficientes en la mayoría de las actividades de la vida diaria como vestirse, afeitarse, etc. Requieren pues la ayuda permanente de alguien de su entorno.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque se han descrito familias con herencia pseudo-dominante o dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol44/44-6/44-6-17.pdf>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **BlefaroespasmO Esencial Benigno**

---

Código CIE-9-MC: 333.81

### **Sinónimos:**

BlefaroespasmO

BlefaroespasmO Secundario

Ceguera Funcional

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El blefaroespasmO esencial benigno es una enfermedad rara del grupo de las distonías.

La "distonía" es un síndrome clínico caracterizado por la existencia de contracciones musculares involuntarias, prolongadas y en algunos casos dolorosas, que provocan movimientos espasmódicos repetitivos de torsión o posturas anormales.

Los movimientos distónicos pueden presentarse en cualquier músculo estriado del organismo y pueden ser rápidos o lentos, pero siempre son repetitivos y torsionantes.

En la actualidad aún se desconoce la causa exacta de la distonía, aunque existen evidencias que sugieren que el mecanismo de producción radica en un trastorno funcional de los ganglios basales del cerebro. Los ganglios basales son núcleos o acúmulos de cuerpos neuronales situados en la profundidad de los hemisferios cerebrales, estructuras anatómicas que están íntimamente relacionadas con los mecanismos que el sistema nervioso utiliza para el control del movimiento. La anomalía funcional, condicionada genéticamente sea o no identificable, podría tener una expresión fenotípica (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) muy variable, lo cual explicaría la complejidad de la clasificación de las distonías.

La distonía puede ser: focal, esto quiere decir que existe lesión en un área muy restringida del cerebro y afecta a una región localizada del cuerpo, como los músculos periorbitales en el blefaroespasmO (espasmO que afecta a los párpados) y los del cuello en la tortícolis espasmódica, o por el contrario generalizada: afectando una región más amplia del cerebro, lo que se manifiesta en la afectación conjunta de músculos de las extremidades y del tronco.

La mayoría de los síndromes distónicos, el 80%, corresponden a distonías de causa desconocida o idiopáticas y de estas el 25% son formas generalizadas. Aunque en una cuarta parte de los enfermos con distonía, ésta es secundaria a otras enfermedades del sistema nervioso, tales como: traumatismos craneales, encefalopatía anóxica perinatal, fármacos, enfermedades metabólicas, etc.)

Tradicionalmente se ha considerado a la distonía como una enfermedad rara, sin embargo, los hallazgos de estudios epidemiológicos recientes están modificando este concepto. Se calcula que la enfermedad afecta a 3-4 personas por cada 10.000 habitantes; en algunos grupos étnicos, como los judíos ashkenazis, la prevalencia es incluso cinco veces mayor. En nuestro país se estima que puedan

existir entre 15.000 y 20.000 pacientes con distonía.

La distonía fue descrita por primera vez como enfermedad orgánica, en 1911 por Oppenheim, es un grupo de enfermedades de diagnóstico muy difícil, en las que con frecuencia se cometen errores diagnósticos, ya que no se dispone de "test" o "pruebas diagnósticas" que confirmen la presencia de distonía: no se asocian a anomalías anatomopatológicas identificables, ni siempre son obvios y claros los trastornos genéticos subyacentes.

Suelen pasar entre 5 y 8 años desde el momento en el que el paciente nota los primeros síntomas de su enfermedad, hasta que se llega al diagnóstico correcto. Una vez realizado el diagnóstico, resulta difícil establecer un pronóstico; se trata de enfermedades que pueden llegar a ser muy incapacitantes y que no tienen cura.

Clínicamente pueden presentarse de diferentes formas, como atetosis (trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades), temblor, tics o sacudidas mioclónicas (espasmo muscular rítmico e involuntario) entre otras, lo que puede llevar a pensar que se trata de enfermedades diferentes.

La distonía puede entenderse de diferentes formas: como signos o síntomas que aparecen asociados a una determinada enfermedad, o como un síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de la enfermedad) en el que el fenómeno distónico se produce por distintas situaciones que afectan al sistema nervioso, y, por último, como enfermedad autónoma o entidad nosológica propia, como la distonía de torsión o muscular deformante o la distonía sensible a la L-Dopa entre otras.

Las distonías se clasifican atendiendo a diversos criterios:

a.- Por la localización corporal o áreas afectadas: clasificación propuesta por el Comité de la Fundación para la Investigación Médica de la Distonía en 1984

1.- Focal: cuando sólo está afectado un grupo muscular como sucede en blefaroespasmos, tortícolis espasmódico, distonía oromandibular, distonía laríngea distonías ocupacionales: calambre del escribano, del golfista, del pianista, etc.

2.- Segmentaria: cuando afecta a dos estructuras focales vecinas, como en el Síndrome de Meige o de Brueghel con afectación respectivamente de las musculaturas periorbitarias y oromandibular, la distonía braquiocervical, la distonía axial que afecta a la musculatura del cuello y tronco y la distonía crural axial que afecta a la musculatura de ambas piernas o de una pierna y tronco.

3.- Multifocal: cuando afecta a dos o más partes del cuerpo no inmediatamente localizadas, como los ojos y los miembros superiores o la laringe y los miembros inferiores.

4.- Hemidistonía o Hemigeneralizada: cuando afecta a la mitad del cuerpo, como el brazo y la pierna del mismo lado.

5.- Generalizada: cuando afecta a uno o ambos miembros inferiores y el tronco más otro segmento corporal.

b.- Por su curso clínico: la distonía puede ocurrir, inicialmente, como una distonía de acción (distonía que se produce de forma intermitente con ocasión de algún movimiento) para después de algún tiempo pasar a movimientos distónicos hasta llegar a adoptar posturas fijas. Se agrava en situaciones de nerviosismo, ansiedad y estrés. Mejora con trucos sensitivos, como tocarse la barbilla, etc. Desaparece en el sueño profundo. Puede remitir o desaparecer espontáneamente en algunos pacientes. Se distinguen 4 tipos:

1.- Estática: que tras la aparición en un área corporal no se propaga a otras localizaciones. Habitualmente son formas focales de comienzo en edad adulta.

2.- Progresiva: que tras su aparición focal va afectando a otras áreas hasta poder llegar a generalizarse. Como en la distonía idiopática de comienzo infantil.

3.- Fluctuante: en el que existen marcadas variaciones diurnas con agravación con el transcurso de las horas, como en la distonía sensible a la L-Dopa o enfermedad de Segawa.

4.- Paroxística: con aparición brusca de la distonía o movimientos distónicos de una duración variable de minutos a horas.

c.- Por su etiología: un correcto y amplio interrogatorio sobre historia familiar, embarazo, parto y desarrollo psicomotor (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), así como antecedentes de ingesta de fármacos, exposición a tóxicos, traumatismos y otros acontecimientos que junto a una exploración para detectar otros signos no distónicos y la realización de pruebas analíticas y de neuroimagen, nos permitirán su clasificación en dos grandes grupos:

1.-Distonías sintomáticas o secundarias, son aquellas en las que el fenómeno distónico puede asociarse a otras series de síntomas clínicos que tienen mayor o menor importancia y que se subdividen en

- Asociadas a enfermedades del sistema nervioso por causas exógenas o ambientales; en este grupo se incluyen las distonías por parálisis cerebral infantil, por ingesta de fármacos, como neurolépticos (distonías tardías), por lesiones de los ganglios basales por trastornos vasculares, por traumatismos, tumores o intoxicaciones a monóxido de carbono, por encefalitis, cuadros post-infecciosos y SIDA.

- Asociadas a enfermedades degenerativas, entre las que podemos distinguir aquellas en las que se conoce el defecto bioquímico subyacente, como la enfermedad de Wilson, aquellas en las que se dispone de un marcador, como en la enfermedad de Leigh o de Fahr y por último las enfermedades en las que no se conoce el defecto bioquímico, ni se dispone de marcador, tal es el caso de la enfermedad de la enfermedad de Parkinson, la distonía Parkinsonismo ligado al cromosoma X o enfermedad de Lubag y la parálisis supranuclear progresiva.

- Distonías psicógenas, que suponen hasta un 5% de las distonías.

Entre las distonías secundarias con base hereditaria conviene citar las que ocurren en enfermedades mitocondriales, enfermedades éstas de herencia materna, caracterizadas clínicamente por un trastorno de producción de energía en el cerebro y otros órganos.

2- Las distonías primarias o idiopáticas, son aquellas en las que el fenómeno distónico es el aspecto clínico más importante que aparece en la enfermedad aún cuando pueden presentarse otros, generalmente con menor relevancia, por ejemplo el temblor; se clasifican en:

- Hereditarias: en las cuales se identifican varios casos en una misma familia. Como ejemplo citaremos la distonía de torsión clásica, de herencia autosómica dominante, cuyo trastorno genético se ha localizado en el cromosoma 9 y la distonía sensible a la L-Dopa, cuyo trastorno genético se encuentra en el cromosoma 14, la distonía asociada a parkinsonismo de las Islas Filipinas ligada al cromosoma X, o enfermedad de Labar, las distonías paroxísticas y las distonías mioclónicas.

- Esporádicas: en las que no se encuentra otro familiar afecto, aunque son aparentemente más frecuentes quizás debido a la ausencia de identificación de formas frustradas entre sus familiares.

d.- Por su edad de comienzo: la edad de comienzo nos permite clasificarlas en:

1.- Infantil, de inicio hasta los 12 años de edad.

2.- Juvenil, entre los 13 y los 20 años. A este grupo pertenecen mayoritariamente las distonías secundarias en especial, la parálisis cerebral infantil y enfermedades degenerativas metabólicas. La distonía de torsión clásica de comienzo infantil es de carácter progresivo y se termina generalizando en un porcentaje elevado de casos.

3.- De inicio en adultos, a partir de los 20 años de edad. Estas distonías suelen ser de localización focal y de curso clínico estático, esto es que no tienen tendencia a propagarse.

El blefarospasmo esencial benigno es un tipo de distonía focal craneal, que afecta a los músculos de los párpados, por lo que éstos no funcionan correctamente.

Puede darse a cualquier edad, pero suele comenzar en la infancia. Se desconoce la causa de esta enfermedad, si bien se piensa que como en todas las distonías existe un trastorno de los ganglios basales subyacente.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de contracciones o espasmos intermitentes e invo-

luntarios de los músculos alrededor de los ojos. Aunque los ojos no están afectados, el paciente debido a los espasmos distónicos puede no ver, ya que presenta una situación de ceguera funcional, debida a la incapacidad para abrir los párpados.

El tratamiento es sintomático, pero debe ser seleccionado de forma específica. Como en las restantes distonías focales los medicamentos, clonazepam y diazepam, sólo son de utilidad en el 15% de los casos; pero a costa de producir ciertos efectos secundarios como sedación y ataxia, por lo que la posibilidad terapéutica de elección es la infiltración con toxina botulínica de los músculos distónicos, practicada por primera vez por el Dr. Scott en 1985. En los casos en que no es eficaz la toxina botulínica está indicada la cirugía, practicándose preferentemente la denervación selectiva de los músculos afectados, o la destrucción parcial de estos músculos, ya que con la cirugía estereotáxica, al contrario de lo que ocurre para la distonía generalizada, no se obtienen buenos resultados.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.cverges.com/castellano/INFORMACION/enfermedades/espasmos\\_palpebrales.htm](http://www.cverges.com/castellano/INFORMACION/enfermedades/espasmos_palpebrales.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.blepharospasm.org/spanish.html>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Brown Sequard. Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 344.8

**Sinónimos:**

Hemisección Medular

Sensorial Espinal Parcial, Síndrome

Monoplejía Espinal Espástica, Síndrome de

Cordón Hemiespinal, Síndrome del

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Brown Sequard o hemisección medular es una enfermedad rara, de la médula espinal, que afecta a la función motora de un lado de la médula espinal, produciendo parálisis de un lado y anestesia en el lado opuesto.

Fue descrito por primera vez en 1850 por Charles E. Brown Sequard.

La etiología (estudio de las causas de las enfermedades) más habitual es la lesión cervical traumática. El traumatismo raquimedular, como todos los tipos de trauma, es una enfermedad mas frecuente en la gente joven.

Alrededor del 40% de las lesiones son secundarias a accidentes de tráfico, otro 40% se debe a deportes, accidentes industriales y de los trabajadores del campo, a heridas de bala y arma blanca, siendo el resto secundarias a caídas.

La mayoría de los casos ocurren entre los 15 y los 30 años, siendo hombres las 2/3 partes de los afectados.

El nivel de trauma más frecuente coincide con las áreas de mayor movilidad de la columna vertebral: la región cervical (C5-C6), seguida de la unión tóraco-lumbar (D12-L1).

Otras causas del síndrome de Brown Sequard son tumores del tipo de meningiomas y shwanomas, enfermedades degenerativas de la columna cervical como la espondilosis cervical, herniación (hernia es la protrusión de un órgano a través de un orificio) del núcleo pulposo, isquemia (déficit de riego), hemorragia y enfermedades inflamatorias o infecciosas que afecten a la médula.

Las manifestaciones neurológicas del paciente siempre se localizan por debajo del sitio de la

lesión, la motilidad, la discriminación táctil y la propiocepción (sensación de vibración y sentido de la posición) se pierden ipsilateralmente (en el lado de la lesión), existe anestesia tanto al dolor como a la temperatura en el lado opuesto.

Clínicamente el síndrome de Brown Sequard se puede clasificar, además de por su localización, por la funcionalidad distinguiéndose lesiones completas o incompletas.

Se considera que la lesión es incompleta cuando el paciente conserva alguna función motora o sensitiva por debajo del nivel de la lesión, como son movimientos voluntarios o cierto grado de propiocepción, en miembros inferiores o en área perineal. La lesión es completa cuando no hay ninguna función motora o sensitiva por debajo del nivel lesional.

La lesión incompleta es de mejor pronóstico que la completa, recuperándose la marcha y el control esfinteriano en el 90% de los pacientes de forma espontánea. El 3% de los pacientes con lesión completa, pueden tener alguna mejoría en las primeras 24 horas, pasado ese plazo las lesiones completas no se recuperarán.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.historiadelamedicina.org/Brown\\_Sequard.html](http://www.historiadelamedicina.org/Brown_Sequard.html)

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/emerg/topic70.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Brown, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 378.61

### **Sinónimos:**

Vaina del Tendón Oblicuo Superior, Síndrome de la

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Brown es una enfermedad rara del ojo que fue descrita, por Brown en 1950, como una forma de estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto) congénito (presente en el nacimiento) con limitación de la elevación en aducción (movimiento activo o pasivo que acerca un miembro o un órgano al plano medio del cuerpo) del ojo enfermo, atribuida a anomalías estructurales del músculo oblicuo superior o bien de su vaina tendinosa anormalmente corta e inextensible.

Los músculos oculares controlan los movimientos de los ojos, desplazan el globo ocular hacia arriba y hacia abajo, de lado a lado, o le permiten rotar levemente dentro de la órbita.

La vaina tendinosa del músculo oblicuo superior, rodea al globo ocular. Los síntomas del síndrome de Brown son causados por anomalías de esta vaina tendinosa, como pueden ser acortamientos, engrosamientos, adherencias, o inflamación. Esto da lugar a la incapacidad de mover el ojo afectado hacia arriba.

Esta afección se ve con una frecuencia de 1 cada 500 pacientes estrábicos, con ligero predominio en mujeres, casi siempre es unilateral y afecta al ojo derecho. Este síndrome suele ser autolimitado, pero puede tener características cíclicas y recidivar (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo).

Clínicamente se caracteriza por la tríada típica de diplopía (visión doble), lagrimeo y tortícolis (trastorno en el que la cabeza está inclinada hacia un lado como consecuencia de la contracción de los músculos de ese lado del cuello).

En general el diagnóstico se hace entre el año y medio y los cuatro años de edad.

Esta enfermedad tiene una etiología (estudio de las causas de las enfermedades) no bien aclarada y puede ser congénita o puede ocurrir como resultado de otra enfermedad subyacente: debida a enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide, la artritis crónica juvenil y el lupus eritematoso sistémico, secundarios a intervenciones quirúrgicas, a traumatismos de la órbita y también asociados a sinusitis ipsilateral (del mismo lado). En estos casos la alteración puede presentarse de forma intermitente.

El diagnóstico se realiza mediante la clínica, escáner orbitario y resonancia magnética nuclear, que permite ver la inserción de los músculos extraoculares. Se aconseja realizar una radiografía de senos paranasales, por la frecuencia de sinusitis asociada.

Muchos de los niños afectados de Síndrome de Brown presentan una mejoría espontánea a lo largo de la infancia, sin embargo en algunos de ellos la tortícolis es marcada lo que conduce a decidir su cirugía, aunque el tratamiento quirúrgico del Síndrome de Brown es uno de los de menor éxito en la cirugía de los músculos extraoculares, debido las adherencias postoperatorias.

El tratamiento farmacológico se realiza con la inyección de corticoides en el músculo afectado y la administración de corticoides por vía oral.

En algunas familias se ha demostrado un patrón hereditario, compatible con un rasgo genético autosómico dominante con escasa penetrancia.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.oftalmo.com/estrabologia/rev-98/98-25.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.oftalmored.com/pediatrica/cap45.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Canavan, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 330.8

Vínculos a catálogo McKusick: 271900

**Sinónimos:**

Aminoacilasa 2, Déficit de

Aspartoacilasa, Déficit de

Canavan Van Bogaert Bertrand, Enfermedad de

Van Bogaert Bertrand, Síndrome de

Degeneración Espongiforme del Neuroaxis

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La leucodistrofia (degeneración de la sustancia blanca cerebral) de Canavan es una enfermedad neurológica hereditaria rara, más frecuente en familias de origen judío.

Las leucodistrofias son un grupo de enfermedades desmielinizantes que presentan afectación primaria y predominante de la mielina (vaina de sustancia blanca que recubre los nervios) del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), aunque en alguna de ellas se afecta además el sistema nervioso periférico (conjunto de nervios motores y sensitivos y ganglios situados fuera del encéfalo y la médula espinal). Se deben a un déficit enzimático (enzima es la sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) y tienen una base genética y hereditaria.

Entendemos por enfermedades desmielinizantes a las que se caracterizan por presentar destrucción de la mielina en el curso de su evolución; esta destrucción puede ser primaria, por defecto de las

enzimas que participan en la formación o el mantenimiento de la mielina o secundaria a procesos de carácter vascular, infeccioso, inflamatorio, autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) o tóxico.

El término leucodistrofia no debe confundirse con el de poliodistrofia donde la afectación predomina en la sustancia gris del sistema nervioso central y para el diagnóstico de una leucodistrofia, se requiere previamente excluir otras desmielinizaciones:

- a.- debidas a distrofia muscular congénita
- b.- secundarias a procesos de otra naturaleza
- c.- que ocurren en otros procesos, pero no forman parte de las manifestaciones clínicas predominantes, lo que sucede en enfermedades mitocondriales, como las enfermedades de Leigh y Leber
- d.- que afectan exclusiva o predominantemente al sistema nervioso periférico tales como neuropatías sensitivo-motoras hereditarias, polirradiculoneuritis desmielinizantes autoinmunes, etc.

Las leucodistrofias forman un grupo heterogéneo atendiendo a su origen: la enfermedad de Krabbe y la leucodistrofia metacromática son esfingolipidosis; la adrenoleucodistrofia es una enfermedad peroxisomal; la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher se debe a un déficit de una proteína integrante de la mielina. La enfermedad de Canavan al efecto tóxico de una sustancia similar a un neurotransmisor (sustancia liberada por las terminaciones nerviosas bajo el influjo de una excitación, transmitiendo la información de una neurona a otra) de la corteza cerebral y la enfermedad de Alexander, a una anomalía del astrocito (célula neurológica en forma de estrella), ésta última se incluye tradicionalmente entre las leucodistrofias aunque la desmielinización sea secundaria y probablemente no sea hereditaria.

Se manifiestan fundamentalmente por alteraciones motoras y visuales. Las crisis convulsivas son raras y el retraso mental es de aparición tardía, apareciendo con la afectación axonal (el axón es la parte de la célula nerviosa que conduce impulsos procedentes del cuerpo celular de la neurona) secundaria. Los signos clínicos son comunes a todas ellas, aunque con ciertos rasgos diferenciales y están más en relación con la edad a la que se presenta la desmielinización que con la naturaleza de la misma.

En el lactante predomina la detención y retraso del desarrollo psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), con irritabilidad, dificultad de alimentación y síndrome piramidal (parálisis de un lado del cuerpo, aumento de reflejos tendinosos y falta de reflejos cutáneos) que hace que el niño adopte una postura en opistótonos (espasmo tetánico de los músculos de la nuca y el dorso, que arquea el cuerpo que se apoya sólo en la nuca y los talones). Es frecuente la aparición de ceguera por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica.

A partir del primer año de vida, el síntoma inicial principal es la alteración de la marcha, que es atáxica (carencia de la coordinación de movimientos musculares) o espástica (contracción involuntaria y persistente de un músculo o grupo muscular) con hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) axial, puede ser la única manifestación durante varios meses, hasta que poco a poco van apareciendo alteraciones de la conducta y del aprendizaje, como manifestaciones de deterioro cerebral.

A partir de los cinco años lo primero que aparecen son los síntomas mentales: problemas de comportamiento e hiperquinesia (actividad muscular exagerada) en la primera fase, seguidos de déficits de atención, concentración, aprendizaje y lenguaje. En una etapa posterior se desarrollan parálisis espásticas progresivas, movimientos anormales y espasmos tónicos, con evolución a un estado demencial (disminución irreversible de la facultad mental) y una rigidez de descerebración (estado que se produce cuando se extirpa o deja de funcionar el cerebro), que conduce a la muerte inexorablemente.

En el adulto los síntomas predominantes son los psiquiátricos. Pueden presentarse aislados o preceden durante muchos años a los síntomas neurológicos.

Desde el punto de vista anatomopatológico (la anatomía patológica es el estudio de la estructura y morfología de los tejidos en relación con la enfermedad), todas las leucodistrofias tienen 3 rasgos característicos comunes: una reacción macrofágica leve o como mucho moderada, difusa y no peri-

vascular, con acúmulo de diferentes tipos de sustancias en función del tipo de leucodistrofia; un aspecto atigrado de las lesiones mielínicas, indicando áreas de mielina normal y una afectación axonal tardía con presencia de gliosis (proliferación de la red neurológica) astrocitaria.

El diagnóstico de sospecha, en función de la edad de comienzo y las manifestaciones clínicas, se orienta mediante estudios metabólicos en orina y plasma, así como estudios neurofisiológicos siendo imprescindible realizar resonancia magnética nuclear, para observar alteraciones en la sustancia blanca, que en ocasiones pueden preceder a la aparición de síntomas clínicos; la localización de estas lesiones suele ayudar a identificar el tipo de leucodistrofia. El diagnóstico de confirmación requiere la determinación de la actividad enzimática correspondiente; esta puede medirse en concentrado de leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) o en cultivo de fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación) obtenidos de una biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la piel. En ocasiones para el diagnóstico definitivo se precisan estudios genético-moleculares, además de los enzimáticos.

Cuando existan alteraciones de la marcha o signos de neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica, está indicada una biopsia de nervio, que suele permitir un diagnóstico más rápido.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras enfermedades desmielinizantes, o con enfermedades metabólicas degenerativas como las enfermedades de Leigh, Leber y Zellweger, el síndrome de Sjögren-Larson, la esclerosis múltiple, la distrofia muscular congénita, la condrodiasplasia punctata rizo-miética y las encefalitis adquiridas.

La enfermedad de Canavan aparece en la lactancia y se caracteriza por: detención del crecimiento, macrocefalia (cabeza anormalmente grande), espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo), ceguera y muerte antes de los 5 años de edad.

Las primeras descripciones de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad se efectuaron en 1928 por Globus y Strauss. Canavan en 1931 describe con detalle un caso con macrocefalia y degeneración esponjosa cerebral, por lo que la enfermedad recibe su nombre; pero fue unos 20 años más tarde, en 1949, cuando Beltrand y Van Bogaert describen las características clínicas y anatomopatológicas (la anatomía patológica es el estudio de la estructura y morfología de los tejidos en relación con la enfermedad) de la enfermedad, así como su carácter familiar y su frecuencia en una etnia específica, los judíos Askenazis.

El desarrollo psicomotor es normal durante el primer mes de vida, comenzando las alteraciones entre el segundo y el cuarto mes y casi siempre antes de los seis meses. Los lactantes presentan imposibilidad para sujetar la cabeza, dificultad de succión, llanto frecuente, pérdida del movimiento y del contacto, crisis convulsivas y letargia (sueño patológico y profundo); la hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) inicial va dando paso en el curso de la enfermedad a una hipertonía (tono anormalmente elevado del músculo) y los enfermos van progresivamente adoptando posiciones características de decorticación o descerebración (estado que se produce cuando se extirpa o deja de funcionar el cerebro) que se acentúan con los estímulos. Alrededor de los seis meses se puede ver macrocefalia (cabeza anormalmente grande) progresiva que es una característica constante hasta los tres años. Menos frecuentes son la disfagia (dificultad para tragar), nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios) y ceguera con atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica.

En algunos casos el comienzo es más tardío con una supervivencia prolongada, pero habitualmente la muerte se produce durante los tres primeros años de la vida.

El análisis microscópico del tejido cerebral pone de manifiesto una serie de lesiones características: la vacuolización (vacuola es un espacio o cavidad lleno de líquido en el interior de una célula) esponjosa se observa en las capas más profundas de la sustancia gris y en la sustancia blanca subcortical, estando la sustancia blanca central intacta o muy levemente lesionada.

En cuanto a las células, el número de oligodendrocitos (un tipo de células neurológicas) puede ser normal o ligeramente aumentado; por el contrario, existe un gran aumento de astrocitos protoplásmicos (células neurológicas en forma de estrella), lo que condiciona una forma de edema (acumulación



excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) cerebral crónico.

Para el diagnóstico de la enfermedad, se cuenta con marcadores bioquímicos de interés: el aumento de excreción urinaria de ácido N-acetil-aspártico que puede alcanzar hasta 20 veces los valores normales y la disminución de la actividad enzimática (enzima es una sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) de la aspartoacilasa. La actividad de aspartoacilasa se detecta en fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación), con valores severamente reducidos respecto a controles normales.

El diagnóstico se basa en las características clínicas, la pertenencia a la etnia judía Askenazi y el aumento de ácido N-acetil-aspártico en orina, usando cromatografía (proceso usado para analizar o separar sustancias gaseosas o disueltas, en función de su absorvancia respecto a una sustancia determinada) gaseosa y espectrometría (procedimiento de medida de longitudes de onda de la luz y de otras ondas electromagnéticas) de masas.

Tanto el escáner como la resonancia magnética nuclear muestran anomalías difusas y simétricas de la sustancia blanca. La espectroscopia de RMN muestra un aumento de N-acetilaspártato con relación a la colina y creatinina.

El diagnóstico diferencial se hace con procesos similares, como son otras leucodistrofias: enfermedad de Krabbe y de Alexander; gangliosidosis y con otros procesos que cursan con macrocefalia como el síndrome de Sotos, de los que se distingue por la deficiencia de aspartoacilasa y la aciduria N-acetilaspártica.

El diagnóstico prenatal se efectúa mediante análisis de DNA, aunque también puede efectuarse mediante la determinación del N-acetil-aspártico en el líquido amniótico. Dicho marcador se eleva sólo discretamente y a partir del segundo trimestre, por lo que claramente se prefiere el análisis genético.

No se conoce ningún tratamiento curativo para esta enfermedad.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. El gen de la aspartoacilasa se ha identificado en el cromosoma 17p13, habiéndose detectado varias mutaciones en familias judías Askenazis, pero también en familias europeas, sin ascendente judío.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001586.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española contra la Leucodistrofia. (ALE)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Charcot Marie Tooth, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 356.1

Vínculos a catálogo McKusick: 118200 118210 118220 302801

**Sinónimos:**

Atrofia Muscular Peroneal

Neuropatía Hereditaria Motora y Sensitiva Tipo I

Neuropatía Sensori Motora Hereditaria Tipo I

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Charcot Marie Tooth, es una enfermedad neurológica rara que pertenece al grupo de las llamadas neuropatías hereditarias.

El concepto de neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) en sentido genérico ha cambiado considerablemente durante el último siglo.

La enfermedad de Charcot Marie Tooth fué descrita en 1886 por Charcot y Marie en Francia y por Tooth en Inglaterra quienes simultáneamente identificaron con detalle una nueva forma de atrofia (dis-

minución de volumen y peso de un órgano) muscular progresiva que denominaron "atrofia muscular peroneal", lo que hoy conocemos por síndrome de Charcot Marie Tooth.

La enfermedad de Charcot Marie Tooth, enfermedad que abarcaba a la neuropatía hereditaria sensitivo motora se ha subdividido en varias formas: forma hipertróficas (hipertrofia es el desarrollo exagerado de un órgano) o desmielinizantes (enfermedades que se caracterizan por presentar destrucción de la mielina en el curso de su evolución), neuronales o axonales (el axón es la parte de la célula nerviosa que conduce impulsos procedentes del cuerpo celular de la neurona) y espinales; clasificación que considera la afectación de fibras finas o gruesas, la degeneración distal o central y si la lesión se origina a nivel de la mielina o de la neurona.

Se estima una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de alrededor de 15 a 20 casos por 100.000 habitantes. Afecta a ambos sexos con una ligera preferencia por los varones y no se conoce predominio étnico, salvo en casos excepcionales de herencia autosómica recesiva y especialmente vinculados con endogamia, que se han localizado en regiones del norte de Africa, Túnez y Argelia y en algunas familias búlgaras de etnias gitanas.

La enfermedad de Charcot Marie Tooth pertenece al grupo de las neuropatías periféricas, progresivas de la infancia y de probable etiología metabólica, conocido como neuropatías hereditarias sensitivo motoras.

Posteriormente en 1968, Dyck y Lambert, reclasifican las *neuropatías hereditarias sensitivo motoras* en tres tipos, clasificación que en la actualidad se acepta por la mayoría de los autores:

- *Tipo I*: Atrofia muscular peroneal de Charcot Marie Tooth
- *Tipo II*: Atrofia muscular peroneal, tipo axonal
- *Tipo III*: Polineuropatía intersticial hipertrófica de Dejerine Sotas: casos de herencia recesiva o esporádica, semejantes al tipo I pero más agresivos

Actualmente, se admiten dos grandes grupos o formas clínicas de la enfermedad de Charcot Marie Tooth, según la velocidad de conducción nerviosa y la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de nervio sural:

-*Charcot Marie Tooth tipo I o neuropatía hereditaria motora y sensitiva tipo I*, también denominada forma hipertrófica y desmielinizante. Esta es la forma más prevalente y conocida desde el punto de vista genético.

Comienza en la infancia tardía o juventud.

Puede acompañarse de hiporreflexia (falta de reacciones reflejas) o arreflexia (falta de reacciones reflejas), pies cavos (deformidad del pie caracterizada por la presencia de un arco exageradamente alto con hiperextensión de los dedos en las articulaciones metacarpo falángicas y flexión de las articulaciones interfalángicas y acortamiento del tendón de Aquiles), engrosamiento de los nervios a la palpación, en algunos casos y alteraciones sensitivas distales discretas al examen clínico. El grado de afectación es leve o moderado y los pacientes mantienen la independencia incluso en la vejez.

Cursa con velocidad de conducción retardada y en la biopsia se demuestra desmielinización segmentaria y en algunos casos hipertrofia, con crecimiento de las células de Schwann en forma de "bulbos de cebolla".

-*Charcot Marie Tooth tipo II o neuropatía hereditaria motora y sensitiva tipo II*, también denominada forma neuronal o axonal. La edad de inicio suele ser algo más tardía y la musculatura intrínseca de las manos se afecta en menos casos. En esta forma la velocidad de conducción es normal o relativamente conservada y los hallazgos de la biopsia son compatibles con neuropatía axonal.

Clínicamente todas las formas de Charcot Marie Tooth son muy similares, pese a las peculiaridades existentes entre los diferentes subtipos y a ciertas características fenotípicas útiles para su diagnóstico individualizado.

La característica clínica es la presencia de déficit preferentemente motor y en menor grado sensitivo de distribución distal y carácter progresivo y de comienzo en los miembros inferiores con eventual

afectación posterior de los miembros superiores.

La enfermedad de Charcot Marie Tooth tipo I, presenta una gran heterogeneidad desde el punto de vista genético y se han descrito al menos cuatro genes involucrados en la enfermedad: el gen de la proteína mielínica periférica, PMP, localizado en el cromosoma 17 (17p11.2) en el locus CMT1A, el gen de la proteína O de la mielina, P0, localizado en el cromosoma 1 (1q23) en el locus CMT1B, el gen de la conexina 32, Cx32, localizado en el cromosoma X (Xq13) en el locus CMTX y el gen EGR2 localizado en el cromosoma 10 (10q21.1-q22.1).

Los genes PMP-22 y P0 se asocian a formas autosómico dominantes, el gen Cx32 se transmite ligado al cromosoma X y el gen EGR2 se transmite como un rasgo genético autosómico dominante y autosómico recesivo.

En las formas desmielinizantes con herencia autosómico recesiva se ha hallado ligamiento positivo en cuatro locus diferentes: 8q 21.1 (CMT4A), 11q23 (CMT4B), 5q23-33 (CMT4C) y 8q24 en una forma asociada a sordera (CMT-Lom).

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.mdausa.org/espanol/esp-fa-cmt-qa.html>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.charcot-marie-tooth.org/site/content/>

**Asociaciones:**

Asociación Andaluza de Ataxias Hereditarias

Asociación Catalana de Ataxias Hereditarias

Asociación de Ataxias de Fuenlabrada

Asociación Madrileña de Ataxias Hereditarias. (AMAH)

Federación de Ataxias de España (Asturias)

Federación de Ataxias de España (Madrid)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Claude Bernard Horner, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 337.9

Vínculos a catálogo McKusick: 143000

**Sinónimos:**

Bernard Horner, Síndrome de

Horner, Síndrome de

Parálisis Oculosimpática

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Claude Bernard Horner, es una enfermedad neurológica rara. Suele ser congénita (que está presente desde el nacimiento), aunque también existe una forma adquirida, cuya causa se asocia con frecuencia a simpatectomías (interrupción quirúrgica de parte del de las vías nerviosas simpáticas, realizada para aliviar el dolor crónico) y otras cirugías cervicales en adultos.

Se caracteriza por ptosis palpebral (párpados caídos), miosis (estrechamiento permanente con inmovilidad más o menos completa de la pupila, a consecuencia de un trastorno de la inervación del iris), anhidrosis (trastorno caracterizado por una sudoración insuficiente) y heterocromía del iris (distinta coloración de los ojos) atribuyéndose el síndrome al compromiso del simpático cervical.

Claude Bernard describió, en el año 1852, el cuadro clínico característico en animales. Posteriormente Johann Friedrich Horner, describió en 1869 el mismo síndrome en humanos, atribuyendo esta clínica a la lesión de la vía simpática cervical. Actualmente se conoce con el nombre de síndrome de Claude Bernard Horner.

Este síndrome puede agruparse según el nivel en el que la vía simpática resulte afectada:

- 1.- Preganglionar: debido a trauma del plexo braquial.
- 2.- Ganglionar: la lesión está localizada en el ganglio cervical superior.
- 3.- Postganglionar: con evidencia de trauma obstétrico del plexo simpático carotídeo cervical, frecuentemente por mala utilización del fórceps.

Clínicamente éstos niños presentan un cuadro caracterizado por:

-Enrojecimiento facial unilateral en el lado afectado, cuando lloran, como consecuencia de vasodilatación (ensanchamiento o dilatación de los vasos sanguíneos, especialmente de las arteriolas, originado por impulsos nerviosos o por fármacos que relajan el músculo liso de las paredes de los vasos sanguíneos) alterada.

-Cabello liso, probablemente por ausencia de inervación simpática del folículo piloso, en el lado afectado, en los pacientes que tienen cabello rizado.

-Heterocromía del iris, es un signo común, aunque no patognomónico (signo que no se encuentra más que en un estado mórbido determinado y es suficiente por sí mismo para caracterizar este estado mórbido y para establecer su diagnóstico) de este síndrome. Cuando la vía simpática se interrumpe en la neurona preganglionar la porción distal (más alejado de un centro tronco o línea media) de la vía no se desarrolla normalmente; pocos axones (parte de la célula nerviosa que conduce impulsos procedentes del cuerpo celular de la neurona) llegan al músculo dilatador de la pupila lo que disminuye la liberación de noradrenalina y el desarrollo de los melanocitos (células formadoras del pigmento melanina, pigmento negro o marrón oscuro que existe normalmente en el pelo, iris y la coroides del ojo) del iris. La heterocromía progresiva es excepcional en el Claude Bernard Horner adquirido. Ocurre tanto en lesiones pre como post ganglionares.

-Ptosis, causada por la pérdida de la inervación simpática de los músculos del tarso superior e inferior, que condiciona una ptosis unilateral, que nunca es completa y que debido a la elevación del párpado inferior da la falsa impresión de enoftalmos (desplazamiento hacia atrás del ojo en la órbita ocular, producido por un traumatismo o una anomalía congénita).

-Miosis, producida por la parálisis del músculo dilatador del iris. La anisocoria (desigualdad pupilar) generalmente es pequeña, de menos de 1mm, siendo mayor en la oscuridad y pudiendo desaparecer en la luz por acción del esfínter de la pupila.

-Anhidrosis, debido a la lesión de la vía simpática, solo unas pocas fibras que inervan las glándulas sudoríparas llegan a la piel de la frente. La anhidrosis sólo ocurre en pacientes con Claude Bernard Horner preganglionar.

-Dilatación pupilar retardada. Normalmente la pupila se dilata en forma completa a los 5 segundos de retirado el estímulo luminoso, debido a la acción simpática. Éste es un signo específico, pero que no siempre está presente.

En lactantes sin antecedentes de trauma obstétrico, el síndrome de Claude Bernard Horner congénito suele corresponder a un hallazgo clínico aislado. Sin embargo se ha asociado frecuentemente a la presencia de enfermedades malignas como el neuroblastoma, rhabdomyosarcoma y carcinoma de células embrionarias.

El diagnóstico de este síndrome se realiza mediante la prueba de la cocaína. La anisocoria mayor de 1 mm es considerada diagnóstica, pero no define la localización del defecto simpático.

Para el diagnóstico de lesión postganglionar se realiza la prueba de hidroxianfetamina, que debe ser realizada 24-48 horas después de la prueba de la cocaína. Un incremento de más de 2 mm de la anisocoria se asocia en un 85% de los casos con un defecto postganglionar.

Si la lesión es preganglionar y la vía postganglionar está intacta se produce la dilatación de la pupila afectada en el 90% de los casos.

Se debe realizar una resonancia magnética nuclear, o escáner de cerebro, cuello y tórax, para descartar lesiones nerviosas asociadas.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Neurologia/cuadernos/2000/pub\\_10\\_2000.html](http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Neurologia/cuadernos/2000/pub_10_2000.html)

Información médica (idioma español):

<http://www.oftalmo.com/seo/1998/04abr98/12.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Coats, Enfermedad de**

---

Código CIE-9-MC: 362.12

Vínculos a catálogo McKusick: 300216

### **Sinónimos:**

Retinitis Exudativa

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Coats es una enfermedad crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo), progresiva y frecuentemente unilateral que afecta a la retina.

Afecta preferentemente a los varones jóvenes y en el 80% de los casos, se suele diagnosticar antes de los 10 años, aunque a veces se hace en adultos jóvenes. No se han identificado grupos de riesgo y no se conoce predilección por raza o lateralidad.

Si bien es cierto que aun no conocemos mucho a cerca de su causa, parece que se trata de una mutación del gen NDP (gen de la enfermedad de Norrie) y que existe un déficit de la proteína "norrin" que es importante para el desarrollo de los vasos retinianos.

Clínicamente la forma de aparición clásica, la más frecuente, es la disminución de la visión, que a veces suele pasar desapercibida y que suele diagnosticarse durante un examen rutinario pero también puede producir estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto) y leucocoria (color blanquecino de la pupila al iluminarla); el segmento anterior del ojo es normal en la mayor parte de los pacientes.

Existen otras formas clínicas más raras que la que se ha descrito anteriormente:

- La forma moderada periférica bilateral de la mujer adulta.
- La forma severa del lactante, con desprendimiento exudativo y numerosos exudados.
- La forma localizada de la enfermedad de Coats, denominada "aneurisma miliar de Leber", separada de la enfermedad de Coats por algunos autores; se localiza en el sector temporal de la mácula y que puede presentarse en edades más avanzadas que la enfermedad de Coats, pudiendo ser bilateral, con un componente exudativo macular reducido.

El diagnóstico de sospecha de la enfermedad de Coats es fundamentalmente clínico y el diagnóstico de confirmación se hace mediante angiografía (radiografía de los vasos tras la inyección de un líquido opaco a los rayos X). Se observan telangiectasias (dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre) características que afectan a las arterias y venas del polo posterior y de la periferia retiniana y que conducen a fenómenos exudativos (el exudado es una materia fluida que sale de los vasos pequeños en las inflamaciones), que también se pueden observar en la mácula y que tienen un aspecto amarillento que puede cubrir el fondo del ojo. Pueden producir desprendimientos en la periferia y en la mácula. El edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) macular es frecuente y conlleva disminución de la visión.

La evolución depende de la situación de los exudados, si estos son maculares o si hay un desprendimiento exudativo el pronóstico es malo, pero si los exudados son periféricos la visión se verá menos afectada.

El tratamiento se hace mediante láser o crioterapia (tratamiento mediante la aplicación de frío como medio de destrucción de algunas lesiones).

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, si el tratamiento es temprano puede tener éxito en la prevención de la progresión y en algunos casos mejora la visión, pero es menos efectivo si existe desprendimiento de retina. En ciertos casos el progreso de la enfermedad se detiene por sí solo y sin tratamiento.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://retinosis.org/articulo.php?sec=medicina&doc=coats.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.smo.org.mx/medicos/3000\\_75\\_1\\_resultadoscoats.asp](http://www.smo.org.mx/medicos/3000_75_1_resultadoscoats.asp)

**Asociaciones:**

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid

Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid

Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Cogan, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 370.52

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Cogan es una enfermedad rara consistente en la asociación de episodios de queratitis (enfermedad con aumento del desarrollo y engrosamiento de la córnea del ojo) intersticial no sifilítica y disfunción audio vestibular en un plazo que no supera los dos años.

Afecta de forma característica a los adultos jóvenes. En las dos terceras partes de los casos pueden afectarse otros órganos y en un 33% de las ocasiones la enfermedad asemeja una vasculitis (inflamación de un vaso sanguíneo) sistémica.

Recientemente se sugiere que el síndrome de Cogan es una enfermedad autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos), mediada por una respuesta de hipersensibilidad (estado en que el organismo reacciona a los agentes extraños, más enérgicamente de lo normal) a uno o más agentes infecciosos y asociada a vasculitis. Se han descrito casos precedidos por infecciones respiratorias del tracto superior, por lo que es probable que una infección vírica desencadene una respuesta de anticuerpos que desarrolle una reactividad cruzada contra proteínas similares, localizadas en el sistema audio vestibular, el ojo y ocasionalmente otros órganos, originando una posible deficiencia de mecanismos citotóxicos en respuesta al antígeno que pone en marcha el proceso.

La queratitis intersticial cursa con fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos), lacrimo y dolor ocular. Los síntomas audio vestibulares, tinnitus (repiqueteo percibido en uno o ambos oídos), hipoacusia (disminución de la capacidad auditiva, pérdida del oído) neurosensorial y vértigo precedido o no de náuseas, con un cuadro clínico similar en sus manifestaciones al síndrome de Ménière (accesos bruscos de vértigo, acompañados de zumbidos de oídos y sordera de duración variable desde segundos a días, seguidos de intervalos de normalidad), pero cuya evolución es hacia una sordera de instauración rápida, en el plazo de unos tres a cinco meses, en el 60% de los casos.

La afectación tanto ocular como de la audición habitualmente es bilateral.

Las formas atípicas de la enfermedad de Cogan se manifiestan como una lesión ocular inflamatoria diferente a la queratitis intersticial, del tipo de conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva del ojo), iritis (inflamación del iris), escleritis (inflamación de la esclerótica del ojo), coroiditis (inflamación de la

coroides) y papiledema (edema de la papila óptica). Estas alteraciones oculares suelen darse en lugar de la queratitis típica, pero también pueden acompañarla. También se habla de formas atípicas cuando aparece la misma asociación de manifestaciones que en la forma típica, pero el plazo en que aparecen es superior a los dos años.

Entre las manifestaciones sistémicas aparte las infecciones son frecuentes manifestaciones cardiovasculares, músculo esqueléticas, neurológicas digestivas y cutáneo mucosas.

El diagnóstico se basa en la asociación en un tiempo aproximado de dos años de síntomas de afectación cocleo vestibular y de inflamación ocular, pero la gran diversidad de las manifestaciones clínicas oftalmológicas y audio vestibulares hacen que el diagnóstico resulte difícil.

La exploración oftalmológica puede evidenciar infiltrados subepiteliales periféricos y un examen otológico revela hipoacusia neurosensorial, afectaciones que pueden ser bilaterales. La prueba para sífilis es negativa. Se aconseja un estudio protocolizado de enfermedad sistémica autoinmune, que incluya resonancia magnética nuclear craneal para estudio de región laberíntica. El estudio de los linfocitos T (un tipo de leucocitos o glóbulos blancos de la sangre) de sangre periférica mediante citometría de flujo, puede evidenciar elevación del cociente CD4/CD8, por disminución de células CD8 y una población disminuida células T citotóxicas nativas. Por el momento no existe ninguna prueba biológica específica de utilidad diagnóstica para esta enfermedad.

El pronóstico lo marcan la evolución a la sordera y las complicaciones cardiovasculares, especialmente la presencia de insuficiencia aórtica.

El tratamiento suele hacerse con corticoides administrados en forma de pulsos. Resultan útiles en el tratamiento de las manifestaciones oculares y sistémicas, pero no mejoran el problema auditivo. En caso de resistencia o dependencia a los corticoides pueden estar indicados los inmunosupresores.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

[http://www.uveitis.org/Enhanced/MD\\_info/md\\_cogan's.htm](http://www.uveitis.org/Enhanced/MD_info/md_cogan's.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.alconlabs.com/ar/aj/new/2001/N0187.jhtml>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Coroiditis Serpiginosa**

---

Código CIE-9-MC: 363.20

### **Sinónimos:**

Coroiditis Geográfica  
Coroidopatía Peripapilar Geográfica Helicoidal  
Coroiditis Serpiginosa Geográfica  
Coroidopatía Peripapilar  
Coroidopatía Serpiginosa  
Coroiditis Serpiginosa  
Coroiditis Helicoidal

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La coroiditis serpiginosa o serpiginosa es una enfermedad ocular inflamatoria progresiva rara, que evoluciona en brotes.

Aparece con mayor frecuencia entre los 30-50 años, sin presentar predominio de sexos, ni razas.

Se desconoce la etiología (estudio de las causas de las enfermedades), aunque se barajan diferentes hipótesis: inmunológicas, entre las cuales destaca la relación con el HLA B-7, degenerativas e

infecciosas; no existe evidencia de que pueda estar determinada genéticamente.

La clínica se caracteriza por la evolución en brotes agudos, de semanas a meses de duración, con fases posteriores de remisión. Una disminución repentina, sin dolor de la visión en un ojo puede ser la primera manifestación de coroiditis serpigínosa, ya que suele ser asintomática, hasta que se afecta la mácula de la retina, lo que produce un déficit visual grave.

La enfermedad es bilateral en más del 80% de los casos, pero la afectación no es simultánea en el tiempo, pudiendo existir un intervalo de años entre la afectación de ambos ojos.

Las lesiones iniciales que afecta a coroides son de color cremoso y cicatrizan tras semanas o meses de evolución, dejando zonas atróficas (atrofia es la disminución de volumen y peso de un órgano) hipo e hiperpigmentadas. Se disponen en focos múltiples, irregulares, confluentes, exudativos y de crecimiento centrifugo hacia la zona que rodea la papila. Debido a la íntima relación entre la coroides y la retina esta última suele afectarse también por lo que numerosos autores hablan de corioretinitis. Las recidivas (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) se suelen producir a partir del borde de la cicatriz.

Puede acompañarse de escotomas (mancha inmóvil que oculta una parte del campo visual) en el área de la lesión, inflamación vítrea en el 30% de los casos, uveítis anterior y más tarde puede aparecer neovascularización subretiniana en 10-25% de los casos.

El diagnóstico de sospecha de la coroiditis serpigínosa es clínico y se confirma mediante angiografía fluoresceingrafía (radiografía seriada con inyección de contraste en los capilares de la retina), que pone de manifiesto hallazgos característicos: en la fase aguda, hay hipofluorescencia precoz, con bordes hiperfluorescentes en forma de pseudópodos y difusión del colorante hacia el interior de la lesión; sin embargo, en la fase de cicatrización la hiperfluorescencia se mantiene constante, con áreas atróficas que ponen de manifiesto la destrucción de los capilares coroides y del epitelio pigmentario.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras enfermedades oftalmológicas inflamatorias del epitelio pigmentario: la epitelopatía posterior pigmentada multifocal aguda y la epitelitis (inflamación del epitelio) aguda en placas; y con enfermedades granulomatosas, tales como: sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis y especialmente toxoplasmosis.

El pronóstico visual depende del grado de afectación macular.

El tratamiento médico se realiza con corticoides, que acortan la duración del brote pero no reducen la frecuencia de las recidivas, asociados a inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina o ciclofosfamida.

La fotocoagulación con láser puede ser útil para los vasos subretinianos de nueva formación.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.ofthalmored.com/coriorretinitis/libro05.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.oftalmo.com/se0/2000/08ago00/11.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Cuerpos de Lafora, Enfermedad de los**

Código CIE-9-MC: 333.2

Vínculos a catálogo McKusick: 254780 254800

### **Sinónimos:**

Lafora Unverricht, Enfermedad de

Epilepsia Mioclónica Progresiva



### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de los cuerpos de Lafora, es una enfermedad neurológica extremadamente rara, caracterizada por el deterioro progresivo del sistema nervioso, demencia y crisis epilépticas que se asocian a crisis mioclónicas (mioclonías son las contracciones musculares bruscas, breves e involuntarias, semejantes a las de un choque eléctrico, que afectan a músculos o grupos de músculos), por lo que esta enfermedad es conocida también como epilepsia mioclónica progresiva.

Descrita por primera vez en el año 1911 por Gonzalo Rodríguez Lafora, no presenta predilección por ningún sexo, siendo la mayor parte de los casos descritos producto de uniones entre consanguíneos. Se estima que en todo el mundo pueden estar afectadas unas doscientas personas, en nuestro país se han descrito unos 30 casos. Resulta especialmente frecuente en los países mediterráneos, Oriente Medio, e India, existen también algunos casos aislados en Canadá (Quebec), Australia, Suecia, EE.UU., Costa Rica y Bolivia.

Comienza al final de la infancia o la adolescencia, entre los 6 y 20 años, con un cuadro clínico caracterizado por convulsiones generalizadas o parciales con signos de afectación visual. En pocos meses progresa y aparecen las crisis mioclónicas de predominio nocturno, que llegan a ser multifocales e incluso generalizadas, pero sin pérdida de conciencia. Progresivamente desarrollan demencia, con signos de deterioro neurológico, ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) y ceguera.

La enfermedad se debe a la degeneración progresiva del sistema nervioso, que conduce al paciente a un estado de discapacidad total, que se manifiesta en los últimos estadios de la evolución como incapacidad para deambular, hablar, o alimentarse sin ayuda; generalmente el desenlace fatal se produce en un plazo de 10 años, desde el inicio de los primeros signos neurológicos.

El diagnóstico se realiza basándose en los hallazgos clínicos, se confirma mediante la práctica de una biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de piel y el estudio genético. La biopsia muestra cuerpos de inclusión intracelulares de poliglucosanos, sustancia parecida al glucógeno y positiva a la tinción con ácido de Schiff, típicos de la enfermedad y conocidos como cuerpos de Lafora; que pueden encontrarse también en hígado, músculo esquelético y cardíaco.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. El defecto genético se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 6 (6q23-25), habiéndose identificado posteriormente otra mutación en el gen EPM2A, que se localiza en (6q24) y que está presente en cerca del 80% de las familias afectadas.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.arrakis.es/~lafora/#sintesis>

Información médica (idioma español):

<http://rbt.ots.ac.cr/revistas/48-2-3/43.%20solis.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Lafora España

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Degeneración Corneal Marginal de Terrien**

Código CIE-9-MC: 371.48

### **Sinónimos:**

Terrien, Enfermedad de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La degeneración corneal marginal de Terrien es una enfermedad ocular rara, generalmente bilateral, pero puede ser asimétrica; ocurre predominantemente en pacientes de edad media y no está asociada a inflamación.

Consiste en un adelgazamiento corneal progresivo, que comienza superiormente con una excavación periférica presentando un infiltrado lipídico en su borde central y vascularización en su base; el epitelio que lo recubre está siempre intacto.

Clínicamente cursa con fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos), lagrimeo y dolor.

Resultan de utilidad terapéutica, al igual que en otras afecciones corneales, tratamientos de protección mecánicos, como el uso de lentes de contacto blandas introducido por Gasset y Kauffman, que facilitan la curación del epitelio corneal, dado que actúan con efectividad como apósito temporal transparente. Logra disminuir rápidamente el blefarospasmo (espasmo que afecta a los párpados) y la hiperemia (exceso de sangre en los vasos de un órgano o en una parte de un órgano) refleja, debido a que proporciona comodidad inmediata y permite una reepitelización eficaz que evita el traumatismo mecánico sobre el nuevo epitelio en crecimiento, con lo que se obtiene la cicatrización en unos 20 días. Las posibles complicaciones que pueden aparecer por su uso son: úlcera corneal con hipopión (colección purulenta en la cámara anterior del ojo), neovascularización e infiltrados corneales asépticos, todas ellas mejoran al retirar la lente. El riesgo de infección es alto; sin embargo, no aparece como una complicación frecuente de su utilización, probablemente debido al seguimiento de los pacientes y a la cobertura antibiótica; la adecuada esterilización y desproteinización de la lente contribuyen a evitar la contaminación e infección.

La idea de colocar una lente de contacto en una córnea enferma para proteger la córnea o proporcionar una mejor visión no es nueva; a mediados del siglo XIX se comenzó a desarrollar una técnica para fabricar lentes rígidas para pacientes con queratocono; Otto Wichterle y Lim en 1961 son los inventores de los materiales hidrofílicos blandos.

Cuando existen profundas irregularidades de la superficie de la córnea es preferible extirpar las zonas afectadas mediante queratectomía (escisión quirúrgica de la córnea) y luego colocar la lente estéril y esperar 1 ó 2 semanas a que se produzca la epitelización. Las lentes utilizadas deben ser lo más delgadas posible y su forma debe permitir algún movimiento y no transformarse en un cuerpo extraño ajustado que contraiga y estrangule la córnea.

La visión puede mejorar en algunos casos como resultado de la corrección de ciertas irregularidades de la superficie corneal.

En los casos en los que el tratamiento conservador no es efectivo, está indicado el recubrimiento conjuntival, procedimiento quirúrgico, inicialmente descrito por Gunderson en 1958 y más tarde modificado por Paton, válido para tratamiento de urgencia de perforaciones corneales en espera de queratoplastia (operación que consiste en reemplazar un fragmento de córnea patológica por otro sano y transparente) y tratamiento definitivo de determinadas patologías concretas en las que el tratamiento médico no está siendo efectivo.

Los pacientes con enfermedad de Terrien, pueden beneficiarse del uso de esta técnica sencilla y que no impide la posterior queratoplastia semanas más tarde, en el caso de que aparezca retracción conjuntival, lo que sucede en el 15% de los pacientes. Las complicaciones que pueden aparecer tras el recubrimiento conjuntival incluyen: hemorragias subconjuntivales, retracción del colgajo, quistes epiteliales, ptosis palpebral (párpados caídos) y erosiones. Teniendo en cuenta las severas enfermedades que conducen a este tipo de cirugía, pueden considerarse estas complicaciones poco importantes.

Otros tipos de tratamientos son el trasplante de membrana amniótica y tratamientos químicos como los adhesivos tisulares.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica. (Idioma español):

<http://www.ub.es/oftalmo/clases/lec13/degen.htm>

Información médica. (Idioma español):

<http://www.oftalmo.com/seo/2001/04abr01/04.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Degeneración Macular**

---

Código CIE-9-MC: 362.5

Vínculos a catálogo McKusick: 153800 217800

### **Sinónimos:**

Distrofia Foveal Progresiva

Distrofia Macular

Degeneración Tapetoretiniana

Degeneración de la Mácula Lútea

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La degeneración macular es una enfermedad hereditaria del ojo, de la cual existen varias formas clínicas:

- la atrofia ataxia óptica infantil o tipo Behr 1;
- la degeneración presenil o del adulto de la mácula lútea de la retina o tipo Behr 2;
- la degeneración macular juvenil o enfermedad de Stargardt;
- y la degeneración macular senil o disciforme que puede asociar trastornos neurológicos y puede ser llamada erróneamente "acromatopsia" (ceguera para los colores).

La degeneración macular se caracteriza por alteraciones de la pigmentación, estrechamiento arteriolar, cierto grado de atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica y deterioro progresivo de la función visual. La dispersión y acumulación del pigmento retiniano da lugar a alteraciones visibles en el examen oftalmoscópico, que van desde el aspecto granulado o moteado del pigmento hasta las características acumulaciones focales en forma de espículas óseas. El primer síntoma suele ser el deterioro de la visión nocturna o de la adaptación a la oscuridad. Suele existir pérdida progresiva de la visión periférica con escotoma (mancha inmóvil que oculta una parte del campo visual) anular que va ampliándose progresivamente; también puede existir una pérdida de la visión central, aunque la mácula o fovea no suele afectarse.

La enfermedad comienza a manifestarse en la infancia con una disminución bilateral gradual y progresiva de la visión, si bien puede permanecer estacionaria durante muchos años. La función retiniana está reducida de forma característica. Una forma especial de retinosis pigmentaria es la amaurosis retiniana congénita de Leber, en la que las alteraciones retinianas tienden a ser pleomórficas (con formas distintas), con diversos grados de afectación pigmentaria y atrofia óptica. El deterioro de la visión se hace evidente muy precozmente, poco después del nacimiento.

Es preciso distinguir esta enfermedad de otras degeneraciones retinianas pigmentarias secundarias, similares desde el punto de vista clínico, producidas en diversas enfermedades metabólicas, neurodegenerativas y sistémicas.

Suele heredarse como un rasgo genético autosómico dominante o ligado al cromosoma X, salvo la forma juvenil que lo hace como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.geocities.com/fabianroch/Degmacular.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/maculardegeneration.html>

**Asociaciones:**

Retina Madrid

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Dejerine Sottas, Enfermedad de**

---

Código CIE-9-MC: 356.0

Vínculos a catálogo McKusick: 145900

**Sinónimos:**

Neuropatía Sensitivo Motora Hereditaria, Tipo III

Neuropatía en Bulbo de Cebolla

Radiculopatía Intersticial Hipertrófica

Neuropatía Intersticial Hipertrófica

Neuritis Intersticial Hipertrófica

Neuropatía Periférica Hereditaria, Tipo III

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Dejerine Sottas es una enfermedad neurológica rara que pertenece a un grupo de lesiones nerviosas periféricas progresivas de la infancia de probable etiología metabólica, conocido como neuropatías hereditarias sensitivo motoras.

Dejerine y Sottas describen por primera vez en 1893, en dos hermanos, una neuropatía de comienzo en la infancia, con importantes atrofas distales (más alejado de un centro tronco o línea media), alteraciones sensitivas de la coordinación y nervios hipertróficos (hipertrofia es el desarrollo exagerado de un órgano).

Posteriormente, en 1968, Dyck y Lambert, reclasifican las *neuropatías hereditarias sensorio motoras* en tres tipos clasificación que en la actualidad se acepta por la mayoría de los autores:

- *Tipo I*: Atrofia muscular peroneal de Charcot Marie Tooth.
- *Tipo II*: Atrofia muscular peroneal, tipo axonal.
- *Tipo III*: Polineuropatía intersticial hipertrófica de Dejerine Sottas.

Esta última, posiblemente no sea una entidad clínica única y englobe distintos procesos con etiología distinta y clínica semejante. Es una enfermedad rara de herencia irregular, con frecuencia autosómica recesiva, que afecta al sistema nervioso periférico de forma global o localizada. Los nervios periféricos aparecen engrosados y a menudo palpables, sobre todo a nivel proximal. Al examen microscópico se observa una imagen típica, pero no específica, en "bulbo de cebolla" por proliferación celular alrededor del axón degenerado.

Puede presentarse a cualquier edad y a veces de forma muy precoz, con debilidad progresiva de la musculatura distal (más alejado de un centro tronco o línea media) de las extremidades, evoluciona en brotes, pudiendo adquirir un curso subagudo (entre agudo, que tiene un curso breve y relativamente grave y crónico, que tiene un curso prolongado por mucho tiempo), crónico o recidivante (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo). Puede asociar parálisis de los nervios craneales, nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), pies equinovaros (malposición del pie que asemeja a la pata de un caballo) y cifoescoliosis (combinación de cifosis, curvatura anormal en sentido antero posterior de la columna vertebral y escoliosis, curvatura anormal en sentido lateral), pero no afecta al intelecto.

El curso es lentamente progresivo hasta llegar a la incapacidad motora en la tercera o cuarta década de la vida. El diagnóstico se sospecha al encontrar hallazgos electromiográficos característicos, pero sólo se confirma mediante la biopsia del nervio periférico.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.mdausa.org/espanol/esp-fa-cmt-qa.html#dsd>

Información médica (idioma español):

<http://www.mdausa.org/espanol/esp-fa-cmt.html>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Disfonía Crónica Espasmódica**

---

Código CIE-9-MC: 333.89

### **Sinónimos:**

Distonia Laringea

Disfonía Espástica

Disfonía Espasmódica

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La disfonía espasmódica o distonía laríngea es una forma de distonía focal que afecta a los músculos laríngeos condicionando un trastorno crónico de la fonación.

La "distonía" es un síndrome clínico caracterizado por la existencia de contracciones musculares involuntarias, prolongadas y en algunos casos dolorosas, que provocan movimientos espasmódicos repetitivos de torsión o posturas anormales.

Los movimientos distónicos pueden presentarse en cualquier músculo estriado del organismo y pueden ser rápidos o lentos, pero siempre son repetitivos y torsionantes.

En la actualidad aún se desconoce la causa exacta de la distonía, aunque existen evidencias que sugieren que el mecanismo de producción radica en un trastorno funcional de los ganglios basales del cerebro. Los ganglios basales son núcleos o acúmulos de cuerpos neuronales situados en la profundidad de los hemisferios cerebrales, estructuras anatómicas que están íntimamente relacionadas con los mecanismos que el sistema nervioso utiliza para el control del movimiento. La anomalía funcional, condicionada genéticamente sea o no identificable, podría tener una expresión fenotípica (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) muy variable, lo cual explicaría la complejidad de la clasificación de las distonías.

La distonía puede ser: focal, esto quiere decir que existe lesión en un área muy restringida del cerebro y afecta a una región localizada del cuerpo, como los músculos periorbitales en el blefarospasmo (espasmo que afecta a los párpados) y los del cuello en la tortícolis espasmódica, o por el contrario generalizada: afectando una región más amplia del cerebro, lo que se manifiesta en la afectación conjunta de músculos de las extremidades y del tronco.

La mayoría de los síndromes distónicos, el 80%, corresponden a distonías de causa desconocida o idiopáticas y de estas el 25% son formas generalizadas. Aunque en una cuarta parte de los enfermos con distonía, ésta es secundaria a otras enfermedades del sistema nervioso, tales como: traumatismos craneales, encefalopatía anóxica perinatal, fármacos, enfermedades metabólicas, etc.)

Tradicionalmente se ha considerado a la distonía como una enfermedad rara, sin embargo, los hallazgos de estudios epidemiológicos recientes están modificando este concepto. Se calcula que la enfermedad afecta a 3-4 personas por cada 10.000 habitantes; en algunos grupos étnicos, como los judíos ashkenazis, la prevalencia es incluso cinco veces mayor. En nuestro país se estima que puedan existir entre 15.000 y 20.000 pacientes con distonía.

La distonía fue descrita por primera vez como enfermedad orgánica, en 1911 por Oppenheim, es un grupo de enfermedades de diagnóstico muy difícil, en las que con frecuencia se comenten errores diagnósticos, ya que no se dispone de "test" o "pruebas diagnósticas" que confirmen la presencia de

distonía: no se asocian a anomalías anatomopatológicas identificables, ni siempre son obvios y claros los trastornos genéticos subyacentes.

Suelen pasar entre 5 y 8 años desde el momento en el que el paciente nota los primeros síntomas de su enfermedad, hasta que se llega al diagnóstico correcto. Una vez realizado el diagnóstico, resulta difícil establecer un pronóstico; se trata de enfermedades que pueden llegar a ser muy incapacitantes y que no tienen cura.

Clínicamente pueden presentarse de diferentes formas, como atetosis (trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades), temblor, tics o sacudidas mioclónicas (espasmo muscular rítmico e involuntario) entre otras, lo que puede llevar a pensar que se trata de enfermedades diferentes.

La distonía puede entenderse de diferentes formas: como signos o síntomas que aparecen asociados a una determinada enfermedad, o como un síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de la enfermedad) en el que el fenómeno distónico se produce por distintas situaciones que afectan al sistema nervioso, y, por último, como enfermedad autónoma o entidad nosológica propia, como la distonía de torsión o muscular deformante o la distonía sensible a la L-Dopa entre otras.

Las distonías se clasifican atendiendo a diversos criterios:

a.- Por la localización corporal o áreas afectadas.: clasificación propuesta por el Comité de la Fundación para la Investigación Médica de la Distonía en 1984

1.- Focal: cuando sólo está afectado un grupo muscular como sucede en blefaroespasma, tortícolis espasmódico, distonía oromandibular, distonía laríngea distonías ocupacionales: calambre del escribano, del golfista, del pianista, etc.

2.- Segmentaria: cuando afecta a dos estructuras focales vecinas, como en el Síndrome de Meige o de Brueghel con afectación respectivamente de las musculaturas periorbitarias y oromandibular, la distonía braquiocervical, la distonía axial que afecta a la musculatura del cuello y tronco y la distonía crural axial que afecta a la musculatura de ambas piernas o de una pierna y tronco.

3.- Multifocal: cuando afecta a dos o más partes del cuerpo no inmediatamente localizadas, como los ojos y los miembros superiores o la laringe y los miembros inferiores.

4.- Hemidistonía o Hemigeneralizada: cuando afecta la mitad del cuerpo, como el brazo y la pierna del mismo lado.

5.- Generalizada: cuando afecta a uno o ambos miembros inferiores y el tronco más otro segmento corporal.

b.- Por su curso clínico: la distonía puede ocurrir, inicialmente, como una distonía de acción (distonía que se produce de forma intermitente con ocasión de algún movimiento) para después de algún tiempo pasar a movimientos distónicos hasta llegar a adoptar posturas fijas. Se agrava en situaciones de nerviosismo, ansiedad y estrés. Mejora con trucos sensitivos, como tocarse la barbilla, etc. Desaparece en el sueño profundo. Puede remitir o desaparecer espontáneamente en algunos pacientes. Se distinguen 4 tipos:

1.- Estática: que tras la aparición en un área corporal no se propaga a otras localizaciones. Habitualmente son formas focales de comienzo en edad adulta.

2.- Progresiva: que tras su aparición focal va afectando a otras áreas hasta poder llegar a generalizarse. Como en la distonía idiopática de comienzo infantil.

3.- Fluctuante: en el que existen marcadas variaciones diurnas con agravación con el transcurso de las horas, como en la distonía sensible a la L-Dopa o enfermedad de Segawa.

4.- Paroxística: con aparición brusca de la distonía o movimientos distónicos de una duración variable de minutos a horas.

c.- Por su etiología: un correcto y amplio interrogatorio sobre historia familiar, embarazo, parto y desarrollo psicomotor (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), así como antecedentes de ingesta de fármacos, exposición a tóxicos, traumatis-

mos y otros acontecimientos que junto a una exploración para detectar otros signos no distónicos y la realización de pruebas analíticas y de neuroimagen, nos permitirán su clasificación en dos grandes grupos:

1.-Distonías sintomáticas o secundarias, son aquellas en las que el fenómeno distónico puede asociarse a otras series de síntomas clínicos que tienen mayor o menor importancia y que se subdividen en

- Asociadas a enfermedades del sistema nervioso por causas exógenas o ambientales; en este grupo se incluyen las distonías por parálisis cerebral infantil, por ingesta de fármacos, como neurolépticos (distonías tardías), por lesiones de los ganglios basales por trastornos vasculares, por traumatismos, tumores o intoxicaciones a monóxido de carbono, por encefalitis, cuadros post-infecciosos y SIDA.

- Asociadas a enfermedades degenerativas, entre las que podemos distinguir aquellas en las que se conoce el defecto bioquímico subyacente, como la enfermedad de Wilson, aquellas en las que se dispone de un marcador, como en la enfermedad de Leigh o de Fahr y por último las enfermedades en las que no se conoce el defecto bioquímico, ni se dispone de marcador, tal es el caso de la enfermedad de la enfermedad de Parkinson, la distonía Parkinsonismo ligada al cromosoma X o enfermedad de Lubag y la parálisis supranuclear progresiva.

- Distonías psicógenas, que suponen hasta un 5% de las distonías.

Entre las distonías secundarias con base hereditaria conviene citar las que ocurren en enfermedades mitocondriales, enfermedades éstas de herencia materna, caracterizadas clínicamente por un trastorno de producción de energía en el cerebro y otros órganos.

2- Las distonías primarias o idiopáticas, son aquellas en las que el fenómeno distónico es el aspecto clínico más importante que aparece en la enfermedad aún cuando pueden presentarse otros, generalmente con menor relevancia, por ejemplo el temblor; se clasifican en:

- Hereditarias: en las cuales se identifican varios casos en una misma familia. Como ejemplo citaremos la distonía de torsión clásica, de herencia autosómica dominante, cuyo trastorno genético se ha localizado en el cromosoma 9 y la distonía sensible a la L-Dopa, cuyo trastorno genético se encuentra en el cromosoma 14, la distonía asociada a parkinsonismo de las Islas Filipinas ligada al cromosoma X, o enfermedad de Labar, las distonías paroxísticas y las distonías mioclónicas.

- Esporádicas: en las que no se encuentra otro familiar afecto, aunque son aparentemente más frecuentes quizás debido a la ausencia de identificación de formas frustradas entre sus familiares.

d.- Por su edad de comienzo: la edad de comienzo nos permite clasificarlas en:

1.- Infantil, de inicio hasta los 12 años de edad.

2.- Juvenil, entre los 13 y los 20 años. A este grupo pertenecen mayoritariamente las distonías secundarias en especial, la parálisis cerebral infantil y enfermedades degenerativas metabólicas. La distonía de torsión clásica de comienzo infantil es de carácter progresivo y se termina generalizando en un porcentaje elevado de casos.

3.- De inicio en adultos, a partir de los 20 años de edad. Estas distonías suelen ser de localización focal y de curso clínico estático, esto es que no tienen tendencia a propagarse.

La disfonía crónica espasmódica es la forma de distonía que menos se conoce, por lo que muchos pacientes consultan a otros especialistas y no al neurólogo, por lo que existe generalmente una gran demora en el diagnóstico. Con frecuencia la alteración del habla que presentan es interpretada como psicógena, a pesar de la creciente evidencia de su origen neurológico.

Se desconocen la causa y la incidencia de la enfermedad. Es la forma menos frecuente de las distonías focales. Aparece en la edad adulta y puede manifestarse de forma aislada o asociada a otras distonías cráneo cervicales, como la distonía oro mandibular, tortícolis o distonía faríngea.

La disfonía espasmódica es una distonía de acción y puede encuadrarse en el grupo de las distonías ocupacionales ya que suele afectar con mayor frecuencia a personas en las que la voz es impres-

cindible para su actividad laboral (maestros, cantantes, etc.).

Se distinguen dos formas clínicas:

1.-disonía en aducción: es la forma más frecuente. El trastorno muscular condiciona una aproximación anormal de las cuerdas vocales entre sí; los pacientes tienen un lenguaje entrecortado, con brusca iniciación y cese de la voz, pausas durante el habla, voz ronca y forzada. En ocasiones el lenguaje es ininteligible. Además de los trastornos en la voz y el habla, algunos pacientes pueden tener temblores.

2.- disonía en abducción: afecta a una pequeña proporción de pacientes. En ellos las cuerdas vocales sufren una separación forzada e irregular. Esto condiciona una afonía intermitente, con habla susurrante como cuchicheando o en tono bajo, más manifiesto al empezar a hablar.

Algunos pacientes parecen tener una combinación de estas dos variedades. Las muecas faciales durante el habla son frecuentes y debidas por lo general al esfuerzo de hablar; y a una posible distonía oro facial asociada.

El diagnóstico correcto requiere una valoración detallada neurológica, otorrino laringológica, con laringoscopia para visualizar las cuerdas vocales y de la voz. Previo al tratamiento se recomienda realizar grabaciones en vídeo y de la voz, de utilidad en el seguimiento, así como descartar cualquier alteración anatómica y confirmar la movilidad anormal de las cuerdas vocales al hablar para descartar otros procesos.

Los tratamientos empleados clásicamente, tanto farmacológicos como quirúrgicos no han conseguido resultados suficientemente satisfactorios y duraderos.

A partir del año 1985 el tratamiento mediante inyecciones locales de toxina botulínica ha abierto nuevas esperanzas a este grupo de pacientes y actualmente se usa como primera elección para la distonía laríngea en aducción, aunque debe ser aplicado por un médico entrenado en la anatomía y fisiología de la laringe. La toxina botulínica se inyecta en los músculos afectados por la distonía y los debilita. De este modo dejan de contraerse en exceso y mejoran. El efecto de la toxina, comienza en las primeras 48 horas tras la infiltración y tiene una duración media de 4 meses. La mejoría funcional oscila entre el 80 y el 100%.

Desde que se dispone de la toxina botulínica, se han abandonado prácticamente las otras posibilidades terapéuticas que existían para las distonías focales (fármacos, cirugía local, técnicas de modificación conductual, etc.) y hoy en día, sólo se utilizan en situaciones muy concretas o cuando fracasa la toxina botulínica.

El tratamiento de la distonía laríngea en abducción es algo más complejo y menos satisfactorio, ya que la infiltración de la toxina es en músculos, situados en la pared posterior de la laringe y, por tanto, de más difícil acceso. Tras la infiltración es conveniente realizar revisiones periódicas y visualizar la función de las cuerdas vocales con el laringoscopio para ir ajustando la dosis si fuera necesario. Se ha documentado un promedio de mejoría funcional de un 70%, aunque el porcentaje de pacientes con resultados satisfactorios es inferior que en el grupo con distonía en aducción.

En algunos casos se han encontrado que estas formas focales aparecen superpuestas en enfermedades en las que existe previamente una distonía de carácter generalizado. En otros casos se han descrito familias que presentaban una forma focal de carácter hereditario, por ejemplo tortícolis. Por otra parte se ha visto que la presencia de casos secundarios de distonía en las familias de los pacientes afectados de distonía focal era mayor que en la población control lo que sugiere con toda probabilidad que en la mayor parte de las distonías focales existe un fuerte componente hereditario.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.methodisthealth.com/spanish/oto/spasdys.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000753.htm>



**Asociaciones:**

- Asociación de Lucha contra la Distonía en España. (ALDE)
- Asociación de Lucha contra la Distonía en Aragón. (ALDA)
- Associació de Lluita contra la Distonía a Catalunya. (ALDEC)
- Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Distonía de Torsión Idiopática**

Código CIE-9-MC: 333.6

Vínculos a catálogo McKusick: 128100 602124 128230 314250

**Sinónimos:**

- Distonía de Torsión
- Distonía Primaria
- Distonía Generalizada

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La distonía de torsión idiopática es la forma más frecuente entre las distonías primarias, fue definida por Marsden y Harrison en 1974, también conocida como distonía primaria o distonía muscular deformante.

La "distonía" es un síndrome clínico caracterizado por la existencia de contracciones musculares involuntarias, prolongadas y en algunos casos dolorosas, que provocan movimientos espasmódicos repetitivos de torsión o posturas anormales.

Los movimientos distónicos pueden presentarse en cualquier músculo estriado del organismo y pueden ser rápidos o lentos, pero siempre son repetitivos y torsionantes.

En la actualidad aún se desconoce la causa exacta de la distonía, aunque existen evidencias que sugieren que el mecanismo de producción radica en un trastorno funcional de los ganglios basales del cerebro. Los ganglios basales son núcleos o acúmulos de cuerpos neuronales situados en la profundidad de los hemisferios cerebrales, estructuras anatómicas que están íntimamente relacionadas con los mecanismos que el sistema nervioso utiliza para el control del movimiento. La anomalía funcional, condicionada genéticamente sea o no identificable, podría tener una expresión fenotípica (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) muy variable, lo cual explicaría la complejidad de la clasificación de las distonías.

La distonía puede ser: focal, esto quiere decir que existe lesión en un área muy restringida del cerebro y afecta a una región localizada del cuerpo, como los músculos periorbitales en el blefarospasmo (espasmo que afecta a los párpados) y los del cuello en la tortícolis espasmódica, o por el contrario generalizada: afectando una región más amplia del cerebro, lo que se manifiesta en la afectación conjunta de músculos de las extremidades y del tronco.

La mayoría de los síndromes distónicos, el 80%, corresponden a distonías de causa desconocida o idiopáticas y de estas el 25% son formas generalizadas. Aunque en una cuarta parte de los enfermos con distonía, ésta es secundaria a otras enfermedades del sistema nervioso, tales como: traumatismos craneales, encefalopatía anóxica perinatal, fármacos, enfermedades metabólicas, etc.)

Tradicionalmente se ha considerado a la distonía como una enfermedad rara, sin embargo, los hallazgos de estudios epidemiológicos recientes están modificando este concepto. Se calcula que la enfermedad afecta a 3-4 personas por cada 10.000 habitantes; en algunos grupos étnicos, como los judíos ashkenazis, la prevalencia es incluso cinco veces mayor. En nuestro país se estima que puedan existir entre 15.000 y 20.000 pacientes con distonía.

La distonía fue descrita por primera vez como enfermedad orgánica, en 1911 por Oppenheim, es un grupo de enfermedades de diagnóstico muy difícil, en las que con frecuencia se cometen errores diagnósticos, ya que no se dispone de "test" o "pruebas diagnósticas" que confirmen la presencia de distonía: no se asocian a anomalías anatomopatológicas identificables, ni siempre son obvios y claros los trastornos genéticos subyacentes.

Suelen pasar entre 5 y 8 años desde el momento en el que el paciente nota los primeros síntomas de su enfermedad, hasta que se llega al diagnóstico correcto. Una vez realizado el diagnóstico, resulta difícil establecer un pronóstico; se trata de enfermedades que pueden llegar a ser muy incapacitantes y que no tienen cura.

Clínicamente pueden presentarse de diferentes formas, como atetosis (trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades), temblor, tics o sacudidas mioclónicas (espasmo muscular rítmico e involuntario) entre otras, lo que puede llevar a pensar que se trata de enfermedades diferentes.

La distonía puede entenderse de diferentes formas: como signos o síntomas que aparecen asociados a una determinada enfermedad, o como un síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de la enfermedad) en el que el fenómeno distónico se produce por distintas situaciones que afectan al sistema nervioso, y, por último, como enfermedad autónoma o entidad nosológica propia, como la distonía de torsión o muscular deformante o la distonía sensible a la L-Dopa entre otras.

Las distonías se clasifican atendiendo a diversos criterios:

a.- Por la localización corporal o áreas afectadas.: clasificación propuesta por el Comité de la Fundación para la Investigación Médica de la Distonía en 1984

1.- Focal: cuando sólo está afectado un grupo muscular como sucede en blefaroespasmos, tortícolis espasmódico, distonía oromandibular, distonía laríngea distonías ocupacionales: calambre del escribano, del golfista, del pianista, etc.

2.- Segmentaria: cuando afecta a dos estructuras focales vecinas, como en el Síndrome de Meige o de Brueghel con afectación respectivamente de las musculaturas periorbitarias y oromandibular, la distonía braquiocervical, la distonía axial que afecta a la musculatura del cuello y tronco y la distonía crural axial que afecta a la musculatura de ambas piernas o de una pierna y tronco.

3.- Multifocal: cuando afecta a dos o más partes del cuerpo no inmediatamente localizadas, como los ojos y los miembros superiores o la laringe y los miembros inferiores.

4.- Hemidistonía o Hemigeneralizada: cuando afecta la mitad del cuerpo, como el brazo y la pierna del mismo lado.

5.- Generalizada: cuando afecta a uno o ambos miembros inferiores y el tronco más otro segmento corporal.

b.- Por su curso clínico: la distonía puede ocurrir, inicialmente, como una distonía de acción (distonía que se produce de forma intermitente con ocasión de algún movimiento) para después de algún tiempo pasar a movimientos distónicos hasta llegar a adoptar posturas fijas. Se agrava en situaciones de nerviosismo, ansiedad y estrés. Mejora con trucos sensitivos, como tocarse la barbilla, etc. Desaparece en el sueño profundo. Puede remitir o desaparecer espontáneamente en algunos pacientes. Se distinguen 4 tipos:

1.- Estática: que tras la aparición en un área corporal no se propaga a otras localizaciones. Habitualmente son formas focales de comienzo en edad adulta.

2.- Progresiva: que tras su aparición focal va afectando a otras áreas hasta poder llegar a generalizarse. Como en la distonía idiopática de comienzo infantil.

3.- Fluctuante: en el que existen marcadas variaciones diurnas con agravación con el transcurso de las horas, como en la distonía sensible a la L-Dopa o enfermedad de Segawa.

4.- Paroxística: con aparición brusca de la distonía o movimientos distónicos de una duración variable de minutos a horas.

c.- Por su etiología: un correcto y amplio interrogatorio sobre historia familiar, embarazo, parto y desarrollo psicomotor (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), así como antecedentes de ingesta de fármacos, exposición a tóxicos, traumatismos y otros acontecimientos que junto a una exploración para detectar otros signos no distónicos y la realización de pruebas analíticas y de neuroimagen, nos permitirán su clasificación en dos grandes

grupos:

1.-Distonías sintomáticas o secundarias, son aquellas en las que el fenómeno distónico puede asociarse a otras series de síntomas clínicos que tienen mayor o menor importancia y que se subdividen en

- Asociadas a enfermedades del sistema nervioso por causas exógenas o ambientales; en este grupo se incluyen las distonías por parálisis cerebral infantil, por ingesta de fármacos, como neurolépticos (distonías tardías), por lesiones de los ganglios basales por trastornos vasculares, por traumatismos, tumores o intoxicaciones a monóxido de carbono, por encefalitis, cuadros post-infecciosos y SIDA.

- Asociadas a enfermedades degenerativas, entre las que podemos distinguir aquellas en las que se conoce el defecto bioquímico subyacente, como la enfermedad de Wilson, aquellas en las que se dispone de un marcador, como en la enfermedad de Leigh o de Fahr y por último las enfermedades en las que no se conoce el defecto bioquímico, ni se dispone de marcador, tal es el caso de la enfermedad de la enfermedad de Parkinson, la distonía Parkinsonismo ligado al cromosoma X o enfermedad de Lubag y la parálisis supranuclear progresiva.

- Distonías psicógenas, que suponen hasta un 5% de las distonías.

Entre las distonías secundarias con base hereditaria conviene citar las que ocurren en enfermedades mitocondriales, enfermedades éstas de herencia materna, caracterizadas clínicamente por un trastorno de producción de energía en el cerebro y otros órganos.

2- Las distonías primarias o idiopáticas, son aquellas en las que el fenómeno distónico es el aspecto clínico más importante que aparece en la enfermedad aún cuando pueden presentarse otros, generalmente con menor relevancia, por ejemplo el temblor; se clasifican en:

- Hereditarias: en las cuales se identifican varios casos en una misma familia. Como ejemplo citaremos la distonía de torsión clásica, de herencia autosómica dominante, cuyo trastorno genético se ha localizado en el cromosoma 9 y la distonía sensible a la L-Dopa, cuyo trastorno genético se encuentra en el cromosoma 14, la distonía asociada a parkinsonismo de las Islas Filipinas ligada al cromosoma X, o enfermedad de Labar, las distonías paroxísticas y las distonías mioclónicas.

- Esporádicas: en las que no se encuentra otro familiar afecto, aunque son aparentemente más frecuentes quizás debido a la ausencia de identificación de formas frustradas entre sus familiares.

d.- Por su edad de comienzo: la edad de comienzo nos permite clasificarlas en:

1.- Infantil, de inicio hasta los 12 años de edad.

2.- Juvenil, entre los 13 y los 20 años. A este grupo pertenecen mayoritariamente las distonías secundarias en especial, la parálisis cerebral infantil y enfermedades degenerativas metabólicas. La distonía de torsión clásica de comienzo infantil es de carácter progresivo y se termina generalizando en un porcentaje elevado de casos.

3.- De inicio en adultos, a partir de los 20 años de edad. Estas distonías suelen ser de localización focal y de curso clínico estático, esto es que no tienen tendencia a propagarse.

La distonía de torsión idiopática, tiene un espectro clínico muy amplio e incluye la distonía generalizada severa, la distonía segmentaria y la multifocal. Se caracteriza en términos generales por un cuadro predominantemente distónico que empieza en la infancia, como una distonía focal, que afecta sobre todo a los miembros inferiores y que tiende a generalizarse a medida que van pasando los años, con contracciones espasmódicas involuntarias de los músculos de piernas, tronco, brazos y cara. Es uno de los movimientos anormales más impresionantes desde el punto de vista estético y funcional.

Las manos no suelen afectarse y curiosamente las contracciones mantenidas axiales y de las extremidades hacen que el cuerpo llegue a estar tan retorcido, que adquiere un aspecto "grotesco".

La edad de comienzo se sitúa alrededor de la segunda década de vida.

En ocasiones aparecen asociados a los trastornos distónicos numerosos problemas psicopatológicos, siendo los más frecuentes: estado de ansiedad (movilidad y variabilidad de los afectados que se

traduce en estado de ánimo alterado y desasosiego interior, actividad incontrolada e inquieta con incremento del ritmo cardiaco, sudoración, etc.), depresión reactiva (trastorno afectivo caracterizado por aspecto facial pasivo, la expresión corporal más frecuente es la inhibición, presenta movimientos lentos e inapetencia generalizada y se asocia a trastornos del sueño, disfunciones sexuales y trastornos cuantitativos de la conducta alimentaria; labilidad emocional (cambios afectivos producidos por estímulos externos, debido a falta de control afectivo, asociado a estados de ansiedad. El sujeto puede estar alegre y sonriente y de forma súbita entrar en episodios de tristeza emocional), indefensión aprendida (la persona se encuentra indefensa ante el medio exterior, haga lo que haga considera que su acción no va a estar correctamente valorada o compensada), inhibición social, caracterizada por retraimiento social, acompañado de pensamientos de frustración sobre su propia incapacidad para enfrentarse a situaciones sociales. Todos estos síntomas enumerados anteriormente pueden ser tratados con la adecuada psicoterapia que en cada caso específico, permita una mejora del paciente distónico.

Esta distonía se hereda como un rasgo genético autosómico dominante con penetrancia incompleta y fue localizada hace algunos años por un grupo de investigadores americanos en el cromosoma 9.

La naturaleza del gen responsable de esta enfermedad y la función de la proteína codificada por el gen son en el momento actual desconocidas. Recientemente se han descrito otras distonías, en todo similares a la de torsión idiopática, localizadas en otros cromosomas, una de ellas se ha localizado en el cromosoma 8, otra en el 18.

El análisis molecular, que sólo se hace si existe historia familiar, permite el diagnóstico prenatal y de individuos aparentemente sanos (presintomático).

En el tratamiento, dado que están afectados prácticamente todos los músculos del cuerpo, desde una edad muy temprana, no puede utilizarse la toxina botulínica por ser impracticable la inyección en todos los músculos del cuerpo por razones obvias de toxicidad; aunque puede resultar útil en estos pacientes para el alivio de ciertos síntomas. El problema es diferente y de menor gravedad si el cuadro comienza en la edad adulta, ya que entonces suele presentar una distonía focal mucho más leve y susceptible de un tratamiento eficaz. En el tratamiento de los casos infantiles o del adolescente, se requiere una estrecha colaboración entre el personal médico, el personal asistencial y la familia para obtener los mejores resultados terapéuticos.

Los medicamentos constituyen el pilar básico de la terapéutica, pero se debe tener en cuenta que sólo serán eficaces en menos de la mitad de los pacientes y que no en todos será útil la misma medicación ni a la misma dosis, ya que no existe un fármaco de elección, ni ideal para el tratamiento de la enfermedad, que deberá estar siempre controlada por un especialista. Por otra parte, cuando un fármaco no resulta eficaz se debe cambiar a otro.

Entre los fármacos de alguna utilidad en la distonía generalizada están los anticolinérgicos, el baco-flén, el clonacepán, la tetrablenazina, el pimocide, el haloperidol, etc.

Hasta hace no muchos años la cirugía era muy utilizada. En la actualidad se reserva para casos puntuales sobre todo para aquellos que no van bien con medicamentos, puede ser de utilidad para la solución de problemas concretos (ej: corrección de una postura anómala de una extremidad).

Los tratamientos complementarios como la psicoterapia, la terapia conductual y la rehabilitación, incluyendo fisioterapia, logoterapia y terapia ocupacional, son de gran importancia, pues contribuyen a mejorar la calidad de vida de los pacientes, ayudándoles a convivir mejor con la enfermedad.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.terra.es/personal2/modcasan/med12.htm>

Información médica (idioma español):

<http://svneurologia.org/congreso/epidemiol-6-2.html>

### **Asociaciones:**

Asociación de Lucha contra la Distonía en España. (ALDE)

Asociación de Lucha contra la Distonía en Aragón. (ALDA)

Associació de Lluita contra la Distonía a Catalunya. (ALDEC)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

### **Distonía que Responde a la Levodopa**

---

Código CIE-9-MC: 333.6

Vínculos a catálogo McKusick: 605407

#### **Sinónimos:**

Segawa, Enfermedad de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La distonía que responde a la levodopa, es una forma de distonía idiopática, que suele aparecer en la edad infantil, aunque puede presentarse a cualquier edad, generalmente en las piernas y se extiende progresivamente a otros territorios del organismo. Puede tener fluctuaciones en el sentido de que algunos de los niños se encuentran mejor recién levantados por las mañanas, que a lo largo del día. Lo que caracteriza a la enfermedad es una magnífica respuesta a un fármaco que se emplea en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: la levodopa.

La "distonía" es un síndrome clínico caracterizado por la existencia de contracciones musculares involuntarias, prolongadas y en algunos casos dolorosas, que provocan movimientos espasmódicos repetitivos de torsión o posturas anormales.

Los movimientos distónicos pueden presentarse en cualquier músculo estriado del organismo y pueden ser rápidos o lentos, pero siempre son repetitivos y torsionantes.

En la actualidad aún se desconoce la causa exacta de la distonía, aunque existen evidencias que sugieren que el mecanismo de producción radica en un trastorno funcional de los ganglios basales del cerebro. Los ganglios basales son núcleos o acúmulos de cuerpos neuronales situados en la profundidad de los hemisferios cerebrales, estructuras anatómicas que están íntimamente relacionadas con los mecanismos que el sistema nervioso utiliza para el control del movimiento. La anomalía funcional, condicionada genéticamente sea o no identificable, podría tener una expresión fenotípica (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) muy variable, lo cual explicaría la complejidad de la clasificación de las distonías.

La distonía puede ser: focal, esto quiere decir que existe lesión en un área muy restringida del cerebro y afecta a una región localizada del cuerpo, como los músculos periorbitales en el blefarospasmo (espasmo que afecta a los párpados) y los del cuello en la tortícolis espasmódica, o por el contrario generalizada: afectando una región más amplia del cerebro, lo que se manifiesta en la afectación conjunta de músculos de las extremidades y del tronco.

La mayoría de los síndromes distónicos, el 80%, corresponden a distonías de causa desconocida o idiopáticas y de estas el 25% son formas generalizadas. Aunque en una cuarta parte de los enfermos con distonía, ésta es secundaria a otras enfermedades del sistema nervioso, tales como: traumatismos craneales, encefalopatía anóxica perinatal, fármacos, enfermedades metabólicas, etc.)

Tradicionalmente se ha considerado a la distonía como una enfermedad rara, sin embargo, los hallazgos de estudios epidemiológicos recientes están modificando este concepto. Se calcula que la enfermedad afecta a 3-4 personas por cada 10.000 habitantes; en algunos grupos étnicos, como los judíos ashkenazis, la prevalencia es incluso cinco veces mayor. En nuestro país se estima que puedan existir entre 15.000 y 20.000 pacientes con distonía.

La distonía fue descrita por primera vez como enfermedad orgánica, en 1911 por Oppenheim, es un grupo de enfermedades de diagnóstico muy difícil, en las que con frecuencia se cometen errores diagnósticos, ya que no se dispone de "test" o "pruebas diagnósticas" que confirmen la presencia de distonía: no se asocian a anomalías anatomopatológicas identificables, ni siempre son obvios y claros los trastornos genéticos subyacentes.

Suelen pasar entre 5 y 8 años desde el momento en el que el paciente nota los primeros síntomas de su enfermedad, hasta que se llega al diagnóstico correcto. Una vez realizado el diagnóstico, resul-

ta difícil establecer un pronóstico; se trata de enfermedades que pueden llegar a ser muy incapacitantes y que no tienen cura.

Clínicamente pueden presentarse de diferentes formas, como atetosis (trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades), temblor, tics o sacudidas mioclónicas (espasmo muscular rítmico e involuntario) entre otras, lo que puede llevar a pensar que se trata de enfermedades diferentes.

La distonía puede entenderse de diferentes formas: como signos o síntomas que aparecen asociados a una determinada enfermedad, o como un síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de la enfermedad) en el que el fenómeno distónico se produce por distintas situaciones que afectan al sistema nervioso, y, por último, como enfermedad autónoma o entidad nosológica propia, como la distonía de torsión o muscular deformante o la distonía sensible a la L-Dopa entre otras.

Las distonías se clasifican atendiendo a diversos criterios:

a.- Por la localización corporal o áreas afectadas.: clasificación propuesta por el Comité de la Fundación para la Investigación Médica de la Distonía en 1984

1.- Focal: cuando sólo está afectado un grupo muscular como sucede en blefaroespasmos, tortícolis espasmódico, distonía oromandibular, distonía laríngea distonías ocupacionales: calambre del escribano, del golfista, del pianista, etc.

2.- Segmentaria: cuando afecta a dos estructuras focales vecinas, como en el Síndrome de Meige o de Brueghel con afectación respectivamente de las musculaturas periorbitarias y oromandibular, la distonía braquiocervical, la distonía axial que afecta a la musculatura del cuello y tronco y la distonía crural axial que afecta a la musculatura de ambas piernas o de una pierna y tronco.

3.- Multifocal: cuando afecta a dos o más partes del cuerpo no inmediatamente localizadas, como los ojos y los miembros superiores o la laringe y los miembros inferiores.

4.- Hemidistonia o Hemigeneralizada: cuando afecta la mitad del cuerpo, como el brazo y la pierna del mismo lado.

5.- Generalizada: cuando afecta a uno o ambos miembros inferiores y el tronco más otro segmento corporal.

b.- Por su curso clínico: la distonía puede ocurrir, inicialmente, como una distonía de acción (distonía que se produce de forma intermitente con ocasión de algún movimiento) para después de algún tiempo pasar a movimientos distónicos hasta llegar a adoptar posturas fijas. Se agrava en situaciones de nerviosismo, ansiedad y estrés. Mejora con trucos sensitivos, como tocarse la barbilla, etc. Desaparece en el sueño profundo. Puede remitir o desaparecer espontáneamente en algunos pacientes. Se distinguen 4 tipos:

1.- Estática: que tras la aparición en un área corporal no se propaga a otras localizaciones. Habitualmente son formas focales de comienzo en edad adulta.

2.- Progresiva: que tras su aparición focal va afectando a otras áreas hasta poder llegar a generalizarse. Como en la distonía idiopática de comienzo infantil.

3.- Fluctuante: en el que existen marcadas variaciones diurnas con agravación con el transcurso de las horas, como en la distonía sensible a la L-Dopa o enfermedad de Segawa.

4.- Paroxística: con aparición brusca de la distonía o movimientos distónicos de una duración variable de minutos a horas.

c.- Por su etiología: un correcto y amplio interrogatorio sobre historia familiar, embarazo, parto y desarrollo psicomotor (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), así como antecedentes de ingesta de fármacos, exposición a tóxicos, traumatismos y otros acontecimientos que junto a una exploración para detectar otros signos no distónicos y la realización de pruebas analíticas y de neuroimagen, nos permitirán su clasificación en dos grandes grupos:

1.-Distonías sintomáticas o secundarias, son aquellas en las que el fenómeno distónico puede

asociarse a otras series de síntomas clínicos que tienen mayor o menor importancia y que se subdividen en

- Asociadas a enfermedades del sistema nervioso por causas exógenas o ambientales; en este grupo se incluyen las distonías por parálisis cerebral infantil, por ingesta de fármacos, como neurolépticos (distonías tardías), por lesiones de los ganglios basales por trastornos vasculares, por traumatismos, tumores o intoxicaciones a monóxido de carbono, por encefalitis, cuadros post-infecciosos y SIDA.

- Asociadas a enfermedades degenerativas, entre las que podemos distinguir aquellas en las que se conoce el defecto bioquímico subyacente, como la enfermedad de Wilson, aquellas en las que se dispone de un marcador, como en la enfermedad de Leigh o de Fahr y por último las enfermedades en las que no se conoce el defecto bioquímico, ni se dispone de marcador, tal es el caso de la enfermedad de la enfermedad de Parkinson, la distonía Parkinsonismo ligado al cromosoma X o enfermedad de Lubag y la parálisis supranuclear progresiva.

- Distonías psicógenas, que suponen hasta un 5% de las distonías.

Entre las distonías secundarias con base hereditaria conviene citar las que ocurren en enfermedades mitocondriales, enfermedades éstas de herencia materna, caracterizadas clínicamente por un trastorno de producción de energía en el cerebro y otros órganos.

2- Las distonías primarias o idiopáticas, son aquellas en las que el fenómeno distónico es el aspecto clínico más importante que aparece en la enfermedad aún cuando pueden presentarse otros, generalmente con menor relevancia, por ejemplo el temblor; se clasifican en:

- Hereditarias: en las cuales se identifican varios casos en una misma familia. Como ejemplo citaremos la distonía de torsión clásica, de herencia autosómica dominante, cuyo trastorno genético se ha localizado en el cromosoma 9 y la distonía sensible a la L-Dopa, cuyo trastorno genético se encuentra en el cromosoma 14, la distonía asociada a parkinsonismo de las Islas Filipinas ligada al cromosoma X, o enfermedad de Labar, las distonías paroxísticas y las distonías mioclónicas.

- Esporádicas: en las que no se encuentra otro familiar afecto, aunque son aparentemente más frecuentes quizás debido a la ausencia de identificación de formas frustradas entre sus familiares.

d.- Por su edad de comienzo: la edad de comienzo nos permite clasificarlas en:

1.- Infantil, de inicio hasta los 12 años de edad.

2.- Juvenil, entre los 13 y los 20 años. A este grupo pertenecen mayoritariamente las distonías secundarias en especial, la parálisis cerebral infantil y enfermedades degenerativas metabólicas. La distonía de torsión clásica de comienzo infantil es de carácter progresivo y se termina generalizando en un porcentaje elevado de casos.

3.- De inicio en adultos, a partir de los 20 años de edad. Estas distonías suelen ser de localización focal y de curso clínico estático, esto es que no tienen tendencia a propagarse.

La distonía que responde a la levodopa fue descrita por primera vez en 1947 por Beck y por Corner en 1952, fue Segowa quien a primeros de los años 70, describió una "enfermedad hereditaria de los ganglios basales con marcada fluctuación diurna" y que respondían al tratamiento con levodopa, por lo que esta enfermedad también lleva su nombre.

Aparece entre el 5 al 10% de los casos de distonía que comienzan en la infancia y en Japón es la forma más frecuente de distonía idiopática.

El gen responsable de la producción de la enfermedad codifica la producción de una proteína, la hidrolasa del GMP cíclico, que a su vez produce una sustancia necesaria para la síntesis de DOPA. Como consecuencia de este déficit de proteína se produce una disminución de DOPA y de productos derivados de la DOPA en el cerebro; lo que explica que estos pacientes respondan muy bien al tratamiento con L-Dopa.

Se distinguen dos formas clínicas: la clásica, de comienzo en la infancia y la forma parkinsoniana

de comienzo en la edad adulta.

a.- Presentación en la infancia: es la forma típica de la enfermedad, anteriormente descrita. Comienza con distonía en los miembros inferiores, que produce trastornos en la marcha, asociando posteriormente un cuadro de parkinsonismo, que se manifiesta como lentitud en los movimientos, alteraciones en el equilibrio y pérdida del balanceo de las extremidades; es excepcional que aparezca el temblor de reposo, sólo en los casos muy severos y de larga evolución.

Pueden debutar con retraso del desarrollo motor, que puede incluso preceder a los movimientos distónicos. Excepcionalmente la distonía puede comenzar afectando a los miembros superiores o la musculatura cervical.

Esta forma es cuatro veces más frecuente en las mujeres, en las cuales tiene tendencia a ser más grave. El grado de incapacidad se relaciona directamente con la edad, siendo la enfermedad más severa en los casos de presentación más temprana; la velocidad de la progresión es imprevisible.

Existen algunos casos en los cuales la distonía sólo aparece durante el ejercicio y desaparece con el descanso, sin necesidad de dormir. La sintomatología suele sufrir fluctuaciones, empeorando según avanza el día o con el ejercicio.

Los pacientes suelen tener signos de piramidalismo (hiperreflexia, respuestas plantares extensoras y clonus) y aproximadamente el 50% tienen afectación axial de la musculatura de la columna (lordosis lumbar, escoliosis) antes de iniciar el tratamiento.

b.- Presentación en la edad adulta: forma clínica poco frecuente. Los pacientes, por lo general han tenido alguna sintomatología, aunque leve, desde la infancia. Se caracteriza por la ausencia de progresión de la enfermedad, al contrario que en las formas infantiles; sin embargo, según van creciendo, los pacientes tienen más sintomatología a partir de la edad adulta temprana; existen casos descritos de varias familias en las que algunos miembros comienzan en la edad adulta tardía con manifestaciones clínicas similares al parkinsonismo juvenil, incluidas las crisis oculogiras.

Algunos autores sugieren que las dos formas, distonía y parkinsonismo, no son más que una diferente expresión clínica del mismo trastorno, en etapas evolutivas diferentes.

El diagnóstico bioquímico se efectúa mediante una sobrecarga de fenil alanina y también se puede efectuar a nivel molecular, mediante la detección de mutaciones en el gen de la hidrolasa del GMP cíclico. Existen alteraciones bioquímicas del sistema dopaminérgico características en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes y también de los portadores: disminución de los niveles de ácido homovalínico, de bipterina y también del cofactor tetrahidro-biopterina. Los estudios de tomografía de emisión de positrones con fluoro dopa, al contrario que en los pacientes con parkinson juvenil, son normales, lo que resulta de utilidad para el diagnóstico diferencial de estas dos enfermedades.

Varios tratamientos con anticolinérgicos, carbamazepina y bromocriptina han demostrado su eficacia para esta enfermedad. Sin embargo, el tratamiento de elección para esta forma de distonía es la levodopa a dosis bajas.

La distonía que responde a la levodopa, debe sospecharse en aquellos niños que presentan retraso motor o cuadros clínicos sugestivos de parálisis cerebral, pero que no presentan factores de riesgo de ésta parálisis y en las distonías infantiles progresivas, ya que responden bien al tratamiento de prueba con levodopa.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, con baja penetrancia y con una mayor expresión en la mujer que en el hombre, habiéndose identificado el gen asociado a la enfermedad, que se localiza en el brazo largo del cromosoma 14.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://svneurologia.org/congreso/epidemiol-6-2.html>

Página de afectados (idioma español):

<http://www.arrakis.es/~amolina/rev0497.htm>



**Asociaciones:**

- Asociación de Lucha contra la Distonía en España. (ALDE)
- Asociación de Lucha contra la Distonía en Aragón. (ALDA)
- Associació de Lluita contra la Distonía a Catalunya. (ALDEC)
- Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Distonías Ocupacionales**

Código CIE-9-MC: 333.84

**Sinónimos:**

- Espasmo del Escribiente
- Grafospasmo
- Calambre del Escribano
- Calambre del Músico
- Calambre del Tenista
- Calambre del Golfista
- Calambre del Flautista
- Calambre del Escribiente
- Espasmos Profesionales
- Distonía del Tenista
- Distonía del Golfista
- Distonía del Flautista
- Distonía del Escribiente

**Descripción en lenguaje coloquial:**

Las distonías ocupacionales son enfermedades neurológicas, raras, que se incluyen dentro del grupo de las distonías.

La "distonía" es un síndrome clínico caracterizado por la existencia de contracciones musculares involuntarias, prolongadas y en algunos casos dolorosas, que provocan movimientos espasmódicos repetitivos de torsión o posturas anormales.

Los movimientos distónicos pueden presentarse en cualquier músculo estriado del organismo y pueden ser rápidos o lentos, pero siempre son repetitivos y torsionantes.

En la actualidad aún se desconoce la causa exacta de la distonía, aunque existen evidencias que sugieren que el mecanismo de producción radica en un trastorno funcional de los ganglios basales del cerebro. Los ganglios basales son núcleos o acúmulos de cuerpos neuronales situados en la profundidad de los hemisferios cerebrales, estructuras anatómicas que están íntimamente relacionadas con los mecanismos que el sistema nervioso utiliza para el control del movimiento. La anomalía funcional, condicionada genéticamente sea o no identificable, podría tener una expresión fenotípica (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) muy variable, lo cual explicaría la complejidad de la clasificación de las distonías.

La distonía puede ser: focal, esto quiere decir que existe lesión en un área muy restringida del cerebro y afecta a una región localizada del cuerpo, como los músculos periorbitales en el blefarospasmo (espasmo que afecta a los párpados) y los del cuello en la tortícolis espasmódica, o por el contrario generalizada: afectando una región más amplia del cerebro, lo que se manifiesta en la afectación conjunta de músculos de las extremidades y del tronco.

La mayoría de los síndromes distónicos, el 80%, corresponden a distonías de causa desconocida o idiopáticas y de estas el 25% son formas generalizadas. Aunque en una cuarta parte de los enfermos con distonía, ésta es secundaria a otras enfermedades del sistema nervioso, tales como: traumatismos craneales, encefalopatía anóxica perinatal, fármacos, enfermedades metabólicas, etc.)

Tradicionalmente se ha considerado a la distonía como una enfermedad rara, sin embargo, los

hallazgos de estudios epidemiológicos recientes están modificando este concepto. Se calcula que la enfermedad afecta a 3-4 personas por cada 10.000 habitantes; en algunos grupos étnicos, como los judíos ashkenazis, la prevalencia es incluso cinco veces mayor. En nuestro país se estima que puedan existir entre 15.000 y 20.000 pacientes con distonía.

La distonía fue descrita por primera vez como enfermedad orgánica, en 1911 por Oppenheim, es un grupo de enfermedades de diagnóstico muy difícil, en las que con frecuencia se cometen errores diagnósticos, ya que no se dispone de "test" o "pruebas diagnósticas" que confirmen la presencia de distonía: no se asocian a anomalías anatomopatológicas identificables, ni siempre son obvios y claros los trastornos genéticos subyacentes.

Suelen pasar entre 5 y 8 años desde el momento en el que el paciente nota los primeros síntomas de su enfermedad, hasta que se llega al diagnóstico correcto. Una vez realizado el diagnóstico, resulta difícil establecer un pronóstico; se trata de enfermedades que pueden llegar a ser muy incapacitantes y que no tienen cura.

Clínicamente pueden presentarse de diferentes formas, como atetosis (trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades), temblor, tics o sacudidas mioclónicas (espasmo muscular rítmico e involuntario) entre otras, lo que puede llevar a pensar que se trata de enfermedades diferentes.

La distonía puede entenderse de diferentes formas: como signos o síntomas que aparecen asociados a una determinada enfermedad, o como un síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de la enfermedad) en el que el fenómeno distónico se produce por distintas situaciones que afectan al sistema nervioso, y, por último, como enfermedad autónoma o entidad nosológica propia, como la distonía de torsión o muscular deformante o la distonía sensible a la L-Dopa entre otras.

Las distonías se clasifican atendiendo a diversos criterios:

a.- Por la localización corporal o áreas afectadas.: clasificación propuesta por el Comité de la Fundación para la Investigación Médica de la Distonía en 1984

1.- Focal: cuando sólo está afectado un grupo muscular como sucede en blefaroespasmos, tortícolis espasmódico, distonía oromandibular, distonía laríngea distonías ocupacionales: calambre del escribano, del golfista, del pianista, etc.

2.- Segmentaria: cuando afecta a dos estructuras focales vecinas, como en el Síndrome de Meige o de Brueghel con afectación respectivamente de las musculaturas periorbitarias y oromandibular, la distonía braquiocervical, la distonía axial que afecta a la musculatura del cuello y tronco y la distonía crural axial que afecta a la musculatura de ambas piernas o de una pierna y tronco.

3.- Multifocal: cuando afecta a dos o más partes del cuerpo no inmediatamente localizadas, como los ojos y los miembros superiores o la laringe y los miembros inferiores.

4.- Hemidistonía o Hemigeneralizada: cuando afecta la mitad del cuerpo, como el brazo y la pierna del mismo lado.

5.- Generalizada: cuando afecta a uno o ambos miembros inferiores y el tronco más otro segmento corporal.

b.- Por su curso clínico: la distonía puede ocurrir, inicialmente, como una distonía de acción (distonía que se produce de forma intermitente con ocasión de algún movimiento) para después de algún tiempo pasar a movimientos distónicos hasta llegar a adoptar posturas fijas. Se agrava en situaciones de nerviosismo, ansiedad y estrés. Mejora con trucos sensitivos, como tocarse la barbilla, etc. Desaparece en el sueño profundo. Puede remitir o desaparecer espontáneamente en algunos pacientes. Se distinguen 4 tipos:

1.- Estática: que tras la aparición en un área corporal no se propaga a otras localizaciones. Habitualmente son formas focales de comienzo en edad adulta.

2.- Progresiva: que tras su aparición focal va afectando a otras áreas hasta poder llegar a generalizarse. Como en la distonía idiopática de comienzo infantil.

3.- Fluctuante: en el que existen marcadas variaciones diurnas con agravación con el transcur-

so de las horas, como en la distonía sensible a la L-Dopa o enfermedad de Segawa.

4.- Paroxística: con aparición brusca de la distonía o movimientos distónicos de una duración variable de minutos a horas.

c.- Por su etiología: un correcto y amplio interrogatorio sobre historia familiar, embarazo, parto y desarrollo psicomotor (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), así como antecedentes de ingesta de fármacos, exposición a tóxicos, traumatismos y otros acontecimientos que junto a una exploración para detectar otros signos no distónicos y la realización de pruebas analíticas y de neuroimagen, nos permitirán su clasificación en dos grandes grupos:

1.-Distonías sintomáticas o secundarias, son aquellas en las que el fenómeno distónico puede asociarse a otras series de síntomas clínicos que tienen mayor o menor importancia y que se subdividen en

- Asociadas a enfermedades del sistema nervioso por causas exógenas o ambientales; en este grupo se incluyen las distonías por parálisis cerebral infantil, por ingesta de fármacos, como neurolépticos (distonías tardías), por lesiones de los ganglios basales por trastornos vasculares, por traumatismos, tumores o intoxicaciones a monóxido de carbono, por encefalitis, cuadros post-infecciosos y SIDA.

- Asociadas a enfermedades degenerativas, entre las que podemos distinguir aquellas en las que se conoce el defecto bioquímico subyacente, como la enfermedad de Wilson, aquellas en las que se dispone de un marcador, como en la enfermedad de Leigh o de Fahr y por último las enfermedades en las que no se conoce el defecto bioquímico, ni se dispone de marcador, tal es el caso de la enfermedad de la enfermedad de Parkinson, la distonía Parkinsonismo ligada al cromosoma X o enfermedad de Lubag y la parálisis supranuclear progresiva.

- Distonías psicógenas, que suponen hasta un 5% de las distonías.

Entre las distonías secundarias con base hereditaria conviene citar las que ocurren en enfermedades mitocondriales, enfermedades éstas de herencia materna, caracterizadas clínicamente por un trastorno de producción de energía en el cerebro y otros órganos.

2- Las distonías primarias o idiopáticas, son aquellas en las que el fenómeno distónico es el aspecto clínico más importante que aparece en la enfermedad aún cuando pueden presentarse otros, generalmente con menor relevancia, por ejemplo el temblor; se clasifican en:

- Hereditarias: en las cuales se identifican varios casos en una misma familia. Como ejemplo citaremos la distonía de torsión clásica, de herencia autosómica dominante, cuyo trastorno genético se ha localizado en el cromosoma 9 y la distonía sensible a la L-Dopa, cuyo trastorno genético se encuentra en el cromosoma 14, la distonía asociada a parkinsonismo de las Islas Filipinas ligada al cromosoma X, o enfermedad de Labar, las distonías paroxísticas y las distonías mioclónicas.

- Esporádicas: en las que no se encuentra otro familiar afecto, aunque son aparentemente más frecuentes quizás debido a la ausencia de identificación de formas frustradas entre sus familiares.

d.- Por su edad de comienzo: la edad de comienzo nos permite clasificarlas en:

1.- Infantil, de inicio hasta los 12 años de edad.

2.- Juvenil, entre los 13 y los 20 años. A este grupo pertenecen mayoritariamente las distonías secundarias en especial, la parálisis cerebral infantil y enfermedades degenerativas metabólicas. La distonía de torsión clásica de comienzo infantil es de carácter progresivo y se termina generalizando en un porcentaje elevado de casos.

3.- De inicio en adultos, a partir de los 20 años de edad. Estas distonías suelen ser de localización focal y de curso clínico estático, esto es que no tienen tendencia a propagarse.

Las distonías ocupacionales son distonías focales en las cuales la incapacidad funcional está relacionada con la localización de los espasmos musculares distónicos, pudiendo interferir en la actividad

laboral de los enfermos, como en el caso del calambre del escribiente, del músico, etc.

Son realmente frecuentes en algunos grupos profesionales. Algunos estudios indican que la distonía ocupacional de los músicos afecta al menos a un 10% de esta población y la de los jugadores de golf a un 35% de los mismos.

Si bien el llamado calambre del escribiente o grafoespasmo es la más conocida y la primera de estas distonías descrita, las primeras referencias en la literatura son del siglo XVIII, existen otras muchas distonías focales, que se conocen como "espasmos profesionales" (incluyendo el calambre de los pianistas, los flautistas, los herreros, los ordeñadores, las costureras, los aserradores, los barberos, etc.).

Su causa sigue siendo desconocida, pero se sabe que pueden desarrollarse después de un traumatismo o en asociación con enfermedades de los nervios periféricos y ocasionalmente con lesiones del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). El calambre del escribiente, junto con otras distonías, puede ser una forma frustrada de una distonía generalizada.

Aparece entre los 20 y 50 años de edad. Clínicamente, la primera manifestación es una sensación de torpeza, durante la escritura, con disminución de la velocidad y de la fluidez del movimiento, junto con una tendencia a asir el lápiz de forma muy apretada, lo que hace que rápidamente se añada fatiga en la mano. La inusual contractura muscular se extiende con dolor al antebrazo e incluso hasta el hombro. La contractura muscular anormal provoca la distorsión de la postura y la muñeca queda en flexión o extensión y, los dedos retorcidos de tal forma que es imposible seguir sujetando el lápiz.

Este proceso es doloroso, se alivia cuando se deja de escribir, pero reaparece nada más se vuelve a intentar y empeora con el esfuerzo continuado.

Puede existir además del dolor, temblor en el 20-48% de los casos; sacudidas mioclónicas (espasmo muscular rítmico e involuntario), con disminución del vaivén del brazo o un leve aumento del tono muscular en el antebrazo afectado.

Existen varias formas clínicas:

- 1.- El calambre del escribiente simple: la distonía parece limitada a la escritura.
- 2.- El calambre del escribiente distónico: la distonía aparece en la escritura y otras tareas adicionales.
- 3.- El calambre del escribiente progresivo: cuando el calambre simple evoluciona hacia calambre distónico.

El calambre se dice que es "localizado", si afecta a tres o menos dedos de una mano y "no localizado", si afecta más de tres dedos de una o de las dos manos.

Su evolución es variable, pero por lo general progresa durante los 6-12 primeros meses y después tiende a estabilizarse, aunque se han descrito casos estables, que empeoran muchos años después.

La electromiografía identifica los músculos activados de forma anómala, apareciendo un patrón característico.

El tratamiento es sintomático, pero debe ser seleccionado de forma específica. Como en las restantes distonías focales los medicamentos, clonazepam y diazepam, sólo son de utilidad en el 15-20% de los casos; pero a costa de producir ciertos efectos secundarios como sedación y ataxia, por lo que las posibilidades terapéuticas de elección son la infiltración con toxina botulínica de los músculos distónicos, practicada por primera vez por el Dr. Scott en 1985. Es conveniente dejar pasar unos 3 meses entre inyección e inyección para evitar que el medicamento pierda eficacia por la aparición de auto anticuerpos. En los casos en que no es eficaz la toxina botulínica está indicada la cirugía.

Sólo un 20% de las personas afectadas tienen que dejar totalmente de escribir.

Se suele heredar como un rasgo genético autosómico dominante de penetrancia incompleta.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.terra.es/personal2/modcasan/med22.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.red-farmamedica.com/spo/distoniasagudas.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Lucha contra la Distonía en España. (ALDE)

Asociación de Lucha contra la Distonía en Aragón. (ALDA)

Associació de Lluita contra la Distonía a Catalunya. (ALDEC)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Distrofia Corneal Endotelial Polimorfa Posterior**

---

Código CIE-9-MC: 371.57

Vínculos a catálogo McKusick: 136800

### **Sinónimos:**

Distrofia Endotelial de Fuchs

Fuchs, Enfermedad de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

Las distrofias (alteración del volumen y peso de un órgano) corneales son enfermedades que afectan la capa clara externa del globo ocular conocida como la córnea.

Se deben al metabolismo defectuoso en los tejidos del ojo y de su periferia. Son más frecuentes en los varones y alrededor de la pubertad. Son afecciones bilaterales que originalmente afectan a la zona central y raramente a la zona marginal.

Por lo general se afecta la agudeza visual secundariamente a la producción de opacidad corneal; las lesiones son áreas discretas de opacidades superficiales en la zona del estroma, debidas a la aparición de fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) entre las capas de la córnea. Las opacidades van aumentando en número y densidad hasta alcanzar la membrana de Bowman, produciéndose erosión y descamación del epitelio corneal.

Son prácticamente asintomáticas y no asocian queratitis (enfermedad con aumento del desarrollo y engrosamiento del epitelio de la capa córnea de la piel).

Progresan lentamente, pero alrededor de los 40 años, la visión está seriamente comprometida. Cuando se llega a este estadio está recomendada la queratoplastia (operación que consiste en reemplazar un fragmento de cornea por otro sano y transparente).

La distrofia corneal endotelial polimorfa posterior o enfermedad de Fuchs es la más frecuente de las distrofias corneales endoteliales o superficiales. Ocurre con más frecuencia en mujeres mayores. La lesión corneal progresa desde un fino granulado hialino visible en la exploración con lámpara de hendidura, hasta la formación de nódulos en la membrana de Descemet, dando el llamado aspecto de "córnea guttata". Esta degeneración profunda origina una atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) con edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) y formación de vesículas y opacidades puntiformes en el estroma corneal. Los enfermos ven halos corneales matinales que desaparecen a lo largo del día o tras un parpadeo frecuente y se deben al edema corneal. En las últimas etapas la córnea se vuelve totalmente opaca e insensible.

Afortunadamente el curso irreversible hacia la ceguera de este proceso es muy lento y los pacientes fallecen antes de que se produzca ésta. En ocasiones el trasplante corneal puede ser eficaz.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.oftalmored.com/bmcu/cap4.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.oftalmo.com/sco/revista-09/sco15.htm>

**Asociaciones:**

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona  
Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid  
Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid  
Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Distrofia Miotónica**

Código CIE-9-MC: 359.2

Vínculos a catálogo McKusick: 160900 602668

**Sinónimos:**

Curschmann Batten Steinert, Síndrome de Steinert, Enfermedad de Miotonía Atrófica

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La distrofia miotónica es una enfermedad multisistémica muy rara, en la que predomina la afectación neurológica y cuyas manifestaciones neuromusculares fundamentales son debilidad progresiva, atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) y miotonía (exageración del tono muscular).

Las distrofias musculares son enfermedades hereditarias, de comienzo en su mayoría en la edad infantil, que se caracterizan por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) muscular progresiva de comienzo proximal (más cerca de un centro tronco o línea media), pérdida de reflejos, aspecto hipertrófico (hipertrofia es el desarrollo exagerado de un órgano) de la musculatura, en general no se limitan a los músculos; son enfermedades progresivas que terminan con la muerte o con graves limitaciones. Por el tipo de herencia y las manifestaciones clínicas, pueden delimitarse varios tipos.

Una distrofia muscular se distingue de todas las demás enfermedades neuromusculares por cuatro criterios obligatorios:

- 1.- es una miopatía (degeneración de los músculos) primaria;
- 2.- tiene una base genética;
- 3.- el curso es progresivo y;
- 4.- en algún momento de la enfermedad las fibras musculares degeneran y mueren.

La distrofia miotónica tiene un prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) estimada en Europa de 1/20.000 recién nacidos, estando afectada la madre en el 90% de los casos.

En la actualidad se distinguen varias formas clínicas de distrofia miotónica, en función de su edad de comienzo, si bien los genetistas establecen otro tipo de clasificación, de escasa utilidad en la práctica clínica:

1.- *Forma clásica*: en la que las manifestaciones aparecen en la vida adulta y menos frecuentemente en la juventud se considera la miopatía de aparición más frecuente en los adultos.

Aparecen los síntomas que reflejan la distrofia muscular: debilidad por hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) de la musculatura facial y cervical pudiéndose también afectar alguna extremidad y progresivamente la miotonía. En los adultos y en menor proporción en los adolescentes son frecuentes las afecciones extramusculares del tipo de cataratas (opacidad del cristalino), hipogonadismo (órganos sexuales pequeños), alteraciones esqueléticas, hipersomnias diurnas con y sin síndrome de apnea (ausencia o suspensión temporal de la respiración) del sueño, trastornos del ritmo cardíaco y en menos ocasiones desarrollo de calvicie prematura.

2.- *Forma Congénita*: es una forma especialmente grave, con una transmisión casi exclusiva por la

línea materna. Existe polihidramnios y disminución de los movimientos fetales durante el embarazo.

En los recién nacidos, aparecen facies pseudoparapléjica (paraplejía es la parálisis más o menos completa de regiones del cuerpo más o menos extensas), con labio superior en forma de acento circumflejo, hipotrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de los músculos temporales y esternocleidomastoideos, debilidad respiratoria, ptosis palpebral (párpados caídos), hipotonía grave y generalizada, llanto débil, dificultad para la deglución y la succión, hiporreactividad generalizada y deformidades articulares, aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales y hematomas cutáneos. Los niños que sobreviven presentan retraso psicomotor evidente, aunque de severidad variable.

3.- *Forma Parcial o Tardía*: forma benigna, que se presenta en la edad adulta más avanzada, en la que las manifestaciones neuromusculares suelen ser muy escasas o incluso inexistentes y suele asociar cataratas.

El diagnóstico de sospecha de la distrofia miotónica es fundamentalmente clínico y suele ser difícil ya que los motivos de consulta pueden ser muy diversos y en estadíos iniciales suelen ser infravalorados, el diagnóstico de confirmación es la identificación del gen alterado, se debe confirmar la afectación de la madre, que suele tener una forma clínica menor o subclínica.

El diagnóstico diferencial debe hacerse siempre con la miopatía miotónica proximal, o síndrome de Ricker, ya que pese a las similitudes clínicas, la afectación aparece sólo en la edad adulta y respeta la musculatura facial. Es de herencia igualmente autosómica dominante pero no existe el fenómeno de anticipación.

La evolución de la distrofia miotónica es muy lenta y produce incapacidad motora grave en alrededor del 10% de los casos, que suelen corresponderse con las formas de inicio más tempranas, que afectan más a las mujeres.

No existe ningún tratamiento específico de la enfermedad. El objetivo del tratamiento es tratar de ralentizar el progreso de la enfermedad. Es muy importante para estos pacientes evitar la vida sedentaria que favorece la atrofia muscular. Así como corregir las complicaciones que se presentan, como las cataratas mediante cirugía o las arritmias cardíacas con la implantación de un marcapasos. Control metabólico de la diabetes y las dislipemias y ventiloterapia nocturna domiciliaria que pueden beneficiar algunos trastornos del sueño.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, habiéndose localizado el defecto genético en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.2). En las familias con distrofia miotónica se da el fenómeno de anticipación, definido como el inicio progresivamente más precoz de los síntomas en las generaciones siguientes, de tal manera que la distrofia miotónica es cada vez de aparición más precoz y más grave, entre los miembros de una misma familia.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.buenasalud.com/lib/ShowDoc.cfm?LibDocID=2596&ReturnCatID=1894>

Información médica (idioma español):

<http://salud.discapnet.es/enfermedades+discapacitantes/distrofia+muscular+miotonica+9/cover+distrofia.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Alicante

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Andalucía

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Barcelona

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cantabria

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cataluña

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Madrid

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Valencia-Castellón

Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndrome de la Infancia y Adolescencia (AHEDYSIA)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Distrofia Muscular Congénita Tipo Fukuyama**

Código CIE-9-MC: 359.0

Vínculos a catálogo McKusick: 253800

### **Sinónimos:**

Distrofia Cerebro Muscular, Tipo Fukuyama  
 Distrofia Muscular con Micropoligiria  
 Fukuyama, Enfermedad de  
 Distrofia Muscular Congénita Progresiva con Retraso Mental  
 Distrofia Muscular Congénita con Afectación del sistema nervioso central

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La distrofia muscular congénita tipo Fukuyama es una enfermedad muy rara que se incluye dentro de las distrofias musculares congénitas.

Estas son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias; representan la causa más frecuente de hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) neonatal grave de origen muscular y se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo. Se deben a una alteración funcional o estructural del sarcolema (membrana que recubre las fibras musculares), que aparece como consecuencia de un déficit parcial o total de las diversas proteínas que lo componen y mantienen su integridad.

Generalmente se manifiestan desde el nacimiento o en los primeros meses de vida y se caracterizan por la aparición progresiva de hipotonía severa, escasa movilidad espontánea, múltiples contracturas articulares y retraso del desarrollo motor severo. Con frecuencia se detecta secundariamente aumento marcado de la enzima CPK.

Son enfermedades muy raras, cuya prevalencia global se ha estimado en unos 7 casos por millón.

Como toda distrofia (alteración del volumen y peso de un órgano) muscular se distingue de las demás enfermedades neuromusculares por cuatro criterios obligatorios: se trata de una miopatía (degeneración de los músculos) primaria; la afectación tiene una base genética; el curso es progresivo; en algún momento de la enfermedad las fibras musculares degeneran y se necrosan (necrosis es la muerte de un tejido) y posteriormente se regeneran.

Se trata de enfermedades progresivas de mal pronóstico ya que pueden terminar con la muerte o con graves limitaciones, existen diferentes tipos de distrofia muscular congénita que se clasifican en función del patrón de herencia, curso y manifestaciones clínicas, las formas de localización y la proteína deficitaria. Se han definido varios grupos aunque con cierto grado de solapamiento.

El Consorcio Internacional sobre la distrofia muscular congénita reconoce los siguientes tipos:

1.- Distrofia muscular congénita clásica o forma occidental o forma pura: de la que se distinguen a su vez dos subtipos: merosino negativa, con déficit de merosina o merosino positiva, sin déficit de merosina. La distrofia muscular congénita por déficit de merosina, actualmente denominada cadena "de la laminina" es el modelo de distrofia muscular producida por alteraciones en la matriz extracelular de la fibra muscular.

2.- Distrofia muscular congénita tipo Fukuyama.

3.- Síndrome de Santavuori o Enfermedad Músculo Ojo Cerebro.

4.- Síndrome de Walker Warburg.

Estas tres últimas son entidades similares desde el punto de vista clínico, todavía persiste la discusión sobre si se deben a la alteración de un mismo gen o de genes diferentes.

Para confirmar el diagnóstico de sospecha clínico, se precisa el examen microscópico y la identificación de la proteína deficitaria mediante técnicas inmunohistoquímicas. El examen microscópico



revela en todas ellas gran variabilidad en el tamaño de las fibras musculares, focos de fibras necróticas y de fibras en regeneración y, especialmente, aumento del tejido colágeno de la fibra muscular.

La distrofia muscular congénita tipo Fukuyama, fue de las primeras en identificarse, en 1960 en Japón, donde esta variedad es la segunda distrofia muscular infantil con una incidencia de 7-12 casos por 100.000 niños, sin predilección por ningún sexo.

Se desconocen tanto la causa como el mecanismo íntimo de producción de esta enfermedad; algunos autores la atribuyen a un déficit primario de merosina y otros a una alteración primaria de la lámina basal.

Clínicamente se caracteriza por la severidad de la distrofia muscular, hasta el punto que los niños no llegan a poder caminar y su grado de desarrollo motor, salvo raras excepciones, solo les permite la reptación. Asocia retraso mental profundo, malformaciones en el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) y crisis epilépticas hasta en el 50% de los casos que complican todavía más la evolución.

Entre las posibles malformaciones del sistema nervioso central la más típica es la polimicrogiria (desarrollo escaso de las circunvoluciones cerebrales), por defecto de la migración neuronal, en la corteza cerebral y cerebelosa, también se han descrito casos con hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), heterotopía neuroglial leptomenígea, fusión interhemisférica focal, hipoplasia de tractos corticospinales y notable reducción de neuronas catecolaminérgicas a nivel de la formación reticular en el tronco cerebral. En ocasiones pueden coexistir alteraciones oculares congénitas como desprendimiento de retina, tal como sucede en el Síndrome de Walker Warburg y el Síndrome de Santavuori o Enfermedad Músculo Ojo Cerebro.

Ante un diagnóstico clínico de sospecha se deben realizar estudios de resonancia magnética nuclear que confirmen el diagnóstico, al observarse patrones que se corresponden con las displasias corticales descritas. A nivel del cerebro aparecen lesiones de polimicrogiria frontales y menos frecuentemente parieto temporales y de lisencefalia (carencia de circunvoluciones normales del cerebro) tipo II (superficie lisa, grosera y nodular) ténporo occipital. Se visualizan áreas de alteración de la señal en la sustancia blanca y a nivel de cerebello áreas de polimicrogiria y grupos de quistes intraparenquimatosos, debidos a dilatación de espacios subaracnoideos (aracnoides son las membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro) por debajo de la corteza malformada.

El pronóstico es muy sombrío ya que la mayoría de los pacientes fallecen antes de los 20 años.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose localizado, en 1993, el gen responsable de la distrofia muscular congénita familiar en el brazo largo del cromosoma 9 (9q31-33).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.distrofia-mexico.org/tipocongenita.htm>

Página de afectados (idioma español):

[http://www.mdaenespanol.org/noticias/index\\_01.cfm](http://www.mdaenespanol.org/noticias/index_01.cfm)

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Alicante  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Andalucía  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Barcelona  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cantabria  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cataluña  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Madrid  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Valencia-Castellón  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Distrofia Muscular de Duchenne y de Becker**

Código CIE-9-MC: 359.1

Vínculos a catálogo McKusick: 310200

### **Sinónimos:**

Distrofia Muscular Infantil  
 Distrofia Muscular Pseudohipertrófica  
 Distrofia Muscular Recesiva, Clásicamente ligada al Cromosoma X  
 Distrofia Muscular de Becker  
 Distrofia Muscular Juvenil Benigna

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La distrofia muscular de Duchenne es una neuromiopatía (degeneración de los músculos) hereditaria rara, que afecta a todas las etnias. Siendo uno de los tipos más frecuentes de distrofia muscular.

Las distrofias (alteración del volumen y peso de un órgano) musculares son enfermedades hereditarias, de comienzo en su mayoría en la edad infantil, que se caracterizan por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) muscular progresiva de comienzo proximal (más cerca de un centro tronco o línea media), pérdida de reflejos, aspecto hipertrófico (hipertrofia es el desarrollo exagerado de un órgano) de la musculatura. En general no se limitan a los músculos, son enfermedades progresivas que terminan con la muerte o con graves limitaciones. Por el tipo de herencia y las manifestaciones clínicas, pueden delimitarse varios tipos.

Una distrofia muscular se distingue de todas las demás enfermedades neuromusculares por cuatro criterios obligatorios:

- 1.- es una miopatía (degeneración de los músculos) primaria;
- 2.- tiene un base genética;
- 3.- el curso es progresivo y;
- 4.- en algún momento de la enfermedad las fibras musculares degeneran y mueren.

Fue descrita por primera vez por Duchenne en 1861, se caracteriza por la progresión rápida de la degeneración del músculo que ocurre en etapas tempranas de la vida. Casi todos los lactantes afectados son varones.

Es raro que tengan síntomas al nacer o en los primeros meses, aunque algunos ya muestran hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) progresiva que es el signo clínico más característico y que condiciona el desarrollo psicomotor del lactante y del niño lo que se pone de manifiesto en dificultad para controlar la cabeza, rodar sobre sí mismo, sentarse y ponerse de pie; suelen comenzar a andar a la edad normal (12 meses).

Hacia el tercer año, suelen detectarse signos de alteraciones al inclinarse y caminar, estas alcanzan su máxima expresión alrededor de los 5 años y la marcha se hace claramente patológica con balanceo de caderas, lo que se conoce como marcha de Trendelenburg, presentan hipertrofia de los músculos de las pantorrillas, debilidad progresiva hasta el punto de precisar silla de ruedas, (entre los 7 y 12 años de edad), deterioro mental y fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) muscular.

La enfermedad progresa imparablemente en el segundo decenio de la vida, la afectación de la musculatura respiratoria comienza a manifestarse con tos débil e ineficaz, infecciones pulmonares frecuentes y disminución de la reserva respiratoria. Las contracturas y la escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) frecuente comprometen aún más la capacidad pulmonar e incluso comprimen el corazón. La hipertrofia de pantorrillas, signo típico de la enfermedad se debe a la hipertrofia de algunas fibras musculares, infiltración grasa de otras y fibrosis de las restantes.

Menos frecuentemente se pueden hipertrofiar la lengua y los antebrazos. La miocardiopatía (término general de la enfermedad del corazón), hallazgo constante en esta enfermedad, puede ser de

severidad variable, pero no guarda relación con el grado de debilidad de los músculos esqueléticos. Todos los pacientes presentan afectación intelectual entre leve y moderada y pueden presentar crisis epilépticas.

La muerte sobreviene alrededor de los 18 años de edad por insuficiencia respiratoria durante el sueño, insuficiencia cardíaca congestiva intratable, neumonía, aspiración (paso del contenido gástrico al árbol bronquial) y obstrucción de la vía respiratoria.

El diagnóstico que se sospecha por los datos clínicos y la elevación de enzimas musculares, sólo se confirma mediante la biopsia muscular, en la cual se detectan las alteraciones musculares ya comentadas, o demostrando por técnicas de laboratorio la presencia de distrofina, la molécula anómala responsable de este tipo de enfermedades, defectuosa o deficitaria. El tratamiento, en la actualidad, sólo consiste en medidas de apoyo: fisioterapia y control de las complicaciones.

La distrofia muscular de Becker es la misma enfermedad, pero clínicamente sigue un curso más leve y prolongado llegando los pacientes por lo general a vivir unos treinta y cinco años, los pocos casos que sobreviven hasta los cuarenta años, lo hacen con grandes invalideces.

Se hereda como un rasgo genético recesivo, ligado al cromosoma X, aunque el 30% de los pacientes son mutaciones de novo y la madre no es portadora (que llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad). El gen anormal, que codifica la distrofina, se encuentra en el locus Xp21.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Oxandrolona (Oxandrin)

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.mdausa.org/espanol/esp-fa-dmdbmd.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000706.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Alicante

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Andalucía

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Barcelona

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cantabria

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cataluña

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Madrid

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Valencia-Castellón

Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndrome de la Infancia y Adolescencia (AHEDYSIA)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Distrofia Muscular de Emery Dreifuss**

Código CIE-9-MC: 359.1

Vínculos a catálogo McKusick: 310300

### **Sinónimos:**

Distrofia Muscular con Contracturas, Tipo Dreifuss Emery

Distrofia Muscular Tardía

Columna Rígida, Síndrome de la

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La distrofia muscular de Emery Dreifuss es una neuromiopatía hereditaria rara poco frecuente.

Las distrofias (alteración del volumen y peso de un órgano) musculares son enfermedades hereditarias, de comienzo en su mayoría en la edad infantil, que se caracterizan por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) muscular progresiva de comienzo proximal (más cerca de un centro tronco o línea media), pérdida de reflejos, aspecto hipertrófico (hipertrofia es el desarrollo exagerado de un órgano) de la musculatura, en general no se limitan a los músculos, son enfermedades progresivas que terminan con la muerte o con graves limitaciones. Por el tipo de herencia y las manifestaciones clínicas, pueden delimitarse varios tipos.

Una distrofia muscular se distingue de todas las demás enfermedades neuromusculares por cuatro criterios obligatorios:

- 1.- es una miopatía (degeneración de los músculos) primaria;
- 2.- tiene un base genética;
- 3.- el curso es progresivo y;
- 4.- en algún momento de la enfermedad las fibras musculares degeneran y mueren.

Las manifestaciones clínicas de la distrofia muscular de Emery Dreifuss comienzan hacia la mitad de la infancia, pero muchos pacientes sobreviven, debido a su lenta evolución hasta el final de la vida adulta. No se observa hipertrofia muscular. Precocemente aparecen contracturas en codos y tobillos y atrofia muscular de distribución que afecta los músculos de los brazos, piernas, cara, cuello, espina dorsal y corazón. La función intelectual es normal. La miocardiopatía (término general de la enfermedad del corazón) es grave y suele ser la responsable de la muerte.

El diagnóstico se efectúa mediante biopsia muscular. Las enzimas musculares en este tipo de distrofia y a diferencia del resto, sólo están ligeramente elevadas o incluso pueden ser normales.

Se hereda como un rasgo genético recesivo, ligado al cromosoma X. El locus se encuentra en el brazo largo del cromosoma, dentro del gen Xq28, pero la mutación aún no ha sido hallada. Este gen comprende las mutaciones de la distrofia muscular de Duchenne, la miopatía miotubular, la adrenoleucodistrofia neonatal y una forma clínica de Incontinencia Pigmenti.

#### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.mdausa.org/espanol/esp-fa-md-9.html>

Página de afectados (idioma español):

<http://www.distrofia-mexico.org/tipoemeryx.htm>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Alicante  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Andalucía  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Barcelona  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cantabria  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cataluña  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Madrid  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Valencia-Castellón  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Distrofia Muscular de Landouzy Dejerine**

Código CIE-9-MC: 359.1

Vínculos a catálogo McKusick: 158900

#### **Sinónimos:**

Distrofia Facio Escápulo Humeral  
Distrofia Muscular Facio Escápulo Humeral Infantil

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La distrofia muscular de Landouzy Dejerine o distrofia muscular facio escápulo humeral no es una única entidad, sino un grupo de enfermedades, con manifestaciones clínicas similares neuromusculares heredadas.

Las distrofias (alteración del volumen y peso de un órgano) musculares son enfermedades hereditarias, de comienzo en su mayoría en la edad infantil, que se caracterizan por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) muscular progresiva de comienzo proximal (más cerca de un centro tronco o línea media), pérdida de reflejos, aspecto hipertrófico (hipertrofia es el desarrollo exagerado de un órgano) de la musculatura, en general no se limitan a los músculos, son enfermedades progresivas que terminan con la muerte o con graves limitaciones. Por el tipo de herencia y las manifestaciones clínicas, pueden delimitarse varios tipos.

Una distrofia muscular se distingue de todas las demás enfermedades neuromusculares por cuatro criterios obligatorios:

- 1.- es una miopatía (degeneración de los músculos) primaria;
- 2.- tiene un base genética;
- 3.- el curso es progresivo y;
- 4.- en algún momento de la enfermedad las fibras musculares degeneran y mueren.

La distrofia muscular de Landouzy Dejerine suele aparecer en la infancia, pero algunas formas de expresión clínica más benigna pueden aparecer en edades más tardías.

Clínicamente se caracteriza por debilidad más intensa y precoz en los músculos de la cara y de la cintura escápulo humeral.

La debilidad de los músculos faciales le da a la cara un aspecto de máscara, con los labios fruncidos, imposibilidad de cerrar los ojos durante el sueño. Aparecen los signos típicos de otras distrofias musculares: debilidad al inclinarse y marcha inestable por balanceo de caderas, lo que se conoce como marcha en Trendelenburg y cifoescoliosis (combinación de cifosis, curvatura anormal en sentido antero posterior de la columna vertebral y escoliosis, curvatura anormal en sentido lateral) compensadora, sin embargo no aparece la hipertrofia de pantorrillas ni las contracturas, presentan también sordera y afectación vascular renal. Existe una forma clínica más severa de comienzo precoz y que tiene una progresión rápida.

El diagnóstico se efectúa mediante biopsia muscular y las enzimas musculares presentan un amplio espectro, ya que pueden ser normales o estar muy elevadas.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante localizado en el locus 4p35 y es frecuente observar el fenómeno de anticipación a lo largo de varias generaciones, que consiste en que las líneas generacionales sucesivas, están progresivamente más enfermas.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000707.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Alicante  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Andalucía  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Barcelona  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cantabria  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cataluña  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Madrid  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Valencia-Castellón  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Distrofia Muscular Oculo Gastrointestinal**

Código CIE-9-MC: 359.1

Vínculos a catálogo McKusick: 277320

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

Las distrofias (alteración del volumen y peso de un órgano) musculares son enfermedades hereditarias, de comienzo en su mayoría en la edad infantil, que se caracterizan por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) muscular progresiva de comienzo proximal (más cerca de un centro tronco o línea media), pérdida de reflejos, aspecto hipertrófico (hipertrofia es el desarrollo exagerado de un órgano) de la musculatura, en general no se limitan a los músculos, son enfermedades progresivas que terminan con la muerte o con graves limitaciones. Por el tipo de herencia y las manifestaciones clínicas, pueden delimitarse varios tipos.

Una distrofia muscular se distingue de todas las demás enfermedades neuromusculares por cuatro criterios obligatorios:

- 1.- es una miopatía (degeneración de los músculos) primaria;
- 2.- tiene un base genética;
- 3.- el curso es progresivo y;
- 4.- en algún momento de la enfermedad las fibras musculares degeneran y mueren.

La distrofia muscular oculo gastrointestinal es una forma muy rara de distrofia muscular que forma parte del grupo de las miopatías mitocondriales. Afecta a mujeres más que a varones y se debe a un déficit parcial de la enzima citocromo C-oxidasa (complejo IV de la cadena respiratoria de la mitocondria).

Las características principales de esta enfermedad son ptosis palpebral (párpados caídos), oftalmoplejía externa (parálisis de los músculos del ojo, por afectación del nervio óculo motor externo), estreñimiento, dolor abdominal y diarrea por malabsorción (alteración de la absorción de nutrientes en el aparato digestivo) intestinal.

Es frecuente un cuadro de pseudo-obstrucción intestinal progresiva secundaria al estreñimiento. Se detecta una polineuropatía (término general para las afecciones nerviosas) intestinal y lesión característica en el escáner cerebral: zonas hipodensas en sustancia blanca de la corteza cerebral.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001190.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Alicante  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Andalucía  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Barcelona  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cantabria  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cataluña  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Madrid  
Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Valencia-Castellón  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Duane, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 378.71

Vínculos a catálogo McKusick: 126800

### **Sinónimos:**

Retracción de Duane, Síndrome de la  
Stilling Turk Duane, Síndrome de  
Retracción, Síndrome de  
Retracción Ocular, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El Síndrome de Duane es una alteración congénita (que está presente desde el nacimiento) rara de la motilidad ocular debida a una inervación anómala del músculo recto lateral del ojo.

La afectación de la rama medial del III par craneal, que origina los signos que se presentan en la aducción (movimiento activo o pasivo que acerca un miembro o un órgano al plano medio del cuerpo), es constante y suele asociarse, con la afectación, disminución o ausencia de la actividad eléctrica del VI par craneal que origina los signos que se presentan en la abducción (movimiento activo o pasivo que separa un miembro o un órgano al plano medio del cuerpo); excepcionalmente este VI par craneal puede ser normal.

El cuadro clínico del síndrome de restricción ocular fue descrito por primera vez por Heuck en 1879 y posteriormente por Stilling en 1887, Türk en 1899 y Duane en 1905.

Se afectan más las niñas y en la primera década de la vida.

Los movimientos oculares pueden estar limitados por causas neurogénicas, miopáticas o por la presencia de obstáculos mecánicos que se conocen como restricciones. Estas restricciones dificultan la acción del músculo agonista, impidiendo el movimiento normal del globo ocular en un determinado sentido.

Los síndromes de restricción congénitos son, sobre todo, los estrabismos perinatales caracterizados por una fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) con pérdida de elasticidad del músculo y de los tejidos de alrededor. Se trata, a menudo, de un trastorno de la embriogénesis que ocurre en los dos primeros meses de la gestación.

El síndrome de Duane es el síndrome de restricción por excelencia y comprende toda una constelación de alteraciones congénitas de la motilidad ocular con limitación, sobre todo, de la abducción. Frecuentemente se asocian anomalías de los movimientos verticales del ojo en aducción y alteraciones de la hendidura palpebral.

Clínicamente se caracteriza por estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto) debido a la restricción del globo ocular en aducción.

Debido a la inervación anómala, se produce la contracción simultánea de los músculos recto interno y lateral cuando se intenta la aducción del ojo afectado.

Las manifestaciones clínicas tienen un amplio espectro y puede afectarse la motilidad horizontal, tanto en la aducción o esotropía (tendencia anormal de los ejes visuales a converger), como en la abducción (acto de separar una parte del cuerpo) o exotropía (tendencia anormal de los ejes visuales a diverger) y la motilidad vertical, hacia arriba o hacia abajo, del ojo en aducción. Es muy característico que los pacientes adopten posturas de la cabeza, compensadoras del defecto del movimiento horizontal del ojo, que generan anomalías músculo esqueléticas secundarias.

El estrabismo es de severidad variable y en los casos más leves pueden tener los ojos relativamente alineados.

Se han intentado múltiples clasificaciones en función de las características clínicas, la más aceptada es la de Huber, basada en los hallazgos obtenidos mediante electromiografía:

1.- *Duane tipo I*: es el tipo más frecuente. No existe actividad eléctrica en el recto lateral en la abducción pero si en aducción; esto se traduce en una limitación o ausencia de abducción con aducción normal o levemente limitada, además del resto de las características clínicas anteriormente citadas.

2.- *Duane tipo II*: existe actividad eléctrica en el recto lateral tanto en abducción como en aducción lo que origina una abducción normal o levemente limitada y un bloqueo de la aducción.

3.- *Duane tipo III*: existe una contracción de ambos músculos horizontales, recto medio y recto lateral, tanto en abducción como en aducción, lo que conlleva una limitación o ausencia de estos movimientos.

El tratamiento, es quirúrgico, dependiendo en cada caso del tipo de afectación. El objetivo del tratamiento no es la normalización de las anomalías, sino eliminar la posición anómala de la cabeza al colocar el eje del campo de visión binocular en posición primaria. Es de gran utilidad para mejorar las anomalías músculo esqueléticas secundarias a la posición anómala de la cabeza el tratamiento rehabilitador postquirúrgico.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, aunque también están descritos casos que aparecen de novo.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.oftalmo.com/estrabologia/rev-98/98-16.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.ino.org.pe/ino52.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Eales, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 362.18

**Sinónimos:**

Retinopatía de Eales

Periflebitis Idiopática Periférica

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Eales es una vasculitis (inflamación de un vaso sanguíneo) retiniana rara, generalmente bilateral, que produce un síndrome de hemorragias repetidas en retina y vítreo.

Afecta con mayor frecuencia a varones entre 20 y 40 años. No parece existir predisposición racial, pero sí es más frecuente en la India y en Oriente Medio.

Fue descrita por primera vez, en 1853 por Adrien Christopher Van Trigt aunque posteriormente, en 1880, Henry Eales hizo la caracterización definitiva.

No se conoce la etiología (estudio de las causas de las enfermedades) con certeza. Ocurre en situaciones de estrés, después de traumatismos o al despertar, no habiéndose identificado fármacos ni factores ambientales. Muchos casos son espontáneos, unilaterales y no postraumáticos.

Se postulan dos teorías diferentes para explicar la enfermedad:

1.- Teoría inflamatoria: que atribuye la enfermedad a tuberculosis, sífilis o sarcoidosis. No obstante, en estos pacientes no se observan siempre signos de periflebitis inflamatoria.

2.- Teoría no inflamatoria: que atribuye la enfermedad a una causa degenerativa con hialinización vascular.



La patogenia (mecanismos de producción de enfermedad) de la enfermedad de Eales se debe a la oclusión de los capilares (vasos sanguíneos de calibre muy pequeño, que conectan arteriolas y vénulas) y vénulas postcapilares, lo que provoca un cierre de la red capilar que produce áreas isquémicas (déficit de riego) en la retina, que se intentan compensar mediante la aparición de anastomosis (comunicación entre dos conductos de la misma naturaleza, que puede ser natural o quirúrgica) arteriovenosas y la producción de sustancias vasogénicas que facilitan la formación de neovasos.

Clínicamente se caracteriza, por comenzar con una periflebitis retiniana, con escotoma (mancha inmóvil que oculta una parte del campo visual) y moscas volantes (fenómeno subjetivo caracterizado por la percepción de puntos, filamentos, telarañas, o cuerpos ligeros que flotan en el aire).

Se puede acompañar de obstrucción vascular, ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad) y alteraciones del habla.

Ocasionalmente se asocia con neovascularización con tendencia a hemorragias vítreas y retinianas recidivantes (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo), por rotura de los neovasos, que conducen a la pérdida de visión, generalmente de un ojo.

La enfermedad suele progresar lentamente con recurrencias.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se llega por exclusión de otras causas.

No existe tratamiento curativo específico. El objetivo terapéutico es eliminar las áreas isquémicas y destruir los neovasos, el tratamiento de elección es la fotocoagulación con láser, aunque también pueden usarse crioterapia (tratamiento mediante la aplicación de frío como medio de destrucción de algunas lesiones) o vitrectomía (extirpación quirúrgica del vítreo).

Aunque inicialmente es una vasculopatía retiniana periférica, puede progresar hacia el polo posterior, si bien se suele autolimitar.

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Esclerosis Lateral Amiotrófica**

---

Código CIE-9-MC: 335.20

Vínculos a catálogo McKusick: 105400 205100 205250 602433

### **Sinónimos:**

Esclerosis Lateral Amiotrófica con Cuerpos de Poliglucosano

Motoneurona, Enfermedad de la

Lou Gehrig, Enfermedad de

Gehrig, Enfermedad de

Stephen Hawking, Enfermedad de

Charcot, Enfermedad de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neuromuscular rara que provoca la degeneración progresiva y la pérdida eventual de la función de las células nerviosas, motoneuronas superiores e inferiores que se localizan en el cerebro y en la médula espinal, lo que conduce a la progresiva pérdida y debilidad de los músculos esqueléticos. Estas motoneuronas controlan el movimiento de la musculatura voluntaria.

Pertenece al grupo de las conocidas como enfermedades de motoneurona, todas ellas con síntomas similares, siendo la ELA, la enfermedad más grave de este grupo. Otras enfermedades del mismo grupo son la atrofia muscular espinal juvenil o enfermedad de Kugelberg Welander, la infantil o enfermedad de Werdnig Hoffmann, la parálisis bulbar progresiva, la amiotrofia focal benigna, la esclerosis lateral primaria, en la que se afectan exclusivamente las motoneuronas centrales (cerebrales) y la atro-

fia muscular progresiva espinobulbar, ligada al cromosoma X o enfermedad de Kennedy, que afecta a varones de mediana edad.

Se desconoce la causa de la enfermedad, aunque el desarrollo de la biología molecular, la ingeniería genética y la bioquímica permitirán mejorar el conocimiento sobre el funcionamiento del sistema nervioso y aproximarse a las causas de estas enfermedades.

No es una enfermedad contagiosa, afecta principalmente a adultos entre 40 y 70 años, aunque existen casos descritos en pacientes más jóvenes, con ligero predominio en los varones.

En España, se estima que cada año se diagnostican unos 900 casos nuevos de ELA (2 a 3 nuevos casos por día) y que el número total de personas afectadas es de unas 4.000. La aparición de esta enfermedad en la población española es de alrededor de 2 casos por cada 100.000 habitantes y se calcula que unos 40.000 españoles desarrollarán la enfermedad.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, es decir, no existe ninguna prueba específica que permita hacer el diagnóstico definitivo, aunque se deben practicar numerosas pruebas para descartar otras enfermedades similares. De entre las pruebas diagnósticas que se deben realizar, destacan la resonancia nuclear magnética cerebral o espinal y el estudio electromiográfico de la función neuromuscular.

Existen diferentes formas de presentación de la enfermedad, si bien estas pueden entremezclarse. Algunos enfermos comienzan con síntomas de ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) debilidad en otros casos debutan con cambios en el habla o en la deglución, mientras que en otros empiezan con la aparición de movimientos musculares anormales como espasmos, sacudidas y calambres.

La progresión de la enfermedad es normalmente irregular y asimétrica. A veces, la progresión es muy lenta, de años y con períodos de estabilidad que producen un grado variable de discapacidad.

Es fundamental saber que en ningún momento se afectan las facultades intelectuales, ni los órganos de los sentidos, oído, vista, gusto u olfato, tampoco existe afectación de los esfínteres, ni de la función sexual.

La enfermedad transcurre sin dolor aunque la presencia de calambres y la pérdida de la movilidad y función muscular acarreen cierto disconfort, que puede mejorar con la rehabilitación y en ocasiones con medicación.

En algunos casos, aparecen síntomas relacionados con alteraciones de la afectividad, lloros, risas inapropiadas o respuestas emocionales desproporcionadas, como reacción a la afectación física, pero que nunca suponen un auténtico problema psiquiátrico.

No existe ningún tratamiento curativo y tampoco un tratamiento de probada eficacia para la ELA, sin embargo, recientes descubrimientos de determinados factores de crecimiento neuronal y de agentes bloqueantes del glutamato, que se han mostrado eficaces en la detención de la progresión de la enfermedad, abren expectativas al parecer prometedoras.

El tratamiento sintomático (usado para combatir los síntomas que acompañan a la enfermedad) resulta eficaz. Los fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y logopedas, son los profesionales encargados de asegurar la independencia funcional a través del ejercicio y la utilización de los equipos técnicos oportunos.

Existe una forma familiar de ELA que se presenta en aproximadamente el 5-10%, relacionada con una enzima, la superóxido dismutasa-1 (SOD-1). En general, no está considerada como una enfermedad hereditaria.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Xaliprodeno, clorhidrato

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/pubs/esclerosis\\_lateral\\_amiotrofica.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/pubs/esclerosis_lateral_amiotrofica.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000688.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Catalana D'Esclerosi Lateral Amiotrónica  
Asociación Española de Esclerosis Lateral Amiotrónica. (ADELA)  
Asociación Española de Esclerosis Lateral Amiotrónica. Badalona  
Asociación Madrileña de Esclerosis Lateral Amiotrónica  
Asociación Valenciana de Esclerosis Lateral Amiotrónica. (ADELACV)  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Esclerosis Múltiple**

---

Código CIE-9-MC: 340

Vínculos a catálogo McKusick: 126200

**Sinónimos:**

Enfermedad Desmielinizante  
Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva  
Esclerosis Desmielinizante

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La esclerosis múltiple es un trastorno crónico desmielinizante (pérdida de mielina, vaina de que recubre los nervios) del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), en el que se producen múltiples áreas o placas de desmielinización. La enfermedad es de causa desconocida aunque se ha relacionado con múltiples factores genéticos, autoinmunes e infecciosos. No tiene origen genético, a pesar de que el riesgo de padecerla, es 5 a 10 veces mayor, para los hermanos de un paciente, que para la población general.

En países mediterráneos la prevalencia es de 10-30/100.000 y en España se estima en cerca de 60/100.000, calculándose que hay unas 30.000 personas con esta enfermedad, que tiene un gran impacto social, ya que los pacientes suelen estar entre los 20 y 50 años y afecta notablemente su ámbito laboral y personal.

No limita la esperanza de vida, por lo que los casos de esclerosis múltiple se mantienen vivos durante muchos años.

Los síntomas dependen de las áreas del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) lesionadas y no todas las personas están afectadas de la misma manera. Clínicamente se presenta en forma de crisis o brotes de parálisis, ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), temblores, trastornos visuales, disartria (dificultad para articular palabras), debilidad, hormigueo, problemas de equilibrio, rigidez muscular, problemas en la función sexual, sensibilidad al calor, problemas de memoria a corto plazo y ocasionalmente problemas de juicio o razonamiento. Generalmente los brotes ceden en dos o tres semanas y van dejando secuelas de las que no se recuperan.

Se conocen las siguientes formas clínicas:

- 1.- Remitente-recurrente o en brotes.
- 2.- Benigna.
- 3.- Progresiva Secundaria.
- 4.- Progresiva Primaria.

La Esclerosis Múltiple es una de las enfermedades neurológicas en la que más se ha avanzado en los últimos diez años, tanto en el tratamiento como en la mejora de los síntomas y se espera un futuro a largo plazo prometedor, con el empleo de factores neurotróficos y de los nuevo tipos de inmunoterapia.

El tratamiento de la enfermedad requiere de un abordaje multidisciplinar, en el que participan diversos especialistas en neurología, radiología, laboratorio y urología. Siempre deben tratarse las alteraciones y secuelas motoras mediante reeducación motora, guiada por un fisioterapeuta y ortopedista,

cuyo principio fundamental es la conservación de una actividad.

El tratamiento farmacológico actual debe ser aplicado lo más precozmente posible, ya que detiene la evolución, pero las secuelas no se recuperan.

Durante los brotes agudos se emplean dosis elevadas de corticoides, inmunosupresores, o ACTH. Durante las etapas entre brotes o asintomáticas, son útiles para frenar la enfermedad, tres tipos de fármacos inmunomoduladores: copolímero y los distintos interferones beta: el tipo 1a y el 1b. Estos últimos reducen la frecuencia e intensidad de los brotes y disminuyen las lesiones cerebrales nuevas.

El trasplante de médula ósea parece ser efectivo para tratar formas muy agresivas de esclerosis múltiple, pero por sus importantes efectos secundarios, no puede emplear en todos los pacientes.

La prevención y el correcto manejo de la enfermedad son las claves para vivir confortablemente con esta enfermedad. La creación de centros de autoayuda, para pacientes con Esclerosis Múltiple, fomentará la ruptura del déficit de comunicación de algunos de estos pacientes, estrechando aún más la relación con su familia y amigos, en un ambiente de cordialidad coordinado por psicoterapeutas, fisioterapeutas, ortopedistas y neurólogos.

El conocimiento del tratamiento y las medidas preventivas, de cada síntoma que el paciente experimenta, es vital para cada enfermo.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

- Bosentan (Tracleer)
- Cladribina (Leustatin)
- Fampridina
- Receptor recombinante de la células T

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000737.htm>

Página de afectados (idioma español):

<http://www.fem.es/>

### **Asociaciones:**

- Asociación Andaluza de Esclerosis Múltiple
- Asociación Catalana La Llar d'Afectats d'Esclerosi Múltiple
- Asociación Cordobesa de Esclerosis Múltiple. (ACODEM)
- Asociación de Esclerosis Múltiple de Madrid. (ADEMM)
- Asociación de Esclerosis Múltiple. (AEMA)
- Asociación Española de Esclerosis Múltiple
- Asociación Española de Esclerosis Múltiple de Getafe
- Asociación Fuenlabreña de Esclerosis Múltiple. (AFEM)
- Asociación Gaditana de Esclerosis Múltiple. (AGDEM)
- Asociación Granadina de Esclerosis Múltiple
- Asociación Jienense de Esclerosis Múltiple. (Virgen del Carmen)
- Asociación Mostoleña de Esclerosis Múltiple. (AMDEM)
- Asociación Onubense de Esclerosis Múltiple. (ADEMO)
- Asociación Sevillana de Esclerosis Múltiple. (ASEM)
- Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndrome de la Infancia y Adolescencia (AHEDYSIA)
- Federación Española para la lucha contra la Esclerosis Múltiple
- Fundación Esclerosis Múltiple
- Fundación Española de Esclerosis Múltiple. (FEDEM)
- Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Guillain Barre, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 357.0

Vínculos a catálogo McKusick: 139393

### **Sinónimos:**

Polineuritis Aguda Idiopática  
Parálisis Ascendente  
Polineuritis Aguda Immune  
Parálisis de Kussmaul Landry  
Parálisis Ascendente de Landry  
Polineuritis Post Infecciosa  
Polineuritis Desmielinizante Aguda

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Guillain Barre o polineuritis desmielinizante (mielina es la vaina de sustancia blanca que recubre los nervios) aguda, es una enfermedad muy rara que cursa con polineuritis (inflamación de los nervios) y parálisis rápidamente progresivas.

Las características clínicas del síndrome de Guillain Barre fueron descritas inicialmente por Octave Landry en 1859. Posteriormente, en 1916, Georges Guillain, Jean Alexander Barré y André Strohl describieron un síndrome similar cuya principal característica era un marcado incremento de albúmina (proteína soluble en el agua, que se encuentra en la clara del huevo, leche y suero sanguíneo) en el líquido cefalorraquídeo (líquido que protege y circula a través de ciertas estructuras cerebrales y de la médula espinal) sin un incremento en sangre de leucocitos (glóbulos blancos de la sangre), con parálisis ascendente y arreflexia (falta de reacciones reflejas).

Se estima una incidencia de alrededor de 2-3/100.000 habitantes.

Aunque la causa exacta del síndrome de Guillain Barre es desconocida, una infección viral o respiratoria precede el inicio del síndrome en alrededor de la mitad de los casos. Esto ha conducido a la teoría de que el síndrome de Guillain Barre puede ser una enfermedad autoinmune (causada por el propio sistema inmune del organismo).

Otras causas de polineuropatía severa son: disautonomía aguda, amiloidosis familiar y primaria, diabetes, porfiria, enfermedad de Chagas y algunos trastornos sensoriales y del sistema nervioso autónomo (parte del sistema nervioso responsable del control de una gran parte de funciones involuntarias y vitales para el organismo, tales como el control del ritmo cardíaco, la presión arterial, la sudoración y el control de los esfínteres) hereditarias.

Clínicamente se caracteriza por: hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), dificultad para la marcha, dolores y parálisis facial.

Se acompaña de debilidad en los músculos inervados por los nervios afectados. Existen varias formas clínicas. Frecuentemente tienen poca relevancia clínica, pero a veces pueden existir graves alteraciones de la función autonómica, como hipotensión ortostática (disminución notable de la presión arterial en la posición vertical, que puede acompañarse de vértigo y lipotimia), control de la vejiga, impotencia y alteraciones del ritmo cardíaco.

En general se cura espontáneamente en pocas semanas.

En el síndrome de Guillain Barre son eficaces la plasmaféresis (método de tratamiento que consiste en la sustracción del plasma sanguíneo, reinyectando los elementos formes después de lavado) y las dosis altas de inmunoglobulinas (nombre bajo el que se designan diversas globulinas, pertenecientes al grupo de las gammaglobulinas existentes en el suero sanguíneo y en diversos humores, dotadas de actividad anticuerpo y con estructura química análoga) por vía intravenosa.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Inmunoglobulina humana sulfatada y liofilizada

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/pubs/el\\_sindrome\\_de\\_guillain\\_barre.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/pubs/el_sindrome_de_guillain_barre.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000684.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Hallervorden Spatz, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 333.0

Vínculos a catálogo McKusick: 234200

**Sinónimos:**

Distrofía Neuroaxonal Tardía Infantil

Degeneración Pálida Progresiva, Síndrome de

Degeneración Pigmentaria del Globus Pallidus, la Sustancia Negra y el Núcleo Rojo

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Hallervorden Spatz es una enfermedad neurológica rara caracterizada por la degeneración progresiva de los ganglios basales del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), globus pallidus y parte reticular de la sustancia negra, debida a una acumulación de hierro en el cerebro. Se manifiesta como una encefalopatía (término general para enfermedad del encéfalo) con trastornos del movimiento, que cursa con demencia progresiva, distonía (contracciones y movimientos lentos de torsión) y parkinsonismo.

Fue descrita por primera vez, en 1922, por Julius Hallervorden y Hugo Spatz como una forma de degeneración cerebral familiar por depósitos de hierro en el cerebro.

La enfermedad de Hallervorden Spatz se desarrolla típicamente durante la niñez, aunque excepcionalmente puede comenzar en la edad adulta. No presenta preferencia étnica y tiene una frecuencia similar en ambos sexos.

Puede considerarse una forma de enfermedad por depósito de hierro aunque los niveles de hierro sistémico o del líquido cefalorraquídeo (líquido que protege y circula a través de ciertas estructuras cerebrales y de la médula espinal) sean normales. Aunque se desconoce su etiología (estudio de las causas de las enfermedades), existen diferentes teorías para explicar su patogénesis (mecanismos de producción de enfermedad) relacionadas con el metabolismo anormal del hierro, capaz de alterar las membranas celulares al facilitar la peroxidación, pudiendo además tener un importante papel en la modulación de la neurotransmisión, asociada con mecanismos dopaminérgicos.

Existen dos formas clínicas:

a.- *forma clásica*, de inicio precoz y progresión rápida, que se inicia en la etapa media o tardía de la primera década de la vida con alteraciones corticoespinales, espasticidad (espasmos involuntarios y repentinos del músculo), hiperreflexia (reacciones reflejas anormalmente elevadas), reflejos plantares extensores, signos de disfunción extrapiramidal (alteración del tono muscular y de la regulación de los movimientos voluntarios y automáticos) cuya aparición puede retrasarse varios años y suelen manifestarse como distonía, rigidez muscular, espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo), debilidad y atetosis (movimientos anormales involuntarios, de brazos y piernas); la mayoría de los pacientes presenta demencia (confusión, desorientación y deterioro progresivos de las capacidades intelectuales) y convulsiones, junto a otros trastornos afectivos y del lenguaje. En algunos casos

aparece atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) del nervio óptico, a menudo acompañada de retinitis pigmentaria.

b.- *forma atípica*, con una clínica similar a la forma clásica de la que sólo se diferencia por el inicio tardío y la progresión lenta.

El diagnóstico de sospecha se basa en los hallazgos clínicos. El escáner presenta hallazgos inespecíficos y variables, ocasionalmente presenta hiperdensidad del globus pallidus, pero en la mayoría de los pacientes es normal. La resonancia magnética nuclear se considera el estudio de imagen de elección, normal en etapas precoces, posteriormente puede revelar una alteración característica, demostrando lesiones simétricas e hipointensas en el globo pálido con un centro hiperintenso dando lugar al signo del "ojo de tigre".

No es posible realizar el diagnóstico de certeza o confirmación en vida del enfermo, ya que se basa en objetivar las lesiones neurológicas, en el paciente ya fallecido y exige la demostración neuropatológica de la siguiente tríada: depósitos de hierro en el globo pálido y zona reticulada de la sustancia negra, pérdida neuronal con gliosis (proliferación de la red neurológica) y cuerpos esferoides y excepcionalmente degeneración neurofibrilar o la presencia de cuerpos de Lewi.

No existe tratamiento curativo específico para la enfermedad de Hallervorden Spatz. El uso de quelantes (quelación es el proceso físico químico de captación de iones positivos) del hierro para intentar disminuir los depósitos de hierro cerebrales no ha sido eficaz, actualmente la terapia se orienta hacia el control de los síntomas, se limita a corregir la distonía y conseguir la relajación muscular por medio de ejercicios de estiramiento muscular, masaje, calor local, ultrasonidos y fármacos miorrelajantes. Entre los más utilizados están baclofeno, diazepam y clorpromazina; también la toxina botulínica parece ser un tratamiento eficaz para las distonías localizadas.

La mayoría tiene un curso fatal en 2 a 10 años, aunque se han descrito casos que sobreviven hasta los 30 años.

La enfermedad de Hallervorden Spatz se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque el 15% de los casos son esporádicos, habiéndose localizado el gen responsable de la enfermedad, PANK2, en el brazo corto del cromosoma 20 (20p13-p12.3).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001225.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol47/47-4/47-4-24.pdf>

### **Asociaciones:**

Asociación de Lucha contra la Distonía en España. (ALDE)

Asociación de Lucha contra la Distonía en Aragón. (ALDA)

Associació de Lluita contra la Distonía a Catalunya. (ALDEC)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Hiperesplexia Congénita**

Código CIE-9-MC: 384.9

Vínculos a catálogo McKusick: 149400

### **Sinónimos:**

Reacción del Sobresalto Exagerada

Kok, Enfermedad de

Hiperesplexia Congénita

Sobresalto Patológico, Síndrome del

Recién Nacido Rígido, Síndrome del

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La hiperesplexia congénita o síndrome del sobresalto patológico es una enfermedad rara, neurológica hereditaria, que se caracteriza por la presencia de crisis convulsivas o mioclonías estímulo sensitivas (sacudidas involuntarias de grupos musculares, inducidas por estímulos auditivos o táctiles).

Descrita por primera vez por Kok y Bruyn en 1962, como una nueva enfermedad genética, que se puede heredar como un rasgo genético autosómico dominante o recesivo y que se relaciona desde 1993 con una mutación del gen que codifica al receptor de la glicina.

Clínicamente se caracteriza por la presencia desde el nacimiento de hipertonía (tono anormalmente elevado del músculo) en flexión que cede durante el sueño, así como una reacción refleja patológica (relativo a un trastorno que está causado por o en el que interviene una enfermedad) inducida por estímulos auditivos o táctiles, lo que se conoce con el nombre de sobresalto patológico. En algunos pacientes se acompaña de crisis convulsivas generalizadas, que pueden asociarse a dificultades respiratorias y cianosis (coloración azulada-violeta de piel y mucosas).

Inicialmente, en un examen clínico superficial los enfermos parecen tener un estado de irritabilidad por lesión de la corteza cerebral, debida a una encefalopatía (término general para enfermedad del encéfalo) hipóxico (hipoxia es la anoxia débil, carencia de oxígeno a nivel de los tejidos) isquémica (por déficit de riego). Sin embargo, una exploración más detallada muestra que no existe alteración del estado de conciencia y que a diferencia de lo que sucede en un sobresalto considerado normal no existe ningún signo de adaptación a los mismos; esto significa que los sobresaltos patológicos se reproducen permanentemente, ante el mismo estímulo por mucho que éste se repita. La reacción motora parece iniciarse en la región del cuello, los hombros y la cara, propagándose rápidamente a otros grupos musculares, pudiendo llegar a presentar un estado de rigidez generalizada.

El sobresalto patológico es inducible, por lo que ante la sospecha diagnóstica de la enfermedad en un recién nacido, se puede provocar el sobresalto patológico mediante determinadas maniobras, siendo la más frecuente y efectiva la percusión brusca de la punta de la nariz, aunque también puede producirse, percutiendo la zona del puente nasal o glabella. Conforme el estímulo se aleja de estas zonas centrales, el reflejo es menos reproducible y ya no resulta tan claro cuando se toca la frente o el mentón.

También es importante observar la reacción motora: la cabeza se mueve hacia atrás conforme el cuello se extiende, los ojos se cierran como en reflejo protector y los hombros se mueven hacia delante como parte de un enderezamiento del tronco superior.

Durante la lactancia, el paciente llora y responde al estímulo con la maniobra descrita, pero de forma automática sin sentir ningún grado de placer, pero más adelante, conforme crece, puede resultarle motivo de juego y algunos incluso se autoestimulan para causar la risa entre sus hermanos.

Por el momento, no se conoce bien la posible relación entre la hiperesplexia y las crisis convulsivas asociadas, ya que no disponemos de pruebas eficaces para poder aclarar si lo que se identifica como crisis convulsivas son auténticas crisis o forman sólo parte de la reacción del sobresalto y erróneamente se las cataloga como crisis mioclónicas o tónicas. Tampoco está claro si estas crisis son secundarias a la hiperesplexia o si representan otro aspecto separado de la enfermedad.

Lo que sí se sabe es que cuando las manifestaciones son muy tempranas, como en el recién nacido o en el lactante de semanas, el cuadro neurológico es más severo y parece haber una incidencia más alta de lo esperado de casos de muerte súbita, de crisis epilépticas refractarias y de consecuencias a largo plazo como son retraso mental, signos piramidales (hemiplejía al comienzo flácida y después con contractura en los grupos musculares de la motilidad voluntaria; disminución de los reflejos cutáneos; disminución y después exageración de los reflejos tendinosos) y signos extrapiramidales (alteración del tono muscular y de la regulación de los movimientos voluntarios y automáticos) de afectación neurológica.

Algunos autores clasifican la hiperesplexia en mayor y menor, en función de la severidad de las manifestaciones clínicas; primaria y secundaria en función de si puede o no deberse a otras enfermedades y autosómicas dominantes y autosómicas recesivas en función del patrón de herencia.

El diagnóstico de sospecha clínico, se confirma mediante provocación del sobresalto patológico tras de lo cual no se requieren otras pruebas complementarias especiales para su diagnóstico, ni para



iniciar el tratamiento.

Los estudios neurofisiológicos pueden ayudar a confirmar el diagnóstico, pero aún existe controversia sobre su utilidad en la práctica real. En caso de crisis epilépticas es muy útil el electroencefalograma y también se puede utilizar para demostrar el reflejo táctil-sobresalto. Los potenciales evocados, troncocerebrales, pueden mostrar también una aceleración de las repuestas a los estímulos auditivos. Otros estudios más complejos, con la combinación de electromiografía (registro de las corrientes eléctricas que acompañan a la actividad muscular), pueden ayudar a identificar más objetivamente la secuencia de grupos musculares que responden al estímulo nasal o glabellar.

Sólo está indicado ampliar el estudio a pruebas neuro metabólicas, en aquellos casos en que se sospeche que la enfermedad sea secundaria a otras enfermedades. Esto sucede, en el caso de las enfermedades lisosomales, ya se trate de una gangliosidosis como las enfermedades de Tay Sachs, o de Shandoff, en la leucodistrofia de Krabbe, etc.; estas enfermedades que se acompañan de crisis mioclónicas estímulo sensitivas, deben tenerse en cuenta además de la epilepsia a la hora de establecer el diagnóstico diferencial de la enfermedad.

El tratamiento en la mayoría de los casos es sencillo y consiste en la administración de clonacepam, siendo recomendable iniciar el tratamiento a dosis mínimas, ya que por lo general son suficientes para apreciar una respuesta favorable con disminución tanto en la intensidad y en la frecuencia de sobresaltos, como de la rigidez muscular. La dosis se incrementa progresivamente hasta lograr que desaparezcan por completo los sobresaltos. Cuando no se produce mejoría después de varios días de observación y tras reevaluar el diagnóstico, el tratamiento de segunda elección es el ácido valproico, aunque la mejoría es menos rápida y completa que con el clonacepam.

Existen ciertos autores que establecen una asociación de esta enfermedad con el síndrome de la persona rígida y sostienen la hipótesis de que ésta es una enfermedad de los receptores inhibidores de la glicina, pero que se asocia por topografía o fisiología con los receptores GABA, los cuales están en mayores concentraciones en el tronco cerebral, pero existen numerosas incógnitas en torno a esta enfermedad, una de ellas es que no se entiende por qué el ácido valproico es menos eficaz que el clonacepam, ya que el primero es más apropiado para tratar un defecto de los receptores GABA.

Se trata de una enfermedad genética con un patrón de herencia variable, autosómico dominante o recesivo. El gen responsable, que codifica al receptor alfa-1 de la glicina se localiza en el brazo largo del cromosoma 5 (5q33-q35) y se han descrito múltiples tipos diferentes de mutaciones puntuales pero que en la forma más común están localizadas en el nucleótido 1.192.

La hiperesplexia es una enfermedad severa, que ha permanecido ignorada durante mucho tiempo, hasta que se la ha identificado como un trastorno genético que puede causar graves encefalopatías en el recién nacido. Es de gran importancia que pediatras, neonatólogos y neuropediatras se familiaricen con ella ya que afortunadamente tiene un diagnóstico sencillo y un tratamiento generalmente eficaz.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.sbs5.dircon.co.uk/medtext/hyperex.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Huntington, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 333.4

Vínculos a catálogo McKusick: 143100

### **Sinónimos:**

Huntington, Corea de

Mal de San Vito

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurológica rara que pertenece al grupo de las demencias (disminución irreversible de la facultad mental) primarias y consiste en un trastorno hereditario, progresivamente degenerativo del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), que se manifiesta en la vida adulta. Se caracteriza por corea (movimientos involuntarios del músculo), alteraciones del comportamiento y demencia.

La enfermedad de Huntington fue citada por primera vez en 1841, por Charles Waters de New York quien en una carta a un amigo describió una afección convulsiva singular, que era claramente hereditaria y más común en las clases bajas de la sociedad. Posteriormente en 1872 el médico estadounidense George Huntington describió una enfermedad, que ya su padre y su abuelo habían reconocido en algunos de sus pacientes, a la que llamó corea hereditaria. Se trataba de personas que tenían problemas al caminar o presentaban conductas inapropiadas; de aspecto casi cadavérico que se arqueaban y contorsionaban haciendo muecas, o el caso de dos hombres que acosaban constantemente a cualquier chica joven y no parecían ser conscientes de encontrar nada inapropiado en ello; los dos sufrían corea hasta el punto que les costaba mucho caminar y a la vista de cualquiera parecían estar drogados.

La comunicación de Huntington obtuvo una amplia difusión y aunque no se conocía cual era la causa, despertó bastante interés el seguimiento de las familias afectadas por la enfermedad. En 1916, C. P. Davenport y E. Muncie fueron capaces de clasificar a 962 enfermos de Nueva Inglaterra en cuatro familias que llegaron a Salem en el siglo XVII. P. R. Vessie en 1932, encontró en la investigación de una de esas familias, que la enfermedad provenía de tres hombres que llegaron a América en un barco, el John Withrop, en 1630 desde el pueblo de Bures en Inglaterra y que muchas mujeres descendientes de esta familia fueron quemadas en la hoguera durante el famoso juicio de Salem, al ser consideradas brujas. En los estudios genealógicos se encontró también que las familias afectadas solían tener gran cantidad de hijos, algunos con conductas criminales, especialmente crímenes sexuales, depresiones y suicidios.

La enfermedad de Huntington suele aparecer en la edad adulta, comienza a manifestarse entre los 30 y los 50 años, aunque la edad de comienzo puede ser muy variable, desde la infancia, hasta los 75 años. Afecta a 1 de cada 10.000 personas, siendo más frecuente en la raza blanca y sin predilección de sexo ni geográfica.

La causa de esta enfermedad hereditaria sigue sin conocerse, pese a haberse identificado el gen asociado a la misma. Dicho gen codifica una proteína, presente en la población, llamada huntingtina, que se encuentra en todas las neuronas del cerebro, pero de la que se desconoce su función. La destrucción neuronal en esta enfermedad parece estar ligada a la presencia de la mutación que provoca una hiperfunción de esta proteína que resulta tóxica y produce la apoptosis (muerte celular programada) neuronal.

Clínicamente pueden manifestarse en forma de deterioro físico, intelectual o emocional, aislados o combinados. El signo clínico más llamativo es la corea, palabra griega que significa danza, debido al movimiento característico de esta enfermedad. La corea comienza como una ligera inquietud motora que puede incluso pasar desapercibida para el paciente y sus familiares, progresa lentamente hasta llegar a ser incapacitante en el curso de unos quince o veinte años. Se producen sacudidas frecuentes irregulares y bruscas y movimientos de la cara, de las extremidades superiores o inferiores o el tronco. La marcha en la corea es dislocada y poco coordinada, como si el paciente fuera bailando, por lo que desde la antigüedad se ha llamado a la corea Mal de San Vito. Pueden presentar crisis convulsivas, más frecuentes y de pronóstico más severo en los pacientes más jóvenes. La gesticulación, la emisión de gruñidos y las dificultades para articular las palabras o tragar son muy llamativas y pueden orientar el diagnóstico.

La atención, la capacidad de juicio, la conciencia de la situación personal y la capacidad de tomar decisiones pueden alterarse desde las primeras etapas; por el contrario la afectación de la memoria sólo ocurre en las fases finales de la enfermedad.

Aparecen frecuentemente depresión, apatía (carencia de emociones) y aislamiento social, irritabilidad y desinhibición intermitente que excepcionalmente pueden ser los síntomas de comienzo de la

enfermedad. En ocasiones los pacientes presentan delirios (trastorno de las facultades intelectuales, que se manifiesta por una serie de pensamientos erróneos, disparatados e inaccesibles a toda crítica, que puede o no acompañarse de alteraciones de la conciencia) y comportamientos obsesivo-compulsivos.

El diagnóstico de sospecha de la enfermedad de Huntington se basa en los hallazgos clínicos: movimientos coreiformes y demencia asociados con historia familiar positiva.

El escáner y la resonancia magnética nuclear cerebral suelen poner de manifiesto en las fases medias y tardías de la enfermedad la atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de núcleo caudado y en las fases finales una atrofia cerebral difusa y severa.

Anatomopatológicamente la enfermedad afecta predominantemente al núcleo estriado, existiendo gliosis (proliferación de la red neurológica) y pérdida neuronal sobre todo a nivel de núcleo caudado y putamen, pero no se encuentran placas ni ovillos como en la enfermedad de Alzheimer.

Desde el punto de vista neuroquímico existe una disminución de GABA y un aumento de la concentración de lactato en todos los ganglios basales y también se aprecia la disminución de otros neurotransmisores (sustancia liberada por las terminaciones nerviosas bajo el influjo de una excitación, transmitiendo la información de una neurona a otra) como la sustancia P y las encefalinas.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante técnicas de genética molecular.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con esquizofrenia, corea familiar benigno, ataxias hereditarias, acantocitosis neural, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick o enfermedad de Creutzfeldt Jakob.

Los hijos de pacientes asintomáticos con riesgo de padecer corea de Huntington deben recibir consejo genético adecuado, ya que un resultado positivo puede tener graves consecuencias tanto emocionales como sociales.

La evolución es lentamente progresiva, llevando a la muerte normalmente al cabo de 15 a 25 años. Inicialmente el paciente está normal hasta que sobreviene la llamada fase temprana intermedia; en la cual comienza a manifestarse el proceso degenerativo, produciéndose el deterioro funcional progresivo y la pérdida de habilidades, requiriendo, en las últimas fases, ayuda total para cualquier actividad de la vida diaria. Los pacientes alcanzan un estado de postración y debilidad extremas y fallecen a consecuencia de complicaciones, por lo general infecciones sobre todo respiratorias.

En la actualidad no existe tratamiento curativo o que pueda detener el avance de la enfermedad. Existen algunos medicamentos útiles parcialmente para el control de ciertos síntomas como movimientos coreiformes, depresión, apatía e irritabilidad; estos fármacos son: fenotiazinas, haloperidol, benzodiazepinas, olanzapina e inhibidores de la recaptación de serotonina para la depresión; no obstante su efecto tiende a ser menor según avanza la edad del paciente.

Es fundamental tener en cuenta para todas aquellas personas que se vayan a encargar del cuidado de enfermos con la enfermedad de Huntington, una serie de consideraciones que resultan de ayuda:

1.- Vigilar el riesgo de atragantamiento, debido a la dificultad para la deglución y a que muchos enfermos tienden a comer muy deprisa y a meterse demasiada comida en la boca, se aconseja que coman en un ambiente tranquilo y sin ningún tipo de distracción.

2.- Prevenir las caídas, ya que la marcha es muy tambaleante y no puede mantener el equilibrio. Son frecuentes durante el traslado del enfermo, especialmente al acostarlo y levantarlo.

3.- Extremar la paciencia, estos enfermos no pueden controlar los impulsos, cuando quieren algo, lo quieren inmediatamente y no obtenerlo les genera más ansiedad e irritabilidad. Presentan además una marcada tendencia inevitable a la repetición, el paciente entiende lo que usted le contesta pero tiene dificultad para cambiar de tema pues se le ha fijado en el cerebro.

4.- Adecuar la ingesta calórica, tienden a perder peso especialmente ante situaciones de estrés o durante el período de adaptación a un nuevo entorno, cambio de domicilio, ingreso en residencias, o cambio de cuidadores.

5.- Conocer su falta de expresión, ya que la afectación muscular, especialmente de la cara hace que el enfermo presente una expresión de aburrimiento e indiferencia. La dificultad para sonreír mientras escucha o habla induce a creer que está triste o desinteresado. Otros cambios posturales inducen

a pensar que el paciente está incómodo en presencia del cuidador, por lo que éste tiende erróneamente a comunicarse cada vez menos con el enfermo.

6.- Establecer rutinas ya que esto les facilita coordinar los pensamientos y procesar la información. Cuando vaya a ocurrir algo fuera de la rutina diaria, se les debe avisar con antelación y reiteradamente a fin de evitarle sorpresas.

7.- Si el paciente es fumador, no debe impedírsele fumar pues adquiere una importancia vital ya que ante tantas pérdidas, trabajo, amigos, habilidades, autosuficiencia etc. en muchas ocasiones representa para él lo único que le queda. Se deben establecer rutinas en cuanto a horarios, sitios donde no se debe fumar y vigilancia para evitar quemaduras y otros accidentes.

La enfermedad de Huntington se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, aunque también se han descrito casos esporádicos. El gen responsable de la enfermedad, conocido como IT15, se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3).

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Eicosopentanoato de etilo (Epadel)

Riluzol (Rilutek)

Tetrabenazina (Xenacine)

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://e-huntington.tripod.com/>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000770.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Balear de Corea de Huntington

Asociación Catalana de la Malatia de Huntington

Asociación de Corea de Huntington Española. (ACHE)

Asociación de Familiares y Enfermos de Corea de Huntington de Aragón

Asociación de Pacientes de la Enfermedad de Huntington de la Provincia de Cádiz. (APEHUCA)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Jansky Bielschowsky, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 330.1

Vínculos a catálogo McKusick: 204500

**Sinónimos:**

Ceroidolipofuscinosis Tipo II

Ceroidolipofuscinosis Infantil Tardía

Idiocia Amaurótica Infantil Tardía

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Jansky Bielschowsky es una enfermedad neurológica rara que pertenece al grupo de las ceroidolipofuscinosis.

Las ceroidolipofuscinosis neuronales constituyen un grupo de enfermedades raras neurológicas progresivas hereditarias, que se caracterizan por el acúmulo de lipofuscina, pigmento lipídico (sustancia grasa) autofluorescente, que se deposita en las neuronas del cerebro y en otros tejidos. El pigmento también se llama lipofuscina, por lo que a estas enfermedades modernamente se las llama también lipofuscinosis neuronales o lipofuscinosis neuronales del ceroido.

Se consideran los trastornos neuro degenerativos más frecuentes de los niños. Los rasgos clínicos

más importantes son la regresión motora y cognitiva, las convulsiones y la pérdida visual progresiva.

El diagnóstico de las formas clínicas más comunes se realiza por la edad de aparición y la combinación de los síntomas, los hallazgos de neuroimagen, los estudios neurofisiológicos y el examen ultraestructural.

Todas ellas se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo aunque algunos casos raros del adulto se heredan de forma autosómica dominante.

La primera descripción es realizada por Stengel. En la actualidad la tendencia es a llamar enfermedad de Batten o ceroidolipofuscinosis, a todo este grupo de enfermedades, por ser este autor, el primero en describir claramente la degeneración cerebrotiniana en 1903, aunque el término de enfermedad de Batten está tradicionalmente asociado con la forma juvenil de la enfermedad. Los rasgos clínicos de la forma juvenil son detalladamente delimitados por Spielineyer en 1908 y Sjögren en 1931 y más tarde, en 1925, Kufs describe la variante del adulto. Posteriormente en 1973, Santavuori y Haltia reconocen la forma infantil en Finlandia. Por último en 1969, Zeman y Dyken usan por primera vez el término ceroidolipofuscinosis.

Este grupo de enfermedades se observa en diferentes grupos étnicos, la forma infantil predomina en Finlandia donde se calcula una incidencia de 1/13.000 nacimientos. En norte América la incidencia se estima entre 1/20.000 a 1/25.000 nacidos vivos.

Se distinguen varias formas clínicas:

- 1.- La forma infantil, ceroidolipofuscinosis neuronal tipo I o enfermedad de Santavuori.
- 2.- La forma infantil tardía o ceroidolipofuscinosis neuronal tipo II o enfermedad de Jansky Bielchowsky.
- 3.- La forma juvenil o ceroidolipofuscinosis neuronal tipo III o enfermedad de Spielmeyer Vogt o enfermedad de Batten.
- 4.- La forma del adulto o ceroidolipofuscinosis neuronal tipo III o enfermedad de Kufs.

Las primeras manifestaciones de la forma clásica de la enfermedad de Jansky Bielchowsky, aparecen habitualmente entre los 2 años y medio y los 4 años, tras un desarrollo psicomotor (habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) normal. Existen otros subtipos de la enfermedad, las variantes costarricense, infantil tardía fina y la juvenil temprana, en las cuales la edad de comienzo es entre los 5 y 7 años.

Los niños presentan un trastorno convulsivo caracterizado por crisis generalizadas tónico clónicas, episodios de ausencias (forma menor de epilepsia, caracterizada por la pérdida brusca de la consciencia) con caídas frecuentes y sacudidas mioclónicas (espasmo muscular rítmico e involuntario), a las cuales se añade hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) y ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares). Las crisis mioclónicas son generalmente provocadas por estímulos sensoriales, movimientos voluntarios o emociones.

Aparece de forma progresiva torpeza y temblor y los niños dejan de hablar y caminar.

Alrededor de los 4 años, presentan pérdida visual progresiva debido a degeneración de los conos (fotorreceptores de la retina, la capa más interna del ojo, que nos permiten la visión diurna y de los colores) y bastones (fotorreceptores de la retina, la capa más interna del ojo, que nos permiten la visión nocturna o en lugares poco iluminados) de la retina, instaurándose un cuadro de espasticidad con hiperreflexia (reacciones reflejas anormalmente elevadas) y contracturas en flexión. Más tarde, a los 5 años, se presenta deterioro cognitivo, con afasia (trastorno, defecto o pérdida de la facultad de expresión hablada, escrita o mímica), ceguera, caquexia (estado de adelgazamiento extremo) y frecuentes convulsiones de difícil control.

En la forma clásica, el fallecimiento se produce generalmente al final de la primera década o en el inicio de la segunda. Mientras que los pacientes con las variantes de costarricense, fina y juvenil temprana suelen fallecer en la mitad de la segunda década.

El diagnóstico clínico se sospecha por la edad de inicio, el compromiso visual, las convulsiones y la regresión de las funciones psicomotoras y se confirma con los hallazgos en las pruebas complementarias.

El electroencefalograma está desorganizado con puntas-ondas agudas y polipuntas difusas, la respuesta a la foto estimulación lenta es típica.

El electrorretinograma es anormal al año de iniciarse los síntomas y finalmente queda abolido, debido a la pérdida de conos y bastones.

Los estudios de neuroimagen, especialmente la resonancia magnética, revelan atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) cerebral y cerebelosa con surcos prominentes y dilatación ventricular de grado variable, si bien en las etapas iniciales del trastorno estos estudios pueden ser normales.

La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de piel u otro tejido muestra inclusiones lisosómicas (son estructuras de las células que funcionan como las unidades digestivas elementales) con predominio de cuerpos curvilíneos o estructuras en huella dactilar.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose identificado la mutación responsable en el gen CLF-2 para la forma clásica, en el brazo corto del cromosoma 1 (1p15). En cambio para la variante finesa la mutación se ha identificado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q31-32).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001613.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.bdsra.org/espanol/facts.htm#ncl>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Retina Madrid

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Kearns Sayre, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 356.8

Vínculos a catálogo McKusick: 530000

**Sinónimos:**

Oftalmoplejia Externa Crónica Progresiva y Miopatía Mitocondrial Citopática, Tipo Kearns Sayre

Oculo Cráneo Somático, Síndrome

Oftalmoplejia, Retinitis Pigmentaria y Cardiomiopatía

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Kearns Sayre es una enfermedad neuromuscular rara caracterizada por tres hechos primarios: parálisis progresiva de ciertos músculos del ojo (oftalmoplejia externa progresiva crónica, conocida como CPEO, por las abreviaturas inglesas Chronic Progressive External Ophthalmoplegia), retinitis pigmentaria (acúmulo anormal del pigmento de la membrana retiniana, que conduce a largo plazo a la degeneración, por inflamación crónica, de la retina) y cardiomiopatía (enfermedad del músculo cardíaco) que puede dar lugar a bloqueo del corazón.

Otras manifestaciones son miopatía (debilidad del músculo), talla baja, hipoacusia (pérdida del oído) y ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) cerebelosa.

En algunos casos, el síndrome de Kearns Sayre se puede asociar a otras enfermedades.

El síndrome de Kearns Sayre pertenece a un grupo de enfermedades neuromusculares raras conocidas como encefalomiopatías mitocondriales, en las cuales existe un defecto genético que afecta a la mitocondria (parte de la célula, responsable de producir la energía) y produce una encefalomiopatía, situación en la que el cerebro y los músculos funcionan incorrectamente.

Para que se manifiesten los síntomas, deben existir un número suficiente, alrededor del 70% de

mitocondrias alteradas. En aproximadamente el 80% de casos del síndrome de Kearns Sayre, las pruebas revelarán delección (pérdida total o parcial del material genético) del DNA mitocondrial (mtDNA).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol49/49-5/49-5-16.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.medicinabuenaosaires.com/vol57-97/1/insuficienciacardiaca.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Enfermos de Patologías Mitocondriales. (AEPMI)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Kennedy, Enfermedad de**

---

Código CIE-9-MC: 335.19

Vínculos a catálogo McKusick: 313200

### **Sinónimos:**

Atrofia Muscular Bulboespinal, ligada al Cromosoma X

Hipertrofia de las Pantorrillas con Atrofia Muscular Espinal

Hipertrofia de las Pantorrillas con Atrofia Muscular Espinal Benigna

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Kennedy es una enfermedad neuromuscular muy rara, de la motoneurona, que pertenece al grupo de las atrofas musculares espinales, suele aparecer en la edad juvenil y es lentamente progresiva.

Las atrofas musculares espinales son un grupo de trastornos neurodegenerativos genéticos, producidos por la afectación selectiva de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, que presentan un cuadro clínico caracterizado por debilidad muscular, atrofas (disminución de volumen y peso de un órgano) musculares por denervación, disminución o pérdida de los reflejos musculares, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) y en muchos casos fasciculaciones (espasmos que afectan a grandes grupos de fibras musculares) de los músculos de la lengua. Afectan a todas las edades sin preferencia de sexo y pueden resultar fatales.

Según la edad de comienzo de los signos clínicos y la severidad de la enfermedad se clasifican en tres grupos:

a.- Atrofia muscular espinal infantil:

1.- Atrofia muscular espinal infantil tipo I, o enfermedad de Werdnig Hoffmann.

2.- Atrofia muscular espinal infantil tipo II o forma intermedia.

3.- Atrofia muscular espinal infantil tipo III o enfermedad de Kugelber Welander.

b.- Atrofia muscular juvenil ligada al cromosoma X o enfermedad de Kennedy, de comienzo en la adolescencia.

c.- Atrofia muscular espinal del adulto de comienzo entre los 17 y 55 años.

La enfermedad de Kennedy fue descrita por primera vez, en 1968, por William R. Kennedy, en dos familias y la denominó atrofia muscular bulbar y espinal proximal progresiva de inicio tardío.

Generalmente los síntomas debutan en la adolescencia, aunque puede comenzar entre los 15 y los 60 años de edad; afecta solamente a varones, siendo las mujeres portadoras (que lleva una sola copia del gen mutado, por lo que no padece la enfermedad) sanas. Se estima una frecuencia de 0,3/10.000

habitantes.

La enfermedad de Kennedy se relaciona con una alteración genética ligada al cromosoma X. Aunque se desconoce la causa de la degeneración de la motoneurona, se sabe que el trastorno afecta al gen que codifica al receptor androgénico y produce una disminución de la capacidad de unión de los andrógenos a sus receptores específicos.

Clínicamente se caracteriza por fasciculaciones en aproximadamente el 90% de los pacientes acompañadas de calambres, temblor, debilidad y atrofia muscular que puede afectar cualquier músculo del organismo. Los más frecuentemente afectados son los músculos de las extremidades, especialmente las inferiores, lo que produce alrededor de la 6ª década de la vida una dificultad o imposibilidad para la deambulación; la afectación bulbar se manifiesta fundamentalmente en los músculos involucrados en el habla produciendo disartria (dificultad para articular palabras) y los músculos de la masticación y deglución originando disfagia (dificultad para tragar); la afectación de la musculatura facial, presente en las tres cuartas partes de los pacientes, se manifiesta por atrofia y fasciculaciones musculares especialmente de labios, mentón y lengua. Los signos bulbares comienzan alrededor de los 50 años y favorecen la producción de aspiraciones (paso del contenido gastro esofágico al árbol bronquial) repetidas con neumonía (infección pulmonar).

Existen asociadas anomalías endocrinológicas: insensibilidad androgénica que puede manifestarse alrededor los 20 años de edad, antes del comienzo de la debilidad muscular con disminución de la libido, impotencia o disminución de la fertilidad por descenso progresivo de la producción de espermatozoides, atrofia testicular y ginecomastia (volumen anormal de las mamas en el hombre).

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico; la analítica sanguínea demuestra valores de CPK aumentados y la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) muscular permite observar alteraciones similares al resto de las atrofas musculares espinales: atrofia de fibras musculares estriadas difusas y observación de fibras aisladas hipertróficas y atrofia muscular neurogénica.

Los estudios neurofisiológicos resultan fundamentales para precisar la localización de la afección, el electromiograma (registro de la actividad eléctrica del músculo esquelético) presenta un patrón típico de proceso degenerativo de la motoneurona inferior de evolución crónicamente progresiva, incluso en algunos músculos clínicamente normales. El estudio de conducción nerviosa evidencia la existencia de una neuropatía mixta. El diagnóstico molecular confirma la sospecha diagnóstica.

La enfermedad de Kennedy no debe confundirse con el síndrome de Kennedy, descrito por Robert Foster Kennedy en 1911 y caracterizado por atrofia ipsilateral (del mismo lado) y unilateral con edema papilar contralateral, escotoma (mancha inmóvil que oculta una parte del campo visual) central y anosmia (disminución o pérdida completa del olfato) debido a un tumor del lóbulo frontal o a un meningioma del nervio óptico.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las otras atrofas musculares espinales y especialmente con la esclerosis lateral amiotrófica.

La enfermedad progresa lentamente durante décadas y su expectativa de vida es similar a la de la población sana.

No existe tratamiento curativo específico para la enfermedad, el tratamiento se dirige al control de los síntomas. Para una adecuada valoración y manejo de estos afectados es necesario un enfoque interdisciplinar contando con reumatólogos, especialistas en fisioterapia, terapeutas ocupacionales, psicólogos, enfermeras, asistentes sociales, etc.

Se hereda como un rasgo genético recesivo ligado al cromosoma X (Xq11-q12).

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.kennedysdisease.org/>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Kinsbourne, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 320-389

### **Sinónimos:**

Encefalopatía Mioclónica, Tipo Kinsbourne  
Opsoclonos Mioclono  
Encefalopatía Opsoclónica  
Encefalopatía Mioclónica Infantil con Opsoclonos

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Kinsbourne es una enfermedad neurológica rara, caracterizada por la tríada: polimiclonos (miclonías son espasmos de músculo), ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) cerebelosa y opsoclonos (movimientos continuos, involuntarios, rápidos del ojo en dirección horizontal y vertical también conocido como ojos danzantes).

Fue descrita por primera vez por Kaplan en 1959, posteriormente Kinsbourne, en 1962 define la tríada que caracteriza el cuadro clínico.

Afecta generalmente a lactantes y a niños, previamente sanos, de hasta 3 años de edad, sin presentar predominio por ningún sexo.

La etiopatogenia (causas y mecanismos de producción de enfermedad) es desconocida, aunque se han propuesto mecanismos autoinmunes (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) para explicar la enfermedad, también se sospecha que sustancias tóxicas, posiblemente de origen tumoral o viral podrían actuar sobre el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) desencadenando la aparición de los síntomas.

Clínicamente el comienzo puede ser de forma aguda o subaguda y puede o no estar precedido por un cuadro infeccioso generalmente autolimitado o por la presencia de neuroblastoma (tumor maligno, de células embrionarias del nervio). Además de la tríada antes descrita se caracteriza por la presencia de irritabilidad, casi constante, alteraciones del lenguaje: disfasia (dificultad de la función del lenguaje provocada por lesión de los centros cerebrales), disartria (dificultad para articular palabras) o incluso mutismo; anomalías de la conducta: letargia (sueño patológico y profundo), irritabilidad, ansiedad y agresividad; retraso del aprendizaje, problemas motores e hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo).

Las polimiclonías afectan fundamentalmente al tronco y extremidades, pudiendo en ocasiones afectar a los músculos faciales, peribucales y párpados. Mejoran con el reposo y desaparecen durante el sueño, aumentan con la frustración, los estímulos y durante los movimientos voluntarios. Cuando son muy intensas desplazan la cabeza hacia atrás y pueden desequilibrar al paciente.

En aproximadamente el 50% de los afectados, se asocia a neuroblastoma. En los otros casos, el síndrome de Kinsbourne puede asociarse a infecciones virales y raramente, a otras causas como tumores intracraneales o hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo) que produce hipertensión intracraneal (aumento de presión dentro del cráneo, que comprime el cerebro). Recientemente se ha descrito una asociación con otros tumores como el hepatoblastoma (tumor maligno del hígado, formado por células embrionarias con desarrollo anárquico).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, se deben hacer pruebas complementarias, incluyendo análisis de líquido cefalorraquídeo (líquido que protege y circula a través de ciertas estructuras cerebrales y de la médula espinal) y técnicas de imagen craneal, torácico y abdominal, para descartar la presencia de tumores asociados. Es obligado hacer estos estudios en todos los casos, aunque suelen ser normales.

El tratamiento en los casos que no son de origen tumoral se realiza con ACTH seguido de corticoides.

Para el control de las mioclonías puede requerirse añadir al tratamiento antiepilépticos, tales como valproato, clonacepam, carbamacepina y primidona; los inmunosupresores como la azatioprina pueden también resultar de utilidad, asimismo se han empleado inmunoglobulinas a dosis elevadas.

Cuando existe neuroblastoma asociado el tratamiento es la intervención quirúrgica, la extirpación del tumor provoca una remisión de la enfermedad. El pronóstico del tumor suele ser bueno, con una mortalidad inferior al 10%, si el diagnóstico es precoz.

Normalmente la enfermedad no es fatal y puede mejorar con el tratamiento, e incluso, en algunos casos, remitir parcial o completamente, aunque en la tercera parte de los casos suelen presentarse recidivas (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo).

El pronóstico es tanto mejor cuanto más precoz sea el tratamiento. Las secuelas aparecen sobre todo en la esfera cognitiva. Alrededor del 50% presentan secuelas motoras, retraso mental y trastornos del comportamiento. Existen casos de peor evolución, con graves secuelas psíquicas y refractarias al tratamiento.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):

<http://website.lineone.net/~rjsdsr/workshop%20summary.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Kufs, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 330.1

Vínculos a catálogo McKusick: 204300

**Sinónimos:**

Ceroidolipofuscinosis de Comienzo en el Adulto

Forma del Adulto de la Ceroidolipofuscinosis

Idiocia Familiar Amaurótica del Adulto

Ceroidolipofuscinosis Neuronal, Tipo Adulto

Ceroidolipofuscinosis Tipo IV

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Kufs, es una enfermedad neurológica rara que pertenece al grupo de las ceroidolipofuscinosis.

Las ceroidolipofuscinosis neuronales constituyen un grupo de enfermedades raras neurológicas progresivas hereditarias, que se caracterizan por el acúmulo de lipofuscina, pigmento lipídico (sustancia grasa) autofluorescente, que se deposita en las neuronas del cerebro y en otros tejidos. El pigmento también se llama lipofuscina, por lo que a estas enfermedades modernamente se las llama también lipofuscinosis neuronales o lipofuscinosis neuronales del ceroido.

Se consideran los trastornos neuro degenerativos más frecuente de los niños. Los rasgos clínicos más importantes son la regresión motora y cognitiva, las convulsiones y la pérdida visual progresiva.

El diagnóstico de las formas clínicas más comunes se realiza por la edad de aparición y la combinación de los síntomas, los hallazgos de neuroimagen, los estudios neurofisiológicos y el examen ultraestructural.

Todas ellas se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo aunque algunos casos raros del adulto se heredan de forma autosómica dominante.

La primera descripción es realizada por Stengel. En la actualidad la tendencia es a llamar enfermedad de Batten o ceroidolipofuscinosis, a todo este grupo de enfermedades, por ser este autor, el primero en describir claramente la degeneración cerebrotretiniana en 1903, aunque el termino de enfermedad de Batten está tradicionalmente asociado con la forma juvenil de la enfermedad. Los rasgos clí-

nicos de la forma juvenil son detalladamente delimitados por Spielineyer en 1908 y Sjögrenen 1931 y, más tarde, en 1925, Kufs describe la variante del adulto. Posteriormente en 1973, Santavuori y Haltia reconocen la forma infantil en Finlandia. Por último en 1969, Zeman y Dyken usan por primera vez el término ceroidlipofuscinosis.

Este grupo de enfermedades se observa en diferentes grupos étnicos, la forma infantil predomina en Finlandia donde se calcula una incidencia de 1/13.000 nacimientos. En norte América la incidencia se estima entre 1/20.000 a 1/25.000 nacidos vivos.

Se distinguen varias formas clínicas:

- 1.- La forma infantil, ceroidlipofuscinosis neuronal tipo I o enfermedad de Santavuori.
- 2.- La forma infantil tardía o ceroidlipofuscinosis neuronal tipo II o enfermedad de Jansky Bielschowsky.
- 3.- La forma juvenil o ceroidlipofuscinosis neuronal tipo III o enfermedad de Spielmeyer Vogt o enfermedad de Batten.
- 4.- La forma del adulto o o ceroidlipofuscinosis neuronal tipo III o enfermedad de Kufs.

La principal característica de la enfermedad de Kufs es la aparición de síntomas a partir de los 10 años de edad.

Se presenta como un deterioro mental, acompañado de ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) progresiva, signos extrapiramidales (por alteración del tono muscular y de la regulación de los movimientos voluntarios y automáticos) y epilepsia (enfermedad crónica nerviosa caracterizada por accesos de pérdida súbita del conocimiento, convulsiones y a veces coma) que suele aparecer tardíamente.

Su evolución es muy lenta. Aunque pertenece al grupo de las idiocias amauróticas familiares, en esta forma del adulto, no existe afectación ocular.

Generalmente se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque existen casos raros de herencia autosómica dominante.

#### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.bdsra.org/espanol/facts.htm#ncl>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001613.htm>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Retina Madrid

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Lambert Eaton, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 358.1

Vínculos a catálogo McKusick: 600003

#### **Sinónimos:**

Miasténico de Lambert Eaton, Síndrome

Eaton Lambert, Síndrome de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Lambert Eaton es una enfermedad neuromuscular rara de etiología (estudio de las causas de las enfermedades) autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos), caracterizada por debilidad muscular, de predomi-

nio proximal (más cerca de un centro tronco o línea media) y que se manifiesta sobre todo en miembros inferiores.

Fue descrito por primera vez por Anderson en 1953, posteriormente, en 1957, Lambert y Eaton describen las características clínicas y electrofisiológicas del síndrome.

Es más frecuente en hombres que en mujeres en una proporción de 4 a 1. En el 70% de los hombres y en el 25% de las mujeres se trata de un síndrome paraneoplásico (conjunto de signos y síntomas que acompañan a un tumor) del que más de la mitad de los casos se deben a un carcinoma pulmonar microcítico.

Para que la contracción muscular se lleve a cabo se precisa el tránsito de calcio, a través de unos canales específicos, al interior y exterior de las células musculares. El síndrome de Lambert Eaton se debe a una alteración inmunológica, definida por la presencia de anticuerpos frente a las proteínas de los canales del calcio. Esta alteración produce un trastorno presináptico de la unión neuromuscular, que bloquea la entrada del calcio en la terminal motora, disminuyendo la liberación de neurotransmisores (sustancia liberada por las terminaciones nerviosas bajo el influjo de una excitación, transmitiendo la información de una neurona a otra), fundamentalmente acetilcolina, lo que se manifiesta como dificultad para la contracción muscular.

La clínica se presenta de manera insidiosa y gradual, se manifiesta por debilidad y fatiga fácil, de predominio proximal principalmente en cintura pelviana, que suele ser más marcada por la mañana y mejorar a lo largo del día, cursa con disminución o ausencia de los reflejos tendinosos; trastornos del sistema nervioso autónomo en la mitad de los pacientes: disminución de la sudoración, el lagrimeo y la salivación con sequedad de boca; hipotensión ortostática (disminución notable de la presión arterial en la posición vertical, que puede acompañarse de vértigo y lipotimia), impotencia y trastornos pupilares.

Suele acompañarse de ptosis palpebral (párpados caídos), que excepcionalmente asocia alteración ocular y que cuando existe suele ser transitoria, diplopia (visión doble), dolor en los muslos, parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad) y disestesias (disminución o exageración de la sensibilidad) periféricas que se manifiestan como calambrazos y acorchamientos. Menos frecuentemente presenta disfagia (dificultad para tragar) leve y rara vez hay paresia (parálisis ligera o incompleta) de la musculatura extraocular o respiratoria y disartria (dificultad para articular palabras). Algunos enfermos presentan hipersensibilidad al frío o calor.

La sintomatología suele mejorar tras la realización de ejercicios cortos realizados de forma continuada, ya que la fuerza disminuida en reposo, se incrementa sí el paciente es capaz de iniciar una contracción voluntaria.

En los hombres y sobre todo en los mayores de 40 años suele ser de causa paraneoplásica, siendo el tumor más frecuentemente asociado el cáncer pulmonar de células pequeñas, aunque se ha asociado también a: carcinoma rectal, mamario, renal, gástrico, cutáneo, timoma y leucemia. Sin embargo, en las mujeres, suele ser idiopático o deberse a enfermedades inflamatorias intestinales crónicas o granulomatosas como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn.

El diagnóstico de sospecha es clínico y se confirma mediante el estudio electrofisiológico. El electromiograma (registro de la actividad eléctrica del músculo esquelético) demuestra falta de contracción muscular en respuesta a un estímulo único o a estímulos de baja frecuencia, aunque con frecuencias de estimulación mayores o tras una contracción muscular sostenida, se produce un incremento en la respuesta muscular.

El diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con la miastenia gravis, que suele debutar con insuficiencia (fracaso funcional) respiratoria.

El objetivo del tratamiento es tratar la enfermedad de base, por lo general tumoral y mejorar la fuerza muscular.

A diferencia de lo que ocurre con la mayoría de los síndromes paraneoplásicos, el síndrome de Lambert Eaton responde al tratamiento con plasmaféresis y con inmunosupresores. El tratamiento médico consiste en el uso de anticolinesterásicos, tales como neostigmina o piridostigmina; corticoides, inmunosupresores e inmunoglobulinas por vía intravenosa.

La respuesta al tratamiento es variable en función de la patología de base. El síndrome de Lambert

Eaton puede preceder en años al diagnóstico del cáncer y por lo general el tratamiento específico del tumor, produce una mejoría evidente del déficit neurológico, aunque existen ocasiones en que este no se modifica pese al adecuado tratamiento.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

3,4-diaminopiridina, fosfato

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000710.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.scn.es/cursos/oncologia/paraneoplasticos.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Landau Kleffner, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 345.8

Vínculos a catálogo McKusick: 245570

### **Sinónimos:**

Afasia Adquirida con Enfermedad Convulsiva

Afasia Infantil Adquirida

Afasia Adquirida Epiléptica

Afasia con Trastorno Convulsivo

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Landau Kleffner es una enfermedad neurológica muy rara. Fue descrita por primera vez en 1957, por William Landau y Frank Kleffner, como una afasia (trastorno, defecto o pérdida de la facultad de expresión hablada, escrita o mímica) epiléptica (epilepsia es una enfermedad crónica nerviosa caracterizada por accesos de pérdida súbita del conocimiento, convulsiones y a veces coma) adquirida, de la que la literatura recoge unos 200 casos.

La clínica suele aparecer entre los 4 y los 7 años. No parecen existir diferencias en uno u otro sexo, ni se han descrito antecedentes familiares significativos.

Aunque se desconoce la causa de la enfermedad, se postulan diferentes hipótesis patogénicas (mecanismos de producción de enfermedad) para el Síndrome de Landau Kleffner:

- *Lesional*: consecuencia de un proceso inflamatorio.

- *Funcional*: por ablación (amputación, extirpación de cualquier parte del cuerpo, o de una masa de crecimiento) de las áreas del lenguaje debido a las descargas bilaterales.

El cuadro clínico puede tener un comienzo agudo o progresivo y se caracteriza por la presencia de crisis epilépticas, afasia y agnosia (pérdida de la facultad de reconocer a las personas o a los objetos) auditiva.

Las crisis epilépticas son el síntoma inicial en el 90% de los casos y pueden ser de todos los tipos: parciales, complejas, generalizadas, tónico-clónicas, atónicas o mioclónicas.

La afasia, puede pasar por un primer estadio de mutismo. En su evolución pueden apreciarse déficits de predominio comprensivo, expresivo o mixto.

Habitualmente, se alteran en primer lugar los aspectos comprensivos y secundariamente aparece alteración de la expresión, en niños que tenían una capacidad de lenguaje previamente normal.

La agnosia auditiva puede variar desde leve a total.

Se acompaña de dispraxia (pérdida parcial de la capacidad para realizar una tarea que exija movimientos coordinados, en ausencia de cualquier defecto en las funciones sensoriales o motoras) orolingüofacial, alteración del habla y alteración de la conducta, con tendencia al aislamiento o bien a la hipercinesia (hipermovilidad), motivado por la dificultad para expresarse y comprender, cuando podía hacerlo con normalidad previamente.

Los criterios diagnósticos del síndrome de Landau Kleffner se basan en aspectos:

1.- *clínicos*: aparición de afasia comprensiva, expresiva o mixta, en niños cuyo lenguaje había sido normal hasta ese momento. La afasia aparece en el contexto de crisis convulsivas que normalmente aparecen durante la noche; que pueden no ser frecuentes, ser crisis únicas e incluso que no hayan sido apreciadas nunca como crisis clínicas.

2.- *electroencefalográficos*: alteraciones paroxísticas unilaterales, bilaterales o alternantes, de origen temporal con tendencia a la generalización y activadas por el sueño lento.

Tanto la exploración neurológica de estos pacientes, como otras pruebas complementarias como la resonancia magnética nuclear y el escáner son normales.

La evolución de la afasia es incierta, no existiendo paralelismo entre el control de la epilepsia y la recuperación de la afasia, pudiendo ésta persistir a pesar de la normalización de las crisis epilépticas.

Es la única afasia adquirida en edad infantil en la que el pronóstico es peor cuanto más precoz haya sido la edad de comienzo.

La recuperación total ocurre en aproximadamente el 25% de los pacientes; recuperándose con secuelas lingüísticas otro 25% y presentando incapacidad verbal severa el 50% restante.

El tratamiento debe atender dos vertientes, considerando tanto la epilepsia como la afasia. En el primer caso, no existen fármacos antiepilépticos en régimen de monoterapia que se hayan mostrado eficaces y con frecuencia debe recurrirse a la politerapia, aunque con escasos resultados, recientemente los nuevos fármacos antiepilépticos, del tipo de la lamotrigina, parecen ofrecer una respuesta positiva.

El tratamiento de la afasia requiere logoterapia y en los casos más severos debe recurrirse a lenguajes alternativos, basados en dibujos o signos como el lenguaje de los sordomudos.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.methodisthealth.com/spanish/oto/landau.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.mmhs.com/clinical/adult/spanish/ent/landau.htm>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Enfermos de Patologías Mitocondriales. (AEPMI)

Asociación Amigos del Epiléptico Angel de la Guarda. (AAEAG)

Asociación de Lucha contra la Epilepsia

Asociación Vizcaína de Epilepsia

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **LCAD, Déficit de**

Código CIE-9-MC: 359.5

Vínculos a catálogo McKusick: 201460 201475 604773

#### **Sinónimos:**

Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Larga, Déficit de

Aciduria Dicarboxílica Causada por Defecto en la Beta Oxidación de los Acidos Grasos

Hipoglucemia no Cetótica por Déficit de Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Larga

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

Se conoce como déficit de LCAD (ácidos grasos de cadena larga, en inglés: Long Chain Acid Deficiency) y más recientemente como déficit de LCAD y VLCAD (ácidos grasos de cadena muy larga, en inglés: Very Long Chain Acid Deficiency) a una enfermedad metabólica rara del grupo de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.

La oxidación mitocondrial de los ácidos grasos es una vía fundamental de producción de energía, especialmente durante los períodos prolongados de ayuno, en los cuales el organismo pasa de utilizar los hidratos de carbono como principal carburante, a utilizar preferentemente la grasa. Los ácidos grasos son un carburante fundamental para el músculo durante el ejercicio y también para el músculo cardíaco y el cerebro. Las manifestaciones clínicas de este grupo de trastornos son muy similares y dado que sólo tienden a manifestarse en situaciones de ayuno, estos trastornos pasan fácilmente desapercibidos e incluso en ocasiones los enfermos se diagnostican erróneamente como muerte súbita del lactante o síndrome de Reye. Se debe pensar en este tipo de trastornos ante un niño pequeño que presente una hipoglucemia hipocetósica (la glucosa de la sangre está anormalmente baja después de ayunar, sin detectarse acúmulo de los cuerpos cetónicos ni en la sangre ni en los tejidos del organismo).

El déficit de LCAD se debe a un déficit de la enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) deshidrogenasa de acil-CoA de cadena larga o muy larga, necesaria para la degradación de los ácidos grasos.

La afectación comienza durante la infancia o niñez temprana, aunque puede darse también en la edad adulta. Los síntomas mayores, evidentes desde las primeras semanas de vida pueden incluir episodios recurrentes, desencadenados por un periodo de ayuno prolongado de vómitos y letargia (carencia de energía) con crisis convulsivas y fallo respiratorio, que progresan hacia el coma.

Puede haber una ligera hepatomegalia (hígado anormalmente grande) con depósitos de grasa, problemas crónicos de debilidad o hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) muscular con dolor muscular y rabdomiolisis (rotura de las fibras musculares) y durante los periodos agudos signos de miocardiopatía (término general de la enfermedad del corazón).

El ventrículo izquierdo puede presentar hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) o dilatación y tener una mala contractilidad en la ecocardiografía. Entre los datos de laboratorio destaca una hipoglucemia hipocetósica, junto con alteraciones de las pruebas de función hepática, la presencia de un nivel de amonio elevado en sangre y la presencia de un déficit secundario de carnitina.

El perfil de ácidos orgánicos en orina muestra una alteración específica de utilidad diagnóstica: la aciduria dicarboxílica hipocetósica

El diagnóstico específico requiere detectar la actividad enzimática tanto de la LCAD como de la VLCAD en fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación) en cultivo.

El tratamiento consiste en administrar líquidos intravenosos que contengan glucosa al 10% durante los episodios agudos así como evitar ayunos prolongados de más de 10 horas. La alimentación intragástrica continua resulta útil para algunos pacientes.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/ped/topic1284.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Leigh, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 330.8

Vínculos a catálogo McKusick: 256000

### **Sinónimos:**

Encefalopatía Necrosante de Leigh  
Encefalomielopatía Necrosante de Leigh  
Leigh, Síndrome de  
Encefalopatía Necrosante Subaguda

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Leigh es una enfermedad neurometabólica congénita (que está presente desde el nacimiento) rara, que forma parte de un grupo de enfermedades llamadas encefalopatías mitocondriales.

La mitocondria es una parte fundamental de la estructura de la célula, ya que una de sus misiones fundamentales es aportar energía al organismo mediante la producción de ATP (nombre del ácido adenosín trifosfórico, sustancia que interviene en el metabolismo celular, la contracción muscular y en la síntesis de hormonas de la corteza suprarrenal).

El ATP se obtiene a partir de una serie de transformaciones metabólicas muy complejas: la betaoxidación de los ácidos grasos, la degradación del ácido pirúvico que proviene de la glucosa en la llamada glicolisis y la fosforilación oxidativa que se lleva a cabo en uno de los procesos enzimáticos más complejos que se conoce y al que se conoce con el nombre de cadena respiratoria.

Para que se puedan desarrollar todos estos procesos las mitocondrias poseen más de 50 enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) diferentes y a su vez la mayoría de estas enzimas o complejos enzimáticos están integrados por más de 40 proteínas diferentes.

Fue descrita por primera vez, en 1951, por Denis Leigh, afecta fundamentalmente a niños de muy corta edad.

Este síndrome está causado por mutaciones del ADN mitocondrial, cuando el porcentaje de ADN mutante es menor se observan manifestaciones menos severas, que se presentan a edades más avanzadas, pudiéndose distinguir formas infantiles, juveniles y del adulto.

Puede deberse a un déficit de piruvato deshidrogenasa o del complejo Citocromo C Oxidasa (COX), enzimas de origen mitocondrial.

La clínica y el curso de la enfermedad son muy variables y se caracteriza fundamentalmente por afectación multisistémica, aunque con predominio de lesiones en el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal): necrosis (muerte de un tejido) del tallo cerebral y de los ganglios basales, que producen un retraso en el desarrollo, retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), convulsiones, ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica y atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica. Se acompaña de crisis de acidosis (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos), con vómitos intensos, debilidad muscular, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) con movimientos escasos de las extremidades, nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), retinitis pigmentaria, hepatopatía (término general para enfermedad del hígado) y cardiomiopatía (enfermedad del músculo del corazón).

El diagnóstico de confirmación se basa en los hallazgos neuropatológicos. Las pruebas de imagen: escáner y resonancia magnética nuclear son orientativas, pero no específicas, consisten en lesiones simétricas y bilaterales del núcleo estriado, también puede afectarse el tálamo o el tronco cerebral, así como la sustancia blanca. Los análisis de laboratorio revelan elevación del ácido láctico en sangre. En la biopsia muscular no se observan fibras rojo rotas.

No existe un tratamiento curativo de la enfermedad. El tratamiento de las encefalopatías mitocon-



driales se basa por una parte en aplicar una serie de medidas generales, que tiendan a reducir la demanda energética de las mitocondrias alteradas y por otra parte en ayudar farmacológicamente al metabolismo mitocondrial.

Entre las medidas generales se debe evitar la fiebre prolongada mediante el uso de antitérmicos nada más aparecer la misma; debe evitarse que el ejercicio produzca fatiga que lleve a la extenuación y sobre todo a la aparición de mialgias (dolores musculares), calambres o vómitos, no debe ingerirse alcohol, ni utilizar fármacos que alteren directa o indirectamente la función mitocondrial, tales como: barbitúricos, fenitoína, ácido valpróico y antibióticos como tetraciclinas y cloramfenicol.

Es recomendable una adecuada ingesta de líquidos y el fraccionamiento de las comidas en varias tomas.

Por otra parte existe un tratamiento farmacológico que favorece el metabolismo mitocondrial, estos fármacos son generalmente antioxidantes siendo los más utilizados: coenzima Q 10, idebenona, succinato, vitamina K, Vitamina C y Vitamina E, aunque su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad está muy discutido, habiéndose observado una respuesta individual muy diferente de unos pacientes a otros.

El pronóstico de la enfermedad es malo, con frecuencia asocian insuficiencia hepática secundaria a cirrosis. La afectación de la enfermedad es progresiva hasta alcanzar un grave deterioro mental y motor, que conduce a la muerte en los primeros meses o años de vida por insuficiencia respiratoria.

En la mayoría de los casos, la enfermedad de Leigh se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. Sin embargo, también se han descrito casos de herencia materna, así como mutaciones de novo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol45/45-3/45-3-20.pdf>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Lennox Gastaut, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 345.0

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Lennox Gastaut es una enfermedad neurológica rara, que se manifiesta durante la infancia o la niñez temprana, siendo más frecuente en los varones.

Fue descrito por Lennox y Davis en 1950, siendo Gastaut en 1966, quien propuso llamarlo síndrome de Lennox y Niedermeyer quien le dió el nombre con el que se le conoce en la actualidad.

La enfermedad se caracteriza por episodios frecuentes de crisis (alteraciones incontroladas de la actividad eléctrica cerebral) y en muchos casos retraso psicomotor (retrasos en la adquisición de habilidades que requieren coordinación de la actividad mental y muscular). Los enfermos pueden experimentar varios tipos de crisis.

El síndrome de Lennox Gastaut puede presentarse asociado a diferentes enfermedades subyacentes: asfixia del recién nacido, encefalitis, meningitis, deshidratación, traumatismo cerebral, esclerosis tuberosa, displasias corticales, malformaciones cerebrales y errores innatos del metabolismo.

El síndrome de Lennox Gastaut ocurre en aproximadamente el 3% de los niños con epilepsia (enfermedad crónica nerviosa caracterizada por accesos de pérdida súbita del conocimiento, convulsiones y a veces coma) y la incidencia de epilepsia entre los familiares de éstos pacientes varía entre el 2 y el 45%.

Se considera un síndrome epiléptico caracterizado por la presencia de distintos tipos de crisis generalizadas, que aparecen entre el año y los 8 años de edad. Desde el punto de vista etiológico

(estudio de las causas de las enfermedades), los pacientes con síndrome de Lennox Gastaut se clasifican en:

1.- *Forma criptogenética*: se sospecha pero no se encuentra una enfermedad de base. Aparece a cualquier edad, aunque es más frecuente en niños mayores de 3 años, sin antecedentes de crisis previas, con desarrollo psicomotor y exploración neurológica normales. Las crisis más frecuentes son: las ausencias atípicas y las crisis atónicas, que en los menores de 3 años afectan a los músculos del cuello, provocando frecuentes caídas de la cabeza; en los niños mayores, se afectan los músculos del tronco y extremidades lo que provoca caídas.

2.- *Forma sintomática*: es la forma más común de presentación, aparece sin historia previa de crisis epilépticas, pero con alteraciones en el desarrollo psicomotor y la exploración neurológica. El retraso mental aparece en el 20 al 60% de los niños antes del comienzo de las crisis y aumenta con la edad del niño, llegando a presentarse, cinco años después del comienzo de las crisis, en el 75 a 93% de los pacientes; aunque se desconoce su causa, se cree que el retraso mental podría deberse a la actividad epiléptica.

En ambas formas clínicas aparecen, signos de deterioro mental con electroencefalograma de características típicas.

El diagnóstico del síndrome de Lennox Gastaut se basa en los siguientes criterios:

- 1.- Edad de comienzo entre 1 y 8 años.
- 2.- Presencia de al menos dos o más de los siguientes tipos de crisis generalizadas: tónica, ausencias atípicas, o crisis atónicas.
- 3.- Deterioro mental progresivo.
- 4.- Criterios electroencefalográficos:
  - a.- Enlentecimiento anormal del ritmo base interrumpido por complejos punta-onda lentos durante la vigilia.
  - b.- Ráfagas de descargas paroxísticas rápidas durante el sueño.

El pronóstico es poco favorable, ya que este síndrome es una de las formas más graves de epilepsia en los niños debido a que las crisis son refractarias al tratamiento con antiepilepticos y el deterioro mental es progresivo.

El objetivo del tratamiento es disminuir las crisis al 50% y se realiza preferentemente con antiepilepticos del tipo del ácido valproico o el valproato de sodio en monoterapia, pudiéndose añadir clonazepam o clobazam. En casos refractarios o si el deterioro mental es rápidamente progresivo, se suele asociar topiramato durante un periodo no inferior a tres meses. Otras opciones terapéuticas podrían ser: vigabatrina durante un mínimo de 3 meses o dieta cetogénica durante otro período de tres meses.

Si los fármacos anticonvulsivantes no alcanzan el objetivo terapéutico se puede considerar la estimulación eléctrica del nervio vago, que parece presentar resultados esperanzadores.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Felbamato (Felbatol)

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.neuropediatria.org/senp/interiores/html/comunicaciones\\_orales/dieta\\_cetogenica.htm](http://www.neuropediatria.org/senp/interiores/html/comunicaciones_orales/dieta_cetogenica.htm)

### **Asociaciones:**

Asociación Amigos del Epiléptico Angel de la Guarda. (AAEAG)

Asociación de Lucha contra la Epilepsia

Asociación Vizcaína de Epilepsia

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Leucodistrofia de Krabbe

Código CIE-9-MC: 330.0

Vínculos a catálogo McKusick: 245200

### **Sinónimos:**

Galactosido Beta Galactosidasa, Déficit de  
Galactosil Ceramidasa, Déficit de  
Lipidosis Galactosil Ceramida  
Leucodistrofia Globoide, Tipo Krabbe  
Krabbe, Enfermedad de  
Leucodistrofia de células Globoides

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La leucodistrofia de Krabbe es una enfermedad hereditaria muy rara de depósito lipídico que pertenece al grupo de las esfingolipidosis.

Las leucodistrofias son un grupo de enfermedades desmielinizantes que presentan afectación primaria y predominante de la mielina (vaina de sustancia blanca que recubre los nervios) del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), aunque en alguna de ellas se afecta además el sistema nervioso periférico (conjunto de nervios motores y sensitivos y ganglios situados fuera del encéfalo y la médula espinal). Se deben a un déficit enzimático (enzima es la sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo) y tienen una base genética y hereditaria.

Entendemos por enfermedades desmielinizantes a las que se caracterizan por presentar destrucción de la mielina en el curso de su evolución; esta destrucción puede ser primaria, por defecto de las enzimas que participan en la formación o el mantenimiento de la mielina o secundaria a procesos de carácter vascular, infeccioso, inflamatorio, autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) o tóxico.

El término leucodistrofia no debe confundirse con el de poliodistrofia donde la afectación predomina en la sustancia gris del sistema nervioso central y para el diagnóstico de una leucodistrofia, se requiere previamente excluir otras desmielinizaciones:

- a.-debidas a distrofia muscular congénita;
- b.- secundarias a procesos de otra naturaleza;
- c.- que ocurren en otros procesos, pero no forman parte de las manifestaciones clínicas predominantes, lo que sucede en enfermedades mitocondriales, como las enfermedades de Leigh y Leber;
- d.- que afectan exclusiva o predominantemente al sistema nervioso periférico: neuropatías sensitivo-motoras hereditarias, polirradiculoneuritis desmielinizantes autoinmunes, etc.

Las leucodistrofias forman un grupo heterogéneo atendiendo a su origen: la enfermedad de Krabbe y la leucodistrofia metacromática son esfingolipidosis; la adrenoleucodistrofia es una enfermedad peroxisomal; la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher se debe a un déficit de una proteína integrante de la mielina. La enfermedad de Canavan al efecto tóxico de una sustancia similar a un neurotransmisor (sustancia liberada por las terminaciones nerviosas bajo el influjo de una excitación, transmitiendo la información de una neurona a otra) de la corteza cerebral y la enfermedad de Alexander, a una anomalía del astrocito (célula neurológica en forma de estrella), ésta última se incluye tradicionalmente entre las leucodistrofias aunque la desmielinización sea secundaria y probablemente no sea hereditaria.

Se manifiestan fundamentalmente por alteraciones motoras y visuales. Las crisis convulsivas son raras y el retraso mental es de aparición tardía, apareciendo con la afectación axonal (el axón es la parte de la célula nerviosa que conduce impulsos procedentes del cuerpo celular de la neurona) secun-

daria.

Los signos clínicos son comunes a todas ellas, aunque con ciertos rasgos diferenciales y están más en relación con la edad a la que se presenta la desmielinización que con la naturaleza de la misma:

- En el lactante predomina la detención y retraso del desarrollo psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), con irritabilidad, dificultad de alimentación y síndrome piramidal (parálisis de un lado del cuerpo, aumento de reflejos tendinosos y falta de reflejos cutáneos) que hace que el niño adopte una postura en opistótonos (espasmo tetánico de los músculos de la nuca y el dorso, que arquea el cuerpo que se apoya sólo en la nuca y los talones). Es frecuente la aparición de ceguera por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica.

- A partir del primer año de vida, el síntoma inicial principal es la alteración de la marcha, que es atáxica (carencia de la coordinación de movimientos musculares) o espástica (contracción involuntaria y persistente de un músculo o grupo muscular) con hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) axial, puede ser la única manifestación durante varios meses, hasta que poco a poco van apareciendo alteraciones de la conducta y del aprendizaje, como manifestaciones de deterioro cerebral.

- A partir de los cinco años lo primero que aparece son los síntomas mentales: problemas de comportamiento e hiperquinesia (actividad muscular exagerada) en la primera fase, seguidos de déficits de atención, concentración, aprendizaje y lenguaje. En una etapa posterior se desarrollan parálisis espásticas progresivas, movimientos anormales y espasmos tónicos, con evolución a un estado demencial (disminución irreversible de la facultad mental) y una rigidez de descerebración (estado que se produce cuando se extirpa o deja de funcionar el cerebro), que cuando aparece conduce a la muerte inexorablemente.

- En el adulto los síntomas predominantes son los psiquiátricos. Pueden presentarse aislados o preceden durante muchos años a los síntomas neurológicos.

Desde el punto de vista anatomopatológico (la anatomía patológica es el estudio de la estructura y morfología de los tejidos en relación con la enfermedad), todas las leucodistrofias tienen 3 rasgos característicos comunes: una reacción macrofágica leve o como mucho moderada, difusa y no perivascular, con acúmulo de diferentes tipos de sustancias en función del tipo de leucodistrofia; un aspecto atigrado de las lesiones miélicas, indicando áreas de mielina normal y una afectación axonal tardía con presencia de gliosis (proliferación de la red neurológica) astrocitaria.

El diagnóstico de sospecha, en función de la edad de comienzo y las manifestaciones clínicas, se orienta mediante estudios metabólicos en orina y plasma, así como estudios neurofisiológicos y es imprescindible realizar resonancia magnética nuclear, para observar alteraciones en la sustancia blanca, que en ocasiones pueden preceder a la aparición de síntomas clínicos; la localización de estas lesiones suele ayudar a identificar el tipo de leucodistrofia. El diagnóstico de confirmación requiere la determinación de la actividad enzimática correspondiente; esta puede medirse en concentrado de leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) o en cultivo de fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación), obtenidos de una biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la piel. En ocasiones para el diagnóstico definitivo se precisan estudios genético-moleculares además de los enzimáticos.

Cuando existan alteraciones de la marcha o signos de neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica, está indicada una biopsia de nervio, que suele permitir un diagnóstico más rápido.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras enfermedades desmielinizantes, o con enfermedades metabólicas degenerativas como las enfermedades de Leigh, Leber y Zellweger, el síndrome de Sjögren-Larson, la esclerosis múltiple, la distrofia muscular congénita, la condrodisplasia punctata rizo-miélica y las encefalitis adquiridas.

En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento curativo eficaz.

La leucodistrofia de Krabbe está causada por un déficit de la enzima galactósido-beta-galactosida-

sa (galactosil-ceramidasa). Esto produce una desmielinización cerebral. Aparecen células globulosas características en las áreas afectadas del cerebro, que da lugar a una disfunción neurológica progresiva con retraso mental, parálisis, ceguera, sordera y parálisis pseudobulbar.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (Idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001198.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española contra la Leucodistrofia. (ALE)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Leucodistrofia Metacromática**

Código CIE-9-MC: 330.0

Vínculos a catálogo McKusick: 250100 249800

### **Sinónimos:**

Arilsulfata A, Déficit de

Esclerosis Difusa Cerebral

Cerebrósido Sulfatasa, Déficit de

Greenfield, Enfermedad de

Forma Cerebral Metacromática Difusa

Leucoencefalopatía Metacromática, Lipidosis Sulfatida

Leucodistrofia Metacromática de Comienzo Tardío

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La leucodistrofia metacromática es la forma más común de leucodistrofia, es una enfermedad neurometabólica hereditaria rara que afecta la sustancia blanca del cerebro que pertenece al grupo de las esfingolipidosis.

Las leucodistrofias son un grupo de enfermedades desmielinizantes que presentan afectación primaria y predominante de la mielina (vaina de sustancia blanca que recubre los nervios) del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), aunque en alguna de ellas se afecta además el sistema nervioso periférico (conjunto de nervios motores y sensitivos y ganglios situados fuera del encéfalo y la médula espinal). Se deben a un déficit enzimático (enzima es la sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) y tienen una base genética y hereditaria.

Entendemos por enfermedades desmielinizantes a las que se caracterizan por presentar destrucción de la mielina en el curso de su evolución; esta destrucción puede ser primaria, por defecto de las enzimas que participan en la formación o el mantenimiento de la mielina o secundaria a procesos de carácter vascular, infeccioso, inflamatorio, autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) o tóxico.

El término leucodistrofia no debe confundirse con el de poliodistrofia donde la afectación predomina en la sustancia gris del sistema nervioso central.

Para el diagnóstico de una leucodistrofia, se requiere previamente excluir otras desmielinizaciones:

- a.- debidas a distrofia muscular congénita;
- b.- secundarias a procesos de otra naturaleza;
- c.- que ocurren en otros procesos, pero no forman parte de las manifestaciones clínicas predominantes, lo que sucede en enfermedades mitocondriales, como las enfermedades de Leigh y Leber;
- d.- que afectan exclusiva o predominantemente al sistema nervioso periférico: neuropatías sensitivas.

vo-motoras hereditarias, polirradiculoneuritis desmielinizantes autoinmunes, etc.

Las leucodistrofias forman un grupo heterogéneo atendiendo a su origen: La enfermedad de Krabbe y la leucodistrofia metacromática son esfingolipidosis; la adrenoleucodistrofia es una enfermedad peroxisomal; la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher se debe a un déficit de una proteína integrante de la mielina. La enfermedad de Canavan al efecto tóxico de una sustancia similar a un neurotransmisor (sustancia liberada por las terminaciones nerviosas bajo el influjo de una excitación, transmitiendo la información de una neurona a otra) de la corteza cerebral y la enfermedad de Alexander, a una anomalía del astrocito (célula neurológica en forma de estrella), ésta última se incluye tradicionalmente entre las leucodistrofias aunque la desmielinización sea secundaria y probablemente no sea hereditaria.

Se manifiestan fundamentalmente por alteraciones motoras y visuales. Las crisis convulsivas son raras y el retraso mental es de aparición tardía, apareciendo con la afectación axonal (el axón es la parte de la célula nerviosa que conduce impulsos procedentes del cuerpo celular de la neurona) secundaria.

Los signos clínicos son comunes a todas ellas, aunque con ciertos rasgos diferenciales y están mas en relación con la edad a la que se presenta la desmielinización que con la naturaleza de la misma:

- En el lactante predomina la detención y retraso del desarrollo psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), con irritabilidad, dificultad de alimentación y síndrome piramidal (parálisis de un lado del cuerpo, aumento de reflejos tendinosos y falta de reflejos cutáneos) que hace que el niño adopte una postura en opistótonos (espasmo tetánico de los músculos de la nuca y el dorso, que arquea el cuerpo que se apoya sólo en la nuca y los talones). Es frecuente la aparición de ceguera por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica.

- A partir del primer año de vida, el síntoma inicial principal es la alteración de la marcha, que es atáxica (carencia de la coordinación de movimientos musculares) o espástica (contracción involuntaria y persistente de un músculo o grupo muscular) con hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) axial, puede ser la única manifestación durante varios meses, hasta que poco a poco van apareciendo alteraciones de la conducta y del aprendizaje, como manifestaciones de deterioro cerebral.

- A partir de los cinco años lo primero que aparece son los síntomas mentales: problemas de comportamiento e hiperquinesia (actividad muscular exagerada) en la primera fase, seguidos de déficits de atención, concentración, aprendizaje y lenguaje. En una etapa posterior se desarrollan parálisis espásticas progresivas, movimientos anormales y espasmos tónicos, con evolución a un estado demencial (disminución irreversible de la facultad mental) y una rigidez de descerebración (estado que se produce cuando se extirpa o deja de funcionar el cerebro), que cuando aparece conduce a la muerte inexorablemente.

- En el adulto los síntomas predominantes son los psiquiátricos. Pueden presentarse aislados o preceden durante muchos años a los síntomas neurológicos.

Desde el punto de vista anatomopatológico (la anatomía patológica es el estudio de la estructura y morfología de los tejidos en relación con la enfermedad), todas las leucodistrofias tienen 3 rasgos característicos comunes: una reacción macrofágica leve o como mucho moderada, difusa y no perivascular, con acúmulo de diferentes tipos de sustancias en función del tipo de leucodistrofia; un aspecto atigrado de las lesiones mielínicas, indicando áreas de mielina normal y una afectación axonal tardía con presencia de gliosis (proliferación de la red neurológica) astrocitaria.

El diagnóstico de sospecha, en función de la edad de comienzo y las manifestaciones clínicas, se orienta mediante estudios metabólicos en orina y plasma, así como estudios neurofisiológicos y es imprescindible realizar resonancia magnética nuclear, para observar alteraciones en la sustancia blanca, que en ocasiones pueden preceder a la aparición de síntomas clínicos; la localización de estas lesiones suele ayudar a identificar el tipo de leucodistrofia. El diagnóstico de confirmación requiere la determinación de la actividad enzimática correspondiente; esta puede medirse en concentrado de leu-

cocitos (glóbulos blancos de la sangre) o en cultivo de fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación), obtenidos de una biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la piel. En ocasiones para el diagnóstico definitivo se precisan estudios genético-moleculares además de los enzimáticos.

Cuando existan alteraciones de la marcha o signos de neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica, está indicada una biopsia de nervio, que suele permitir un diagnóstico más rápido.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras enfermedades desmielinizantes, o con enfermedades metabólicas degenerativas como las enfermedades de Leigh, Leber y Zellweger, el síndrome de Sjögren-Larson, la esclerosis múltiple, la distrofia muscular congénita, la condrodisplasia punctata rizo-miética y las encefalitis adquiridas.

La leucodistrofia metacromática se caracteriza por el déficit de aril sulfatasa con acumulación de sulfato cerebrosidos en la sustancia blanca del sistema nervioso central y periférico, asociada a desmielinización difusa.

Clínicamente se caracteriza por nerviosismo hipersensibilidad, convulsiones, atrofia del nervio óptico, demencia, parálisis y ceguera.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (Idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001205.htm>

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Arilsulfatasa A recombinante humana

### **Asociaciones:**

Asociación Española contra la Leucodistrofia. (ALE)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Machado Joseph, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 330.0

Vínculos a catálogo McKusick: 109150

### **Sinónimos:**

Degeneración Espinocerebelar Autosómica Dominante

Joseph, Enfermedad de

Machado, Enfermedad de

Degeneración Nigroespinodental

Degeneración Estriatonigral Autosómica Dominante

Ataxia Espinocerebelar Tipo III

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Machado Joseph, también llamada SCA3, es una enfermedad neurológica rara del grupo de las degeneraciones espinocerebelares, caracterizada por disfunción cerebral, signos piramidales (hemiplejía al comienzo flácida y después con contractura en los grupos musculares de la motilidad voluntaria; disminución de los reflejos cutáneos; disminución y después exageración de los reflejos tendinosos) y oftalmoplejía (parálisis de los músculos del ojo), generalmente no presenta deterioro de la función intelectual.

El nombre "Machado Joseph" combina los apellidos de las primeras dos familias descritas con esta enfermedad. Fue descrita por primera vez en Nueva Inglaterra, por K. Nakano en 1972, en los descendientes de William Machado inmigrante de la isla de San Miguel. Posteriormente, Rosenberg en

1976, en California, identifica una familia descendiente de Anton Joseph, de la isla de Flores. Ambas islas pertenecientes al archipiélago portugués de las Azores.

La mutación genética que predomina en Norteamérica, donde es mucho más frecuente esta enfermedad, pudo originarse en Portugal, en familias de origen judío Sefardí y se concentró en Azores en los siglos XV y XVI, alcanzando Norteamérica durante el siglo XIX, a través de los barcos balleneros portugueses. No obstante la enfermedad de Machado Joseph aparece en diferentes localizaciones y etnias, se han descrito casos en Japón, Brasil, India, China, Israel, aborígenes de Australia y en Europa, Francia, Portugal, Italia y España.

La enfermedad de Machado Joseph se debe a una degeneración lenta de algunas estructuras del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) que afecta a todo el sistema motor.

Los síntomas suelen comenzar alrededor de los 35 años en las familias de Nueva Inglaterra, las más estudiadas, aunque se han descrito casos de inicio tanto en la adolescencia como en la séptima década de la vida.

Se pueden distinguir tres formas clínicas, en función de las manifestaciones clínicas predominantes y la edad de aparición:

1.- Tipo esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo-distonía o tipo I. Suele aparecer en las dos primeras décadas de la vida.

2.- Tipo atáxico o tipo II. Suele aparecer entre la segunda y la cuarta década de la vida, siendo la forma más frecuente de presentación.

3.- Tipo atáxica-amiotrófica. Suele aparecer en la quinta o séptima década de la vida, con síntomas muy evidentes de neuropatía periférica.

La enfermedad de Machado Joseph se manifiesta clínicamente por ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) crónica que se inicia con alteraciones el equilibrio, asocia distonía (cualquier alteración del tono muscular) muscular y dismetría (trastorno que impide medir adecuadamente las distancias asociadas a actos musculares, por alteración del control muscular) que se manifiesta sobre todo en las manos, alteraciones motoras; exoftalmos (protrusión anormal del globo del ojo), visión doble, limitación de los movimientos oculares y mirada fija. Según avanza la enfermedad aparecen otros síntomas neurológicos: espasticidad, rigidez, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) muscular y lentitud de movimientos.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico, el diagnóstico de confirmación se realiza mediante estudio molecular.

Generalmente los déficits neurológicos progresan de forma irreversible hasta conducir a la muerte en unos quince años, especialmente en los tipos I y II, sin presentar deterioro de la función intelectual.

No existe tratamiento curativo específico para la enfermedad el objetivo del tratamiento es mantener el mejor estado físico posible durante el máximo tiempo y la terapia se orienta hacia el control de los síntomas: fatiga, depresión, alteraciones del sueño, dolor, o temblor que desarrollan algunos pacientes. La rehabilitación es necesaria para una mejor movilización de brazos, piernas y columna vertebral.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante habiéndose localizado la mutación responsable de la enfermedad en el brazo largo del cromosoma 14 (14q24.3-q31) y considerándose la forma de ataxia dominante más frecuente en las poblaciones. En las familias con Machado Joseph se da el fenómeno de anticipación, definido como el inicio progresivamente más precoz de los síntomas en las generaciones siguientes, de tal manera que la enfermedad es cada vez de aparición más precoz y más grave, entre los miembros de una misma familia.

La identificación de los genotipos de las personas de riesgo permite un adecuado consejo genético y familiar para reducir la incidencia de esta enfermedad.



### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Sapropterina (Biopten)

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://usuarios.lycos.es/hispataxia/FOLLSCA/13-SCA3.htm>

Información médica (idioma inglés):

[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/pubs/machado-joseph.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/pubs/machado-joseph.htm)

### **Asociaciones:**

Asociación Andaluza de Ataxias Hereditarias

Asociación Catalana de Ataxias Hereditarias

Asociación de Ataxias de Fuenlabrada

Asociación Madrileña de Ataxias Hereditarias. (AMAH)

Federación de Ataxias de España (Asturias)

Federación de Ataxias de España (Madrid)

Fundación de Ataxias Hereditarias Adriana de Luz Caballer

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Meige, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 333.82

### **Sinónimos:**

Brueghel, Síndrome de

Distonía Craneal Segmentaria

Blefarospasmo Idiopático y Distonía Oromandibular, Síndrome del

Nonne Milroyb Meige, Síndrome de

Distonía Orofacial Bucal

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Meige es una enfermedad rara del grupo de las distonías focales craneales. Se define como la asociación de blefarospasmo y distonía oromandibular.

La "distonía" es un síndrome clínico caracterizado por la existencia de contracciones musculares involuntarias, prolongadas y en algunos casos dolorosas, que provocan movimientos espasmódicos repetitivos de torsión o posturas anormales.

Los movimientos distónicos pueden presentarse en cualquier músculo estriado del organismo y pueden ser rápidos o lentos, pero siempre son repetitivos y torsionantes.

En la actualidad aún se desconoce la causa exacta de la distonía, aunque existen evidencias que sugieren que el mecanismo de producción radica en un trastorno funcional de los ganglios basales del cerebro. Los ganglios basales son núcleos o acúmulos de cuerpos neuronales situados en la profundidad de los hemisferios cerebrales, estructuras anatómicas que están íntimamente relacionadas con los mecanismos que el sistema nervioso utiliza para el control del movimiento. La anomalía funcional, condicionada genéticamente sea o no identificable, podría tener una expresión fenotípica (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) muy variable, lo cual explicaría la complejidad de la clasificación de las distonías.

La distonía puede ser: focal, esto quiere decir que existe lesión en un área muy restringida del cerebro y afecta a una región localizada del cuerpo, como los músculos periorbitales en el blefarospasmo (espasmo que afecta a los párpados) y los del cuello en la tortícolis espasmódica, o por el contrario generalizada: afectando una región más amplia del cerebro, lo que se manifiesta en la afectación conjunta de músculos de las extremidades y del tronco.

La mayoría de los síndromes distónicos, el 80%, corresponden a distonías de causa desconocida o idiopáticas y de estas el 25% son formas generalizadas. Aunque en una cuarta parte de los enfermos con distonía, ésta es secundaria a otras enfermedades del sistema nervioso, tales como: traumatismos craneales, encefalopatía anóxica perinatal, fármacos, enfermedades metabólicas, etc.)

Tradicionalmente se ha considerado a la distonía como una enfermedad rara, sin embargo, los hallazgos de estudios epidemiológicos recientes están modificando este concepto. Se calcula que la enfermedad afecta a 3-4 personas por cada 10.000 habitantes; en algunos grupos étnicos, como los judíos ashkenazis, la prevalencia es incluso cinco veces mayor. En nuestro país se estima que puedan existir entre 15.000 y 20.000 pacientes con distonía.

La distonía fue descrita por primera vez como enfermedad orgánica, en 1911 por Oppenheim, es un grupo de enfermedades de diagnóstico muy difícil, en las que con frecuencia se cometen errores diagnósticos, ya que no se dispone de "test" o "pruebas diagnósticas" que confirmen la presencia de distonía: no se asocian a anomalías anatomopatológicas identificables, ni siempre son obvios y claros los trastornos genéticos subyacentes.

Suelen pasar entre 5 y 8 años desde el momento en el que el paciente nota los primeros síntomas de su enfermedad, hasta que se llega al diagnóstico correcto. Una vez realizado el diagnóstico, resulta difícil establecer un pronóstico; se trata de enfermedades que pueden llegar a ser muy incapacitantes y que no tienen cura.

Clínicamente pueden presentarse de diferentes formas, como atetosis (trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades), temblor, tics o sacudidas mioclónicas (espasmo muscular rítmico e involuntario) entre otras, lo que puede llevar a pensar que se trata de enfermedades diferentes.

La distonía puede entenderse de diferentes formas: como signos o síntomas que aparecen asociados a una determinada enfermedad, o como un síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de la enfermedad) en el que el fenómeno distónico se produce por distintas situaciones que afectan al sistema nervioso, y, por último, como enfermedad autónoma o entidad nosológica propia, como la distonía de torsión o muscular deformante o la distonía sensible a la L-Dopa entre otras.

Las distonías se clasifican atendiendo a diversos criterios:

a.- Por la localización corporal o áreas afectadas.: clasificación propuesta por el Comité de la Fundación para la Investigación Médica de la Distonía en 1984

1.- Focal: cuando sólo está afectado un grupo muscular como sucede en blefaroespasma, tortícolis espasmódico, distonía oromandibular, distonía laríngea distonías ocupacionales: calambre del escribano, del golfista, del pianista, etc.

2.- Segmentaria: cuando afecta a dos estructuras focales vecinas, como en el Síndrome de Meige o de Brueghel con afectación respectivamente de las musculaturas periorbitarias y oromandibular, la distonía braquiocervical, la distonía axial que afecta a la musculatura del cuello y tronco y la distonía crural axial que afecta a la musculatura de ambas piernas o de una pierna y tronco.

3.- Multifocal: cuando afecta a dos o más partes del cuerpo no inmediatamente localizadas, como los ojos y los miembros superiores o la laringe y los miembros inferiores.

4.- Hemidistonía o Hemigeneralizada: cuando afecta la mitad del cuerpo, como el brazo y la pierna del mismo lado.

5.- Generalizada: cuando afecta a uno o ambos miembros inferiores y el tronco más otro segmento corporal.

b.- Por su curso clínico: la distonía puede ocurrir, inicialmente, como una distonía de acción (distonía que se produce de forma intermitente con ocasión de algún movimiento) para después de algún tiempo pasar a movimientos distónicos hasta llegar a adoptar posturas fijas. Se agrava en situaciones de nerviosismo, ansiedad y estrés. Mejora con trucos sensitivos, como tocarse la barbilla, etc. Desaparece en el sueño profundo. Puede remitir o desaparecer espontáneamente en algunos pacientes. Se distinguen 4 tipos:

- 1.- Estática: que tras la aparición en un área corporal no se propaga a otras localizaciones. Habitualmente son formas focales de comienzo en edad adulta.
- 2.- Progresiva: que tras su aparición focal va afectando a otras áreas hasta poder llegar a generalizarse. Como en la distonía idiopática de comienzo infantil.
- 3.- Fluctuante: en el que existen marcadas variaciones diurnas con agravación con el transcurso de las horas, como en la distonía sensible a la L-Dopa o enfermedad de Segawa.
- 4.- Paroxística: con aparición brusca de la distonía o movimientos distónicos de una duración variable de minutos a horas.

c.- Por su etiología: un correcto y amplio interrogatorio sobre historia familiar, embarazo, parto y desarrollo psicomotor (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), así como antecedentes de ingesta de fármacos, exposición a tóxicos, traumatismos y otros acontecimientos que junto a una exploración para detectar otros signos no distónicos y la realización de pruebas analíticas y de neuroimagen, nos permitirán su clasificación en dos grandes grupos:

1.-Distonías sintomáticas o secundarias, son aquellas en las que el fenómeno distónico puede asociarse a otras series de síntomas clínicos que tienen mayor o menor importancia y que se subdividen en

- Asociadas a enfermedades del sistema nervioso por causas exógenas o ambientales; en este grupo se incluyen las distonías por parálisis cerebral infantil, por ingesta de fármacos, como neurolépticos (distonías tardías), por lesiones de los ganglios basales por trastornos vasculares, por traumatismos, tumores o intoxicaciones a monóxido de carbono, por encefalitis, cuadros post-infecciosos y SIDA.

- Asociadas a enfermedades degenerativas, entre las que podemos distinguir aquellas en las que se conoce el defecto bioquímico subyacente, como la enfermedad de Wilson, aquellas en las que se dispone de un marcador, como en la enfermedad de Leigh o de Fahr y por último las enfermedades en las que no se conoce el defecto bioquímico, ni se dispone de marcador, tal es el caso de la enfermedad de la enfermedad de Parkinson, la distonía Parkinsonismo ligada al cromosoma X o enfermedad de Lubag y la parálisis supranuclear progresiva.

- Distonías psicógenas, que suponen hasta un 5% de las distonías.

Entre las distonías secundarias con base hereditaria conviene citar las que ocurren en enfermedades mitocondriales, enfermedades éstas de herencia materna, caracterizadas clínicamente por un trastorno de producción de energía en el cerebro y otros órganos.

2- Las distonías primarias o idiopáticas, son aquellas en las que el fenómeno distónico es el aspecto clínico más importante que aparece en la enfermedad aún cuando pueden presentarse otros, generalmente con menor relevancia, por ejemplo el temblor; se clasifican en:

- Hereditarias: en las cuales se identifican varios casos en una misma familia. Como ejemplo citaremos la distonía de torsión clásica, de herencia autosómica dominante, cuyo trastorno genético se ha localizado en el cromosoma 9 y la distonía sensible a la L-Dopa, cuyo trastorno genético se encuentra en el cromosoma 14, la distonía asociada a parkinsonismo de las Islas Filipinas ligada al cromosoma X, o enfermedad de Labar, las distonías paroxísticas y las distonías mioclónicas.

- Esporádicas: en las que no se encuentra otro familiar afecto, aunque son aparentemente más frecuentes quizás debido a la ausencia de identificación de formas frustradas entre sus familiares.

d.- Por su edad de comienzo: la edad de comienzo nos permite clasificarlas en:

- 1.- Infantil, de inicio hasta los 12 años de edad.

- 2.- Juvenil, entre los 13 y los 20 años. A este grupo pertenecen mayoritariamente las distonías secundarias en especial, la parálisis cerebral infantil y enfermedades degenerativas metabólicas. La distonía de torsión clásica de comienzo infantil es de carácter progresivo y se termina generalizando en un porcentaje elevado de casos.

3.- De inicio en adultos, a partir de los 20 años de edad. Estas distonías suelen ser de localización focal y de curso clínico estático, esto es que no tienen tendencia a propagarse.

El síndrome de Meige afecta sobre todo a adultos mayores, con un pico de incidencia hacia los setenta años y puede aparecer como complicación del tratamiento prolongado con un cierto tipo de medicamentos, conocidos como neurolépticos. Existe también una forma, mucho menos frecuente, de presentación juvenil, entre los 13 y los 20 años de edad.

Clínicamente los pacientes presentan espasmos distónicos y bilaterales de la musculatura craneofacial que afecta la musculatura periocular y de la parte inferior de la cara, que se manifiesta como blefarospasmo (espasmo que afecta a los párpados), apertura forzada de la mandíbula, retracción labial, espasmo muscular de la garganta con producción de disnea (dificultad en la respiración) de causa laríngea y protrusión lingual. Los pacientes presentan una ceguera funcional, derivada del blefarospasmo; este puede ser de diferentes tipos y grados de severidad, puede variar entre espasmos breves y clónicos, espasmos prolongados distónicos, contracción tónica mantenida hasta llegar a la forma más severa, la "apraxia" para abrir los ojos. Puede acompañarse de temblor de actitud.

Existen casos descritos de síndrome de Meige secundario a diferentes procesos neuro degenerativos, administración crónica de neurolépticos, levodopa o de otros medicamentos y lesiones cerebrales focales, especialmente un tipo de tumor cerebral, que se conoce como meningioma del ángulo ponto cerebeloso.

Algunos autores describen una asociación de esta enfermedad con la depresión, sugiriendo un mecanismo patogénico común, basado en una misma alteración neuroquímica, en la secreción de melatonina, que regula importantes funciones cerebrales dopaminérgicas, colinérgicas y GABA-érgicas.

El tratamiento es sintomático, pero debe ser seleccionado de forma específica. Como en las restantes distonías focales los medicamentos, clonazepam y diazepam, sólo son de utilidad en el 15% de los casos; pero a costa de producir ciertos efectos secundarios como sedación y ataxia, por lo que las posibilidades terapéuticas de elección son la infiltración con toxina botulínica de los músculos distónicos, practicada por primera vez por el Dr. Scott en 1985. En los casos en que no es eficaz la toxina botulínica está indicada la cirugía, practicándose preferentemente la denervación selectiva de los músculos afectados o la destrucción parcial de estos músculos, ya que en la cirugía estereotáctica, al contrario de lo que ocurre para la distonia generalizada, no se obtienen buenos resultados.

**Asociaciones:**

- Asociación de Lucha contra la Distonía en España. (ALDE)
- Asociación de Lucha contra la Distonía en Aragón. (ALDA)
- Associació de Lluita contra la Distonía a Catalunya. (ALDEC)
- Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**MELAS, Síndrome**

Código CIE-9-MC: 356.8

Vínculos a catálogo McKusick: 540000

**Sinónimos:**

Miopatía, Encefalopatía Mitocondrial, Acidosis Láctica y Episodios Stroke Like

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome MELAS forma parte de un grupo de enfermedades raras llamadas encefalopatías mitocondriales (de la mitocondria). La mitocondria es una parte fundamental de la estructura de la célula, ya que una de sus misiones fundamentales es aportar energía al organismo mediante la producción de ATP (nombre del ácido adenosín trifosfórico, sustancia que interviene en el metabolismo celular, la contracción muscular y en la síntesis de hormonas de la corteza suprarrenal).

El ATP se obtiene a partir de una serie de transformaciones metabólicas muy complejas: la beta-oxidación de los ácidos grasos, la degradación del ácido pirúvico que proviene de la glucosa en la llamada glicolisis y la fosforilación oxidativa que se lleva a cabo en uno de los procesos enzimáticos más complejos que se conoce y al que se conoce con el nombre de cadena respiratoria.

Para que se puedan desarrollar todos estos procesos las mitocondrias poseen más de 50 enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) diferentes y a su vez la mayoría de estas enzimas o complejos enzimáticos están integrados por más de 40 proteínas diferentes.

El síndrome MELAS debe su nombre al acrónimo inglés de Myo Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes, sus manifestaciones clínicas fundamentales son: encefalomiopatía, acidosis láctica (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) y episodios recidivantes (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) de isquemia (déficit de riego) cerebral transitoria.

Los pacientes con MELAS pueden ser normales en los primeros años de la vida, pero poco a poco presentan retraso motor y de las etapas del desarrollo intelectual. Las fundamentales manifestaciones clínicas asociadas se dan entre los 5 y los 15 años de edad y son: talla baja, vómitos, convulsiones por epilepsia focal o generalizada y finalmente episodios de hemiparesia (parálisis leve o incompleta de un lado del cuerpo) aguda que puede afectar a uno u otro lado de forma alternante.

Su evolución aparece salpicada por episodios de cefalea (dolor de cabeza) recidivante de tipo migrañoso, diabetes mellitus, alteraciones visuales, demencia progresiva secundaria a infartos cerebrales múltiples y acidosis láctica que se pone de manifiesto durante los episodios agudos. Los síntomas visuales pueden incluir: hemianopsia (visión alterada o ceguera para la mitad del campo visual) y ceguera cortical (deterioro de la visión debido a las lesiones existentes en en el área de la corteza cerebral, que regula la visión).

En los pacientes con el síndrome completo (con expresión de todas las manifestaciones clínicas fundamentales) el pronóstico es malo. La biopsia muscular muestra generalmente, aunque no siempre, como se creía en un principio, las características "fibras rojo rotas", en inglés, red ragged fibers, que son de gran ayuda para el diagnóstico.

El escáner muestra, en algunos pacientes, áreas hipodensas en los hemisferios cerebrales, durante los episodios agudos y calcificaciones en los ganglios basales. Los estudios postmortem han demostrado la existencia de encefalomalacia (reblandecimiento del cerebro), licuefacción cortical microquística y calcificaciones de los ganglios basales.

Se han realizado ensayos terapéuticos con corticoides y con CoQ10. En los pacientes con intensa acidosis láctica (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) la administración de dicloroacetato puede ser útil.

El MELAS es un trastorno progresivo, que se ha descrito en hermanos. La mayoría de los pacientes presentan una mutación puntual muy específica, aunque no exclusiva en la posición 3243 del gen del ARN t del DNA (ácido nucleico) mitocondrial, cuya identificación es de gran utilidad diagnóstica. Los estudios bioquímicos del músculo ponen de manifiesto en muchos pacientes defectos múltiples de la cadena respiratoria que afectan a los complejo I, III y sobre todo al IV.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (Idioma español):

<http://www.aeped.es/protocolos/neurologia/15-enfmitocon.pdf>

### **Asociaciones:**

Asociación de Enfermos de Patologías Mitocondriales. (AEPMI)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Melkersson Rosenthal, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 351.8

Vínculos a catálogo McKusick: 155900

### **Sinónimos:**

Queilitis Granulomatosa  
Melkersson, Síndrome de  
Queilitis Granulomatosa de Miescher

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Melkersson Rosenthal es una enfermedad rara. Se caracteriza por la tríada clásica: linfedema (edema o hinchazón consecuencia de un drenaje linfático inadecuado) secundario del labio superior, parálisis facial recidivante (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) y lengua escrotal o fisurada.

Comienza entre los 10 y los 30 años de edad y en general las mujeres resultan más afectadas; aparece en todas las áreas geográficas.

Evoluciona inicialmente por brotes y pasados meses o años, los síntomas se estabilizan y se hacen permanentes.

El síndrome completo, definido como la tríada clásica ocurre en menos del 20% de los casos. Generalmente los pacientes se presentan con formas oligosintomáticas o monosintomáticas que dificultan el diagnóstico; la forma monosintomática más frecuente consiste en la aparición exclusiva de edema labial recurrente, descrita por Miescher en el año 1945, que la denominó queilitis granulomatosa.

Descrito por primera vez por Hubschmann en 1849 y por Rossolino en 1901. Sin embargo, no fue hasta 1928 cuando Melkersson describió una parálisis facial recurrente asociada a edema labial y posteriormente Rosenthal en 1931, sugirió el papel de los factores genéticos y agregó la lengua escrotal. En el año 1949 Luscher reunió todos estos signos y dió al síndrome el nombre de Melkersson Rosenthal, con el que hoy se le conoce.

Clínicamente suele iniciarse, de forma aguda con cualquiera de los tres síntomas típicos, aislados o en diferentes combinaciones, debuta con infiltración cutáneo mucosa con edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) en el 43%, con edema sólo o con parálisis facial en el 20% y con lengua escrotal caracterizada por aumento de tamaño, presentar un surco longitudinal medio y fisuras transversales menores en el 19% de los casos.

El edema desaparece en horas o días, pero rebrota a intervalos irregulares; la tumefacción progresa lentamente y puede llegar a perpetuarse y a veces extenderse por toda la cara.

La parálisis facial puede ser uni o bilateral, parcial o completa y suele instaurarse de forma rápida, en unas 24 horas, remitir en 3 ó 4 semanas y dejar secuelas: maloclusión palpebral, aumento de la secreción lagrimal, trastornos de salivación, del gusto, hiperacusia (aumento del sentido del oído, con sensibilidad dolorosa para ciertos sonidos), acúfenos (sensación auditiva que no es motivada por ninguna excitación externa del oído, zumbido, silbido, campaneos etc.), neuralgia (dolores espontáneos o provocados, continuos o paroxísticos, localizados en el trayecto de un nervio) del trigémino y trastornos de la termorregulación.

También se describen trastornos psiquiátricos, neuritis retrobulbar y otros signos como episodios de diarrea, crisis asmáticas e hiperhidrosis (sudoración excesiva) palmar. Puede acompañarse de cefalea (dolor de cabeza), astenia (debilitación del estado general), lesiones de pares craneales y adenopatías (inflamaciones de los ganglios).

Aunque no se conoce la causa del síndrome de Melkersson Rosenthal se barajan numerosas teorías; el hecho de que el tratamiento de focos infecciosos odontológicos mejore las lesiones de la piel en algunos de estos pacientes o bien que otros padezcan herpes labiales recurrentes sugieren un posible origen infeccioso; otros autores implican mecanismos inmunológicos desencadenados por

alergia o intolerancia a algunos alimentos; por último y sólo en muy pocos pacientes se han descrito alteraciones en el brazo corto del cromosoma 9, por lo que también pudieran existir factores hereditarios implicados en los mecanismos desencadenantes de este síndrome.

El diagnóstico fundamentalmente es clínico y se confirma mediante la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de piel, que en un tercio de los casos muestra una reacción inflamatoria inespecífica sin granulomas; en los dos tercios restantes aparece una inflamación granulomatosa con granulomas típicamente de tipo tuberculoide, en los que las células epitelioides están rodeadas por linfocitos y monocitos (tipos de glóbulos blancos) con edema difuso del tejido intersticial (tejido de sostén y vasos que rodean un órgano); aunque los granulomas también pueden ser de tipo linfonodular plasmocítico, en los que los nódulos linfocíticos centrales están rodeados por células plasmáticas e histiocitos (tipos de glóbulos blancos) en un tejido intersticial edematoso.

El diagnóstico diferencial debe hacerse entre otros con malformaciones labiales, linfangiomas, hemangiomas, neurofibromas, queilitis, erisipela recurrente, angioedema, síndrome de Ascher, enfermedad de Crohn y sarcoidosis.

Este síndrome no tiene repercusión en el estado general y es de pronóstico favorable.

En el tratamiento del síndrome de Melkersson Rosenthal se han ensayado múltiples terapias, con resultados variables, obteniéndose por lo general mejorías transitorias. Se han usado como tratamiento sintomático del edema facial y las manifestaciones intraorales, antibióticos, radioterapia, salazosulfapiridina y corticoides intralesionales y sistémicos, que parecen ser los más útiles; si el edema es muy manifiesto y cuando los corticoides solamente consiguen una leve mejoría, se ha propuesto la cirugía plástica labial únicamente con fines estéticos. En algunos casos, se puede asociar cirugía para la descompresión del nervio a nivel del orificio estilomastoideo para tratar las parálisis faciales más severas.

Es importante la valoración de estos pacientes por un equipo multidisciplinar que además de dermatólogos, incluya estomatólogos, neurólogos, otorrinolaringólogos y cirujanos plásticos, ya que esta enfermedad afecta a numerosos órganos y no sólo a la piel.

### **Medicamentos Húérfanos Relacionados:**

Alfa fetoproteína recombinante humana

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2000/cd001g.pdf>

Información médica (idioma español):

[http://www.uv.es/medicina-oral/Revista\\_1/Gonzalez.html](http://www.uv.es/medicina-oral/Revista_1/Gonzalez.html)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Miastenia Gravis**

Código CIE-9-MC: 358.0

Vínculos a catálogo McKusick: 254200 254210 605809

### **Sinónimos:**

Miastenia Gravis Congénita

Miastenia Gravis Generalizada

Miastenia Gravis Infantil Familiar

Goldflam, Enfermedad de

Miastenia Gravis Pseudoparalítica

Miastenia Gravis Neonatal Transitoria

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La miastenia gravis es una enfermedad neuromuscular rara, que se caracteriza por pérdida de fuerza y fatigabilidad, síntomas que aparecen o empeoran con el ejercicio; el grado de debilidad puede variar a lo largo del día, con un claro empeoramiento vespertino.

Descrita por primera vez por Thomas Willis en 1672, afecta a personas, de cualquier sexo, edad, o raza. Es una enfermedad adquirida de causa autoinmune que se produce por el bloqueo mediante un anticuerpo de los receptores de acetil colina en la sinapsis (lugar de conexión de dos neuronas) neuromuscular.

La enfermedad se puede manifestar con diferentes síntomas, solos o combinados: debilidad preferentemente de los grupos musculares oculares en el 90% de los casos, que da lugar a ptosis palpebral (párpados caídos) y diplopia (visión doble); menos frecuentemente pueden presentar disartria (dificultad para articular palabras), disfagia (dificultad para tragar), dificultad para masticar y pérdida de la expresión facial. La falta de fuerza puede extenderse a los brazos, piernas y músculos respiratorios produciendo una crisis parálitica generalizada, situación muy grave conocida como crisis miasténica, que requiere hospitalización.

La enfermedad evoluciona por brotes (que alterna periodos sintomáticos con periodos de mejoría y remisión espontánea de los síntomas).

Cuando la enfermedad afecta exclusivamente a la musculatura del ojo, lo que ocurre en el 20% de los pacientes, se la conoce como miastenia ocular.

El diagnóstico de sospecha se basa en la historia y la exploración neurológica clínica. El test diagnóstico más utilizado, es el llamado test del Tensilón, otras pruebas diagnósticas de laboratorio son la detección de anticuerpos al receptor de acetil colina y anticuerpos anti músculo estriado.

La miastenia gravis se asocia con frecuencia a otras enfermedades autoinmunes (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos), en el 70% de los casos a hiperplasia (desarrollo excesivo de los tejidos) del timo (el timo es una glándula en la porción superior del pecho que desempeña un papel en la inmunorespuesta hasta la pubertad), la cual es debida a un timoma (nombre genérico dado a todos los tumores del timo, ya sean benignos o malignos) en el 10-15% de los casos y a enfermedades tiroideas, hiper o hipotiroidismo en el 5% de los pacientes.

El tratamiento pretende mejorar la transmisión neuromuscular y reducir la producción de anticuerpos, consistiendo en la administración de anticolinesterásicos tales como neostigmina y piridostigmina, que en asociación con corticoides, resultan útiles en todas las formas de la enfermedad y se aprecia una mejoría evidente en pocas semanas en la práctica totalidad de los casos.

En algunos casos, la administración continuada y a dosis elevadas de anticolinesterásicos puede ocasionar la denominada crisis colinérgica que cursa con: sudoración, sialorrea (emisión continua de saliva), hipersecreción bronquial, miosis (estrechamiento permanente con inmovilidad más o menos completa de la pupila, a consecuencia de un trastorno de la inervación del iris), pulso irregular, parálisis respiratoria y paro cardíaco que debe diferenciarse de una crisis miasténica, por lo que el tratamiento requiere una estrecha vigilancia.

Cuando los corticoides estén contraindicados o sean insuficientes, se valorará asociar inmunosupresores al tratamiento.

La crisis miasténica que consiste en la aparición de debilidad aguda en un paciente miasténico es una urgencia médica ya que requiere asistencia ventilatoria. En ocasiones puede detectarse algún factor precipitante de estas crisis, como temperaturas extremas, infecciones casi siempre respiratorias con fiebre, estrés emocional, descenso rápido de la dosis de corticoides o ejercicio intenso, que deben ser corregidos.

La timectomía (extirpación total o parcial del timo) produce una mejoría de la enfermedad en el 50% de los casos de hiperplasia tímica, a pesar de la inexistencia de timoma. La plasmaféresis (método de tratamiento que consiste en la sustracción del plasma sanguíneo, reinyectando los elementos formes después de lavado) es útil en los pacientes con empeoramiento brusco o para conseguir una rápida mejoría antes de la timectomía.

También se están utilizando inmunoglobulinas (nombre bajo el que se designan diversas globuli-



nas, pertenecientes al grupo de las gammaglobulinas existentes en el suero sanguíneo y en diversos humores, dotadas de actividad anticuerpo y con estructura química análoga) humanas con mejoría los de síntomas en un 65% de los pacientes.

El pronóstico de la enfermedad es bueno con tratamiento ya que se produce una importante mejoría de la fuerza muscular y disminución de la fatigabilidad en la mayoría de los enfermos. Se han descrito casos de remisiones espontáneas o posteriores a timentomía.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Alfa fetoproteína recombinante humana  
Tacrolimo (Prograf)

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):  
<http://www.faiam.org.ar/>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Miopatía Nermalínica**

Código CIE-9-MC: 359.0

Vínculos a catálogo McKusick: 161800 605355 102610 191030

### **Sinónimos:**

Congénita de los Bastones, Enfermedad  
Miopatía de los Bastones

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La miopatía nermalínica es una enfermedad neuromuscular congénita (que está presente desde el nacimiento) rara, que se caracteriza por un trastorno del desarrollo muscular y que pertenece al grupo de las miopatías (degeneración de los músculos) congénitas. Estas anomalías en su mayoría no son progresivas, algunas son hereditarias y otras esporádicas, pertenecen a este grupo: miopatía miotubular, desproporción congénita de fibras musculares, miopatía nermalínica, enfermedad de los núcleos centrales, amioplasia, disgenesia muscular e hipotonía benigna congénita. Su diagnóstico se sospecha por los rasgos clínicos, incluido el fenotipo (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen), estableciéndose el diagnóstico definitivo mediante la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) muscular, que se caracteriza por alteraciones estructurales e histoquímicas típicas y que son marcadamente diferentes de las observadas en otras enfermedades neuromusculares: distrofias musculares, atrofas musculares espinales y neuropatías. Muchas representan estadios del desarrollo embrionario, por lo que se consideran aberraciones embriológicas.

Fue descrita por primera vez, en 1963, por George Milton Shy.

La miopatía nermalínica se caracteriza por la existencia en el tejido muscular de los llamados cuerpos nermalínicos (del griego nema, que significa hebra). Son estructuras anormales en forma de bastoncillos, que parecen inclusiones dentro de las fibras musculares y que requieren tinciones especiales. Compuestos principalmente por alfa-actinina (componente habitual de las bandas Z normales del músculo), no se consideran en sentido estricto cuerpos extraños de inclusión, sino material de las bandas Z en exceso. La formación de los cuerpos nermalínicos puede tratarse de una reacción extraordinaria de las fibras musculares ante diferentes agresiones. Parece tratarse de una alteración embriológica de la diferenciación del tipo de fibras y de su crecimiento con un marcado predominio de bandas Z y cuerpos nermalínicos.

Clínicamente se caracteriza por hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) generali-

zada, debilidad muscular, que afecta incluso a la musculatura con innervación lumbar y a los músculos respiratorios y una masa muscular muy adelgazada; dolicocefalia (cabeza alargada en sentido antero posterior), paladar ojival (paladar en forma de bóveda) y en los casos más graves paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar); debido a la debilidad de los músculos mandibulares, sólo pueden cerrar la boca durante unos pocos segundos, por lo que mantienen habitualmente la boca abierta.

Existen dos formas clínicas diferentes, en función de la edad de aparición, infantil y juvenil:

a.- *En la forma infantil*, los lactantes presentan una gran debilidad desde el nacimiento y algunos mueren ya en el periodo neonatal. Los supervivientes tienen una gran discapacidad y son incapaces de vencer la gravedad.

Existe afectación de los músculos distales (distal que está más alejado de un centro tronco o línea media) y proximales (más cerca de un centro tronco o línea media). Precisan gastrostomía (operación que consiste en establecer una comunicación permanente entre el estómago y la pared abdominal, para permitir mediante una sonda la absorción de alimentos cuando la porción superior del aparato digestivo está obstruida) por la disfagia (dificultad para tragar) crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) debida a la afectación de los músculos faríngeos. La debilidad facial y la atrofia muscular generalizada son intensas.

b.- *En la forma juvenil*, por lo general menos severa, los pacientes son capaces de caminar y realizar la mayoría de las actividades de la vida cotidiana. La debilidad muscular no suele ser progresiva, aunque empeora al final de la enfermedad. No suele afectarse la musculatura del corazón.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) muscular, en la que además de abundantes de cuerpos nemalínicos, existe desproporción congénita de fibras de tipo I, con pocas o ninguna fibra de tipo II. En los casos graves de sintomatología progresiva se han detectado degeneración miofibrilar focal y aumento de las enzimas (sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) lisosómicas (los lisosomas son estructuras de las células que funcionan como las unidades digestivas elementales). Los valores de la CK sérica (enzima muscular) son normales.

Se conocen formas infantiles y juveniles graves de la enfermedad.

Se hereda con un patrón múltiple: de forma autosómica dominante, asociada al gen que se localiza en el locus 1q21-23, de forma autosómica recesiva y otra forma dominante ligada al cromosoma X.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.conganat.org/iicongreso/comunic/070/index.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.asemcatalunya.com/miopatiasconge.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Moebius, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 346.8

Vínculos a catálogo McKusick: 157900 601471 604185 173750

**Sinónimos:**

Parálisis Facial Congenita

Parálisis Oculofacial Congénita

Moebius, Secuencia de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Moebius es una enfermedad rara del desarrollo, no progresiva, que se caracteriza por parálisis facial desde el nacimiento.

Este síndrome fue descrito por Paul Julius Moebius en 1892.

Se debe a una agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) de los núcleos de los pares craneales VI y VII, lo que provoca diplejía (parálisis bilateral que afecta simétricamente a regiones del cuerpo más o menos extensas) facial y parálisis de los músculos oculomotores por lo general del recto externo, estando conservada la convergencia de los ojos y los movimientos verticales de los mismos.

El desarrollo del nervio facial está ausente o disminuido produciéndose alteraciones de los músculos faciales y de la mandíbula.

Se puede asociar a agenesia del nervio hipogloso, lo que condiciona la aparición de la atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de una o de las dos mitades de la lengua. También puede presentarse parálisis del abductor de la laringe y parálisis bulbar flácida.

Ocasionalmente aparecen malformaciones sistémicas más complejas como pueden ser micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña) o agnatia (ausencia congénita del maxilar inferior), aplasia (ausencia de desarrollo) unilateral del pectoral y malformaciones en manos y pies; cuando el síndrome de Moebius se asocia a este tipo de malformaciones complejas recibe el nombre de síndrome o asociación de Moebius Poland.

En el 30 al 50% de los casos, aparece un cierto grado de ptosis palpebral (párpados caídos), expresión de la afectación del III par, retraso mental de grado variable, hipoacusia (sordera) neurosensorial, trastornos psicológicos y de la conducta como autismo (fenómeno psicopatológico caracterizado por la tendencia a desinteresarse del mundo exterior y ensimismarse). Se pueden presentar igualmente signos de afectación piramidal como expresión de una afectación difusa del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Aunque la causa de la enfermedad sigue sin aclararse, se ha atribuido a una agenesia de los núcleos de los pares craneales correspondientes al tronco; también se han descrito casos secundarios a lesiones supranucleares, tras sufrir lesiones isquémicas (isquemia es el déficit de riego sanguíneo) fetales y a procesos miopáticos (degeneración de los músculos); en la época neonatal se plantea el diagnóstico diferencial con la miastenia congénita o la distrofia miotónica de Steinert.

Clinicamente se caracteriza por cara rígida e inmóvil, con escasa o nula expresividad, no se modifica la expresión facial ante el llanto o la risa, lo que el niño intenta compensar con el aumento de la motilidad de los brazos y manos. Presentan labios finos y sin motilidad y dificultades para la protrusión lingual, por afectación del núcleo del hipogloso, parálisis de los pares oculomotores y, oftalmoplejía (parálisis de los músculos del ojo), debido a la asociación de la agenesia del núcleo del VI y III par; imposibilidad de la oclusión total de los párpados y cierto grado de ptosis palpebral.

En el período neonatal y primeros meses de vida, aparecen dificultades para la alimentación e infecciones respiratorias de repetición y cuando este síndrome se asocia a otras alteraciones aparece la sintomatología propia de estas, siendo lo más frecuente las dificultades motoras, en el aprendizaje, en el lenguaje, etc.

El diagnóstico es clínico. En el Moebius simple la sintomatología no progresa con el paso de los años, teniendo una buena calidad de vida. En cambio, en las formas complejas, asociadas existen importantes limitaciones motoras y psicológicas relacionadas con dichas anomalías, que modifican el pronóstico de estos pacientes. Este estará en función de la posibilidad de corregir los defectos esqueléticos y de la intervención o terapia que pueda efectuarse sobre la hipoacusia. Los pacientes cuyas anomalías faciales sean importantes pueden someterse a reparaciones de cirugía plástica que tratan de corregir la mandíbula y de aumentar la movilidad facial. La corrección del estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto) es necesaria en todos los casos.

Cuando existan alteraciones en el desarrollo madurativo o se acompañe de signos piramidales, deben recibir, además, tratamiento de rehabilitación, estimulación y logopedia.

La mayoría de los casos son de aparición esporádica, aunque están descritos casos de origen fami-

liar con herencia autosómica recesiva, o dominante. Recientemente se ha identificado, en algunos pacientes, una deleción en el brazo largo del cromosoma 13, en la región q12,2 que podría estar relacionada con la etiología (estudio de las causas de las enfermedades) del síndrome.

El consejo genético es importante, especialmente en los casos de historia familiar. Se debe realizar estudio genético a todos los pacientes sospechosos de padecer esta enfermedad. El apoyo social es igualmente beneficioso tanto para los afectados como para sus familiares.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.moebius.org/>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.ciaccess.com/moebius/>

**Asociaciones:**

Fundación Síndrome de Moebius de España

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Narcolepsia**

Código CIE-9-MC: 347

Vínculos a catálogo McKusick: 161400 605841

**Sinónimos:**

Gelineau, Síndrome de

Epilepsia del Sueño

Sueño Paroxístico

Narcolepsia Cataplexia

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La narcolepsia es un trastorno del sueño raro, que se caracteriza por la presencia en forma de accesos de somnolencia exagerada durante el día, cataplexia (parálisis o debilidad extrema repentina del músculo), alucinaciones hipnagógicas (nombre dado a las visiones fugaces que preceden, a veces inmediatamente, al sueño), parálisis durante el sueño y sueño interrumpido durante la noche.

Descrita por primera vez en 1880, por Jean Baptiste Edouard Gelineau que efectuó la primera descripción clínica de este trastorno del sueño, al observar en varios pacientes la presencia recurrente de los siguientes síntomas evanescentes: excesiva somnolencia diurna, necesidad imperiosa de dormir y cataplexia o astaxia (incapacidad de estar de pie por falta de coordinación muscular). Antiguamente no se reconocía la narcolepsia como una enfermedad en sí y se consideraba únicamente un síntoma.

Pese a ser considerada como enfermedad rara, la narcolepsia es, sin tener en cuenta el insomnio, el más prevalente de los trastornos primarios del sueño-vigilia. Encuestas efectuadas en diferentes países, para calcular la prevalencia de estos trastornos en población joven, laboralmente activa, sugieren que aproximadamente un 0,5% de los sujetos encuestados padecen este trastorno. Una gran parte de la población no narcoléptica ha tenido cansancio muscular en relación con emociones intensas (1,8 al 18%) o actividad física (26,2 al 28.8%). La cataplexia debe ser bien diferenciada de otros tipos de debilidad muscular, cuando están provocadas por situaciones típicas como la risa, o cuando se está enfadado. La cara, el cuello y especialmente las piernas están más específicamente involucradas en la definición de cataplexia. Otros aspectos como la duración o la bilateralidad de los ataques y la pérdida de la conciencia tienen escaso valor predictivo. En pacientes con narcolepsia, son frecuentes los accidentes laborales, domésticos y de tráfico.

En la actualidad se está avanzando de forma llamativa en el conocimiento de los trastornos del sueño, se comienzan a conocer los mecanismos que controlan los cambios que regulan el sueño y la vigilia. Hoy en día se han identificado estructuras del hipotálamo inductoras del sueño y existe una evi-

dencia creciente de que la adenosina actúa como factor inductor endógeno del sueño. Estudios farmacológicos neuroanatómicos y neurofisiológicos han relacionado esta enfermedad con una alteración de los mecanismos de regulación alfa-1 adrenérgicos en relación con la cataplexia y de los sistemas dopaminérgicos, que parecen ser responsables de los trastornos del sueño, también se discute en la literatura científica, la posibilidad de que un proceso neurodegenerativo transitorio actúe como responsable de la aparición de la enfermedad. Aunque la causa exacta de la narcolepsia primaria se desconoce, se trata de un trastorno complejo, en el cual parecen estar involucrados factores ambientales y genéticos.

Existen casos descritos de presentación de la enfermedad en varios individuos de una misma familia, en esos casos la enfermedad se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo y el riesgo de padecerla se asocia estrechamente con determinados alelos de la clase II del sistema mayor de compatibilidad de los tejidos, también llamado HLA. Estos alelos o haplotipos (en inmunología, se refiere a uno o varios genes determinados, que regulan la expresión de un antígeno sanguíneo o tisular, situado sólo en ese cromosoma) son: la presencia de DRB1\*1501 y DQB1\*0602. Se sospecha que otros genes, entre ellos el que regula la expresión del factor alfa de necrosis tumoral, TNF-alfa, pueden también estar involucrados, si bien éstos aún no han sido identificados. No obstante, la mayoría de los casos se presentan de forma esporádica, es decir, sin asociación familiar. En alrededor del 10% de los casos, la narcolepsia aparece secundariamente a otras enfermedades muy diversas como tumores cerebrales, sífilis cerebral, lesiones vasculares cerebrales, traumatismo craneal, encefalitis, epilepsia, obesidad y diabetes evolucionada.

El diagnóstico debe incluir una historia del sueño focalizada y completa, así como pruebas específicas como la polisomnografía y el test de latencia múltiple del sueño.

El empleo de antidepresivos no influye sobre este trastorno del sueño, pero si es eficaz para controlar los ataques de cataplexia. El tratamiento de elección en la actualidad es con un fármacos psicoestimulantes de nueva generación, que han modificado la evolución y la calidad de vida de las personas que padecen trastornos de hipersomnia, ya que mejoran sustancialmente el nivel de vigilia, tanto a corto como a largo plazo y tienen pocos efectos secundarios por lo que la enfermedad puede agravarse con el empleo de ciertos anestésicos generales: fármacos colinérgicos o bloqueantes alfa1 adrenérgicos, que deben evitarse, ya que pueden producir hipersomnia franca y ataques de cataplexia en el periodo postoperatorio. La anestesia general con agentes adecuados debe preferirse a la anestesia espinal, pues esta también puede incrementar el riesgo de los ataques de narcolepsia-cataplexia.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Oxibato sódico (Xyrem)  
Viloxazina (Catatrol/Vivalan)

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):  
<http://www.entomomedico.org/salud/saludyenfermedades/alfa-omega/narcolepsia.html>  
Información médica (idioma español):  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000802.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Narcolepsia (AEN)  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Paraplejía Espástica Hereditaria

Código CIE-9-MC: 334.1

Vínculos a catálogo McKusick: 312900 182600 182601 600363

### **Sinónimos:**

Paraplejía Familiar de Strumpell  
Paraplejía Espástica Familiar de Strumpell Lorrain  
Strumpell Lorraine, Síndrome de  
Strumpell, Enfermedad de  
Paraplejía Espástica Familiar  
Paraparesia Espástica Hereditaria  
Paraparesia Espástica Familiar

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La paraplejía espástica hereditaria es un grupo de enfermedades neurológicas hereditarias caracterizadas por paraplejía (debilidad progresiva) y espasticidad (rigidez progresiva del tono muscular) de los músculos de las piernas.

La edad de aparición de los síntomas y el grado de debilidad y de espasticidad muscular puede ser extremadamente variable de unos casos a otros, incluso entre los miembros de la misma familia. La literatura médica describe casos con sintomatología de aparición precoz, desde la infancia, o tardía en la octava o novena década de la vida; pero por lo general los síntomas suelen aparecer al comienzo o a mediados de la edad adulta desde la segunda a la cuarta década de su vida.

El inicio de los síntomas suele ser gradual, lento e insidioso, empeorando progresivamente a lo largo del tiempo.

Las manifestaciones iniciales incluyen típicamente rigidez y debilidad relativamente leve de los músculos de las piernas, dificultades para mantener el equilibrio, fallos en la marcha, caídas sin causa aparente y una marcha extraordinariamente "torpe". A medida que va progresando la enfermedad, la marcha se hace más difícil; sin embargo, no es frecuente la incapacidad absoluta para la marcha.

La paraplejía espástica hereditaria se puede clasificar en dos subtipos fundamentales según si la paraplejía progresiva ocurre como un hallazgo aislado "primaria o simple" o asociada a otras alteraciones neurológicas "complicada".

En los individuos con la forma simple, la paraplejía se da como un hecho aislado; se caracteriza por rigidez e hipertonía de los músculos de las extremidades inferiores, puede acompañarse de retraso en la deambulación que puede aparecer desde el comienzo de la niñez y marcha anormal.

En la forma complicada, existen, además, otras alteraciones neurológicas asociadas. Algunos individuos con paraplejía espástica hereditaria simple pueden presentar parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad), espasmos musculares, calambres, atrofia muscular moderada demencia, epilepsia, retinopatía (término general de la enfermedad de la retina), sordera, disartria (dificultad para articular palabras), nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios) e incontinencia urinaria.

En la forma complicada, pueden darse entre otros: trastornos visuales y auditivos, retraso mental y ataxia (alteración en el control de los movimientos voluntarios).

El defecto o los defectos subyacentes básicos en la paraplejía espástica hereditaria son desconocidos. Sin embargo, los síntomas asociados parecen ser consecuencia de la degeneración progresiva de los tractos córtico-espinales (regiones de la médula espinal por las cuales se conducen los impulsos nerviosos desde el cerebro hasta los músculos responsables de determinados movimientos voluntarios).

El diagnóstico de la paraplejía espástica hereditaria es fundamentalmente clínico.

En la actualidad no existe ningún tratamiento curativo ni capaz de enlentecer la evolución de la enfermedad. El tratamiento sintomático consiste en el control de síntomas y medidas de apoyo como

la fisioterapia.

El uso de baclofén, puede reducir la espasticidad en algunos pacientes.

Según algunos investigadores, la paraplejia espástica hereditaria puede deberse a mutaciones múltiples en diferentes genes. En la mayoría de los casos, tales mutaciones pueden transmitirse como un rasgo genético autosómico dominante. Más raramente, las mutaciones pueden heredarse como rasgo recesivo o ligado al cromosoma X.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol36\\_3\\_97/med09397.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol36_3_97/med09397.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.medicina21.com/doc.php?apartat=Tecnicas&id=1284>

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Paraparesia Espástica Familiar. (AEPEF)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Pelizaeus Merzbacher, Enfermedad de**

---

Código CIE-9-MC: 330.0

Vínculos a catálogo McKusick: 260600

### **Sinónimos:**

Aplasia Congénita Extracortical Axial

Leucodistrofia Sudanófila de Pelizaeus Merzbacher

Esclerosis Cerebral de Pelizaeus Merzbacher

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Pelizaeus Merzbacher es una enfermedad hereditaria rara del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) que se caracteriza por desmielinización (pérdida de mielina, vaina de sustancia blanca que recubre los nervios) progresiva.

Las leucodistrofias son un grupo de enfermedades desmielinizantes que presentan afectación primaria y predominante de la mielina (vainas de sustancia blanca que recubre los nervios) del sistema nervioso central, aunque en alguna de ellas se afecta además el sistema nervioso periférico (conjunto de nervios motores y sensitivos y ganglios situados fuera del encéfalo y la médula espinal). Se deben a un déficit enzimático (enzima es la sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) y tienen una base genética y hereditaria.

Entendemos por enfermedades desmielinizantes a las que se caracterizan por presentar destrucción de la mielina en el curso de su evolución; esta destrucción puede ser primaria, por defecto de las enzimas que participan en la formación o el mantenimiento de la mielina o secundaria a procesos de carácter vascular, infeccioso, inflamatorio, autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) o tóxico.

El término leucodistrofia no debe confundirse con el de poliostrodofia donde la afectación predomina en la sustancia gris del sistema nervioso central y para el diagnóstico de una leucodistrofia, se requiere previamente excluir otras desmielinizaciones:

- a.- debidas a distrofia muscular congénita;
- b.- secundarias a procesos de otra naturaleza;
- c.- que ocurren en otros procesos, pero no forman parte de las manifestaciones clínicas predominantes, lo que sucede en enfermedades mitocondriales, como las enfermedades de Leigh y Leber;
- d.- que afectan exclusiva o predominantemente al sistema nervioso periférico: neuropatías sensitivo-motoras hereditarias, polirradiculoneuritis desmielinizantes autoinmunes, etc.

Las leucodistrofias forman un grupo heterogéneo atendiendo a su origen: La enfermedad de Krabbe y la leucodistrofia metacromática son esfingolipidosis; la adrenoleucodistrofia es una enfermedad peroxisomal; la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher se debe a un déficit de una proteína integrante de la mielina. La enfermedad de Canavan al efecto tóxico de una sustancia similar a un neurotransmisor (sustancia liberada por las terminaciones nerviosas bajo el influjo de una excitación, transmitiendo la información de una neurona a otra) de la corteza cerebral y la enfermedad de Alexander, a una anomalía del astrocito (célula neurológica en forma de estrella), ésta última se incluye tradicionalmente entre las leucodistrofias aunque la desmielinización sea secundaria y probablemente no sea hereditaria.

Se manifiestan fundamentalmente por alteraciones motoras y visuales. Las crisis convulsivas son raras y el retraso mental es de aparición tardía, apareciendo con la afectación axonal (el axón es la parte de la célula nerviosa que conduce impulsos procedentes del cuerpo celular de la neurona) secundaria. Los signos clínicos son comunes a todas ellas, aunque con ciertos rasgos diferenciales y están mas en relación con la edad a la que se presenta la desmielinización que con la naturaleza de la misma:

En el lactante predomina la detención y retraso del desarrollo psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), con irritabilidad, dificultad de alimentación y síndrome piramidal (parálisis de un lado del cuerpo, aumento de reflejos tendinosos y falta de reflejos cutáneos) que hace que el niño adopte una postura en opistótonos (espasmo tetánico de los músculos de la nuca y el dorso, que arquea el cuerpo que se apoya sólo en la nuca y los talones). Es frecuente la aparición de ceguera por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica.

A partir del primer año de vida, el síntoma inicial principal es la alteración de la marcha, que es atáxica (carencia de la coordinación de movimientos musculares) o espástica (contracción involuntaria y persistente de un músculo o grupo muscular) con hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) axial, puede ser la única manifestación durante varios meses, hasta que poco a poco van apareciendo alteraciones de la conducta y del aprendizaje, como manifestaciones de deterioro cerebral.

A partir de los cinco años lo primero que aparece son los síntomas mentales: problemas de comportamiento e hiperquinesia (actividad muscular exagerada) en la primera fase, seguidos de déficits de atención, concentración, aprendizaje y lenguaje. En una etapa posterior se desarrollan parálisis espásticas progresivas, movimientos anormales y espasmos tónicos, con evolución a un estado demencial (disminución irreversible de la facultad mental) y una rigidez de descerebración (estado que se produce cuando se extirpa o deja de funcionar el cerebro) que conduce a la muerte inexorablemente.

En el adulto los síntomas predominantes son los psiquiátricos. Pueden presentarse aislados o preceden durante muchos años a los síntomas neurológicos.

Desde el punto de vista anatomopatológico (la anatomía patológica es el estudio de la estructura y morfología de los tejidos en relación con la enfermedad), todas las leucodistrofias tienen 3 rasgos característicos comunes: una reacción macrofágica leve o como mucho moderada, difusa y no perivascular, con acúmulo de diferentes tipos de sustancias en función del tipo de leucodistrofia; un aspecto atigrado de las lesiones mielínicas, indicando áreas de mielina normal y una afectación axonal tardía con presencia de gliosis (proliferación de la red neurológica) astrocitaria.

El diagnóstico de sospecha, en función de la edad de comienzo y las manifestaciones clínicas, se orienta mediante estudios metabólicos en orina y plasma, así como estudios neurofisiológicos y es imprescindible realizar resonancia magnética nuclear, para observar alteraciones en la sustancia blanca, que en ocasiones pueden preceder a la aparición de síntomas clínicos; la localización de estas lesiones suele ayudar a identificar el tipo de leucodistrofia. El diagnóstico de confirmación requiere la determinación de la actividad enzimática correspondiente; ésta puede medirse en concentrado de leucocitos (glóbulos blancos de la sangre) o en cultivo de fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación), obtenidos de una biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la piel. En ocasiones para el diagnóstico definitivo se precisan estudios genético-moleculares además de los enzimáticos.



Cuando existan alteraciones de la marcha o signos de neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica, está indicada una biopsia de nervio, que suele permitir un diagnóstico más rápido.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras enfermedades desmielinizantes, o con enfermedades metabólicas degenerativas como las enfermedades de Leigh, Leber y Zellweger, el síndrome de Sjögren-Larson, la esclerosis múltiple, la distrofia muscular congénita, la condrodisplasia punctata rizo-miética y las encefalitis adquiridas.

Los primeros síntomas de la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher son nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares involuntarios) y movimientos de cabeza, muy lentamente se instaura un cuadro progresivo de parálisis, espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo), ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), demencia, convulsiones y atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano por defecto de nutrición) del nervio óptico.

En general se hereda como un rasgo recesivo ligado al sexo que afecta a varones, sin embargo en mujeres se han descrito algunos casos de herencia dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://neurologia.rediris.es/senp/docencia/leucodistrofias.html>

Información médica (idioma español):

[http://www.infomed.sld.cu/revistas/ped/vol68\\_2\\_96/ped10296.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/ped/vol68_2_96/ped10296.htm)

### **Asociaciones:**

Asociación Española contra la Leucodistrofia. (ALE)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Persona Rígida, Síndrome de la**

---

Código CIE-9-MC: 333.91

Vínculos a catálogo McKusick: 184850

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de la persona rígida, en inglés Stiff Man Syndrome, es una enfermedad neurológica muy rara, que se caracteriza por existencia de rigidez muscular progresiva, de predominio axial (relativo al eje o situado sobre eje de una estructura o parte del cuerpo), con espasmos musculares dolorosos que se desencadenan espontáneamente o ante estímulos sensitivos.

Se desconoce la causa exacta del síndrome de la persona rígida, pero su asociación frecuente con otras enfermedades endocrinas como diabetes mellitus insulín dependiente, tirotoxicosis, e insuficiencia suprarrenal con hipopituitarismo, hace sospechar una posible etiopatogenia (causas y mecanismos de producción de enfermedad) autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos).

Se cree que la enfermedad es la consecuencia de una alteración en el equilibrio entre los dos tipos fundamentales de vías de transmisión del impulso nervioso, las vías excitatorias activadoras, en las que intervienen las catecolaminas, por lo que se les llama catecolaminérgicas y las vías inhibitorias, en las que interviene el GABA o ácido gamma-amino butírico, por lo que se las conoce como GABA érgicas. Esto produce un descontrol de la actividad de las neuronas motoras alfa de la médula espinal.

Con mucha frecuencia la enfermedad se presenta como formas clínicas atípicas, cuyo espectro puede ser muy variado. Se reconocen tres formas clínicas:

- a.- Forma típica o síndrome del tronco rígido en inglés stiff trunc syndrome.
- b.- Síndrome de las extremidades rígidas en inglés stiff limbs o legs syndrome.
- c.- Encefalomielopatía con rigidez y mioclonía.

La hiperreflexia puede ser el único hallazgo exploratorio del exámen neurológico, por lo que los enfermos con frecuencia están etiquetados erróneamente de algún tipo de trastorno psiquiátrico, con trastornos del movimiento de causa psicógena.

Se han descrito formas de comienzo agudo (que tiene un curso breve y relativamente grave), de afectación distal (más alejado de un centro tronco o línea media) de las extremidades, en las que se afectan fundamentalmente las piernas y los pies y no existe afectación de cuello ni del tronco.

Por lo general, se presenta en el adulto, en forma de episodios de rigidez y espasmos que afectan al cuello, el tronco y los hombros, pero que se desencadenan ante estímulos inesperados, de tipo muy diverso: una sorpresa, un sobresalto, un ruido inesperado, un leve contacto físico, etc. No se debe confundir esta enfermedad con la llamada enfermedad de Kok o Hiperesplexia congénita, aunque existen casos descritos de síndrome de la persona rígida, de aparición muy precoz.

Se establecen tres criterios clínicos para el diagnóstico de la forma típica de la enfermedad:

- a.- Clínica de comienzo lento y progresivo.
- b.- Rigidez Muscular progresiva, de predominio axial.
- c.- Espasmos dolorosos.

Los anticuerpos antiglutamato decarboxilasa (Ac GAD) (enzima que sintetiza GABA a partir del glutamato), son positivos en el 60% de los pacientes, a títulos muy elevados en el suero y el líquido cefalorraquídeo (líquido que protege y circula a través de ciertas estructuras cerebrales y de la médula espinal), significativamente mayores que los que se observan en la diabetes mellitus insulín dependiente.

Pueden también ser positivos otros auto anticuerpos órgano específicos como: los ICA y anticuerpos microsomales y anticuerpos tiroideos.

El diagnóstico se realiza por la presencia de criterios clínicos, la presencia de anticuerpos antiglutamato decarboxilasa, de mucha ayuda en los casos de presentación atípica y electromiograma, con evidencia electromiográfica de actividad motora continua en el descanso. Tanto la resonancia magnética nuclear craneal y medular como el análisis del líquido cefalorraquídeo son normales.

La enfermedad progresa sistemáticamente durante meses o años y suele conducir a una discapacidad muy severa, pudiendo quedar el enfermo confinado a una silla de ruedas o a la cama, de por vida.

Para el tratamiento resultan útiles dosis periódicas de inmunoglobulina por vía intravenosa bimensuales o trimestrales, según la gravedad del cuadro clínico. Recientemente se han utilizado con éxito fármacos GABA miméticos, del tipo de la vigabatrina, pero su mala tolerancia y los riesgos que implica el abandono terapéutico sin control, hacen que no sea una medicación generalizada. En el control farmacológico de los calambres refractarios, resulta eficaz el empleo de baclofeno, que se administra por vía intravenosa o intrarraquídea, mediante punción lumbar, con bomba de infusión continua, aunque en ocasiones es preciso recurrir a controlar los calambres con toxina botulínica.

A partir de 1972, diversos autores han descrito una forma familiar de esta enfermedad, que parece heredarse como un rasgo genético autosómico dominante o en ocasiones esporádico.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.scn.es/cursos/oncologia/paraneoplasticos.htm>

Información médica (idioma español):

<http://red-farmamedica.com/spo/Mujerconrigideztrasabandonodebenzodiazepinas.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Quiste de Tarlov

Código CIE-9-MC: 355.9

### **Sinónimos:**

Quiste Perineural de Tarlov

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

Los quistes de Tarlov son pequeñas masas que se forman, a expensas de las dos capas más externas de las meninges, dura madre y aracnoides, alrededor de las raíces nerviosas posteriores sacras o coccígeas.

Por lo general son asintomáticos pero en raras ocasiones los quistes pueden comprimir las raíces nerviosas adyacentes y generar dolor lumbosacro, ciática, coccigodinia (dolor localizado en el coxis debido a una neuralgia de los nervios sacros o a una lesión en el coxis) y síntomas y signos neurológicos de diversa severidad, maniobra de Lasègue (maniobra exploratoria que denota afectación del nervio ciático) positiva e incluso trastornos motores y sensitivos.

Su presencia debe sospecharse ante determinadas características del dolor, que puede ser agudo o crónico, de años de duración y paroxístico que se alivia al acostarse, se agrava al caminar, estar de pie o percutir la región sacra y asocia disestesias (disminución o exageración de la sensibilidad) urentes (con sensación de quemazón). En casos graves pueden llegar a producir paresia (parálisis ligera o incompleta) completa de las extremidades inferiores y problemas urinarios.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las herniaciones de los discos intervertebrales y se realiza a través de la mielografía. También son útiles para el diagnóstico el escáner y la resonancia magnética, confirmándose mediante la saculoradiculografía.

El tratamiento es médico, en la mayoría de los casos, mediante infiltración con esteroides y anestésicos, según la severidad del dolor.

En ocasiones puede hacerse el drenaje transcutáneo del quiste con control radiológico, pero solo se obtiene un alivio de la sintomatología de duración variable entre tres semanas y seis meses. La decisión de un tratamiento quirúrgico definitivo con descompresión del nervio y eliminación del quiste, depende de la persistencia e intensidad del dolor o de la presencia de un déficit neurológico asociado.

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Rasmussen, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 323.9

Vínculos a catálogo McKusick: 305915

### **Sinónimos:**

Encefalitis Crónica y Epilepsia  
Epilepsia, Hemiplejia y Retraso Mental  
Rasmussen, Enfermedad de  
Encefalitis Crónica Localizada  
Encefalitis de Rasmussen

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Rasmussen es una enfermedad neurológica progresiva rara, caracteriza por encefalitis (inflamación del sistema nervioso central), epilepsia (enfermedad crónica nerviosa caracterizada

por accesos de pérdida súbita del conocimiento, convulsiones y a veces coma) refractaria al tratamiento, deterioro neurológico y autoanticuerpos contra receptores de glutamato R3.

Los síntomas son progresivos e incluyen hemiparesia (parálisis ligera o incompleta de un lado del cuerpo) y retraso mental.

Aunque la causa exacta de esta enfermedad no se conoce, se sugiere un origen viral y autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) combinados y además una predisposición genética desencadenada por una enfermedad viral no identificada, aunque se sospecha que el citomegalovirus pueda estar implicado.

Fue descrita por primera vez, en 1958, por Theodore Brown Rasmussen. Aparece entre los 3 y los 12 años, aunque hay casos descritos antes de los 3 años y en adultos.

Clínicamente se caracteriza por afectar a un solo hemisferio cerebral con frecuentes ataques de epilepsia, en forma de crisis focales (epilepsia parcial limitada a un lado, a un miembro o a un grupo de músculos, sin pérdida de conocimiento) con múltiples focos. La crisis más típica es la epilepsia parcial continua, caracterizada por movimientos incontrolados de una mano o un pie durante días, semanas o meses, aunque pueden presentar además otros muchos tipos de crisis focales o simplemente convulsiones; las crisis son diarias, repetitivas, especialmente numerosas durante el día y generalmente rebeldes a todos los tratamientos. Lentamente va apareciendo una debilidad progresiva de un lado del cuerpo que lleva, en unos meses o años, a la parálisis de un brazo y una pierna.

Se acompaña de hemianopsia (visión alterada o ceguera para la mitad del campo visual) homónima en la mitad de los casos, trastornos sensoriales, disartria (dificultad para articular palabras), disfasia (dificultad de la función del lenguaje provocada por lesión de los centros cerebrales), problemas de comportamiento y del aprendizaje y con frecuencia retraso mental.

El diagnóstico de sospecha es clínico, se confirma mediante el uso de técnicas por imagen, escáner y especialmente con resonancia magnética nuclear en la que se objetiva hemiatrofia cerebral progresiva y lesiones hiperdensas en el hemisferio afectado.

La sospecha clínica junto a los hallazgos de las técnicas de imagen, hacen innecesaria la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) cerebral en la mayoría de los casos.

Histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) se caracteriza por acúmulo de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos) perivasculares, proliferación de nódulos microgliales, pérdida neuronal y gliosis (proliferación de la red neurológica), en el hemisferio afectado.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las displasias corticales focales, la forma frustra de esclerosis tuberosa, el síndrome de Sturge Weber, el nevus sebáceo lineal, las encefalopatías metabólicas progresivas y los tumores cerebrales.

El tratamiento actual se desarrolla en dos fases:

a.- Cuando el niño no presenta hemiplejía se trata con: antiepilépticos, corticoides, ciclos mensuales de inmunoglobulinas intravenosas, dieta cetogénica, alta en grasas y baja en carbohidratos, e incluso plasmaféresis (método de tratamiento que consiste en la sustracción del plasma sanguíneo, reinyectando los elementos formes después de lavado), todos ellos son tratamientos paliativos y no detienen la progresión de la enfermedad, aunque si pueden enlentecer su evolución en la mitad de los casos.

b.- Cuando el niño presenta hemiplejía, el tratamiento indicado es la cirugía. Se realiza hemisferectomía funcional para desconectar los hemisferios cerebrales, logrando detener las crisis hasta en un 70% de los casos y consiguiendo además mejoras muy importantes en el comportamiento y el aprendizaje. Aunque la capacidad de mover el brazo y la pierna previamente paralizado nunca vuelve a recuperarse en su totalidad, ya que este tipo de cirugía en sí misma provoca este déficit, pero los niños consiguen llegar a andar y correr sin grandes dificultades.

El pronóstico del síndrome de Rasmussen es poco favorable aunque varía en cada persona. Sin tratamiento, el trastorno progresa hacia déficits neurológicos severos con retraso mental y parálisis.

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Retinosis Pigmentaria**

Código CIE-9-MC: 362.74

Vínculos a catálogo McKusick: 268000 312610 600105 312612

**Sinónimos:**

Distrofia Pigmentosa de la Retina

Retinitis Pigmentosa

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La retinosis pigmentaria es una enfermedad ocular crónica rara que produce una severa disminución de la agudeza visual y en muchas ocasiones ceguera, por degeneración de la retina. La literatura anglosajona se suele referir a la enfermedad como retinitis pigmentosa.

La retina es la capa más interna del ojo, donde se encuentran dos tipos de células que se conocen con el nombre de fotorreceptores: los conos que nos permiten la visión diurna y de los colores y los bastones que nos permiten la visión nocturna o en lugares poco iluminados.

Más que una enfermedad, recientemente la retinosis pigmentaria se considera un grupo de enfermedades oculares que afectan a los fotorreceptores y a la función del pigmento. Se caracteriza por la degeneración de conos y bastones, con acumulación de pigmento retiniano en las zonas afectadas; se suelen afectar primero los bastones y después los conos, por lo que se conoce también a esta enfermedad como ceguera nocturna.

El 50% de las retinosis pigmentarias no son hereditarias, es decir, el enfermo es el primero en su familia que padece la enfermedad y no la va a transmitir a su descendencia.

Aparece en numerosos procesos: metabopatías, enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), miopatía (degeneración de los músculos), etc.

Existen formas hereditarias, las llamadas retinosis pigmentarias primarias que son también progresivas y pueden tener diferentes patrones de herencia. La retinosis pigmentaria primaria, es una afección degenerativa lenta de la retina, que casi invariablemente se desarrolla en ambos ojos, se inicia en la infancia y deteriora progresivamente la visión y el campo visual con ceguera nocturna y produciendo con frecuencia ceguera total en las edades medias o avanzadas. Puede evolucionar bien si se detecta a tiempo.

Es una de las retinopatías hereditarias más frecuentes, con una prevalencia de alrededor de 1 caso por cada 3.500 ó 4.500 individuos. En España el número de personas afectadas supera las 15.000, pero se estima que el número de portadores del gen defectuoso y por tanto posibles transmisores de la enfermedad puede ser treinta veces mayor.

No se conoce bien, hoy en día, como los cambios estructurales distróficos (distrofia es la alteración del volumen y peso de un órgano) llegan a producir las alteraciones que conducen a la degeneración y muerte de los fotorreceptores.

Se ha publicado que las anomalías vasculares de la coroides o de la retina estarían presentes como sustrato en la retinosis pigmentaria aunque estas alteraciones de la hemodinámica ocular, que se correlacionan con el grado de afectación funcional en la enfermedad, no parecen ser la causa del trastorno, sino que son consecuencia de las profundas alteraciones retinianas producidas por el proceso distrófico.

Desde el punto de vista clínico es típica la tríada: ceguera nocturna, campo de visión limitado y deslumbramiento. Los pacientes tienen dificultades para ver de noche, cuando está oscureciendo y en lugares de poca iluminación, experimentan una reducción del campo visual, tropiezan con los objetos y presentan progresivamente disminución de la visión. La pérdida de visión periférica les obliga a girar la cabeza, para poder ver los objetos que tienen alrededor, es lo que se conoce como la visión "en

túnel"; el mundo se va convirtiendo en una especie de túnel donde la única luz se ve al final, pero cada vez más distante y difusa y la luz molesta cada vez más, hasta que finalmente quedan ciegos.

Afecta a la retina, pero también a otras estructuras del ojo, produciendo alteraciones oculares del tipo de ametropías (trastorno caracterizado por la existencia de un defecto óptico consistente en un trastorno de la refracción), siendo las más frecuentes: astigmatismo (defecto en la curvatura del cristalino, de forma que los rayos paralelos quedan enfocados por detrás de la retina), miopía (defecto en la curvatura del cristalino, de forma que los rayos paralelos quedan enfocados por delante de la retina), glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular) y catarata (opacidad del cristalino). Asocia alteraciones auditivas: hipoacusia (disminución de la capacidad auditiva, pérdida del oído) con audiometría (comprobación de la agudeza auditiva) donde se reflejan una franca caída en los tonos agudos, por lesión de la cóclea, típica de la retinosis pigmentaria, presbiacusia (pérdida normal de la agudeza auditiva asociada al envejecimiento), agenesia de los senos frontales, infecciones crónicas orofaringo-laríngeas. También pueden aparecer obesidad, trastornos neurológicos, etc.

Existen diferentes formas clínicas en función del tipo de herencia:

1.- Herencia autosómica dominante. En familias donde existen varios enfermos en todas las generaciones, el 50% de los hijos de una persona afectada, tanto mujeres como varones, correrán el riesgo de padecer la enfermedad. Esta es la forma menos grave, progresa muy lentamente y el enfermo suele conservar la visión central hasta los 60 ó 70 años.

Se han identificado familias con esta variante autosómica dominante con presencia de distintas mutaciones, Asp-190-Tyr y Pro347Leu, en el gen de la rodopsina.

2.- Herencia autosómica recesiva. Con padres que no padecen la enfermedad, pero la portan (que llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad), bien porque existen antecedentes en sus familias o porque tienen algún grado de parentesco, el 25% de su descendencia, tanto mujeres como varones, podrá estar afectada. Son formas más graves que las anteriores y pueden debutar con problemas de adaptación a la oscuridad en la adolescencia. Asociado a este fenotipo (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) se han descrito mutaciones en diferentes genes involucrados en el proceso de fototransducción, como sucede con el gen de la fosfodiesterasa, enzima clave en dicho proceso.

3.- Herencia autosómica ligada al cromosoma X. Afecta a hijos de las mujeres que no padecen la enfermedad, pero son portadoras, el 50% de sus hijos varones tendrán el riesgo de padecerla. Es la más severa de las tres y produce una gran invalidez en la 3ª y 4ª década de la vida.

Existe una variante rara de esta degeneración tapetoretiniana llamada retinosis pigmentaria inversa, que se caracteriza por áreas de degeneración coroidal con migración del pigmento y formación de espículas en la zona de la mácula. Esto da lugar a una afectación progresiva de la visión central con escotomas (mancha oscura que cubre una parte del campo visual) central y paracentral, permaneciendo intacta la visión periférica, de ahí su nombre de retinosis pigmentaria inversa. Se cree que esta forma se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. En el diagnóstico diferencial de la misma se deben considerar: amaurosis congénita de Leber, atrofia girada central, esclerosis coroidal areolar central, distrofia progresiva de conos y bastones y retinopatía sifilítica o tóxica por uso de algunos fármacos como fenotiazinas y antipalúdicos.

Para el diagnóstico resultan de utilidad diversas pruebas incluyendo el examen oftalmológico completo, electroretinografía y estudios moleculares.

La evolución de la enfermedad varía de unos casos a otros, ya que no todas las retinosis pigmentarias conducen a la misma pérdida de visión. Suelen ser más graves si son hereditarias y dentro de las hereditarias influye el patrón de herencia, por lo que puede resultar de sumo interés el consejo genético.

Se han utilizado tratamientos muy diversos para esta enfermedad, pero hasta la fecha no se conoce un tratamiento suficientemente eficaz y ninguno de ellos es curativo.

Entre las medidas generales se recomienda proteger los ojos de la luz solar, no fumar, restringir al máximo las bebidas alcohólicas y el café; dieta rica en frutas y vegetales y realizar ejercicios físicos de

forma sistemática. Se han ensayado tratamientos con nutrientes antioxidantes: Vitaminas A, C, E y B6 y minerales como el zinc y el selenio. Los flavonoides que contiene el vino tinto, las frutas y los vegetales ricos en carotenos parecen jugar un cierto papel en la prevención y detención de la progresión de la degeneración macular.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica administrados de forma periódica durante meses, parecen de utilidad para controlar el edema macular que se produce en la retinosis pigmentaria. Se han descrito casos en los que el edema reaparece tras la supresión del fármaco y posteriormente no responde a su readministración.

La fotocoagulación de la retina con láser tiene un efecto positivo para aumentar la supervivencia de los fotorreceptores mutados en las retinas de pacientes con retinosis pigmentaria.

El tratamiento quirúrgico, para la retinosis pigmentaria y también para la degeneración macular asociada a la edad se está desarrollando cada vez más, tanto en el ámbito clínico como en el experimental. Se han utilizado diferentes técnicas: extirpación del ganglio estelar, hipofisectomía (extirpación quirúrgica de la hipófisis), implantación de fibras musculares, inclusión de tejido placentario y alotransplantes (transplantes de tejidos procedentes del mismo paciente), descompresión del nervio óptico y trasplante de las células del epitelio pigmentario, entre otras.

Se pretende desarrollar una especie de prótesis epiretiniana independiente y funcional que restaure la visión; dichas prótesis estimularían eléctricamente las capas más internas de la retina, evitando los fotorreceptores dañados y logrando una mejora significativa de la visión.

En los últimos años se han desarrollado intentos de terapia génica, en los cuales se tienen puestas muchas esperanzas.

Se consideró que una terapéutica dirigida a mejorar el flujo sanguíneo en los tejidos oculares debía contribuir a mejorar el metabolismo al nivel de coroides, del epitelio pigmentario y de los fotorreceptores, no descartando la posible influencia de otros factores.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.latinsalud.com/base/articulo.asp?id=749>

Información médica (idioma español):

<http://www.retinosis.org/old/librorp/inicio.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Afectados de Retinosis Pigmentaria

Asociación Aragonesa de Retinosis Pigmentaria

Asociación Asturiana de Retinosis Pigmentaria

Asociación Cántabra de Afectados de Retinosis Pigmentaria

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid

Asociación de Retinosis Pigmentaria de Castilla La Mancha

Asociación de Retinosis Pigmentaria. (OCULO)

Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid

Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)

Federación de Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria de España

Retina Madrid

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Retinosquiasis Congénita

Código CIE-9-MC: 361.19

Vínculos a catálogo McKusick: 312700 180270

### **Sinónimos:**

Quiste Congénito Retinal  
 Velo Congénito Vascular de la Retina  
 Quiste Gigante de la Retina  
 Distrofia Vítreoretinal  
 Retinosquiasis Hereditaria Congénita  
 Retinosquiasis Juvenil Ligada a X

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La retinosquiasis congénita (que está presente desde el nacimiento) es una enfermedad oftalmológica hereditaria rara del grupo de las degeneraciones vítreo-retinianas, caracterizada por la presencia en la zona macular y a veces en la periferia, de una separación entre la capa de las fibras del nervio óptico y las restantes capas de la retina.

Fue descrita por primera vez, en 1898, por J. Haas y posteriormente, en 1932, por Anderson.

Se manifiesta por una pérdida de agudeza visual bilateral y de aparición precoz, sólo en varones, siendo las mujeres portadoras (que lleva una sola copia del gen mutado, por lo que no padece la enfermedad); suele comenzar entre los 5 y los 10 años de edad.

Clínicamente debuta con pérdida de agudeza visual debida a una maculopatía (término general para designar la alteración de la mácula de la retina) presente en todos los casos y que incluso puede ser la única manifestación de la retinosquiasis congénita. Se caracteriza por la presencia de quistes (saco cerrado debajo de la piel que puede contener un contenido líquido o semisólido) de tamaño pequeño y distribución en "radios de bicicleta", que con el tiempo van dejando lesiones atróficas (atrofia es la disminución de volumen y peso de un órgano) inespecíficas con una pérdida progresiva de la agudeza visual.

Sólo en la mitad de los casos aparece retinosquiasis (desdoblamiento de la retina en dos capas), ésta puede ser desde muy grande, ocupando toda el área central hasta muy pequeña, apareciendo como pliegues superficiales apenas visibles con la lámpara de hendidura.

La retinosquiasis produce un abombamiento de la retina, debido a la separación de sus capas, en algunas ocasiones y siempre en menores de 10 años, la lámina interna está tan abombada, que puede verse por detrás del cristalino. Con el tiempo la retinosquiasis tiende a disminuir, incluso a desaparecer, ya que la lámina interna se vuelve a adherir a las restantes capas de la retina.

La hemorragia vítrea constituye la fundamental complicación, agrava el déficit visual y en ocasiones se manifiesta por estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), o nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios) acompañándose de desprendimiento de retina hasta en el 40% de los casos.

El diagnóstico de sospecha es clínico; pero se confirma mediante oftalmoscopia y electroretinograma (curva obtenida por la electroretinografía, que es el registro gráfico de las corrientes eléctricas producidas por la retina bajo influencia de estímulos luminosos) que presenta una alteración característica compatible con alteración difusa de la retina, aunque ésta no pueda distinguirse mediante la exploración oftalmoscópica.

En los niños muy pequeños la exploración es muy difícil, debido a la escasa o nula cooperación que en algunos casos puede requerir incluso anestesia general.

El estudio molecular sirve tanto para ayudar al diagnóstico precoz del niño enfermo como para identificar a las mujeres portadoras.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las retinosquiasis adquiridas, para lo que resulta útil la



localización de los desgarros; mientras en la forma congénita se producen en la capa interna, en la adquirida suelen presentarse en la capa externa.

El pronóstico de la enfermedad es malo conduciendo generalmente a la ceguera. La retinosquisis congénita progresa rápidamente durante la primera década de la vida, al final de la cual comienza una aparente mejoría anatómica pero continúa el deterioro funcional, la enfermedad evoluciona de forma lenta y continua, con fases de remisión espontánea, en las que se deshincha o se destruye el quiste, hasta desaparecer definitivamente. En mayores de 50 años no se ven quistes periféricos, pero la agudeza visual sigue su deterioro progresivo.

No existe tratamiento curativo de la enfermedad, generalmente no se intenta ninguna medida terapéutica, a no ser que las complicaciones o el rápido crecimiento del quiste periférico amenacen la visión. En estos casos se realiza vitrectomía (extirpación quirúrgica del vítreo), seguida de planchado con perfluorocarbono y posterior fotocoagulación.

Las hemorragias vítreas se tratan de forma conservadora con reposo relativo y fotocoagulación cuando el vítreo se aclare, estando la vitrectomía indicada solamente cuando la sangre no se reabsorba; si aparece desprendimiento de retina el cerclaje es el tratamiento de elección.

Se hereda como un rasgo genético recesivo ligado al cromosoma X, aunque se han descrito casos raros donde la herencia es de tipo dominante, habiéndose localizado el gen responsable de la enfermedad en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.2-p22.1).

### **Asociaciones:**

Retina Madrid

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Rett, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 330.8 y 299.8

Vínculos a catálogo McKusick: 312750

### **Sinónimos:**

Autismo, Demencia, Ataxia y Pérdida intencionada del Uso de la Mano

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Rett es una enfermedad neurológica rara, que aparece en 1 por cada 12.000 a 15.000 niñas nacidas vivas.

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1966 por Andreas Rett. Se caracteriza por un deterioro psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) progresivo, que evoluciona en brotes y que aparece en niños que nacen normales. Es la causa más frecuente de retraso mental profundo en mujeres. Las manifestaciones del deterioro aparecen entre los 6 y 30 meses de edad, en forma de deficiencia mental grave, se acompaña de autismo (fenómeno psicopatológico caracterizado por la tendencia a desinteresarse del mundo exterior y ensimismarse), microcefalia (cabeza anormalmente pequeña) adquirida, epilepsia (enfermedad crónica nerviosa caracterizada por accesos de pérdida súbita del conocimiento, convulsiones y a veces coma), ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo) en extremidades inferiores y el dato más típico es la pérdida del empleo útil de la mano, que realiza movimientos estereotipados y repetidos.

Característicamente la enfermedad progresa en cuatro estadios:

- *Estadio 1 o de detención precoz del desarrollo psicomotor:* comienza aproximadamente entre los 6 a 18 meses de edad y generalmente tiene una duración de varios meses. Se caracteriza por el enlentecimiento del desarrollo psíquico y motor; estos niños reducen su interés por el medio, prestando menos atención al juego y al seguimiento de objetos y personas con la mirada.

- *Estadio 2 o de deterioro rápido:* esta etapa transcurre entre 1-4 años de edad y puede durar

semanas o meses. Se caracteriza por una afectación severa del desarrollo mental, que puede llegar a producir hasta una demencia (disminución irreversible de la facultad mental) grave; aparición de estereotipias y manifestaciones autísticas; pérdida de la destreza y movimientos finos de las manos con motilidad grosera conservada; apraxia (incapacidad para ejecutar actos motores voluntarios aprendidos, a pesar de que exista la capacidad física y la voluntad de hacerlo, es decir: se entiende la orden y existe una buena disposición de realizar el movimiento); ataxia; respiración irregular, con períodos de hiperventilación y afectación del estado general.

- *Estadio 3 o fase pseudoestacionaria*: esta etapa transcurre entre los 4 y 6 años de edad. Se caracteriza por una relativa estabilidad del cuadro clínico; retraso mental evidente; autismo; disfunción motora grosera; apraxia de la marcha y ataxia del tronco evidentes y aparición de frecuentes crisis convulsivas.

- *Estadio 4 o de deterioro motor tardío*: esta etapa transcurre entre los 5 y 7 años de edad. Se caracteriza por facies fija e inexpresiva; disminución de la motilidad que lleva a invalidez, que en los casos extremos precisa el uso de silla de ruedas por las graves y múltiples deficiencias, epilepsia; caquexia (estado de adelgazamiento extremo); retraso del crecimiento y pubertad normal. Aparecen manifestaciones de para o tetraparesia (parálisis incompleta o ligera de los cuatro miembros); atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) muscular y escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) como signos de afectación progresiva de la segunda motoneurona.

El Síndrome de Rett puede presentarse bajo dos formas clínicas:

- a.- Forma Clásica: reúne todos los criterios clínicos y puede presentarse con convulsiones tempranas.
- b.- Forma Frustra: aparece entre los 10 y 13 años de edad, permaneciendo conservados el lenguaje y la marcha.

Los criterios diagnósticos del síndrome de Rett son:

- 1.- Se presenta solamente en el sexo femenino.
- 2.- Período pre y perinatal normal, siendo el desarrollo psicomotor normal, por lo general hasta los primeros 12-18 meses de vida, aunque en algunos casos la enfermedad se manifiesta en los primeros 6 meses.
- 3.- Perímetro craneal normal al nacimiento, con aparición posterior de microcefalia, entre los 4 meses y los 4 años de edad.
- 4.- Síndrome regresivo social y psicomotor, con pérdida de las habilidades adquiridas; desarrollo de disfunción de la comunicación y signos de demencia precoces.
- 5.- Pérdida de la destreza para el movimiento fino y uso adecuado de las manos entre 1-4 años de edad.
- 6.- Presencia de estereotipias de las manos como palmoteo, movimiento de "lavado de manos", estrujamiento de manos.
- 7.- Aparición de marcha apráxica y apraxia/ataxia del tronco entre 1-4 años de edad.
- 8.- Falta de visceromegalias (hígado y bazo anormalmente grandes) o signos de metabopatía.
- 9.- Ausencia de atrofia óptica y retinopatías (término general de la enfermedad de la retina) antes del 6º año de vida.

El tratamiento del síndrome de Rett, precisa de un equipo multidisciplinario coordinado. La fisioterapia y la rehabilitación constituyen uno de los pilares del tratamiento, además de la psicopedagogía y la musicoterapia. Aunque no existe tratamiento farmacológico específico, estos pacientes se benefician del uso de anticonvulsivantes.

Se hereda como un rasgo genético dominante ligado al cromosoma X. El gen responsable es el MECP2. La enfermedad está causada mayoritariamente por mutaciones de novo en la región codificante de este gen.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.rett.es/>

Información médica (idioma español):

[http://www.ctv.es/USERS/adelis/1%20HISTORIA/Rett/Scanrett\\_01.htm](http://www.ctv.es/USERS/adelis/1%20HISTORIA/Rett/Scanrett_01.htm)

### **Asociaciones:**

Asociación Alavesa de Autismos y Otros Trastornos del Desarrollo. (ARAZOAK)

Asociación Araya, Autismo y Trastornos Profundos del Desarrollo

Asociación Autismo Aragón

Asociación Autismo Granada

Asociación Autismo Vigo

Asociación Centro Español del Autismo

Asociación de Autistas "Niños del Silencio". (ADANSI)

Asociación de Familiares y Amigos de Personas con Autismo y Otros Trastornos del Desarrollo de la Región de Murcia. (ANSARES)

Asociación de Padres de Afectados de Autismo y Otras Psicosis Infantiles de Vizcaya

Asociación de Padres de Autistas de Córdoba. (APAC)

Asociación de Padres de Autistas de la Comunidad Valenciana. (APACV)

Asociación de Padres de Niños Autistas de Almería. (APNAAL)

Asociación de Padres de Niños Autistas de Badajoz. (APNABA)

Asociación de Padres de Niños Autistas de Baleares

Asociación de Padres de Niños Autistas de Cádiz. (APNA)

Asociación de Padres de Niños Autistas de Cantabria. (APAC)

Asociación de Padres de Niños Autistas de Las Palmas de Gran Canaria. (APNALP)

Asociación de Padres de Niños Autistas de Valencia. (APNAV)

Asociación de Padres de Niños Autistas y con Trastornos del Comportamiento de Tenerife. (APNATTE)

Asociación de Padres de Niños Autistas y Niños con Trastornos del Desarrollo. (Las Palmas de Gran Canaria)

Asociación de Padres de Niños Autistas y Otros Trastornos Profundos del Desarrollo

Asociación de Padres de Niños Autistas y Otros Trastornos Profundos del Desarrollo.

(Jaén, Arcangel)

Asociación de Padres de Niños Autistas y Otros Trastornos Profundos del Desarrollo. (Sevilla)

Asociación de Padres de Niños Autistas y Psicóticos de Valladolid y su Provincia

Asociación de Padres de Niños Autistas. (APNA)

Asociación de Padres de Niños y Adultos de Málaga. (Autismo Málaga)

Asociación de Padres de Personas con Autismo de Burgos. (Autismo Burgos)

Asociación de Padres del Centro de Apoyo Familiar para Autistas y Psicóticos. "A Braña".

(APACAF)

Asociación do Pais de Nenos Autistas e Psicóticos da Coruña. (ASPANAES)

Asociación Guipuzcoana de Padres de Afectados de Autismo y Otros Trastornos Generalizados del Desarrollo. (GAUTENA)

Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndrome de la Infancia y Adolescencia (AHEDYSIA)

Asociación Nuevo Horizonte

Asociación Onubense de Padres y Amigos de Personas con Autismo y Trastornos Generalizados del Desarrollo. (ANSARES)

Asociación para la Atención de Personas con Trastornos del Desarrollo de la Región de Murcia. (ASTRADE)

Asociación para la Investigación y Estudio de la Deficiencia Mental. (CEPRI)

Asociación Provincial de Padres de Niños Autistas y Otros Trastornos Generalizados del Desarrollo.

(Juan Martos)

Asociación Regional de Afectados de Autismo y Otros Trastornos del Desarrollo. (AUTRADE)

Asociación Riojana de Niños Autistas. (ARPA)

Asociación Tratamiento del Autismo. (BATA)

Asociación Valenciana del Síndrome de Rett

Asociación Vallisoletana de Protección de Autistas. (AVPA)

Associació de Pares de Fills amb Autisme de Catalunya. (APAFAC)

Associació del Centre Especializat Reeducació Autistes i Caracterials. (CERAC)

Associació pro Persones amb Autisme de Catalunya. Autisme La Garriga. (ASEPAC)

Autismo Avila

Autismo Ourense

Confederación Autismo. España

Federació d'Associacions de Pares de Persones amb Autisme de Catalunya

Federación Andaluza de Asociaciones de Padres con Hijos Autistas. (Autismo Andalucía)

Federación Autismo Castilla y León

Federación Autismo Galicia

Federación Autismo Madrid

Federación Española de Padres de Autistas. (FESPAU)

Fundació Congost Autisme

Fundació de Pares de Psicotics i Autistes Mas Casadevall

Fundación Autismo Coruña

Psicopedagogía para Autismo y Trastornos Asociados. (PAUTA)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Reye, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 331.81

### **Sinónimos:**

Hígado Graso con Encefalopatía

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Reye es una enfermedad extremadamente rara que aparece en la infancia. Conocida desde 1929, fue en 1963 cuando el australiano Ralph Douglas Reye lo identificó como un síndrome nuevo, que afecta al sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) acompañado de una insuficiencia (fracaso funcional) hepática.

Afecta sobre todo a menores de 15 años y es excepcional por encima de los 20 años de edad. Se presenta con una frecuencia de 0,12 por cada 100.000 habitantes menores de 15 años.

Clínicamente se caracteriza por una fase de pródromos (signos o síntomas que indican el comienzo o aproximación de una enfermedad) de enfermedad viral, seguida de vómitos, encefalopatía y degeneración grasa del hígado, riñones y otros órganos.

La enfermedad se caracteriza por un primer periodo febril, por infección de vías respiratorias altas en el 90% de los casos o varicela en el 7%, seguido de una segunda fase de vómitos, a los que se añaden simultáneamente o con pocas horas de diferencia un cuadro de encefalopatía (término general para enfermedad del encéfalo) caracterizado por: letargia (sueño patológico y profundo), confusión mental, convulsiones (contracciones involuntarias y bruscas de uno o varios grupos musculares, por una alteración a nivel cerebral o medular), hiperexcitabilidad, delirio y agresividad, hasta llegar a un estado de coma. Otros síntomas acompañantes producidos por hiperactividad del sistema simpático son: sudoración, taquicardia (latido anormalmente rápido del corazón), taquipnea (respiración acelerada superficial) y dilatación de la pupila.

La encefalopatía puede durar 3 ó 4 días causando un desenlace fatal sin el tratamiento adecuado.

La etiología (estudio de las causas de las enfermedades) de este síndrome sigue siendo desconocida; en un principio Reye sospechó que la enfermedad podía desencadenarse por un veneno o un fármaco, pero no pudo demostrarlo, aunque se relacionó con el consumo de aspirinas en niños. Los últimos estudios han observado una disminución en la incidencia del síndrome de Reye, no paralelo a la disminución del consumo de aspirina en los niños.

La principal alteración se produce en las mitocondrias (parte de la célula, responsable de producir la energía) de los hepatocitos (células del hígado), lo que ocasiona una serie de alteraciones metabólicas como hiperamonemia (nivel elevado y tóxico del amoníaco en la sangre), acidosis láctica (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) y elevación de los ácidos grasos plásmaticos, que serían los responsables últimos de las lesiones cerebrales asociadas.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras encefalopatías metabólicas, encefalitis y meningitis, diabetes, drogas de diseño y otras intoxicaciones.

Los hallazgos de laboratorio incluyen transaminasas altas y otras enzimas hepáticas elevadas, hiperamonionemia, hipoprotrombinemia (disminución del nivel sanguíneo de protrombina) y acidosis metabólica.

Con el tratamiento adecuado la mortalidad no supera el 20% de los casos y depende en gran medida del grado de encefalopatía alcanzado.

Los fármacos utilizados para disminuir el edema cerebral y la presión intracraneal son, además de los barbitúricos, glucosa hipertónica y manitol.

Las secuelas del síndrome de Reye dependen del grado de encefalopatía alcanzado, que puede variar desde la recuperación sin secuelas, hasta graves lesiones cerebrales. En los niños que han sufrido un síndrome de Reye es necesaria la evaluación neuropsicológica para determinar las posibles secuelas producidas.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001565.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.tuotromedico.com/temas/sindrome\\_de\\_reye.htm](http://www.tuotromedico.com/temas/sindrome_de_reye.htm)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Santavuori, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 330.1

Vínculos a catálogo McKusick: 256730

### **Sinónimos:**

Ceroidolipofuscinosis Neuronal Infantil

Ceroidolipofuscinosis Tipo I

Ceroidolipofuscinosis Neuronal, Tipo Infantil

Ceroidolipofuscinosis Neuronal Infantil Finesa

Santavuori Haltia Hagberg, Enfermedad de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Santavuori o forma infantil de las ceroidolipofuscinosis, es una enfermedad neurológica rara, progresiva y rápidamente fatal, que se ha detectado en familias de origen finés.

Las ceroidolipofuscinosis neuronales constituyen un grupo de enfermedades raras neurológicas progresivas hereditarias, que se caracterizan por el acúmulo de lipofuscina, pigmento lipídico (sustancia grasa) autofluorescente, que se deposita en las neuronas del cerebro y en otros tejidos. El pigmento también se llama lipofuscina, por lo que a estas enfermedades modernamente se las llama tam-

bién lipofuscinosis neuronales o lipofuscinosis neuronales del ceroido.

Se consideran los trastornos neuro degenerativos más frecuentes de los niños. Los rasgos clínicos más importantes son la regresión motora y cognitiva, las convulsiones y la pérdida visual progresiva.

El diagnóstico de las formas clínicas más comunes se realiza por la edad de aparición y la combinación de los síntomas, los hallazgos de neuroimagen, los estudios neurofisiológicos y el examen ultraestructural.

Todas ellas se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo aunque algunos casos raros del adulto se heredan de forma autosómica dominante.

La primera descripción es realizada por Stengel. En la actualidad la tendencia es a llamar enfermedad de Batten o ceroidolipofuscinosis, a todo este grupo de enfermedades, por ser este autor, el primero en describir claramente la degeneración cerebrotretiniana en 1903, aunque el termino de enfermedad de Batten está tradicionalmente asociado con la forma juvenil de la enfermedad. Los rasgos clínicos de la forma juvenil son detalladamente delimitados por Spielineyer en 1908 y Sjögrenen 1931 y más tarde, en 1925, Kufs describe la variante del adulto. Posteriormente en 1973, Santavuori y Haltia reconocen la forma infantil en Finlandia. Por último en 1969, Zeman y Dyken usan por primera vez el término ceroidolipofuscinosis.

Este grupo de enfermedades se observa en diferentes grupos étnicos, la forma infantil predomina en Finlandia donde se calcula una incidencia de 1/13.000 nacimientos. En norte América la incidencia se estima entre 1/20.000 a 1/25.000 nacidos vivos.

Se distinguen varias formas clínicas:

- 1.- La forma infantil, ceroidolipofuscinosis neuronal tipo I o enfermedad de Santavuori.
- 2.- La forma infantil tardía o ceroidolipofuscinosis neuronal tipo II o enfermedad de Jansky Bielchowsky.
- 3.- La forma juvenil o ceroidolipofuscinosis neuronal tipo III o enfermedad de Spielmeyer Vogt o enfermedad de Batten.
- 4.- La forma del adulto o o ceroidolipofuscinosis neuronal tipo III o enfermedad de Kufs.

Las primeras manifestaciones de la enfermedad de Santavuori comienzan entre los 8 y los 18 meses de edad, con la pérdida de las habilidades, previamente adquiridas, que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental. Aparecen hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) y alteraciones de la visión, debidas a la reducción de los vasos retinianos, que provoca una palidez difusa de la retina.

Posteriormente, entre el año y medio y los dos años de edad comienzan con crisis mioclónicas (contracciones musculares bruscas semejantes a las de un choque eléctrico) y espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo) de los miembros; los pacientes entran en estado de decorticación (estado que se produce cuando se extirpa o deja de funcionar el cerebro) y pierden el contacto con el mundo exterior falleciendo alrededor de los 10 años de edad.

El diagnóstico clínico se sospecha por la edad de inicio, el compromiso visual, las convulsiones y la regresión de las funciones psicomotoras (habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) y se confirma con los hallazgos en las pruebas complementarias.

El electro encefalograma se muestra en las fases iniciales desorganizado y lento, después de 1 a 2 años se aplanan rápidamente y alrededor de los 4 años se vuelve isoelectrico.

A los 3 años los potenciales evocados visuales y el electrorretinograma están gravemente alterados.

Los estudios de neuroimagen revelan atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) cerebral y cerebelosa; a los 13 meses puede apreciarse lesión del tálamo y áreas hiperintensas periventriculares.

El examen mediante microscopia electrónica del material obtenido mediante biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) muestra inclusiones típicas de carácter finamente granular.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose identificado la mutación res-

ponsable en el gen CU-1 que codifica la enzima (sustancia protéica capaz de activar una reacción química del organismo) palmitoil proteín otioesterasa que modifica las proteínas, eliminando los grupos palmitato de los ácidos grasos de las proteínas S-acetiladas. El gen CU-1 se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 (1p32).

En 1977, Santavuori describe una distrofia muscular congénita con malformaciones cerebrales y oculares, a la que da su nombre y que es totalmente independiente de la enfermedad de la ceroidlipofuscinosis neuronal tipo I o enfermedad de Santavuori.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.bdsra.org/espanol/facts.htm#what>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.nataliefund.org/batten.html>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **SCAD, Déficit de**

Código CIE-9-MC: 359.5

Vínculos a catálogo McKusick: 201470 604773

### **Sinónimos:**

Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Corta, Déficit de

Miopatía Lipídica asociada con Déficit de SCAD

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

Se conoce como déficit de SCAD (ácidos grasos de cadena corta, en inglés: Short Chain Acid Deficiency) y más recientemente como déficit de SCAD a una enfermedad metabólica rara del grupo de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos.

La oxidación mitocondrial de los ácidos grasos es una vía fundamental de producción de energía, especialmente durante los períodos prolongados de ayuno, en los cuales el organismo pasa de utilizar los hidratos de carbono como principal carburante, a utilizar preferentemente la grasa. Los ácidos grasos son un carburante fundamental para el músculo durante el ejercicio y también para el músculo cardíaco y el cerebro. Las manifestaciones clínicas de este grupo de trastornos son muy similares y dado que sólo tienden a manifestarse en situaciones de ayuno, estos trastornos pasan fácilmente desapercibidos e incluso en ocasiones los enfermos se diagnostican erróneamente como muerte súbita del lactante o síndrome de Reye. Se debe pensar en este tipo de trastornos ante un niño pequeño que presente una hipoglucemia hipocetósica (la glucosa de la sangre está anormalmente baja después de ayunar, sin detectarse acúmulo de los cuerpos cetónicos ni en la sangre ni en los tejidos del organismo).

El déficit de SCAD se debe a un déficit de la enzima (sustancia proteíca capaz de activar una reacción química definida) deshidrogenasa de acil-CoA de cadena corta, necesaria para la degradación de los ácidos grasos.

La forma de presentación es la más peculiar de este grupo; existen dos formas clínicas:

1.- *La forma infantil*, que es la más severa y la menos frecuente, se manifiesta desde el nacimiento, caracterizada por hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), acidemia orgánica (grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por exceso de ácido en la sangre y orina), letargo y coma.

2.- *La forma tardía o del adulto*, más leve, en la cual la mayoría de los pacientes no presentan epi-

sodios de coma en ayunas, sino que mantienen de forma crónica un retraso del desarrollo y crecimiento e hipotonía; en el laboratorio se detecta una acidosis crónica y un déficit secundario de carnitina, tanto a nivel plasmático como tisular.

El perfil de ácidos orgánicos en orina muestra una alteración específica con elevaciones de los metabolitos de ácidos grasos de cadena corta, de utilidad diagnóstica: etilmalonato y butirilglicina, también puede detectarse en orina butirilcarnitina.

El diagnóstico específico requiere detectar la actividad enzimática de la SCAD en cultivo de fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación).

El tratamiento consiste en restringir las grasas de la dieta y evitar los periodos de ayuno.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Schindler, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 330.1

Vínculos a catálogo McKusick: 104170

**Sinónimos:**

Alfa N Acetilgalactosaminidasa, Tipo Schindler, Déficit de Distrofia Neuroaxonal, Tipo Schindler  
Tipo Alfa GalNac, Tipo Schindler, Déficit Distrofia Neuronal Axonal, Tipo Schindler

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Schindler es una enfermedad metabólica hereditaria extremadamente rara, caracterizada por una deficiencia de la enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) lisosomal alfa-N-acetilgalactosaminidasa (alfa-NAGA).

Esta enfermedad pertenece a un grupo de enfermedades conocidas como enfermedades de depósito lisosomal. Los lisosomas son partículas intracelulares, limitadas por membranas, que sirven para la degradación de ciertas grasas y carbohidratos.

Esta enfermedad es un trastorno neurodegenerativo descrito recientemente. Debido al déficit de la enzima alfa-NAGA se acumulan unas sustancias que contienen alfa-N-acetilgalactosamina, llamadas glucoesfingolípidos, fundamentalmente en el cerebro, por toda la corteza, dando lugar a una degeneración axonal, pero también en otros tejidos.

Existen dos formas clínicas de la enfermedad de Schindler:

- *El tipo I de la enfermedad de Schindler*, que se considera la forma clásica de la enfermedad, tiene un inicio infantil. Los niños afectados parecen normales hasta aproximadamente el año de edad, en que comienzan a aparecer los síntomas neurológicos, tales como debilidad muscular, regresión del desarrollo es decir la pérdida de las capacidades físicas y mentales previamente adquiridas, que suele iniciarse en el segundo año de vida, seguida de ceguera cortical, crisis convulsivas mioclónicas (espasmo muscular rítmico e involuntario), espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo), desconexión con el medio ambiente, rigidez de descerebración (estado que se produce cuando se extirpa o deja de funcionar el cerebro) y retraso mental profundo.

El diagnóstico se confirma con técnicas de laboratorio que detectan el déficit de la enzima en los leucocitos o glóbulos blancos de la sangre o los fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación) cutáneos cultivados. La enfermedad de Schindler, tipo I se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

- *El tipo II o forma del adulto de la enfermedad de Schindler*, llamada *enfermedad de Kanzaki*, en



la que los síntomas pueden aparecer alrededor de la segunda o tercera década de la vida; es una forma más leve de enfermedad de Schindler, pueden presentar otros síntomas como angioqueratomas (verrugas decoloradas en la piel, que se agrupan en forma de racimos) y telangiectasias (dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre) en ciertas áreas del cuerpo, características faciales toscas y retraso mental de carácter leve y no progresivo, a diferencia de la forma infantil.

Ambos tipos de enfermedad de Schindler se heredan como rasgos genéticos de tipo autosómico recesivo. Se ha clonado el gen de la alfa-NAGA, que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 22 (22q13-qter).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.icndata.com/health/pedbase/files/SCHINDLE.HTM>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Shy Drager, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 333.0

Vínculos a catálogo McKusick: 146500

### **Sinónimos:**

Insuficiencia Autonómica Progresiva con Atrofia Sistémica Múltiple

Hipotensión Ortostática Idiopática

Insuficiencia Autónoma Idiopática

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Shy Drager, es una enfermedad rara del sistema nervioso autónomo.

De causa desconocida, fue descrita en 1925 por Bradbury y Eggleston como una combinación de hipotensión postural, anhidrosis (trastorno caracterizado por una sudoración insuficiente), impotencia e incontinencia (falta de control sobre el vaciado de la vejiga o intestino). Posteriormente en 1960 George Milton Shy y Glenn Albert Drager describen unos cambios patológicos en el tallo cerebral, que producen una anomalía del sistema nervioso autónomo central (parte del sistema nervioso responsable del control de una gran parte de funciones involuntarias y vitales para el organismo, tales como el control del ritmo cardíaco, la presión arterial, la sudoración y el control de los esfínteres) que se manifiestan por la imposibilidad de mantener la tensión arterial e incontinencia urinaria.

La clínica tiene un comienzo insidioso, por lo general en la sexta o séptima década de la vida. Los hombres resultan afectados con mayor frecuencia que las mujeres.

Las manifestaciones iniciales son alteraciones en el funcionamiento de la vejiga urinaria, incluyendo intermitencia en el chorro de la orina e incontinencia, mareo postural, síncope (pérdida de la consciencia), impotencia y disminución de la sudoración. Pueden presentarse síntomas tardíos de disfunción extrapiramidal similares al parkinsonismo y signos cerebelares.

La afectación incapacita gravemente, en el transcurso de 5 a 7 años a la mayoría de los pacientes. La afectación característica es la hipotensión postural u ortostática, definida como una caída de la tensión arterial mayor de 30 mm/Hg al ponerse en pie a partir de la posición supina, sin taquicardia compensadora, permaneciendo la frecuencia del pulso inalterada.

Algunos pacientes presentan signos de afectación del sistema nervioso autónomo tales como asimetría pupilar, síndrome parcial de Horner o denervación parasimpática parcial. La anhidrosis es común y puede demostrarse colocando al individuo en una habitación caliente tras la aplicación de una mezcla de almidón y yodo en la piel. Las manifestaciones de parkinsonismo pueden ser idénticas a las de la enfermedad de Parkinson típica o parkinsonismo idiopático, aunque en muchos pacientes la rigi-

dez y la bradicinesia (lentitud de los movimientos voluntarios) son más llamativas que el temblor. La ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) cerebelar de la marcha y la ataxia leve de los miembros pueden resultar evidentes. Se acompañan de parálisis laríngea y apnea (ausencia o suspensión temporal de la respiración) durante el sueño, atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) del iris y reducción de la salivación y la secreción lagrimal.

El tratamiento es sintomático. La hipotensión postural es por lo general el síntoma más molesto. Se recomiendan las medias elásticas, para reducir el estancamiento de sangre venosa en las piernas, así como el mantenimiento de la cabeza elevada durante la noche para reducir la hipotensión ortostática matutina. Se administran agentes farmacológicos para expandir el volumen sanguíneo e incrementar la respuesta vascular. El aumento de la ingesta de sal en combinación con corticoides del tipo de la fludrocortisona resulta en general beneficioso. En casos graves el tratamiento con fármacos adrenérgicos como la efedrina y la levodopa, pueden atenuar la incapacidad; los síntomas de parkinsonismo pueden ser tratados con agonistas alfa de acción central como la clonidina.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000757.htm>

Información médica (idioma inglés):

[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/disorders/shydrger\\_doc.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/shydrger_doc.htm)

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Siringomielia**

Código CIE-9-MC: 336.0

**Sinónimos:**

Siringohidromielia

Siringobulbia

Hidromielia

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La siringomielia es una enfermedad neurológica rara, caracterizada por la presencia de cavidades quísticas llenas de líquido dentro de la médula espinal. Es una enfermedad crónica progresiva de curso clínico imprevisible, ya que no existe paralelismo entre los síntomas clínicos y el tamaño de las cavidades o quistes que se forman en la médula, a las que también se les conoce con el nombre de siringos. En ocasiones y como referencia a que los quistes contienen líquido cefalorraquídeo se ha llamado a la enfermedad siringohidromielia.

La palabra siringomielia significa médula en forma de caña o flauta. La enfermedad debe su nombre a la mitología griega, en la que se cuenta que el Dios Pan perseguía a una ninfa llamada Siringa, que acude a esconderse a casa de su padre, quien para protegerla la convirtió en cañas de diferentes tamaños; sintiéndose burlado, el Dios Pan tomó siete cañas distintas y las convirtió en un instrumento musical que se llamó panflauta o siringa.

Su incidencia se estima en 0,84 casos por cada 10.000 personas. Afecta por igual a ambos sexos y a todas las razas. Los síntomas de comienzo pueden aparecer a cualquier edad, pero la enfermedad suele debutar entre los 25 y los 30 años, siendo muy poco frecuente en los mayores de 60 años.

El diagnóstico suele hacerse al cabo de cinco o seis años de iniciarse las manifestaciones clínicas. Aunque se han descrito, en la literatura médica, casos en los que se aprecia un deterioro rápido desencadenado como consecuencia de tos, estornudos o cualquier esfuerzo brusco.

La cavidad o siringo casi siempre comienza a formarse en la médula espinal, a nivel del cuello, se

expande lentamente, destruyendo inicialmente el centro de la médula espinal, por lo que se dañan las fibras que recogen información de las sensaciones del dolor y temperatura. El deterioro neurológico es progresivo; los siringos normalmente se localizan dentro del cordón medular cervical, aunque excepcionalmente pueden extenderse a regiones superiores del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), pudiendo afectar al tallo del encéfalo y/o hacia regiones inferiores afectando la médula espinal torácica y el cono medular.

Cuando la cavidad se extiende por fuera de la médula afectando al tronco encefálico y al bulbo raquídeo la enfermedad se llama siringobulbia.

En ocasiones la cavidad llega a ocupar todo el canal central medular y la médula aparece dilatada y sólo con un revestimiento de células ependimarias (el epéndimo es la capa de epitelio ciliado que recubre el conducto central de la médula espinal y los ventrículos cerebrales), entonces suele llamarse hidromielia.

La enfermedad puede aparecer por diferentes causas entre ellas y en función de la frecuencia destacan las alteraciones congénitas tipo malformación de Chiari y la impresión basilar, tumores intramedulares, traumatismos, etc.

Existen diversas formas de clasificar la siringomielia, bien según su origen o sus mecanismos de producción:

a.- Según su origen:

Con fines prácticos se la clasifica en siete grupos, los dos primeros incluyen formas relacionadas con lesiones de fosa posterior que alteran la circulación del líquido cefalorraquídeo en el cuarto ventrículo, cisterna magna, espacio subaracnoideo espinal, tronco, cerebelo y médula y los cinco restantes se asocian sólo con alteraciones en el flujo del líquido cefalorraquídeo espinal.

1.- Siringomielia no comunicante: no hay comunicación con el cuarto ventrículo y existe un bloqueo a la circulación de líquido cefalorraquídeo desde la fosa posterior hacia la zona caudal o en sentido contrario. Es la forma más frecuente, ya que supone el 50% de las siringomielias.

2.- Siringomielia comunicante: consiste en la comunicación de la cavidad quística con el cuarto ventrículo. Supone el 10% de las siringomielias.

3.- Siringomielia asociada a disrafia espinal.

4.- Siringomielia asociada a tumores intramedulares o de la cauda equina: se presenta entre un 25 y un 58% de los tumores intramedulares, donde las alteraciones vasculares producidas originan necrosis (muerte de un tejido), hemorragia y posterior formación de cavitación medular. La mayoría son tumores gliales como el ependimoma y el astrocitoma. La cavidad suele localizarse sobre el tumor, pero puede encontrarse en cualquier lugar de la médula, incluso distante a la lesión.

5.- Siringomielia secundaria a hemorragia intramedular.

6.- Siringomielia post-traumática: complicación tardía de entre un 1 y un 4% de los traumatismos raquídeos, meses o años después de los mismos. El cuadro clínico es de progresión neurológica tardía. La cavitación medular aparece secundariamente a hematomielia (hemorragia de la médula espinal) traumática, bloqueo a la circulación de líquido cefalorraquídeo por compresión, daño glial y adherencias aracnoideas. Sin embargo, se sabe actualmente que la mayoría de las siringomielias asociadas a trauma ocurren en traumatismos de columna, en los que la lesión medular ha sido leve.

7.- Idiopática (de origen primario o sin causa conocida).

b.- Según el mecanismo patogénico:

La siringomielia se divide en dos grandes grupos según se relacionen con:

- Anomalías en la fosa posterior y de la unión cráneo-vertebral: fundamentalmente la malformación de Chiari, en cualquiera de sus tipos, pero también anomalías óseas, como platibasia (cráneo con base aplanada y ensanchada), impresión basilar, disminución del tamaño de la fosa posterior, lesiones de foramen magno (apertura en la parte posterior del cráneo) tumorales o inflamatorias y presencia de membranas secundarias a meningitis, hemorragias, quistes aracnoideos, etc.

- Lesiones espinales: las malformaciones espinales asociadas a siringomielia tienen como fac-

tor común el que comprometen de una u otra manera el espacio subaracnoideo a este nivel. Existen diferentes causas ya citadas como tumores medulares o de la cauda equina, inflamación meningea, malformaciones vasculares, traumatismo raquimedular, etc.

Actualmente se cree que en el mecanismo de producción de la siringomielia, el aspecto fisiopatológico (fisiopatología es el estudio del funcionamiento del organismo o de un órgano, cuando está alterado por una enfermedad) principal es la obstrucción del espacio subaracnoideo en alguna región que no permita el equilibrio inmediato en los rápidos cambios de presiones a las que está sometido el líquido cefalorraquídeo, dado principalmente por los latidos cardiacos, la respiración y las maniobras de Valsalva (espiración forzada realizada con la nariz y la boca cerradas). Esta disociación hace que el líquido cefalorraquídeo pase a través de espacios perivasculares o transparenquimatosos a formar cavidades. Además, si asocia malformación de Chiari, las amígdalas herniadas podrían tener un efecto válvula sobre el líquido cefalorraquídeo, dejando pasar líquido desde la región espinal hacia la región intracraneana cuando el paciente es sometido a maniobras de Valsalva y una vez que cesa la maniobra, se crea una presión negativa en el espacio subaracnoideo espinal produciéndose una verdadera succión a través del canal central medular.

Ya que la médula espinal une el cerebro con los nervios periféricos, las manifestaciones clínicas dependerán de las alteraciones medulares que originen los siringos o cavidades quísticas. Se debe tener en cuenta que los déficits sensoriales afectan sólo las zonas donde existen cavitaciones siringomielicas.

El cuadro clínico suele comenzar, normalmente, por la aparición de parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad) en los miembros superiores, generalmente en las manos y se caracteriza por manifestaciones que se conocen como síndrome del cordón central que consisten en una hipoestesia disociada que se distribuye de forma segmentaria y afecta a cuello, hombros y brazos. La hipoestesia o anestesia disociada consiste en la disminución que progresa hasta la desaparición de la sensibilidad para el dolor y la temperatura, manteniéndose otros tipos de sensibilidad, como la correspondiente al tacto fino. Los pacientes notan marcas de quemaduras hechas sin darse cuenta y aprecian el agua caliente de la ducha de forma diferente en uno o ambos miembros superiores que en el resto del cuerpo.

Esta reducción característica en el dolor y la sensación de temperatura se conoce como analgesia suspendida y aparece uni o bilateralmente en un área del cuerpo. Simultáneamente hay también dolores y debilidad con parálisis flácida progresiva.

En las áreas de analgesia suspendida es posible ver cicatrices, heridas o quemaduras, provocadas por la falta de la sensación termo-algésica; son frecuentes los panadizos analgésicos recidivantes, generalmente simétricos, de las manos, lo que se conoce como síndrome de Morvan, que también se asocia a veces con la lepra.

Como consecuencia de estos trastornos pueden aparecer debilidad y atrofiás (disminución de volumen y peso de un órgano) en los músculos intrínsecos de una o de ambas manos, llegando a producirse deformidades en las manos y dedos que ayudan a orientar el diagnóstico en la simple inspección.

Es frecuente la aparición de dolor espontáneo, por lo general de instauración progresiva pero excepcionalmente de comienzo súbito, que puede ser intenso y afectar al tronco y miembros superiores así como la presencia de cefaleas (dolor de cabeza) y escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) torácica, que puede pero no suele originar restricción respiratoria severa. La presencia de escoliosis especialmente en los niños debe hacer sospechar el diagnóstico.

Progresivamente se detecta la disminución o ausencia de los reflejos tendinosos en una o en ambas extremidades superiores. Conforme la enfermedad evoluciona, el dolor, la debilidad, la atrofia y los trastornos de la sensibilidad aumentan de forma progresiva con una limitación cada vez mayor para utilizar los brazos; la piel de las manos se hace gruesa y pálida y aparecen lesiones tróficas (lesiones por alteración del crecimiento) severas con úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) que no se curan. Puede existir una afectación entre leve y moderada de los miembros inferiores, con dificultades para la marcha debido a la paresia (parálisis ligera o incompleta)

espástica (contracción involuntaria y persistente de un músculo o grupo muscular).

El sentido del equilibrio y de la posición normalmente se daña, sobre todo en los miembros superiores, ya que suelen ser las zonas de mayor deterioro de la sensibilidad, aunque también se afectan las piernas en los pacientes con más de 20 años de evolución de la enfermedad, por lo que estos pueden desplazarse con muletas o silla de ruedas.

Si la lesión se extiende a zonas más distales de las extremidades aparecen los llamados síndromes de cordones laterales y a veces incluso un síndrome de Horner (asociación de miosis, estrechamiento permanente con inmovilidad más o menos completa de la pupila, estrechamiento de la hendidura palpebral y enoftalmía, desplazamiento hacia atrás del ojo en la órbita ocular) por lesión de C8. Si la lesión progresa a niveles inferiores y existe siringobulbia pueden aparecer parálisis de los nervios craneales inferiores, con alteración sensorial de la cara, atrofia de la lengua, disfagia (dificultad para tragar) progresiva, ronquidos, pausas de apnea (ausencia o suspensión temporal de la respiración) durante el sueño y parálisis palatina. Si la cavidad sigue creciendo, se comprometerán los haces piramidales.

Si se afectan la médula espinal dorsal o incluso el cono medular, se harán evidentes las manifestaciones en las extremidades inferiores y pueden presentar también alteración de la temperatura corporal, la sudoración, las funciones sexuales y el control de los esfínteres vesical y anal.

En algunos pacientes aparecerán también síntomas derivados de la patología subyacente; así los portadores de malformación de Chiari I pueden presentar dolor cervical y occipital.

El diagnóstico de sospecha puede hacerse por el cuadro clínico y confirmarse por las pruebas complementarias. Todos los pacientes deben ser sometidos a un exhaustivo examen neurológico. En la actualidad tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y la investigación de la enfermedad no se utilizan el mielografía (radiografía de la médula espinal después de introducir un contraste), ni el escáner cerebral, sino que es necesario el estudio de resonancia magnética nuclear. Este método resulta de elección, ya que permite delinear la cavidad intramedular claramente, mostrando la cavidad quística y su extensión así como detectar la causa de la enfermedad. Hoy en día es posible estudiar mediante secuencias de cine el flujo del líquido cefalorraquídeo en el espacio subaracnoideo espinal y a través de los siringomielos, aspecto que tiene importancia en la investigación etiológica (etiología es el estudio de las causas de las enfermedades) de esta enfermedad. Si la enfermedad es de origen tumoral el contenido líquido de las cavidades puede ser rico en proteínas, lo que le dará un aspecto de color amarillo verdoso.

La evolución de la enfermedad es muy variable tanto en el tiempo, que oscila entre 4 meses a 38 años como en la severidad de los síntomas. Algunos pacientes se deterioran rápidamente en un período de uno a dos años, pero en la mayoría de los casos transcurren varios años asintomáticos o sólo con síntomas leves antes de consultar al médico.

Aunque fue descrita hace más de 400 años, se conoce poco acerca de la enfermedad y los grandes avances sólo han sido posibles gracias al desarrollo de las técnicas de imagen. Antiguamente se pensaba que el trastorno siempre progresaba de forma inexorable, pero hoy algunos autores postulan que pueden existir casos estacionarios en los cuales la enfermedad nunca progresa.

No se puede prever la evolución de los pacientes, esto es especialmente importante para la decisión de tratamiento en los niños, por lo que la decisión de esperar a que desarrollen sintomatología suficiente o intervenir precozmente sigue siendo motivo de debate entre los neurocirujanos.

Si existe el consenso de que la siringomielia siempre es patológica, aunque puede ser asintomática y no requerir tratamiento de entrada sino un seguimiento estrecho.

No obstante sólo en un tercio de los pacientes, tanto adultos como niños, no intervenidos el curso clínico es benigno; los otros dos tercios se deterioran lenta pero progresivamente y llegan a presentar un deterioro neurológico severo. Por este motivo la tendencia actual ante la enfermedad es rechazar el tratamiento conservador a favor de la corrección de las cavidades mediante cirugía.

La indicación del tratamiento quirúrgico debe ser temprana, antes de que se desarrollen importantes lesiones neurológicas irreversibles. La orientación del tratamiento neuroquirúrgico variará en función de la causa de la siringomielia, ya que se debe intentar corregir la causa subyacente, pues al hacerlo secundariamente desaparecen las cavidades siringomiélicas.

Si existe hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), se debe intentar tratar ésta, antes de proceder a cualquier cirugía cráneo-vertebral, ya que la propia hidrocefalia podría ser la causa de lairingomielia.

También existe controversia a la hora de elegir la técnica adecuada y en líneas generales, existirían dos tendencias: descomprimir la zona cráneo-cervical afectada y como consecuencia de ello, esperar que desaparezca lairingomielia al restablecer la libre circulación de líquido cefalorraquídeo o realizar una derivación introduciendo un catéter en la cavidadiringomiélica que sirva para desaguar el líquido cefalorraquídeo retenido al peritoneo; con este método, la laminectomía, se pretende que losiringomielos dejen de comprimir las paredes de la médula y posponer una posible descompresión quirúrgica occipito-cervical, que se haría sólo en segundo término, si fuera necesario.

En general, al ser lairingomielia, en la mayoría de los casos, consecuencia de malformaciones cráneo-cervicales, Chiari e Impresión Basilar preferentemente, todos los problemas derivados de estas patologías se suman a los propios de lairingomielia, convirtiendo al paciente en una persona con una mala calidad de vida si no se toman las medidas adecuadas, a su debido tiempo y, siempre, realizadas por cirujanos muy experimentados.

Las imágenes de resonancia magnética nuclear muestran la desaparición de losiringomielos después de la cirugía. Se recomiendan seguimiento semestral con resonancia magnética nuclear de control, para actuar precozmente en caso de recidivas (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo). Si se realizan laminectomías extensas, sobre todo en los niños, está indicado un estudio radiográfico periódico de la columna cervical, para controlar la estabilidad postoperatoria de la misma y poder corregir las deformidades que puedan aparecer.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeamcc-enfermedadescraneocervicales.arrakis.es/malformaciones/siringomielia/siringomielia.html>

Información médica (idioma español):

[http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Neurologia/cuadernos/2000/pub\\_06\\_2000.html](http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Neurologia/cuadernos/2000/pub_06_2000.html)

**Asociaciones:**

Asociación Española de Malformaciones Cráneo Cervicales. (AEMC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Associació d'Afectats de Siringomielia

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Tay Sachs, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 330.1

Vínculos a catálogo McKusick: 272800 272750

**Sinónimos:**

Idiopia Amaurótica Familiar

Idiopia Amaurótica Familiar Infantil

Gangliosidosis Cerebral con Degeneración Infantil Cerebromacular

Sipoidosis Infantil GM 2 Gangliosidosis, Tipo S

Lipidosis por Gangliosidos Infantil

Esfingolipidosis de Tay Sachs

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Tay Sachs se engloba dentro de las gangliosidosis GM2 que son un grupo de enfermedades autosómicas recesivas heterogéneas, por almacenaje y sobrecarga en el organismo de gangliósidos (un tipo de mucolípidos del grupo de los glucoesfingolípidos) en el cerebro y otros órga-

nos del organismo. Provocan el deterioro progresivo del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) por deficiencia de isoenzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) de la hexosaminidasa.

La enfermedad de Tay Sachs es una enfermedad hereditaria rara, que afecta fundamentalmente al sistema nervioso central y no se aprecian signos de depósito periférico de estas sustancias en la exploración física, es la más grave de las lipodosis y ocurre con mayor frecuencia en los individuos de origen judío Ashkenazi. La prevalencia es de 1/3.500-4.000 nacimientos, en los judíos Ashkenazis se eleva a 1/30, lo que obliga a la detección precoz al nacer.

El defecto básico es el déficit de la enzima hexosaminidasa A, de la cual existen dos isoenzimas la A y la B.

Los recién nacidos afectados son normales hasta los cinco meses de edad, en que presentan reducción del contacto ocular y del enfoque visual, con hiperacusia (aumento del sentido del oído, con sensibilidad dolorosa para ciertos sonidos) que se manifiesta como una respuesta de alarma excesiva a los ruidos, aparece hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) progresiva grave que se hace claramente manifiesta hacia el final del primer año de la vida, los niños adoptan una postura de rana, tienen muy escasa interacción con su entorno, una cabeza con un tamaño craneal que aumenta en más del 50% sin que exista hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo) acompañante, crisis convulsivas alrededor del segundo año, falleciendo en general entre los dos y los cuatro años de edad.

El hallazgo más típico en la exploración física es la ceguera, apreciándose en el examen del fondo del ojo una mancha típica de color rojo cereza en la mácula; no presentan organomegalias. Existe una variante de la enfermedad, la forma juvenil o de inicio tardío, que puede manifestarse en la segunda o tercera década de la vida, no asocia retraso mental en su fase inicial y presentan ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), disartria (dificultad para articular palabras) y coreoatetosis (contracciones musculares rítmicas, involuntarias, con movimientos lentos, irregulares y continuos fundamentalmente de dedos y manos), pueden aparecer ceguera y espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo) antes de la muerte; esta forma carece tanto de la mancha rojo cereza típica de la enfermedad como de organomegalias. Ante un niño con mancha rojo cereza sin hepatoesplenomagalia se debe sospechar la enfermedad de Tay Sachs. La enfermedad de Sandhoff es otra forma de enfermedad de que no se limita a un grupo étnico determinado.

El diagnóstico se efectúa determinando la actividad del enzima, en plasma, leucocitos o glóbulos blancos hemáticos o cultivo de fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación).

Las dos formas clínicas se heredan como un rasgo genético autosómico recesivo, existiendo mutaciones diferentes para cada forma clínica. Se ha identificado el gen que regula la hexosaminidasa A, en el brazo largo del cromosoma 15 (15q23-q24).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.nacersano.org/centro/9259\\_9981.asp](http://www.nacersano.org/centro/9259_9981.asp)

Información médica (idioma español)

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001417.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Tortícolis Espasmódica

Código CIE-9-MC: 333.83

Vínculos a catálogo McKusick: 189600 217150

### **Sinónimos:**

Distonía Cervical Idiopática  
Tortícolis  
Distonía Cervical

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La distonía espasmódica o cervical es una enfermedad neurológica rara que afecta a los músculos del cuello.

La "distonía" es un síndrome clínico caracterizado por la existencia de contracciones musculares involuntarias, prolongadas y en algunos casos dolorosas, que provocan movimientos espasmódicos repetitivos de torsión o posturas anormales.

Los movimientos distónicos pueden presentarse en cualquier músculo estriado del organismo y pueden ser rápidos o lentos, pero siempre son repetitivos y torsionantes.

En la actualidad aún se desconoce la causa exacta de la distonía, aunque existen evidencias que sugieren que el mecanismo de producción radica en un trastorno funcional de los ganglios basales del cerebro. Los ganglios basales son núcleos o acúmulos de cuerpos neuronales situados en la profundidad de los hemisferios cerebrales, estructuras anatómicas que están íntimamente relacionadas con los mecanismos que el sistema nervioso utiliza para el control del movimiento. La anomalía funcional, condicionada genéticamente sea o no identificable, podría tener una expresión fenotípica (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) muy variable, lo cual explicaría la complejidad de la clasificación de las distonías.

La distonía puede ser: focal, esto quiere decir que existe lesión en un área muy restringida del cerebro y afecta a una región localizada del cuerpo, como los músculos perioculares en el blefarospasmo (espasmo que afecta a los párpados) y los del cuello en la tortícolis espasmódica, o por el contrario generalizada: afectando una región más amplia del cerebro, lo que se manifiesta en la afectación conjunta de músculos de las extremidades y del tronco.

La mayoría de los síndromes distónicos, el 80%, corresponden a distonías de causa desconocida o idiopáticas y de estas el 25% son formas generalizadas. Aunque en una cuarta parte de los enfermos con distonía, ésta es secundaria a otras enfermedades del sistema nervioso, tales como: traumatismos craneales, encefalopatía anóxica perinatal, fármacos, enfermedades metabólicas, etc.)

Tradicionalmente se ha considerado a la distonía como una enfermedad rara, sin embargo, los hallazgos de estudios epidemiológicos recientes están modificando este concepto. Se calcula que la enfermedad afecta a 3-4 personas por cada 10.000 habitantes; en algunos grupos étnicos, como los judíos ashkenazis, la prevalencia es incluso cinco veces mayor. En nuestro país se estima que puedan existir entre 15.000 y 20.000 pacientes con distonía.

La distonía fue descrita por primera vez como enfermedad orgánica, en 1911 por Oppenheim, es un grupo de enfermedades de diagnóstico muy difícil, en las que con frecuencia se cometen errores diagnósticos, ya que no se dispone de "test" o "pruebas diagnósticas" que confirmen la presencia de distonía: no se asocian a anomalías anatomopatológicas identificables, ni siempre son obvios y claros los trastornos genéticos subyacentes.

Suelen pasar entre 5 y 8 años desde el momento en el que el paciente nota los primeros síntomas de su enfermedad, hasta que se llega al diagnóstico correcto. Una vez realizado el diagnóstico, resulta difícil establecer un pronóstico; se trata de enfermedades que pueden llegar a ser muy incapacitantes y que no tienen cura.

Clínicamente pueden presentarse de diferentes formas, como atetosis (trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades), temblor, tics o



sacudidas mioclónicas (espasmo muscular rítmico e involuntario) entre otras, lo que puede llevar a pensar que se trata de enfermedades diferentes.

La distonía puede entenderse de diferentes formas: como signos o síntomas que aparecen asociados a una determinada enfermedad, o como un síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de la enfermedad) en el que el fenómeno distónico se produce por distintas situaciones que afectan al sistema nervioso, y, por último, como enfermedad autónoma o entidad nosológica propia, como la distonía de torsión o muscular deformante o la distonía sensible a la L-Dopa entre otras.

Las distonías se clasifican atendiendo a diversos criterios:

a.- Por la localización corporal o áreas afectadas.: clasificación propuesta por el Comité de la Fundación para la Investigación Médica de la Distonía en 1984

1.- Focal: cuando sólo está afectado un grupo muscular como sucede en blefaroespasma, tortícolis espasmódico, distonía oromandibular, distonía laríngea distonías ocupacionales: calambre del escribano, del golfista, del pianista, etc.

2.- Segmentaria: cuando afecta a dos estructuras focales vecinas, como en el Síndrome de Meige o de Brueghel con afectación respectivamente de las musculaturas periorbitarias y oromandibular, la distonía braquiocervical, la distonía axial que afecta a la musculatura del cuello y tronco y la distonía crural axial que afecta a la musculatura de ambas piernas o de una pierna y tronco.

3.- Multifocal: cuando afecta a dos o más partes del cuerpo no inmediatamente localizadas, como los ojos y los miembros superiores o la laringe y los miembros inferiores.

4.- Hemidistonia o Hemigeneralizada: cuando afecta la mitad del cuerpo, como el brazo y la pierna del mismo lado.

5.- Generalizada: cuando afecta a uno o ambos miembros inferiores y el tronco más otro segmento corporal.

b.- Por su curso clínico: la distonía puede ocurrir, inicialmente, como una distonía de acción (distonía que se produce de forma intermitente con ocasión de algún movimiento) para después de algún tiempo pasar a movimientos distónicos hasta llegar a adoptar posturas fijas. Se agrava en situaciones de nerviosismo, ansiedad y estrés. Mejora con trucos sensitivos, como tocarse la barbilla, etc. Desaparece en el sueño profundo. Puede remitir o desaparecer espontáneamente en algunos pacientes. Se distinguen 4 tipos:

1.- Estática: que tras la aparición en un área corporal no se propaga a otras localizaciones. Habitualmente son formas focales de comienzo en edad adulta.

2.- Progresiva: que tras su aparición focal va afectando a otras áreas hasta poder llegar a generalizarse. Como en la distonía idiopática de comienzo infantil.

3.- Fluctuante: en el que existen marcadas variaciones diurnas con agravación con el transcurso de las horas, como en la distonía sensible a la L-Dopa o enfermedad de Segawa.

4.- Paroxística: con aparición brusca de la distonía o movimientos distónicos de una duración variable de minutos a horas.

c.- Por su etiología: un correcto y amplio interrogatorio sobre historia familiar, embarazo, parto y desarrollo psicomotor (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), así como antecedentes de ingesta de fármacos, exposición a tóxicos, traumatismos y otros acontecimientos que junto a una exploración para detectar otros signos no distónicos y la realización de pruebas analíticas y de neuroimagen, nos permitirán su clasificación en dos grandes grupos:

1.-Distonías sintomáticas o secundarias, son aquellas en las que el fenómeno distónico puede asociarse a otras series de síntomas clínicos que tienen mayor o menor importancia y que se subdividen en

- Asociadas a enfermedades del sistema nervioso por causas exógenas o ambientales; en este grupo se incluyen las distonías por parálisis cerebral infantil, por ingesta de fármacos,

como neurolépticos (distonías tardías), por lesiones de los ganglios basales por trastornos vasculares, por traumatismos, tumores o intoxicaciones a monóxido de carbono, por encefalitis, cuadros post-infecciosos y SIDA.

- Asociadas a enfermedades degenerativas, entre las que podemos distinguir aquellas en las que se conoce el defecto bioquímico subyacente, como la enfermedad de Wilson, aquellas en las que se dispone de un marcador, como en la enfermedad de Leigh o de Fahr y por último las enfermedades en las que no se conoce el defecto bioquímico, ni se dispone de marcador, tal es el caso de la enfermedad de la enfermedad de Parkinson, la distonía Parkinsonismo ligado al cromosoma X o enfermedad de Lubag y la parálisis supranuclear progresiva.

- Distonías psicógenas, que suponen hasta un 5% de las distonías.

Entre las distonías secundarias con base hereditaria conviene citar las que ocurren en enfermedades mitocondriales, enfermedades éstas de herencia materna, caracterizadas clínicamente por un trastorno de producción de energía en el cerebro y otros órganos.

2- Las distonías primarias o idiopáticas, son aquellas en las que el fenómeno distónico es el aspecto clínico más importante que aparece en la enfermedad aún cuando pueden presentarse otros, generalmente con menor relevancia, por ejemplo el temblor; se clasifican en:

- Hereditarias: en las cuales se identifican varios casos en una misma familia. Como ejemplo citaremos la distonía de torsión clásica, de herencia autosómica dominante, cuyo trastorno genético se ha localizado en el cromosoma 9 y la distonía sensible a la L-Dopa, cuyo trastorno genético se encuentra en el cromosoma 14, la distonía asociada a parkinsonismo de las Islas Filipinas ligada al cromosoma X, o enfermedad de Labar, las distonías paroxísticas y las distonías mioclónicas.

- Esporádicas: en las que no se encuentra otro familiar afecto, aunque son aparentemente más frecuentes quizás debido a la ausencia de identificación de formas frustradas entre sus familiares.

d.- Por su edad de comienzo: la edad de comienzo nos permite clasificarlas en:

1.- Infantil, de inicio hasta los 12 años de edad.

2.- Juvenil, entre los 13 y los 20 años. A este grupo pertenecen mayoritariamente las distonías secundarias en especial, la parálisis cerebral infantil y enfermedades degenerativas metabólicas. La distonía de torsión clásica de comienzo infantil es de carácter progresivo y se termina generalizando en un porcentaje elevado de casos.

3.- De inicio en adultos, a partir de los 20 años de edad. Estas distonías suelen ser de localización focal y de curso clínico estático, esto es que no tienen tendencia a propagarse.

Podemos definir la distonía espasmódica o cervical como aquella forma de distonía que afecta únicamente a la musculatura del cuello. Se trata, por tanto, de una forma de distonía focal y más concretamente, de la forma más frecuente de distonía. Como el resto de distonías focales, se presenta sobre todo en la edad adulta, hacia los 40-50 años. Es algo más frecuente en mujeres que en hombres.

La intensidad del espasmo es variable algunas veces puede ser casi imperceptible y otras veces ser tan violento que haga que la cabeza se mueva continuamente en una o en otra dirección. El espasmo suele ser continuo pero se pueden producir remisiones y exacerbaciones e incluso presentarse como "crisis" o ataques aislados, separados por intervalos de quietud completa.

En los casos severos suele acompañarse de hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) de los músculos preferentemente afectados y también de dolor.

La causa de la distonía cervical es desconocida, si bien la tendencia actual entre los neurólogos es a considerar que en ocasiones la distonía cervical puede ser la manifestación de otras enfermedades, o de procesos locales o regionales que generalmente son de fácil diagnóstico con las pruebas adecuadas.

Los síntomas son muy variables según la fase de la enfermedad. Al comienzo sólo se advierte, en un 50% de los casos, por el paciente, o por personas cercanas al mismo una desviación del cuello, con

sensación de tirantez local y movimientos involuntarios de la cabeza. Con el paso del tiempo va apareciendo el resto del cuadro clínico con la presencia de contracciones involuntarias de los músculos del cuello que dan lugar a movimientos y posturas anormales del cuello. Dependiendo de la dirección de los movimientos, la distonía cervical recibe distintos nombres: tortícolis, cuando la cabeza se desvía hacia un lado; anterocolis, cuando la cabeza se inclina hacia delante y retrocolis, si la desviación es hacia atrás.

Es interesante saber que en muchas ocasiones el paciente descubre una serie de trucos que alivian e incluso impiden la aparición de los espasmos. Estos trucos, llamados trucos sensitivos o gestos antagonistas, son tan sencillos como apoyar el dedo en la barbilla, poner la mano sobre el hombro, etc.

No suelen existir otros síntomas asociados a la distonía cervical, salvo un leve temblor en las manos, que puede aparecer en un porcentaje variable de pacientes.

Este tipo de distonía cervical, como la mayoría de las distonías del adulto, no se extiende a otras partes del cuerpo y además, tiende a mantenerse estabilizada a partir de los 5 años desde el inicio de los síntomas.

Algunos pacientes pueden tener asociada una distonía palpebral, laringea, oromandibular o del brazo y es posible que exista un trastorno depresivo e incluso una fobia social entre los pacientes con tortícolis espasmódica.

Si diagnóstica basándose en la clínica, pero en ocasiones pueden resultar útiles los estudios especiales, escáner y resonancia magnética nuclear, especialmente si se asocia a alguna otra enfermedad. Sin embargo, esto no quiere decir que el diagnóstico sea siempre fácil porque las formas de presentación de la distonía cervical son muy variadas.

El tratamiento es sintomático, pero debe ser seleccionado de forma específica. Como en las restantes distonías focales los medicamentos, clonazepam y diazepam, sólo son de utilidad en el 15-20% de los casos; pero a costa de producir ciertos efectos secundarios como sedación y ataxia, por lo que las posibilidades terapéuticas de elección son la infiltración con toxina botulínica de los músculos distónicos, practicada por primera vez por el Dr. Scott en 1985. Es conveniente dejar pasar unos 3 meses entre inyección e inyección para evitar que el medicamento pierda eficacia por la aparición de auto anticuerpos. En los casos en que no es eficaz la toxina botulínica está indicada la cirugía, practicándose preferentemente la denervación selectiva de los músculos afectados, o la destrucción parcial de estos músculos. Las operaciones pueden realizarse en el cerebro o en la zona de salida de los nervios que llegan a los músculos del cuello a nivel de la médula cervical. Recientemente ha resurgido el interés por la cirugía para la enfermedad de Parkinson porque se conoce mucho mejor el funcionamiento del cerebro y no es descabellado pensar que ocurra lo mismo en el campo de la distonía.

La distonía cervical tiene una base genética probablemente localizada en el cromosoma 9. Quedan por definir los factores que hacen que una misma enfermedad se presente de manera tan diversa o que incluso que no se manifieste. Entre estos factores se citan los traumatismos cervicales o la toma de ciertos medicamentos pero esta cuestión no está nada clara.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.infodoctor.org/aldec/esp/tipos\\_dist/d\\_tort.html](http://www.infodoctor.org/aldec/esp/tipos_dist/d_tort.html)

Información médica (idioma español):

<http://www.terra.es/personal2/modcasan/med24.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Lucha contra la Distonía en España. (ALDE)

Asociación de Lucha contra la Distonía en Aragón. (ALDA)

Associació de Lluita contra la Distonía a Catalunya. (ALDEC)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Usher, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 362.74

Vínculos a catálogo McKusick: 276900 276903 276904 276905

### **Sinónimos:**

Sordera Hereditaria y Retinitis Pigmentosa  
Retinitis Pigmentosa y Sordera Congénita  
Hallgren, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Usher es una enfermedad genética rara que asocia retinitis pigmentaria (acúmulo anormal del pigmento de la membrana retiniana, que conduce a largo plazo a la degeneración, por inflamación crónica, de la retina) progresiva e hipoacusia (disminución de la capacidad auditiva, pérdida del oído) neurosensorial de intensidad moderada o grave.

Es la principal causa de sordo-ceguera una vez pasada la infancia y es la responsable del 3-10% de los casos de sordera congénita (que está presente desde el nacimiento).

Se estima una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de 3 por 100.000 habitantes, sin preferencia por ninguna etnia, ni sexo.

Fue descrita por primera vez, en 1858, por Von Graefe; posteriormente Charles H. Usher, en 1914, reconoció su carácter hereditario.

Se ha propuesto la hipótesis etiopatogénica (causas y mecanismos de producción de enfermedad) de la existencia de un trastorno metabólico subyacente con acumulación de lípidos que afectaría a áreas cerebrales, especialmente para el Tipo I, lo que justificaría algunas de sus manifestaciones clínicas.

El síndrome de Usher presenta una gran variabilidad clínica, según la gravedad y evolución de los síntomas clínicos, se distinguen varias formas clínicas:

- *Tipo I*, también llamada USH1, el más severo con sordera profunda y alteraciones del equilibrio por alteraciones vestibulares; la retinitis pigmentaria puede ser de inicio precoz.

- *Tipo II*, o USH2, más leve que el tipo I, tienen dificultades de audición, sin alteraciones del equilibrio; la retinitis pigmentaria suele aparecer alrededor de los diez años.

- *Tipo III*, llamada también USH3, con pérdida de audición progresiva, la retinitis pigmentaria tiene una edad de aparición variable.

La hipoacusia es bilateral y se detecta generalmente en el primer año y medio de vida; la sordera que es prácticamente total, pero rara vez completa, suele mantenerse constante desde el principio, pero existen autores que afirman que progresa con la edad debido a degeneración progresiva del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

La pérdida de agudeza visual suele progresar durante la infancia, a medida que aumentan los depósitos de pigmento en la periferia de la retina, disponiéndose de forma dispersa a lo largo de los vasos y dirigiéndose centrífugamente hacia las zonas distales (distal que está más alejado de un centro tronco o línea media). Son características la visión en túnel o en cañón de escopeta, por la contracción concéntrica de los campos visuales, así como la ceguera nocturna; pueden existir cataratas (opacidad del cristalino) subcapsulares.

La pérdida visual puede ser:

- a.- Pérdida progresiva concéntrica.
- b.- Pérdida superior inicial, seguida de un escotoma (mancha inmóvil que oculta una parte del campo visual) que progresa desde los campos temporales.
- c.- Escotoma anular completo o incompleto inicialmente de localización medio-periférica que alcan-

za la retina periférica.

El síndrome de Usher puede acompañarse de retraso mental, trastornos psiquiátricos tales como psicosis endógenas y formas bipolares; afasia (trastorno, defecto o pérdida de la facultad de expresión hablada, escrita o mímica), ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) espino-cerebelosa, nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios) y anosmia (disminución o pérdida completa del olfato) o hiposmia (disminución del olfato).

Para el diagnóstico son fundamentales ciertos tipos de pruebas audiológicas y oftalmológicas de alta especialización. En las primeras son típicas la ausencia de potenciales evocados cocleares y las alteraciones en las otoemisiones acústicas, siendo normales la otoscopia y la audiometría convencional. En las segundas se detectan alteraciones precoces en el electrooculograma y la visión nocturna; la campimetría demuestra reducción concéntrica progresiva del campo visual con un típico escotoma anular.

Aunque se pueden detectar ciertas alteraciones del sistema nervioso central mediante resonancia magnética nuclear, estas son de difícil interpretación ya que no se corresponden claramente con los hallazgos clínicos.

Debe estudiarse la función vestibular en cualquier niño con una hipoacusia congénita severa, puesto que algunos pueden beneficiarse de tratamiento precoz con implante coclear.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con los síndromes de sordera congénita que asocien alteraciones oculares, como los síndromes de Cockayne, Gordon, Reinstein Chalfin, Kearns Sayre, Marshall, Walker, etc.

No existe ningún tratamiento curativo en la actualidad. Los tratamientos van encaminados al uso de ayudas tanto ópticas como audiológicas lo más precoces posibles, que les facilite el recibir información. Se debe tener en cuenta que en estos niños, la pérdida de visión dificultará progresivamente la comunicación mediante signos.

El objetivo es lograr una mejor comunicación con el medio, que les permita un mejor desarrollo psicosocial y por tanto una mejor integración social recíproca.

Las ayudas ópticas consisten en filtros especiales para aumentar los contrastes, distintos tipos de telescopios para visión lejana y lupas de magnificación para visión cercana.

Las ayudas audiológicas, se suelen combinar con terapias rehabilitadoras, para obtener el mejor rendimiento posible de los restos auditivos existentes y terapias para sordociegos en los casos más graves. Los implantes cocleares han sido empleados con éxito en algunos de estos pacientes.

El síndrome de Usher se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. Recientemente se ha sugerido otra posible forma transmisión ligada al cromosoma X.

Presenta una gran heterogeneidad genética y se han identificado, hasta la fecha, seis loci para la USH1, uno para la USH2 y uno para la USH3, localizados en los cromosomas 1, 11 y 3, aunque recientemente también se han asociado a los cromosomas 9 y 21. En España, la forma más frecuente de presentación es la forma USH1b, cuyo defecto genético está localizado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13.5).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://salud.discapnet.es/discapacidades+y+deficiencias/deficiencias+auditivas/sindrome+de+usher+14/>

Información médica (idioma español):

<http://www.sordoceguera.org/Solo%20texto/Sordoceguera/S%EDndromes%20de%20usher.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid

Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)

Fundación ONCE. Madrid

Organización Nacional de Ciegos Españoles. (ONCE)  
Retina Madrid  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Vogt Koyanagi Harada, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 364.24

### **Sinónimos:**

Harada, Síndrome de  
Uveomeningitis, Síndrome de  
Uveoencefalitis, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Vogt Koyanagi Harada, es una enfermedad rara que afecta órganos naturalmente pigmentados. Se cree que los melanocitos son la célula diana de una posible lesión autoinmune.

Afecta en especial a los ojos, siendo una de las causas más observadas de uveítis (inflamación de la úvea, cara posterior pigmentada del iris) autoinmune no infecciosa con desprendimiento de retina secundario, pudiendo llegar hasta la ceguera. Se caracteriza por una uveítis granulomatosa anterior precoz y bilateral con iritis (inflamación del iris) y en ocasiones desprendimiento de retina, glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular) agudo secundario y catarata (opacidad del cristalino) y una epitelopatía cicatricial difusa de los polos posteriores.

Descrita por primera vez en Extremo Oriente, alrededor del año 940 A.C. por un médico árabe que describió una enfermedad caracterizada por inflamación ocular y poliosis. En el año 1906 Vogt y en 1929 Koyanagi, describieron una enfermedad caracterizada por iridociclitis (inflamación del iris del ojo) bilateral, uveítis y meningoencefalitis (inflamación simultánea del encéfalo y las meninges) asociada a vitíligo (ausencia de la pigmentación normal en áreas de la piel), alopecia (caída general o parcial del cabello o del vello corporal) y sordera. En 1926, por otra parte, Harada describió una enfermedad que consistía en uveítis posterior y bilateral severa con desprendimiento retiniano, compromiso variable del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) y los signos dermatológicos antes mencionados. Desde 1951, la literatura médica, ha convenido en nombrar a esta enfermedad como Síndrome de Vogt Koyanagi Harada.

Es una enfermedad poco común en Europa y es más frecuente en determinadas poblaciones de Asia, India, Marruecos, Méjico y Brasil.

Asocia manifestaciones sistémicas: signos meníngeos tales como cefalea (dolor de cabeza) y rigidez de nuca, trastornos de la audición con hipoacusia (disminución de la sensibilidad auditiva) neurosensorial y alteraciones dérmicas como alopecia prematura, vitíligo circunscrito y canicie.

Comienza bruscamente con fenómenos meníngeos debidos a una meningitis aséptica, seguidos de una disminución de la agudeza visual, que puede llegar hasta la ceguera y después desprendimiento de retina.

De causa no clara, se han involucrado mecanismos autoinmunes, alérgicos y también ciertas infecciones virales (citomegalovirus, virus Ebstein Barr).

Se ha descrito, en estudios poblacionales, una clara asociación con determinados haplotipos (en inmunología, se refiere a uno o varios genes determinados, que regulan la expresión de un antígeno sanguíneo o tisular, situado sólo en ese cromosoma) del sistema HLA (antígenos de compatibilidad de los tejidos): HLA-DR1 y DR4.

Técnicas angiográficas específicas de coroides son de gran utilidad tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de las lesiones coroides.

La fibrosis subretiniana aparece como complicación en una considerable proporción de los pacientes, siendo un factor crucial en el desarrollo de la ceguera permanente. Puede aparecer en cualquier edad y momento de la evolución y supone un peor pronóstico visual.

Cuando la enfermedad se desarrolla en la edad pediátrica, es decir antes de los 14 años, sigue un curso más agresivo; las complicaciones oftalmológicas, de mayor severidad que en la edad adulta, ensombrecen el pronóstico, ya que conducen a un deterioro rápido de la visión. Se debe pensar en esta enfermedad, ante una uveítis infantil de causa no filiada, por las implicaciones terapéuticas aunque, a pesar de un tratamiento adecuado y precoz, el pronóstico de la alteración visual es peor en las formas infantiles.

El tratamiento ha de ser precoz e intenso, por lo que un diagnóstico rápido de la enfermedad es de vital importancia. En general se emplean corticoides sistémicos a dosis elevadas, aunque en ocasiones también son necesarios tratamientos con inmunosupresores o incluso en determinados casos se ha de recurrir a la cirugía oftalmológica, para tratar las complicaciones.

### ***Direcciones URL de interés:***

Información médica (idioma español):

[http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Neurologia/cuadernos/1997/pub\\_07\\_97.html](http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Neurologia/cuadernos/1997/pub_07_97.html)

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/oph/topic459.htm>

### ***Asociaciones:***

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Enfermedades del Sistema Circulatorio

---

### Acromelalgia

---

Código CIE-9-MC: 443.89 y 333.99

Vínculos a catálogo McKusick: 102300

#### **Sinónimos:**

Anxietas Tibialis  
Ekbom, Síndrome de  
Acromelalgia Hereditaria  
Wittmaack Ekbom, Síndrome de  
Piernas Inquietas, Síndrome de las

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La acromelalgia o síndrome de las piernas inquietas es una enfermedad rara neurológica motora caracterizada por parestesias (sensaciones anormales) y disestesias (sensaciones molestas o dolorosas) en las piernas que ocurren típicamente durante el sueño o el descanso.

Estas sensaciones se describen a menudo como pesadez, calambre, dolor, quemazón, prurito (picor) o escozor profundo, localizado en las zonas afectadas, generalmente las piernas, pero también pueden afectarse los brazos u otras áreas del cuerpo. Secundariamente y en un intento de aliviar tales sensaciones los individuos afectados sienten la necesidad irresistible de moverse y no pueden pararse quietos. Consecuentemente, sacuden sin parar el área afectada, se pasean sin cesar, o realizan otro tipo de movimientos: estiramientos, flexiones, o balanceos, por lo general de forma repetitiva.

Los síntomas son más evidentes o empeoran con frecuencia cuando el enfermo está procurando dormirse; y en muchos casos, también ocurren durante la noche, llegando a despertarle. Algunos enfermos pueden también desarrollar síntomas durante otros períodos prolongados de inactividad, por ejemplo mientras están sentados en el teatro, el cine o viajan en coche.

El síndrome de las piernas inquietas puede darse de forma idiopática o primaria (la enfermedad puede ocurrir de forma esporádica o por razones desconocidas) y secundaria (debido a otra enfermedad subyacente, ciertas medicaciones, u otros factores).

En muchos casos de enfermedad primaria, las personas afectadas tienen antecedentes familiares, lo que puede sugerir una forma de herencia autosómica dominante.

Las formas secundarias pueden darse asociadas a déficit de hierro o anemia (niveles bajos de la hemoglobina, que es la proteína transportadora del oxígeno en las células rojas de la sangre), ciertas enfermedades crónicas, incluyendo la diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o enfermedad de Parkinson, embarazo; y uso de determinadas medicaciones.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/pubs/piernas\\_inquietas.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/pubs/piernas_inquietas.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000807.htm>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Angioma en Araña

Código CIE-9-MC: 448.1

### **Sinónimos:**

Araña Vascular

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El angioma en araña es una enfermedad rara del sistema venoso que pertenece al grupo de los angiomas.

Los angiomas son lesiones vasculares localizadas benignas. Se les conoce también como nevus o nevo vascular y linfangioma. Se localizan preferentemente en la piel y los tejidos subcutáneos, pero pueden aparecer en cualquier lugar del organismo, incluyendo las vísceras y el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). Los angiomas suelen ser congénitos (están presentes desde el nacimiento) o aparecer poco después del nacimiento. Algunos tienden a desaparecer espontáneamente, por lo que se les llama hemangiomas inmaduros; si persisten crean fundamentalmente problemas estéticos.

El término hemangioma procede del griego y significa literalmente: tumor de sangre. El hemangioma, tumoración benigna de origen vascular; es una malformación vascular, que afecta a 1 de cada 3 recién nacidos vivos, siendo más frecuentes en niños prematuros y de bajo peso y en los individuos de raza blanca. Tiene una frecuencia cinco veces superior en la mujer que en el varón, supuestamente por un efecto hormonal estrogénico, pues se postula que el estrógeno estimula el crecimiento celular, en número y tamaño.

El angioma en araña se incluye dentro de los llamados hemangiomas superficiales. Se trata de una lesión de color rojo brillante débilmente pulsátil, que consiste en una arteriola (arterias de pequeño calibre) central con ramificaciones centrífugas más delgadas, que le confieren aspecto de araña. La compresión central puntiforme hace desaparecer temporalmente la lesión. Este tipo de hemangiomas no es congénito y aparecen en relación con alteración estrogénica en la gestación y con el uso de anticonceptivos orales y en hepatopatías (término general para enfermedad del hígado) crónicas sobre todo cirrosis (fibrosis, proliferación del tejido conectivo fibroso, hepática); en las dos primeras situaciones desaparecen entre seis y nueve meses tras el parto o la suspensión del medicamento.

También pueden aparecer lesiones únicas o aisladas y en este caso no se relacionan con ningún tipo de enfermedad.

Por lo general no precisan tratamiento.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica. (Idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001095.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Arteritis de Células Gigantes

Código CIE-9-MC: 446.5

Vínculos a catálogo McKusick: 187360

### **Sinónimos:**

Horton, Enfermedad de

Arteritis de la Temporal  
 Arteritis Granulomatosa  
 Arteritis Craneal

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La arteritis de células gigantes es una enfermedad multisistémica rara, que pertenece al grupo de las vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos) sistémicas, se trata de una vasculitis primaria, caracterizada por panarteritis (la inflamación progresiva de muchas arterias del organismo) que afecta a vasos de medio y gran calibre.

Aunque la primera descripción, en 1889, la hizo Jonathan Hutchinson, fue posteriormente, en 1932, Bayard Taylor Horton quien caracterizó la enfermedad.

Se estima una frecuencia de 24/100.000 mujeres y de 9/1000.000 hombres, aparece con mayor frecuencia en mayores de 55 años, aunque se han descrito casos en menores de 40 años y es más rara en personas de origen africano.

La causa exacta de esta enfermedad no se conoce completamente, aunque se piensa que se trata de una enfermedad autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos); se ha asociado también con infecciones severas, dosis altas de antibióticos y enfermedades crónicas (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo), en alrededor del 25% de los pacientes, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y polimialgia reumática.

El material granular y las células gigantes se acumulan en la capa elástica de las arterias. La inflamación crónica se limita a veces a las diversas ramas de la arteria aorta, pero puede inflamarse cualquier arteria grande. Sin embargo, las arterias que se afectan con mayor frecuencia son las arterias temporales de la cabeza, dando lugar a una arteritis de la temporal, que está inicialmente engrosada, dolorosa y pulsante. En casos raros, pueden afectarse también las venas.

La sintomatología es secundaria a la inflamación, clínicamente cursa con fiebre, anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) y cefalea (dolor de cabeza) pulsátil en la región temporal y orbitaria, típicamente refractaria al tratamiento, con aumento de la sensibilidad del cuero cabelludo y al tocar la cabeza.

Otras manifestaciones son malestar general, astenia (debilitación del estado general), anorexia (disminución del apetito), pérdida de peso, sudoración y artralgias (dolores en las articulaciones).

Se acompaña de rigidez y mialgias (dolor de los músculos) sobre todo en cuello, hombros, caderas y muslos; dolor en cuero cabelludo, mandíbulas y lengua, especialmente con la masticación. Si no se trata pueden aparecer trastornos isquémicos (isquemia es el déficit de riego) visuales que pueden originar ceguera, e incluso pequeños infartos (zona de necrosis, muerte de un tejido, localizada en un tejido, vaso, órgano o parte del mismo) múltiples en diferentes localizaciones. Puede acompañarse de úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) bucales, pérdida auditiva, encías sangrantes y dolor facial.

Según el American College of Rheumatology, para realizar el diagnóstico de arteritis de células gigantes, un paciente debe cumplir al menos 3 de los siguientes criterios:

- 1.- Edad de comienzo de la enfermedad mayor o igual a 50 años.
- 2.- Cefalea de nuevo comienzo o nuevo tipo de localización.
- 3.- Anomalia de la arteria temporal: sensibilidad a la palpación de la arteria temporal o disminución de pulso no relacionada con arteriosclerosis de arterias cervicales.
- 4.- Velocidad de sedimentación elevada, mayor o igual a 50 mm/Hg por el método de Westergren.
- 5.- Biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) anormal de la arteria temporal, que debe presentar lesiones de vasculitis caracterizada por predominio de infiltración de células mononucleares o inflamación granulomatosa generalmente con células gigantes multinucleadas.

No existe tratamiento curativo específico para la enfermedad. El objetivo del tratamiento es el de disminuir el daño tisular debido a la isquemia. Se utilizan corticoides durante uno a dos años y en casos rebeldes al tratamiento se pueden asociar inmunosupresores como la ciclofosfamida.

Generalmente los síntomas remiten con el tratamiento farmacológico aunque pueden presentarse recidivas (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000448.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.medicadetaragona.es/aula/reuma/arteritis\\_de\\_celulas\\_gigantes.htm](http://www.medicadetaragona.es/aula/reuma/arteritis_de_celulas_gigantes.htm)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Arteritis de Takayasu**

Código CIE-9-MC: 446.7

Vínculos a catálogo McKusick: 207600

### **Sinónimos:**

Takayasu, Enfermedad de  
Medio Aórtico, Síndrome  
Ausencia de Pulsos, Enfermedad de la  
Tromboarteriopatía Oclusiva  
Martorell, Síndrome de  
Arteritis Idiopática de Takayasu  
Isquemia Braquiocefálica  
Arco Aórtico, Síndrome del  
Coartación Inversa

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La arteritis de Takayasu es una enfermedad rara, que pertenece al grupo de las vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos) sistémicas autoinmunes (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) caracterizadas por la inflamación y necrosis (muerte de un tejido) de los vasos sanguíneos y con muy diversas formas de expresión.

La arteritis de Takayasu es una vasculitis primaria, caracterizada por panarteritis (la inflamación progresiva de muchas arterias del organismo) de las arterias elásticas de mediano y gran calibre. Se afectan sobre todo la aorta (arteria principal del corazón) y la arteria pulmonar.

A consecuencia de la panarteritis se produce una reducción del flujo sanguíneo. Las arterias de la cabeza y los brazos pueden afectarse y ésto puede dar lugar a la pérdida de los principales pulsos en el organismo.

Fue descrita por primera vez, en 1908, por Mikito Takayasu, posteriormente, en 1952, Caccamise y Withman completaron la descripción e introdujeron el término de enfermedad de Takayasu.

Presenta una distribución mundial, aunque es más frecuente en Asia, sobre todo en Japón, India y China. En EE.UU. se estima una frecuencia de 2,6/1.000.000. Aparece preferentemente en mujeres jóvenes y adolescentes, con una relación mujer / hombre de 9/1.

No se ha demostrado una causa específica, aunque se relaciona con la infección por micobacterias, especialmente *Micobacterium tuberculosis*. Se ha demostrado asociación con otras enfermedades autoinmunes (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos), tales como enfermedades del tejido conectivo (tejido de sostén y unión de otros tejidos y partes del cuerpo), alteraciones endocrinas, enfermedades inflamatorias crónicas y glo-

merulonefritis membranoproliferativa.

El cuadro clínico es muy variable y varía desde pacientes asintomáticos en los que el diagnóstico es un hallazgo casual, hasta cuadros de inicio severo y muy mala evolución, con apoplejía, insuficiencia cardíaca congestiva e incluso ruptura de aneurismas (bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena).

Clínicamente se pueden distinguir tres fases:

- *Fase I*, periodo preinflamatorio o pre no pulso, también conocido como fase sistémica: caracterizado por comenzar con síntomas generales inespecíficos tales como malestar general, fiebre, sudoración nocturna, artralgias (dolores en las articulaciones) y pérdida de peso, que pueden aparecer meses antes de las manifestaciones vasculares.

- *Fase II*, periodo inflamatorio o de no pulso: caracterizado por la inflamación de los vasos, los síntomas locales de dolor y sensibilidad de los vasos varían en función de las arterias afectadas. Las arterias que se afectan con mayor frecuencia son arteria subclavia (80%), aorta descendente (60%), arteria renal (55%), carótida (40%), aorta ascendente (30%), aorta abdominal y arteria vertebral (20%), siendo menos frecuentes la afectación de arteria iliaca, arteria innominada y arteria pulmonar.

- *Fase III*, estado fibrótico: con predominio de los soplos y la isquemia (déficit de riego), que produce claudicación intermitente (entumecimiento doloroso y rigidez de las piernas que obligan a parar después de algunos instantes de iniciada la marcha y que se alivia con el reposo).

Se acompaña de lesiones en la piel: entre el 10 y el 20% de los pacientes presenta eritema nodoso (nódulos dolorosos en dermis y tejido subcutáneo), más frecuente en occidentales, o pioderma (dermatitis supurativa caracterizada por la formación de abscesos múltiples) gangrenoso, que es más frecuente en asiáticos. No hay relación entre el sitio de las lesiones de la piel y el vaso afectado, pero las lesiones nodulares suelen aparecer durante la fase aguda de la enfermedad y el pioderma gangrenoso en la fase fibrótica; aparece fenómeno de Raynaud (disminución del flujo normal de la sangre a las puntas de los dedos cuando están expuestos al frío, que se manifiesta con sudoración y frialdad distal en los dedos de manos y pies y coloración azulada o rojiza parcheada de la piel de los dedos) entre el 8 al 14% de los pacientes, generalmente con independencia del compromiso vascular de las extremidades.

Algunas personas con arteritis de Takayasu tienen estenosis segmentaria (estrechamientos irregulares, sólo de algunas partes) de las arterias grandes, insuficiencia aórtica (flujo retrógrado anómalo de la sangre de la aorta hacia el ventrículo izquierdo del corazón) e hipertensión arterial; pueden presentar cardiomegalia (aumento del tamaño del corazón), insuficiencia (fracaso funcional) cardíaca por hipertensión aórtica o pulmonar, síncope (pérdida de la consciencia), cefalea (dolor de cabeza), trastornos visuales e incluso infartos cerebrales por afectación de la carótida.

Según el American College of Rheumatology, para realizar el diagnóstico de arteritis de Takayasu, un paciente debe cumplir al menos 3 de los siguientes criterios:

- 1.- Edad de comienzo de la enfermedad igual o menor de 40 años.
- 2.- Claudicación intermitente, especialmente de extremidades superiores.
- 3.- Disminución del pulso de una o ambas arterias braquiales.
- 4.- Diferencia en la tensión arterial sistólica entre ambos brazos mayor de 10 mm/Hg.
- 5.- Soplo audible a la auscultación sobre una o las dos arterias subclavias o la aorta abdominal.

6.- Arteriografía anormal, caracterizada por cambios habitualmente focales o segmentarios de estrechamiento u oclusión arteriográfica de toda la aorta, sus ramas primarias o las grandes arterias en la zona proximal de extremidades superiores e inferiores, no debida a arteriosclerosis (engrosamiento anormal de las paredes arteriales, resultado de su inflamación crónica, con tendencia a la obstrucción del vaso), displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) fibromuscular o causas similares.

La evolución de esta enfermedad es impredecible, generalmente progresa lentamente durante meses o años.

La morbilidad (suma de las enfermedades que afectan a un individuo o un grupo durante un tiempo determinado) y mortalidad (número de defunciones en una población durante un tiempo determinados) dependen de la presencia o no de complicaciones severas, que incluyen retinopatía (término general de la enfermedad de la retina), hipertensión arterial secundaria y aneurismas aórticos o arteriales. La insuficiencia cardíaca y los accidentes cerebrovasculares son causas frecuentes de muerte.

No existe tratamiento curativo específico de la enfermedad. El objetivo del tratamiento es el de disminuir el daño tisular debido a la isquemia y controlar los factores de riesgo que favorecen el daño arterial; el tratamiento con corticoides suele ser eficaz durante la fase sistémica, mejorando la fiebre, la fatiga, el malestar general y el aumento de velocidad de sedimentación. En alrededor del 40% de los pacientes aparecen síntomas de afectación multiorgánica por progresión de la enfermedad, en estos casos se suelen añadir inmunosupresores del tipo de la ciclofosfamida o el metotrexate.

Es muy importante controlar la hipertensión arterial, generalmente con IECA y en casos de hipertensión incontrolable se pueden realizar by-pass (operación destinada a restablecer el flujo sanguíneo por debajo de una zona arterial obstruida, mediante un injerto por encima y por debajo de la zona lesionada) de las arterias renales e incluso trasplante renal, nefrectomía (extirpación quirúrgica total o parcial de un riñón) y angioplastia (operación destinada a reparar un vaso).

Debe controlarse la hipercolesterolemia (niveles anormalmente elevados de colesterol total en sangre) mediante el uso de estatinas y debe abandonarse el hábito tabáquico.

Las lesiones en carótidas, subclavia y arterias mesentéricas pueden beneficiarse de la angioplastia.

En casos más severos pueden ser necesarias técnicas agresivas: endarterectomía (operación destinada para restablecer la permeabilidad de un vaso, que consiste en la apertura e la arteria en toda la longitud del segmento obstruido y la resección de los trombos y las partes lesionadas, dejando una superficie interior lisa), by-pass aórticos tóraco-abdominales, reconstrucción de carótidas, resección de las coartaciones localizadas y de los aneurismas.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001250.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.comaaipe.org.mx/pdf/pdf/al003e.pdf>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Budd Chiari, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 453.0

Vínculos a catálogo McKusick: 600880

**Sinónimos:**

Chiari, Enfermedad de  
Rokitansky, Enfermedad de  
Oclusión de las Venas Suprahepáticas, Enfermedad por  
Chiari Budd, Síndrome de  
Veno Oclusiva Hepática, Enfermedad

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Budd Chiari es una enfermedad muy rara, caracterizada por la obstrucción de las venas suprahepáticas o de la cava inferior.

Fue descrita por primera vez por Budd en 1885 y posteriormente en 1889 por Chiari.

Es más frecuente en mujeres jóvenes y se estima una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de 2,4 casos por millón.

En la mitad de los casos se desconoce la etiología (estudio de las causas de las enfermedades), de entre las causas conocidas, la más frecuente es la trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) de las venas suprahepáticas por síndromes de hipercoagulabilidad (estado de la sangre en el que se tiende a la formación excesiva de coágulos), post-radiación y por uso de determinados fármacos como los anticonceptivos, aunque también puede ser consecuencia de invasión de la vena cava por tumores generalmente hepáticos y renales.

Se distinguen dos formas clínicas: una aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave) y otra crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo).

- La *forma aguda*, la más frecuente, es de comienzo brusco y se caracteriza por hepatoesplenomegalia (aumento de tamaño del hígado y del bazo) dolorosa, dolor abdominal, vómitos y ascitis (líquido en la cavidad abdominal); raramente hay ictericia (coloración amarilla anormal de la piel), aunque se pueden presentar diferentes grados de daño hepático; no asocian, por lo general, signos de insuficiencia (fracaso funcional) cardíaca.

- La *forma crónica* se caracteriza por la aparición de hipertensión portal (aumento de la presión venosa en la circulación del sistema portal, que lleva la sangre de los distintos tejidos al hígado, por compresión u obstrucción de los sistemas vasculares portal o hepático), que evoluciona en ocasiones a un grado de fibrosis indistinguible de la cirrosis hepática.

El diagnóstico de sospecha es clínico, el de confirmación se realiza mediante pruebas complementarias. Los análisis sanguíneos que evalúan la función hepática suelen ser normales. El escáner y la resonancia magnética nuclear orientan el diagnóstico que se confirma con arteriografía (radiografía de un territorio arterial que se obtiene inyectando en el tronco principal un líquido opaco a los Rayos X), así como la medición de la presión venosa y la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) hepática.

El tratamiento inicial, si el diagnóstico es temprano se realiza con fármacos capaces de disolver los trombos. Pero, en la mayoría de los casos, el tratamiento de elección es el quirúrgico, que se basa en la redistribución del flujo sanguíneo. El trasplante hepático sólo está indicado si existe insuficiencia hepática grave.

Dejada a su evolución espontánea el síndrome de Budd Chiari tiene una evolución mortal en semanas o meses, pero el diagnóstico y tratamiento precoz consiguen aumentar la supervivencia a largo plazo.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://escuela.med.puc.cl/Deptos/CxVascular/PubliCvascular/CirVasc\\_063.html](http://escuela.med.puc.cl/Deptos/CxVascular/PubliCvascular/CirVasc_063.html)

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Castleman, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 457.2

#### **Sinónimos:**

Hiperplasia Angiofolicular de los Ganglios Linfáticos

Hiperplasia Gigante de los Ganglios Linfáticos

Hamartoma de los Ganglios Linfáticos

Tumor Gigante Benigno Linfomatoso  
Angiomatosis Linfoidea

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Castleman es una enfermedad rara, caracterizada por crecimiento de tumores benignos del tejido linfático.

Fue descrita por primera vez por Castleman en 1956, se presenta con igual frecuencia en ambos sexos y puede aparecer a cualquier edad.

Los tumores benignos del tejido linfático, se localizan con mayor frecuencia, en el mediastino (interior de la cavidad torácica), estómago y cuello. Los sitios menos comunes incluyen axila, pelvis y páncreas.

Se distinguen dos formas clínicas de la enfermedad: *forma localizada* y *forma generalizada o multicéntrica*.

- La *forma localizada* suele cursar con una masa asintomática (sin síntomas), de carácter benigno, aislada y localizada en el mediastino o menos frecuentemente en el abdomen; ocasionalmente, cuando se trata de masas grandes, pueden manifestarse con dolor torácico o abdominal y estos síntomas expresan la compresión local, que produce el tumor. El tratamiento es siempre la extirpación quirúrgica de la masa.

- La *forma generalizada o multicéntrica* de la enfermedad de Castleman afecta a más de una área del organismo y cursa con astenia (debilitación del estado general), adelgazamiento, fiebre, linfadenopatías (inflamaciones de los ganglios linfáticos) mediastínicas y hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes).

El tratamiento es la extirpación quirúrgica de la masa con o sin tratamiento quimioterápico.

Existen tres tipos histológicos de la enfermedad de Castleman:

- El tipo *vascular hialino* es el que se presenta más frecuentemente, en alrededor del 90% de los casos. La mayoría de los casos son asintomáticos y localizados o pueden desarrollar crecimientos no cancerosos en los nódulos linfáticos.

- El tipo de *células plasmáticas* de la enfermedad de Castleman suele asociarse a una forma generalizada y se puede manifestar por fiebre, pérdida de peso, erupciones de la piel, anemia hemolítica (destrucción temprana de los glóbulos rojos), e hipergammaglobulinemia (cantidades anormalmente altas de factores inmunes en la sangre).

- El tipo *mixto* de la enfermedad de Castleman se caracteriza por compartir características de las dos formas anteriormente descritas.

Se desconoce la causa de la enfermedad, aunque parece existir alguna relación, aún no bien aclarada, con el herpes virus tipo 8 HHV8.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Tocilizumab

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.conganat.org/congreso/comunic/com031/discus.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Corea de Sydenham

Código CIE-9-MC: 392

### **Sinónimos:**

Corea Menor  
Baile de San Vito  
Corea Reumática

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La corea de Sydenham es una enfermedad neurológica rara, inflamatoria degenerativa del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), no progresiva. Consiste en un trastorno del movimiento a menudo de comienzo insidioso, de duración limitada, que se caracteriza por movimientos sin propósito aparente, involuntarios y no repetitivos, que terminan por desaparecer sin dejar secuelas neurológicas; algunas veces los síntomas son muy leves y origina solo alteraciones psíquicas transitorias como la irritabilidad, inquietud, inestabilidad emocional.

Aunque los primeros casos de corea epidémica se conocen desde 1418, no fue hasta 1686 cuando Thomas Sydenham describe esta enfermedad. Sin embargo, Richard Bright, en 1831 fue el primero en describir la asociación entre corea y fiebre reumática.

En zonas de clima templado, la corea suele aparecer durante el verano y principios del otoño, poco después del pico de incidencia de la fiebre reumática de la primavera y comienzos del verano.

La corea de Sydenham suele aparecer entre los seis y los quince años en pacientes con antecedentes reumáticos o cardíacos y es más frecuente en el sexo femenino; durante la adolescencia la población afectada está formada casi exclusivamente por mujeres.

Se trata de una complicación inflamatoria de las infecciones por estreptococos b-hemolíticos del grupo A causantes de la fiebre reumática.

La enfermedad afecta alrededor del 10% de los afectados por fiebre reumática y se discute la relación con mecanismos autoinmunes (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos), tal vez con anticuerpos antibacterianos que provoquen una alteración en los ganglios basales y el cuerpo estriado.

Existe un intervalo asintomático, tras la infección estreptocócica y antes de la aparición de los síntomas, que puede durar hasta 12 meses, habitualmente la corea comienza cuando las demás manifestaciones clínicas y analíticas de la fiebre reumática vuelven a la normalidad. Es característico que pueda coincidir con la carditis (inflamación de las paredes del corazón) y que no lo haga con la artritis (inflamación de las articulaciones).

Clínicamente se caracteriza por la aparición de movimientos involuntarios, rápidos, no repetitivos y sin propósito aparente, que desaparecen durante el sueño y que pueden afectar a cualquier grupo muscular, respetando a los músculos oculares; siendo los movimientos voluntarios bruscos y mal coordinados.

En los casos leves, los enfermos pueden tener sólo un aspecto torpe con pequeñas dificultades para vestirse y alimentarse.

La exploración neurológica no revela alteraciones de la fuerza muscular ni de la sensibilidad.

El cuadro puede durar unos 3 meses, aunque en ocasiones puede persistir entre 6 y 12 meses.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, no existen alteraciones analíticas características, además de los signos de infección estreptocócica previa, cuya demostración no es siempre posible y el EEG sólo muestra una arritmia (latido irregular del corazón) inespecífica.

La corea de Sydenham es un criterio mayor para el diagnóstico de la fiebre reumática. En un tercio de los casos aparece asociado a carditis reumática.

La evolución es variable y difícil de precisar, dados el comienzo insidioso de la corea y su desaparición gradual.



El haber padecido una corea en la infancia puede provocar sensibilidad a padecer otras coreas metabólicas o inducidas por fármacos tales como las que pueden verse con el uso de anticonvulsivantes o anticonceptivos orales o con el embarazo o el hipertiroidismo. Algunos niños presentan ataques recurrentes de corea.

En cuanto a su tratamiento, no existe ningún fármaco que sea eficaz en todos los casos. En casos extremos es necesario sedar para proteger al paciente de las autolesiones que se provoca al golpearse los brazos o las piernas.

La corea es un episodio transitorio y se debe tranquilizar a los pacientes y las personas de su entorno; se trata de un proceso autolimitado que terminará por desaparecer sin dejar secuelas motoras ni afectar su capacidad intelectual.

Excepcionalmente pueden presentar una afectación cardiaca grave, cuando ésta se produce hay que adoptar las mismas pautas de actuación que para la fiebre reumática y superado el episodio coreico, efectuar también profilaxis (prevención) antiestreptocócica frente a una posible recidiva (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo).

El tratamiento médico se realiza, en función de la severidad, con:

- a.- Fenobarbital por vía oral, es el fármaco de elección y se debe mantener durante el tiempo que sea necesario para que desaparezcan los movimientos. Es eficaz en más del 80% de las ocasiones.
- b.- Diazepam en casos que no ceden con fenobarbital.
- c.- Haloperidol cuando el cuadro no cede con los medicamentos anteriormente descritos. Además, resulta muy tóxico en niños.
- d.- Se discute si los corticoides pudiesen acelerar la mejoría.

El esquema primario de erradicación y profilaxis secundaria de la fiebre reumática debe continuarse de por vida. Sin embargo, si en un lapso de 10 años no se ha presentado un nuevo ataque de fiebre reumática y el paciente no desarrolló cardiopatía, se podrá valorar la suspensión del mismo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001358.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.drscope.com/privados/pac/pediatrica/pa5/corea.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Pacientes de la Enfermedad de Huntington de la Provincia de Cádiz. (APEHUCA)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Degos, Enfermedad de**

---

Código CIE-9-MC: 447.8

Vínculos a catálogo McKusick: 602248

### **Sinónimos:**

Degos, Síndrome de

Papulosis Atrófica Maligna

Degos Kohlmeier, Enfermedad de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Degos es una enfermedad sistémica muy rara. Origina una vasculopatía (nombre genérico de enfermedad de los vasos) de afectación múltiple, que asocia un mal pronóstico y una elevada mortalidad.

Fue descrita por primera vez por Robert Degos en 1942.

La etiología (estudio de las causas de las enfermedades) es desconocida, se han involucrado factores infecciosos como virus lentos, mecanismos autoinmunes (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) y factores genéticos, que alterarían la fibrinolisis (mecanismo de destrucción de la fibrina) y serían la causa de una alteración del endotelio (capa celular, en contacto con la sangre, que recubre la pared del vaso); la lesión primaria del endotelio, conlleva a su proliferación y secundariamente a este fenómeno a trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) del vaso e infarto (zona de necrosis, muerte de un tejido, localizada en un tejido, vaso, órgano o parte del mismo) tisular.

La enfermedad tiende a aparecer en la juventud y la edad adulta aunque puede hacerlo a todas las edades. La afectación es de predominio masculino (3:1) y no hay preferencias étnicas.

Si bien la vasculitis es sistémica y afecta a vasos de pequeño calibre en todo el organismo suele aparecer principalmente en piel, tracto gastro intestinal y sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Clásicamente se define como una papulosis atrófica (atrofia es la disminución de volumen y peso de un órgano) maligna, con rasgos clínicos característicos: lesiones papulosas (pápulas son pequeñas elevaciones de la piel) que evolucionan hacia la necrosis (muerte de un tejido), formación de escamas semejantes a la porcelana, cicatrices y telangiectasias (dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre) periféricas a las mismas.

La enfermedad cursa en fases clínicas muy diferenciadas:

- La primera fase es cutánea. La primera manifestación es la aparición, en forma de brotes, de algunas pequeñas pápulas, inicialmente hemisféricas de color rosa pálido y que gradualmente modifican el aspecto al deprimirse su centro y adquirir coloración blanquecina. Estas pápulas, de unos 5 mm. de diámetro, no dolorosas ni pruriginosas (que producen picor), suelen aparecer en tronco y miembros inferiores y por lo general respetan cara, cuero cabelludo, palmas y plantas. Excepcionalmente pueden aparecer estas lesiones afectando también a las mucosas de la boca o de los genitales. Las pápulas adquieren gradualmente un aspecto característico: una cicatriz central con apariencia de porcelana, umbilicada, rodeada de un halo rojo o violáceo asociado con finas telangiectasias.

En el espacio de algunas semanas o meses y excepcionalmente años, se suceden varios brotes apiréticos (sin fiebre) y después sobreviene por lo general de forma brusca la segunda fase.

- La segunda fase es sistémica. La afectación predominante es la del tubo digestivo; suele afectarse preferentemente el intestino delgado, aunque en situaciones excepcionales las lesiones pueden afectar a cualquier tramo desde la cavidad bucal hasta el ano, por lo que los síntomas varían dependiendo de la zona afectada. El paciente puede presentar síntomas poco específicos como sensación de flatulencia, diarrea, estreñimiento o distensión abdominal.

En los casos más severos el síntoma fundamental es un cuadro de dolor abdominal agudo, diarrea y pérdida de peso. El dolor se debe a peritonitis (inflamación aguda de las membranas que cubren la cavidad abdominal), por perforación de las numerosas placas que aparecen en el intestino delgado, lo que da lugar a una serie de alteraciones vasculares, que afectan a las arterias de pequeño y mediano calibre produciéndose una arteriopatía (nombre genérico de enfermedad de las arterias) oclusiva localizada, con trombosis secundaria.

El pronóstico en esta fase es malo, pudiendo, según la extensión de la lesión, ser mortal en el curso de pocos días.

La enfermedad puede afectar a los sistemas nerviosos central y periférico, en el 20% de casos, siendo las principales manifestaciones la aparición de hemiplejía (parálisis de un lado cuerpo) y pérdidas de sensibilidad de grado variable; y las menos frecuentes cefaleas (dolores de cabeza), trastornos mentales y lesión aislada de pares craneales.

En ocasiones se pueden observar síntomas de afectación oftalmológica, siendo la más frecuente la aparición de zonas parcheadas avasculares pálidas en la conjuntiva, pero pueden llegar a afectar-se cualquiera de las estructuras del ojo.

En casos muy aislados se han descrito también lesiones en el corazón, hígado pulmones, riñones

y vejiga.

De forma excepcional, la afectación intestinal puede preceder a la cutánea.

El diagnóstico de sospecha es clínico, la presencia de pápulas eritematosas con una depresión central blanquecina (Porcelana-like) y un anillo periférico de telangiectasias es característico de la enfermedad. Ante estas lesiones en la piel, se recomiendan endoscopias de control incluso en pacientes sin síntomas digestivos para detectar úlceras intestinales.

El diagnóstico de confirmación se basa en los hallazgos histológicos (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos):

- En piel: vasculitis necrotizante de pequeño vaso, pudiendo objetivarse depósitos de mucina en dermis.

- En intestino:

- 1.- presencia de parches atróficos blanquecinos y múltiples;
- 2.- parcheado inflamatorio en serosas;
- 3.- ulceraciones de la mucosa del intestino, rodeadas de congestión intensa;
- 4.- signos de vasculitis de pequeño vaso, en arterias y venas con fenómenos de trombosis asociados.

Los pacientes suelen fallecer al cabo de unos tres años de aparecer las primeras manifestaciones sistémicas de la enfermedad, por perforación intestinal o en aproximadamente el 60% de los casos por infarto cerebral.

Dado el mal pronóstico de la enfermedad si se deja evolucionar, ante un cuadro abdominal agudo compatible con perforación de víscera hueca, se debe interrogar sobre antecedentes de afectación cutánea.

En las fases iniciales de la enfermedad se debe establecer el diagnóstico diferencial con otras vasculitis, incluida la lúpica.

No existe tratamiento efectivo para esta enfermedad. Cuando se desarrolla la afectación sistémica, algunos estudios recomiendan el empleo de anticoagulantes, antiagregantes y fibrinolíticos útiles para disminuir la sintomatología y prevenir el deterioro posterior. El tratamiento con plasmaféresis, corticosteroides o inmunosupresores no ha demostrado ser efectivo.

El tratamiento quirúrgico, está indicado sólo si las lesiones son muy localizadas y el resto del intestino está sano. Por el contrario si la afectación es más extensa o difusa, no se suele indicar tratamiento quirúrgico, puesto que una extirpación masiva del intestino supone una cirugía de alto riesgo y que genera graves e importantes secuelas.

A partir de 1997, en algunos casos descritos de esta enfermedad, se han implicado factores genéticos; en estos casos se cree que se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.svcir.org/svc/revistas/5/Artic-2.html>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.hodgers.com/degos/>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Eritromelalgia

Código CIE-9-MC: 443.89

Vínculos a catálogo McKusick: 133020

### **Sinónimos:**

Eritermalgia  
Mitchell, Enfermedad de  
Weir Mitchell, Enfermedad de  
Gerhardt, Enfermedad de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La eritromelalgia o eritermalgia es una enfermedad vascular periférica rara que se manifiesta por crisis repetidas de rubicundez, hipertermia y dolor en manos y pies, que se desencadenan por el calor, teniendo sensación de quemadura dolorosa debido a un cuadro de vasodilatación (ensanchamiento o dilatación de los vasos sanguíneos, especialmente de las arteriolas, originado por impulsos nerviosos o por fármacos que relajan el músculo liso de las paredes de los vasos sanguíneos) aguda (que tiene un curso breve y relativamente grave), intermitente.

Las enfermedades vasculares periféricas pueden ser arteriales, venosas, arteriovenosas o linfáticas.

1.- Las enfermedades arteriales pueden ser secundarias a un defecto local vascular, a alteraciones de la actividad del sistema nervioso simpático (parte del sistema nervioso responsable del control de una gran parte de funciones involuntarias y vitales para el organismo, tales como el control del ritmo cardíaco, la presión arterial, la sudoración y el control de los esfínteres) o pueden acompañar a una enfermedad sistémica vascular, se distinguen dos formas:

a.- Oclusivas: oclusión arterial periférica y tromboangeítis obliterante.

b.- Funcionales: por vasospasmo como el fenómeno y enfermedad de Raynaud y la acrocianosis y por vasodilatación como la eritromelalgia.

2.- Las enfermedades venosas son las trombosis venosas y las venas varicosas.

3.- Los trastornos arteriovenosos son las fistulas arteriovenosas.

4.- Las enfermedades linfáticas son el linfedema y el lipedema.

La eritromelalgia fue descrita por primera vez en 1872 por Mitchel; afecta principalmente a mayores de 40 años, es más frecuente en el sexo femenino en una proporción de 2/1 y es excepcional en niños.

Etiológicamente (etiología es el estudio de las causas de las enfermedades) la eritromelalgia puede clasificarse como idiopática y secundaria:

a.- *eritromelalgia idiopática*, de causa desconocida, aparece en personas sanas sin lesión vascular ni neurológica orgánica previas demostrable. Es la forma más frecuente, aparece alrededor de los 40 años y afecta bilateralmente a miembros inferiores, responden peor al tratamiento y las crisis tienen una duración más larga que en las formas secundarias.

b.- *eritromelalgia secundaria*, aparece a una edad más avanzada, puede ser unilateral y es tanto de menor severidad como más sensible al tratamiento. En general las formas secundarias no presentan todos los síntomas, suelen ser dolores urentes (sensación de quemadura dolorosa), en los que falta alguna de las otras características típicas de la enfermedad.

Son un síntoma más de la enfermedad vascular sistémica del tipo de la hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades mieloproliferativas, liquen escleroso y atrófico, afección de la médula espinal o esclerosis múltiple, puede aparecer asociada a insuficiencia venosa. Con menos frecuencia se asocia

a gota, algunas intoxicaciones por metales pesados (mercurio, arsénico), efectos secundarios de algunos medicamentos, como nifedipino y bromocriptina, artritis reumatoide y lupus eritematoso.

Clínicamente la eritromelalgia se caracteriza por crisis de duración variable, desde pocos minutos hasta horas, que suele desencadenarse por temperaturas ambientales de 29 a 32 °C y parecen deberse a la vasodilatación. Son crisis de dolor urente en pies o manos generalmente al caminar o al acostarse, la zona dolorosa está enrojecida o cianótica (cianosis es la coloración anormal azulada-violeta de piel y mucosas) y la piel caliente. Suelen aliviarse al sumergir en agua fría o exponer al aire fresco las extremidades afectadas. Se acompañan de edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) local y notable aumento de la temperatura en la extremidad afectada. En los periodos ínter-crisis los pacientes están asintomáticos.

El diagnóstico se realiza por la aparición de 3 criterios diagnósticos mayores y 2 menores.

1.- Criterios mayores:

- Evolución por crisis paroxísticas.
- Enrojecimiento.
- Dolor de tipo urente.

2.- Criterios menores:

- Desencadenamiento de la crisis por calor o ejercicio.
- Mejoría del dolor por el frío y el reposo.
- Aumento del calor local durante la crisis.
- Sensibilidad al ácido acetilsalicílico (AAS).

Como medidas generales de tratamiento resulta útil para evitar o disminuir los ataques el reposo, elevar el miembro afecto y aplicar compresas de agua fría o introducir los miembros en agua, aunque éstas medidas no siempre resulten eficaces. Se recomienda evitar las temperaturas elevadas y mantener los pies más bien fríos.

Las formas idiopáticas se tratan con AAS. Aunque son muy refractarias al tratamiento, en ocasiones se obtienen mejorías duraderas. Las formas que responden al tratamiento con AAS son de mejor pronóstico, evolucionan hacia la curación o al menos son formas de progreso más lento.

En los casos leves puede ser eficaz la desensibilización progresiva de la piel al calor. Algunos autores proponen la simpatectomía (interrupción quirúrgica de parte del de las vías nerviosas simpáticas, realizada para aliviar el dolor crónico) lumbar como tratamiento de elección en los casos refractarios al tratamiento.

El tratamiento de las formas secundarias, consiste en el tratamiento específico de la enfermedad causal, añadiéndole AAS.

Se han obtenido resultados dispares y hay mucha controversia sobre el uso de otros fármacos, como betabloqueantes, metisergida, complejos de vitamina B y vasoconstrictores.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.erythromelalgia.org/>

Información médica (idioma inglés):

[http://www.medicadetarragona.es/casos\\_clinicos/caso\\_20020415.htm](http://www.medicadetarragona.es/casos_clinicos/caso_20020415.htm)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Fiebre Reumática

---

Código CIE-9-MC: 390/391/392

### **Sinónimos:**

Fiebre Reumática Aguda  
Reumatismo Inflamatorio  
Artritis Reumática

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La fiebre reumática es un síndrome inflamatorio que puede ocurrir tras una infección estreptocócica, de la garganta por estreptococo del grupo A.

Los pacientes experimentan inicialmente fiebre moderada, una sensación de malestar general, dolor de garganta y fatiga.

Las complicaciones mayores aparecen dos o tres semanas después de la infección de garganta, las cinco fundamentales, pueden aparecer tanto de forma aislada, como en combinación y son:

- 1.- carditis (inflamación de las paredes del corazón);
- 2.- poliartritis (artritis es la inflamación de las articulaciones) migratoria;
- 3.- corea (contracciones clónicas lentas o bruscas, involuntarias de los músculos);
- 4.- eritema (enrojecimiento difuso o en manchas de la piel) marginado y;
- 5.- nódulos subcutáneos (bajo la piel).

Suele aparecer antes de los 4 años de edad y poco frecuentes después de los 18 años. La secuela final de la carditis es la cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón) residual con la afectación típica de las válvulas cardíacas, afectándose por este orden la mitral, aórtica tricúspide y la pulmonar. El tratamiento con penicilina se debe comenzar cuanto antes y mantenerse meses o aún años.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.drscope.com/privados/pac/pediatria/pa5/>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003940.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Goodpasture, Síndrome de

---

Código CIE-9-MC: 446.21

Vínculos a catálogo McKusick: 233450

### **Sinónimos:**

Neumo Renal, Síndrome  
Anticuerpos Contra la Membrana Basal Glomerular, Enfermedad por Hemorragia Pulmonar por Glomerulonefritis  
Púrpura Pulmonar por Glomerulonefritis  
Renal Pulmonar, Síndrome  
Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva con Hemorragia Pulmonar

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Goodpasture es una enfermedad autoinmune rara, caracterizada por depósitos de anticuerpos en las membranas basales de los alvéolos (cada uno de los sacos aéreos terminales de los pulmones en los que se intercambian oxígeno y anhídrido carbónico) pulmonares y del glomérulo renal, lo que provoca hemorragia pulmonar seguida de glomerulonefritis (proceso inflamatorio que afecta al riñón).

Fue descrita en 1919, por Ernest Goodpasture, durante una epidemia de gripe.

Posteriormente, en 1967, se identificaron anticuerpos anti-membrana basal glomerular. Desde entonces el síndrome de Goodpasture se define por la presencia de la tríada:

- a.- hemorragia pulmonar o alveolar, acompañada de lesión radiológica pulmonar;
- b.- glomerulonefritis moderada o rápidamente progresiva;
- c.- anticuerpos anti-membrana basal.

Se estima una incidencia de 1 por cada 100.000 personas y se ha descrito un patrón estacional con mayor incidencia en el invierno y comienzo del verano, aunque puede ocurrir en cualquier momento del año. Afecta a personas de todas edades y razas, con preferencia en la segunda década de la vida, predominando claramente en los varones con una relación 7:1.

Se trata de una enfermedad de etiología (estudio de las causas de las enfermedades) desconocida, para la que se han propuesto diferentes relaciones ambientales y genéticas, infecciones virales, e inhalación de gasolina y solventes de hidrocarburos, así mismo se cree que el hábito tabáquico aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad. Se cree que el mecanismo patológico se relaciona con una lesión mediada por anticuerpos de colágeno tipo IV.

Clínicamente los síntomas pulmonares preceden a los renales, las manifestaciones iniciales son tos, disnea (dificultad en la respiración) moderada y hemoptisis (expectoración de sangre). Inicialmente puede no existir afectación renal pero con el tiempo, incluso años, aparecen proteinuria (niveles altos de proteínas en orina) y hematuria (presencia de sangre en la orina) que ponen de manifiesto la glomerulonefritis focal proliferativa o glomerulonefritis necrotizante severa, a medida que la función del riñón se deteriora se desarrolla edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular).

Otros síntomas acompañantes son fiebre, artralgias (dolores en las articulaciones) y palidez debida a la anemia por deficiencia de hierro secundaria a la pérdida de sangre.

El diagnóstico de sospecha es clínico y radiológico. La radiografía simple de tórax en el episodio agudo, muestra infiltrados difusos bilaterales, parahiliares, respetando los vértices y con un fondo micronodular, en parches y por lo general asimétricos. Ante la sospecha inducida por la imagen radiológica, es imprescindible realizar análisis completo de sangre, para descartar la glomerulonefritis aguda. La broncoscopia (método de exploración directa de los bronquios, mediante un broncoscopio) y la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) pulmonar son útiles para la caracterización de otras causas de hemosiderosis (depósito de un pigmento amarillo que contiene hierro en los tejidos).

La biopsia pulmonar muestra la hemorragia intra-alveolar y el contenido de hemosiderina en los macrófagos; la microscopía electrónica demuestra el aumento de espesor de las membranas basales de los pulmones y del riñón, que consiste en una hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) de las células con pérdida de la capa basal y depósitos de IgG, que se pone de manifiesto con técnicas de inmunofluorescencia.

Debido al rápido progreso a la insuficiencia pulmonar o renal fatales, el diagnóstico debe ser realizado rápidamente, para instaurar el tratamiento precozmente.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros síndromes pulmonares-renales, tales como granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, púrpura de Schönlein Henoch, glomerulonefritis idiopática rápidamente progresiva, etc.

Se desconoce la forma de prevenir el síndrome de Goodpasture, pero se debe evitar la inhalación de pegamentos, extraer gasolina con sifón y suspender el consumo de cigarrillos, en personas con

antecedentes familiares de insuficiencia renal.

El objetivo del tratamiento se orienta a retrasar el progreso de la enfermedad y es más efectivo cuando se inicia precozmente, antes de que la función del riñón se haya deteriorado.

Para reducir la respuesta inmune, se utilizan corticoides u otros antiinflamatorios, con resultados variables, siendo preciso en no pocas ocasiones para controlar la enfermedad asociar al tratamiento inmunosupresores como ciclofosfamida o azatioprina.

Se puede realizar plasmaféresis (método de tratamiento que consiste en la sustracción del plasma sanguíneo, reinyectando los elementos formes después de lavado) que resulta bastante efectiva para disminuir o contrarrestar el trastorno. En caso de que la función del riñón sea deficiente, se puede requerir diálisis.

El trasplante de riñón puede tener éxito, especialmente si se realiza después de que los anticuerpos circulantes se hayan negativizado durante varios meses.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.methodisthealth.com/spanish/urology/goodpast.htm>

Información general. (Idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000142.htm>

**Asociaciones:**

Asociación para la Lucha contra las Enfermedades del Riñón. (ALCER)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Granulomatosis de Wegener

Código CIE-9-MC: 446.4

**Sinónimos:**

Angeftis Pulmonar

Granulomatosis Respiratoria Necrotizante

Granulomatosis Pulmonar de Wegener

Granulomatosis Linfomatosa

Wegener, Enfermedad de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad rara, sistémica, definida como una vasculitis (inflamación de un vaso sanguíneo) necrosante (necrosis es la muerte de un tejido) generalizada de pronóstico fatal si se deja sin tratamiento, que consiste en:

- a.- vasculitis granulomatosa necrosante de las vías respiratorias superiores e inferiores (90-95%);
- b.- glomerulonefritis (proceso inflamatorio que afecta al riñón) necrosante focal;
- c.- vasculitis generalizada de vasos pequeños que puede afectar a cualquier órgano.

La enfermedad fue descrita por primera vez por Klinger en 1931 y posteriormente en 1936 por Friedrich Wegener.

La incidencia anual se estima en 0,5 a 0,7 por millón en 1970 y con la introducción de los ANCA's de 2,8 por millón en 1980. La prevalencia en los EE.UU. es de alrededor de 3 por 100.000, con una relación hombre-mujer de 1:1. La mayoría de los pacientes son de raza blanca (80-97%). La enfermedad suele diagnosticarse entre los 40-55 años, aunque puede afectar a individuos de cualquier edad.

Clínicamente la enfermedad tiene varias formas de presentación:



1.-La granulomatosis de Wegener clásica, que es una forma de vasculitis sistémica, que compromete principalmente el tracto respiratorio superior e inferior y los riñones. Se caracteriza por: comienzo en vías respiratorias superiores, con dolor en senos paranasales (cavidades situadas a los lados de la nariz) y secreción purulenta o sanguinolenta por la nariz, tos, hemoptisis (expectoración de sangre), disnea (dificultad en la respiración) y molestias en el tórax, conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva del ojo), escleritis (inflamación de la esclerótica del ojo) y otras alteraciones del ojo, otitis media que puede acompañarse de sordera, pericarditis (inflamación de la membrana que recubre por fuera el corazón), vasculitis coronaria y diferentes lesiones en la piel; las manifestaciones neurológicas más frecuentes son neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica, especialmente la mononeuritis múltiple, neuropatía a nivel central con afectación de pares craneales, originando oftalmoplejía (parálisis de los músculos del ojo) externa e hipoacusia; dolores articulares, e insuficiencia renal que suele ser de pronóstico fatal. Se acompaña de síntomas inespecíficos como son fiebre, cefaleas (dolores de cabeza), malestar, debilidad, artralgias (dolor en la articulación), anorexia (falta de apetito) y pérdida de peso.

2.- La forma limitada, que compromete únicamente el tracto respiratorio superior o el pulmón y que corresponde a la cuarta parte de los casos.

Sin embargo, esta división no es totalmente cierta, porque muchos de los pacientes terminan haciendo compromiso sistémico.

La causa exacta no se conoce aunque se sugiere una reacción de hipersensibilidad (estado en que el organismo reacciona, a los agentes extraños, más enérgicamente de lo normal) tanto humoral como celular; no se relacionan con la enfermedad factores familiares, ni geográficos o de exposición ocupacional, aunque quizás esté incrementada la incidencia de antígeno HLA B8.

El diagnóstico es clínico y se confirma mediante el estudio microscópico de una zona afectada.

Pueden realizarse pruebas de laboratorio e incluso biopsias de riñón para concretar el grado de afectación renal. Las alteraciones características de laboratorio son elevación de la sedimentación, leucocitosis (aumento de los leucocitos o glóbulos blancos de la sangre) neutrofílica, anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) y factor reumatoide positivo. Los anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA), descritos en 1982, como unos anticuerpos dirigidos contra ciertos antígenos presentes en los neutrófilos en pacientes que padecían afecciones virales por arbovirus, tienen un importante valor diagnóstico; en 1985 se describe una fuerte asociación entre la presencia de estos anticuerpos y el desarrollo de granulomatosis de Wegener.

En la radiografía de tórax los hallazgos más comunes son nódulos (45%) que pueden ser únicos o múltiples, cavitados o no. También pueden verse opacidades alveolares focales segmentarias y/o atelectasias (retracción de los alveolos pulmonares, desprovistos de ventilación, mientras que funciona su irrigación sanguínea) distales (distal que está más alejado de un centro tronco o línea media) al compromiso endobronquial. Otras manifestaciones menos comunes incluyen derrame pleural (acumulación de líquido en la cavidad pleural), infiltrados difusos bilaterales adenopatías (inflamaciones de los ganglios) hiliares, neumotórax (acumulación de aire en la cavidad pleural) espontáneo y aspergilomas (presencia de bolas de hongos en una cavidad).

La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) renal casi nunca es diagnóstica de la granulomatosis de Wegener, pero cuando es positiva muestra glomerulonefritis focal segmentaria con poca o ninguna evidencia de depósito de complejos inmunes a la inmunofluorescencia o a la microscopía electrónica.

Sin tratamiento la enfermedad es invariablemente mortal, en tres o cuatro años, por la afectación renal. Pocas enfermedades han cambiado más su pronóstico con los tratamientos modernos, ya que de ser una enfermedad mortal a corto plazo, se ha pasado a una tasa de curaciones cercana al 95% de los pacientes.

El tratamiento con ciclofosfamida y corticoides suprime la actividad de la enfermedad, obteniéndose la remisión a largo plazo. En los casos de escasa respuesta a inmunosupresores, suelen usarse anticuerpos monoclonales humanos, e inmunoglobulina. A todos los pacientes se les debe dar trata-

miento profiláctico para la neumonía por *Pneumocistis carinii*, ya que la desarrollan secundariamente en más del 20% de los casos.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Etanercept (Enbrel)  
Gusperimus triclorhidrato

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):  
<http://www.comaaipe.org.mx/pdf/pdf/al005e.pdf>  
Información médica (idioma español):  
[http://indexmedico.com/publicaciones/journals/revistas/venezuela/cardon/edicion1/hospital\\_cardon.htm](http://indexmedico.com/publicaciones/journals/revistas/venezuela/cardon/edicion1/hospital_cardon.htm)

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Hiperpermeabilidad Capilar Generalizada, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 448.9

**Sinónimos:**

Clarkson, Enfermedad de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizada, se produce en las células endoteliales (endotelio es la capa celular, en contacto con la sangre, que recubre la pared del vaso), como respuesta a la inflamación. La trombina también estimula la producción de una hiperpermeabilidad capilar, ya que se afecta la función de barrera de las estructuras endoteliales intracelulares, más que la propia integridad vascular.

El reordenamiento de las células del endotelio con cambios en la actina (proteína del citoesqueleto de la célula endotelial), la contracción celular y el aumento progresivo del intersticio (tejido de sostén y vasos que rodean un órgano) intercelular, fenómenos básicamente dependientes de la concentración intracelular del calcio iónico, contribuyen a la pérdida de la integridad de la barrera capilar, lo que da lugar a la formación de edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) intersticial.

Puede aparecer como complicación frecuente de la sepsis (infección o contaminación generalizada) y en niños con cardiopatías (término general de la enfermedad del corazón) congénitas (que está presente desde el nacimiento), después de cirugía con circulación extracorpórea (técnica empleada desde 1956 que consiste en la derivación fuera del cuerpo humano, de una parte o de la totalidad de la circulación sanguínea), especialmente si los niños son de corta edad o la intervención es muy prolongada, que tienen trastornos en la activación de la vía del complemento (globulina presente en el suero sanguíneo que interviene en las reacciones inmunológicas por sus propiedades neutralizadoras, solamente cuando un anticuerpo específico se fija sobre el antígeno).

Clínicamente los pacientes presentan edema generalizado por pérdida de líquido intravascular y ganancia de peso, así como una inestabilidad hemodinámica, aunque se administre fluidoterapia masiva. A pesar de su importancia no existen criterios estandarizados para el diagnóstico de este síndrome.

En el laboratorio se comprueba un aumento del agua extracelular, que se mide indirectamente a través del volumen de distribución de inulina, además de una respuesta anómala de la presión osmótica a la administración de albúmina.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):  
<http://revista.seaic.es/octubre99/336-342.pdf>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Kawasaki, Enfermedad de**

---

Código CIE-9-MC: 446.1

### **Sinónimos:**

Linfo Mucocutáneo, Síndrome  
Mucocutáneo Ganglionar, Síndrome

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis (inflamación de un vaso sanguíneo) extremadamente rara de curso autolimitado, que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre, caracterizada por fiebre alta, enanema (inflamación de las mucosas de la boca y de la garganta), exanema (erupción rojiza de piel) y adenopatías (inflamaciones de los ganglios).

Es más frecuente en Japoneses y niños con ancestros asiáticos; afecta a lactantes y niños menores de 5 años, el 50% de niños de menos de 2 años y el 80% en menores de 4 años. Su incidencia se estima en 6 a 10 casos por 100.000 niños menores de 5 años de raza blanca que viven fuera de Asia, sin embargo en países asiáticos como Japón o Corea, alcanza cifras entre 40 y 150 por 100.000 niños menores de 5 años; es excepcional por encima de los 12 años, aunque se han descrito casos en adultos.

Es más frecuente en el sexo masculino con una proporción hombre/mujer 1,5:1; afecta preferentemente a la clase media y alta de los países asiáticos, aunque también se han descrito casos en Sudamérica, EE.UU., Australia y Europa. Tiene preferencia estacional, siendo más frecuente en invierno y primavera.

Fue descrita por primera vez, en 1967, por Tomisaku Kawasaki.

Su etiología (estudio de las causas de las enfermedades) es desconocida, se cree que puede deberse a alteraciones infecciosas, genéticas o inmunológicas. La hipótesis más aceptada es una respuesta inmunológica exagerada del organismo contra un germen, bacteria o virus, en la que además se atacan los vasos del propio organismo, produciendo una inflamación de las arterias.

Esta inflamación afecta en la fase inicial al endotelio (capa celular, en contacto con la sangre, que recubre la pared del vaso) y después de la primera semana se propaga a la capa media de las arterias con destrucción de su estructura elástica y producción de aneurismas (bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena); esto facilita que en dichos puntos se formen trombos o coágulos que obstruyen las arterias y producen infartos de miocardio (músculo cardíaco).

Dejada a su evolución natural se pueden distinguir 3 fases con características clínicas diferentes:

a.- *Fase I*, desde el día 1 al 11:

Caracterizada por fiebre elevada entre 38 a 40 °C, de inicio brusco y una o dos semanas de duración que no responde a los antitérmicos habituales; alteraciones de los labios que aparecen eritematosos (eritema es el enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) y con lesiones costrosas que progresan a fisuras y grietas sangrantes, lengua aframbuesada, inflamación y enrojecimiento difuso de la orofaringe; adenopatías dolorosas al tacto, situadas generalmente en el cuello; alteraciones de la piel: manchas de color rojo intenso, que se acentúan con la fiebre o la agitación del paciente, de distribución irregular, preferentemente en el tronco y fluctuantes en el tiempo; alteraciones de las extremidades: edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) indurado peri-

férico, difuso en palmas y plantas, de presentación precoz, al inicio de la fiebre, eritema y endurecimiento de palmas y plantas, hinchazón de los dedos confiriéndoles un aspecto ahusado, descamación en capas gruesas en dedos, palmas y plantas, dolor de manos y pies que afecta a la motilidad, produciendo llanto cuando se les movilizan los dedos; conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva del ojo) bilateral y simétrica, sin secreciones ni hinchazón de párpados, limitada a los primeros 10 días.

b.- Fase II, desde el día 11 al 22:

Los síntomas anteriores van desapareciendo. Lo más llamativo en esta fase es la descamación de manos y pies a partir del pulpejo de los dedos.

Además, pueden desarrollar poliarteritis (arteritis es la inflamación de la capa externa de las arterias) de gravedad variable, con especial afectación de la coronaria en el 5 al 20% de los casos, que se asocia a otras complicaciones cardiacas como: aneurismas en múltiples sitios, presentes en un tercio de los pacientes, infarto agudo de miocardio en pacientes con aneurismas coronarios grandes, mayores de 8 mm de diámetro, miocarditis (inflamación del músculo cardiaco), pericarditis (inflamación de la membrana que recubre por fuera el corazón), insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias, etc; alteraciones del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal): irritabilidad, letargia (sueño patológico y profundo), semicoma, meningitis (inflamación de las meninges, membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro) aséptica; uretritis (inflamación de la uretra) caracterizada por piuria (emisión de orina mezclada con pus) estéril, inflamación de pequeñas articulaciones, que afecta especialmente las falanges, o de grandes articulaciones como cadera, rodillas, tobillos, con derrame articular no infeccioso.

En esta fase es cuando el riesgo de complicaciones graves es mayor.

c.- Fase III, a partir de las tres semanas:

Caracterizada por la curación de la mayor parte de las lesiones, que por lo general revierten, en cuestión de días o pocas semanas, sin dejar rastro excepto las lesiones de los vasos cardiacos, cuando la enfermedad es grave y no se instaura tratamiento precoz.

El diagnóstico es clínico, no existiendo ninguna prueba complementaria específica que permita el diagnóstico por sí misma.

El diagnóstico de la enfermedad se hace por la presencia del síndrome febril y al menos cuatro de los siguientes criterios:

- 1.- Enrojecimiento conjuntival bilateral, sin secreciones.
- 2.- Boca y faringe: enrojecimiento, fisuras y costras en labios, inflamación faríngea, lengua de fram-buesa.
- 3.- Manos y pies: enrojecimiento e hinchazón de pies y manos y descamación de piel entre los días 10 a 20.
- 4.- Manchas: de forma variada, de predominio en el tronco, que ocasionalmente simulan urticaria.
- 5.- Adenopatías cervicales.
- 6.- Ausencia de otro diagnóstico probable.

Los hallazgos de laboratorio más característicos son: leucocitosis (aumento de los leucocitos o glóbulos blancos de la sangre) con neutrofilia (niveles anormalmente altos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre), aumento de la velocidad de sedimentación, PCR y a1 antitripsina; trombocitosis (aumento de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre) mayor de 450.000/mm<sup>3</sup> con un pico de hasta 650.000-2.000.000/mm<sup>3</sup> a los 10-20 días de iniciada la enfermedad y piuria estéril.

Se debe realizar un ecocardiograma, nada más hacer el diagnóstico, que sirva de base para las evaluaciones posteriores, los aneurismas se producen generalmente después de la segunda semana y no se producen después de los 60 días.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con enfermedades exantemáticas: sarampión, escarlatina y rubéola; infecciones virales: adenovirus, virus de Epstein Bar, leptospira; infecciones bacterianas: S. aureus, fiebre Izumi; enfermedades autoinmunes: síndrome de Reiter, artritis reumatoide juvenil y panarteritis nodosa.

El 80-90% de los pacientes responden al tratamiento médico, reduciéndose tanto la fiebre, como las lesiones mucosas y las complicaciones cardíacas. Este es diferente según se trate de la fase aguda o en etapas posteriores y de la existencia o no de aneurismas coronarios.

### 1.- Tratamiento de la fase aguda:

a.- Inmunoglobulina tipo IV por vía intravenosa: ha demostrado reducir el riesgo de aneurismas coronarios hasta en un 10-20%, pero sólo es efectiva durante la primera fase de la enfermedad y no es eficaz cuando la fiebre ha cedido por sí sola o aparecen síntomas típicos de la 2ª fase.

b.- Salicilatos: se utiliza ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatoria hasta que la fiebre ceda o hasta el día 14 de enfermedad, momento en que se cambia a dosis antiagregante hasta que la velocidad de sedimentación se normalice y desaparezca la trombocitosis, aproximadamente en unos tres meses, siempre que no existan aneurismas coronarios.

### 2.- Tratamiento a largo plazo:

a.- Si existen aneurismas pequeños: el tratamiento con ácido acetilsalicílico, se debe mantener mientras persistan los aneurismas, con controles ecocardiográficos cada seis meses, hasta la regresión de los mismos.

b.- Si existen aneurismas grandes: cuando los aneurismas son mayores de 8 mm de diámetro, se tratará con ácido acetilsalicílico en forma indefinida y se controlarán con ecocardiograma y test de esfuerzo cada 6 meses.

Los pacientes con infartos de miocardio demostrados u obstrucciones coronarias pueden beneficiarse de cirugía correctora.

Se discute el uso de corticoides ya que para algunos autores pueden incrementar las complicaciones cardíacas por aumento de la agregación plaquetaria. Existe poca experiencia en otros tratamientos como plasmaféresis (método de tratamiento que consiste en la sustracción del plasma sanguíneo, reinyectando los elementos formes después de lavado) o exanguino-transfusión (sustitución de la sangre mediante diálisis).

El pronóstico de la enfermedad de Kawasaki generalmente es bueno, ya que suele tratarse de una enfermedad aguda y autolimitada.

El tratamiento médico reduce drásticamente la aparición de aneurismas coronarios del 2% al 3%, consiguiendo reducir la mortalidad global del 1-2% al 0,1%.

Sin tratamiento, el mayor compromiso clínico aparece entre los días 10 y 40 días de evolución, siendo crítica la primera semana, especialmente para los lactantes de menos de 1 año.

De los pacientes que fallecen, el 20% lo hace en la primera semana de la enfermedad por insuficiencia cardíaca o arritmias debidas a la miocarditis. El resto de las muertes ocurre en etapas tardías por infartos de miocardio.

Aunque es excepcional están descritos casos de recidivas (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) en los que la afección cardíaca es más frecuente.

Debe tenerse en cuenta que en los niños tratados con inmunoglobulina IV, las vacunaciones contra rubéola, sarampión y parotiditis deben retrasarse ya que no serían efectivas.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000989.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.tupediatra.com/temas/tema136.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Moya Moya, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 437.5

Vínculos a catálogo McKusick: 252350

### **Sinónimos:**

Nishimoto, Enfermedad de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Moya Moya es una enfermedad neurológica rara, de origen desconocido descrita por primera vez en Japón. Se caracteriza por afectar fundamentalmente a los adolescentes.

Se caracteriza por ser una enfermedad progresiva oclusiva vascular. Estas enfermedades provocan un déficit en el aporte de oxígeno al tejido cerebral, que origina zonas de encefalomalacia (reblandimiento del cerebro) con reacción inflamatoria y edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) al nivel de los tejidos vecinos, la curación se produce mediante fagocitosis del tejido necrosado (necrosis es la muerte de un tejido) y sustitución por tejido cicatrizal.

La enfermedad de Moya Moya es una oclusión basal (estrechamiento) de un grupo de arterias cerebrales que se conocen como polígono de Willis, con telangiectasia (dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre).

Clínicamente son hemiplejías recurrentes, asociadas a convulsiones, cefaleas (dolor de cabeza) y deterioro mental progresivo. Se acompaña de trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) de la carótida interna (arteria principal del cerebro), con formación de telangiectasias compensadoras en la región de los ganglios basales, alteraciones del campo visual y deterioro mental progresivo.

La edad de aparición condiciona la clínica.

En los jóvenes son más frecuentes las cefaleas y los trastornos del habla.

El diagnóstico se hace por arteriografía, por una imagen típica que tiene el aspecto de humo de cigarrillo (moya moya en japonés) y Resonancia Nuclear Magnética (RNM).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.sap.org.ar/archivos/1998/arch98\\_4/98\\_263\\_267.pdf](http://www.sap.org.ar/archivos/1998/arch98_4/98_263_267.pdf)

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol50/50-1/50-1-15.pdf>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Raynaud, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 443.0

Vínculos a catálogo McKusick: 179600

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Raynaud se define como la presencia de Fenómeno de Raynaud, con o sin hiperhidrosis (sudoración excesiva), pero sin otra enfermedad o alteración asociada.

El fenómeno de Raynaud como tal es la alteración vasomotora más frecuente de las extremidades. Afecta a 1 de cada 20 personas, pero la enfermedad de Raynaud es más rara. Es más frecuente en las mujeres y se observa una clara relación con el envejecimiento.

Se llama fenómeno de Raynaud a un conjunto de síntomas vasculares caracterizados por episo-

dios repetidos y debilitantes de vasoespasmo (constricción o estrechamiento reactivo de las paredes de un vaso) de las arteriolas (arterias muy pequeñas) en los dedos de las manos y de los pies.

Si bien se desconoce la causa del fenómeno de Raynaud, se sabe que existe una alteración de la pared de los vasos arteriales y que fundamentalmente la exposición al frío, pero también estímulos emocionales y determinados fármacos pueden ser factores desencadenantes. Contrariamente a la teoría clásica que no implicaba en la enfermedad una alteración del sistema nervioso autónomo simpático (parte del sistema nervioso responsable del control de una gran parte de funciones involuntarias y vitales para el organismo, tales como el control del ritmo cardíaco, la presión arterial, la sudoración y el control de los esfínteres), estudios más recientes parecen sugerir que una neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica vegetativa coexistente, podría estar implicada en la patogenia (mecanismos de producción de enfermedad) de la enfermedad de Raynaud. Como respuesta a una vasoconstricción (estrechamiento del calibre de los vasos sanguíneos) arteriolar exagerada, a nivel de la piel, se produciría un aumento también exagerado de sustancias, como la endotelina-1, que contribuyen a prolongar considerablemente el tiempo de la constricción vascular, dando lugar al vasoespasmo.

Tanto la enfermedad como el fenómeno de Raynaud se manifiestan por lo general en las manos, más raramente en los pies y excepcionalmente pueden afectarse también áreas de la cara. La sintomatología puede tener un grado de expresión muy variable: desde simples cambios de coloración en las manos, hasta casos con lesiones atróficas (atrofia es la disminución de volumen y peso de un órgano) severas por isquemia (déficit de riego) crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo).

Las manifestaciones clínicas, son las típicas del vasoespasmo y se producen en tres fases, que aparecen secuencialmente, aunque no siempre se aprecien:

- a.- Una primera fase de palidez, debida a la contracción intensa del vaso arterial.
- b.- Una segunda fase de cianosis (coloración azulada-violeta de piel y mucosas), que aparece al cabo de escasos minutos, cuando los capilares y vénulas se dilatan ampliamente, llenándose de sangre poco oxigenada.
- c.- Una tercera fase de rubor o enrojecimiento, que se debe a una hiperemia (exceso de sangre en los vasos de un órgano o en una parte de un órgano) reactiva.

Estos cambios de coloración duran sólo unos minutos y suelen afectar preferentemente las falanges distales (distal que está más alejado de un centro tronco o línea media) de uno o varios dedos a la vez; aunque en el curso de la enfermedad, puede llegarse a afectar todo el dedo, pero raramente y sólo en los casos más severos se afectan toda la mano o el pie. Pueden acompañarse de trastornos de la sensibilidad, frialdad, dolor y hormigueo. Las complicaciones vasculares, en caso de enfermedad severa son úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) digitales y gangrena; ambas están en relación directa con la frecuencia de ocurrencia del fenómeno.

En la clínica, es importante diferenciar la llamada enfermedad de Raynaud, que suele ser bilateral y poco agresiva y a la que se alude cuando no se asocia con ninguna enfermedad de base, del fenómeno de Raynaud, caracterizándose este por presentarse de forma secundaria a otra enfermedad. Por lo general el fenómeno de Raynaud se asocia a la presencia de esclerodermia difusa o esclerosis sistémica progresiva, pudiendo preceder en varios años a la aparición de la enfermedad. También, aunque menos frecuentemente puede asociarse con otros síndromes o enfermedades como son: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia secundaria a la exposición al cloruro de vinilo y enfermedades por crioaglutininas circulantes; síndrome del escaleno anterior, síndrome de la costilla cervical, síndrome hombro mano; traumatismos continuados, como los que sufren los operadores de martillos neumáticos, pianistas, mecánicos, etc; y por compresión arterial a la salida del tórax. Se han descrito casos en que la enfermedad se ha agudizado a consecuencia de una anestesia epidural.

Se diagnostica clínicamente, provocando el vasoespasmo mediante una prueba, que consiste en introducir las manos o pies en un recipiente con agua helada. Pero el estudio completo de la enfermedad requiere un adecuado diagnóstico de las posibles causas del trastorno vascular, por lo que es

preciso hacer una buena exploración clínica vascular, que se complementa en función de la severidad del caso con un estudio doppler, foto y reopletismografía y capilaroscopia digital de la extremidad afectada.

Para descartar la presencia de otras enfermedades asociadas, especialmente enfermedades del tejido conectivo, serán necesarios un hemograma (resultado del estudio cualitativo y cuantitativo de los elementos formes de la sangre), determinación de anticuerpos antinucleares, fundamentalmente los anticuerpos anti-centrómero, factor reumatoideo, crioglobulinas, crioglobulinas y, en caso de sospecha, biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) cutánea, electromiografía (registro de las corrientes eléctricas que acompañan a la actividad muscular) o arteriografía (radiografía de un territorio arterial que se obtiene inyectando en el tronco principal un líquido opaco a los Rayos X).

Por lo general los pacientes con fenómeno de Raynaud no necesitan un tratamiento específico, pero sí son necesarias ciertas medidas higiénicas y modificaciones de los hábitos de vida; este suele ser el tratamiento más sencillo y eficaz. En todo caso, es necesario, dejar de fumar, evitar el frío y dejar de trabajar con herramientas vibratorias y tratar de disminuir el estrés. Se aconseja utilizar guantes y calcetines gruesos, así como evitar los traumatismos mecánicos y químicos. Para mantener la piel en el mejor estado posible, sin heridas ni fisuras, suele ser útil la aplicación diaria de una loción emoliente.

Sólo en los casos severos puede administrarse tratamiento vasodilatador oral y en los casos muy graves, intraarterial, con fármacos del tipo de los inhibidores de los canales del Calcio, como la nifedipina y también con prostaciclina. En los casos excepcionales de aparición de úlceras isquémicas en las yemas de los dedos y si los pacientes no responden al tratamiento médico, puede intentarse la simpatectomía (interrupción quirúrgica de parte del de las vías nerviosas simpáticas, realizada para aliviar el dolor crónico) torácica mini-invasiva, con video-asistencia, aunque su indicación sigue siendo motivo de controversia.

Esta técnica suele ser muy eficaz durante años, en el control de la hiperhidrosis y mejora también el vasoespasmo en casi la mitad de los pacientes, por lo que se reserva como un último recurso para prevenir la amputación en los casos más severos.

También se ha utilizado la plasmaféresis (método de tratamiento que consiste en la sustracción del plasma sanguíneo, reinyectando los elementos formes después de lavado) como medida de tratamiento excepcional, en algunos pacientes con síntomas graves.

#### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.terra.es/personal2/rmm00005/raynaud.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000412.htm>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española de Esclerodermia. (AEE)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria**

Código CIE-9-MC: 448.0

Vínculos a catálogo McKusick: 187300 601101 600376

#### **Sinónimos:**

Osler Weber Rendu, Síndrome de

Rendu Osler Weber, Síndrome de



**Descripción en lenguaje coloquial:**

La telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu Osler es una enfermedad vascular rara, congénita (que está presente desde el nacimiento) caracterizada por la presencia de múltiples telangiectasias (dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre) con propensión a hemorragias localizadas principalmente nasales, urinarias y en menor proporción digestivas y respiratorias.

Fue descrita por primera vez en 1876, por John Wickham Legg, posteriormente Henri Jules Rendu en 1896 y en 1901, Osler describió tres pacientes con una forma familiar rara de epistaxis (hemorragias nasales) recurrente, asociada con telangiectasias de piel y membranas mucosas.

La enfermedad de Rendu Osler se debe a una alteración congénita en la composición de la estructura de la pared vascular, produciéndose microaneurismas (aneurisma es una bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena), que al romperse, producen una hemorragia de difícil control porque no existe vasoconstricción (estrechamiento del calibre de los vasos sanguíneos) refleja.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de múltiples microaneurismas diseminados en piel o vísceras, que pueden romperse y provocar hemorragias. Las lesiones típicas hay que buscarlas sobre todo en los labios, lóbulos de las orejas, pulpejos de los dedos, membranas mucosas, nariz, donde se manifiestan como epistaxis y tracto gastrointestinal, que provoca hemorragias digestivas recurrentes que acaban originando anemia ferropénica (anemia por falta de hierro) crónica; alrededor del 20% de los pacientes presentan telangiectasias pulmonares; menos frecuentemente se acompañan de hematuria (presencia de sangre en la orina), cuando las lesiones se encuentran situadas en la vejiga urinaria.

Destacan por su gravedad las manifestaciones neurológicas que se presentan hasta en el 10% de los casos; de entre ellas las más frecuentes son el infarto (zona de necrosis, muerte de un tejido, localizada en un tejido, vaso, órgano o parte del mismo) cerebral (4% de los casos) que puede ser secundario a poliglobulia (aumento del volumen total de los glóbulos rojos del organismo), embolismo paradójico (obliteración de una arteria periférica por un coágulo a partir de una vena periférica y que alcanza la aorta a través de un orificio anormal, por lo general una comunicación interauricular) y más raramente a embolismo gaseoso durante accesos de hemoptisis (expectoración de sangre).

Otras complicaciones neurológicas menos frecuentes son hemorragia intracraneal por telangiectasias o aneurismas, absceso (colección de material purulento) cerebral y encefalopatía (término general para enfermedad del encéfalo) por shunt (comunicación anormal de dos partes del aparato circulatorio, con distintas presiones, por lo que la sangre se encuentra derivada en un corto circuito) portosistémico.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se realiza por la presencia de al menos dos de los siguientes datos:

- 1.- epistaxis;
- 2.- telangiectasias cutáneo mucosas;
- 3.- afectación visceral;
- 4.- historia familiar positiva.

La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de las lesiones puede confirmar el diagnóstico, pero no suele ser necesaria.

El tratamiento consiste en medidas antihemorrágicas sintomáticas tales como aplicación de trombina y presión local. Cuando con estas medidas no pueden cohibirse las hemorragias se realiza resección o embolización de las malformaciones arteriovenosas, que siempre es una cirugía difícil de practicar, ya que no se produce vasoconstricción refleja. Debe tratarse la anemia ferropénica que con frecuencia acompaña a la enfermedad de Rendu Osler.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante con una alta penetrancia (proporción de portadores del gen que manifiestan el síndrome). Habiéndose identificado diversos genes relacionados

con la enfermedad en diversos loci (partículas elementales contenida en un punto definido de un cromosoma), asociado a diferentes cromosomas: brazo largo del cromosoma 9 (9q33-34), brazo corto del largo del cromosoma 3 (3p22) y largo del cromosoma 12 (12q).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000837.htm>

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=8911>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Wolff Parkinson White, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 426.7

Vínculos a catálogo McKusick: 194200

**Sinónimos:**

Wolff Parkinson White Familiar

Preexcitación tipo Wolf Parkinson White, Síndrome de

Preexcitación Ventricular Verdadera, Síndrome de

WPW, Síndrome de

Vías Atrioventriculares Accesorias, Síndrome de las

Preexcitación, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Wolff Parkinson White es una enfermedad cardiológica rara, que se incluye dentro de los llamados síndromes de preexcitación y se caracteriza por la presencia de arritmia cardíaca (latido irregular del corazón) y un registro electrocardiográfico característico. En cardiología se llama preexcitación a la situación en la que la masa ventricular se activa más precozmente que lo que cabría esperar, en parte o en su totalidad; esto da lugar a la aparición de un PR muy corto ó una deformación del complejo QRS ó ambas cosas a la vez.

Se conocen dos tipos de síndromes de preexcitación: el síndrome de Wolf Parkinson White o de preexcitación ventricular verdadera y el síndrome de Lown Ganong Levine o de conducción atrioventricular acelerada.

Las alteraciones electrocardiográficas del síndrome de Wolf Parkinson White fueron descritas en 1915 por Frank Norman Wilson en un paciente con historia previa de estenosis (estrechez patológica de un conducto) mitral. Poco después Alfred E. Cohn, describió otro caso muy similar y posteriormente Wedd en 1921 describió un estudiante de 19 años, pero fueron Louis Wolff, John Parkinson y Paul Dudley White en 1930 quienes describieron por primera vez el síndrome. Desde entonces no se han parado de comunicar casos de este síndrome aislados o asociados a otras enfermedades.

Aparece aproximadamente en 4 de cada 100.000 individuos sanos de cualquier edad y aunque globalmente puede seguirse considerando una enfermedad rara, su incidencia en los países occidentales está aumentando progresivamente, debido a la práctica habitual de electrocardiogramas de rutina. Las estadísticas hablan de que se detecta en el electrocardiograma de casi 2 personas de cada 1000 en la edad adulta y suele estar presente en 1 de cada 500 individuos que acuden a una consulta de cardiología, siendo la segunda causa de taquicardia paroxística supraventricular. Puede presentarse en todas las etnias y áreas geográficas, aunque algunos estudios indican que puede ser mayor su ocurrencia en países asiáticos y especialmente en China. Aunque suele ser más frecuente en los adultos, en la década de los treinta años y en los varones puede aparecer en cualquier edad. Es una de las causas más comunes de taquiarritmia (latido anormalmente rápido del corazón) en bebés y

niños.

Se origina por la existencia de una vía de conducción atrio ventricular anómala, a la que se denomina fascículo o haz o de Kent, que cortocircuita las vías normales de conducción comunicando directamente una de las aurículas con uno de los ventrículos. En los niños al nacer habitualmente se atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) y desaparece una masa de tejido que existe en el feto entre la aurícula y el ventrículo. En las personas que nacen con este síndrome persiste este tejido y el impulso eléctrico se conduce a través del mismo, incluso de forma más rápida que a través del resto del músculo cardiaco; tienen pues un fascículo anormal de tejido nodal (tejido cardiaco especializado que genera el impulso eléctrico cardiaco), y al ser más rápida la conducción eléctrica por el fascículo o haz de Kent, los impulsos atriales alcanzarán el ventrículo más fácil y rápidamente, provocando la aparición de arritmias y en los casos más severos puede ser causa de fibrilación auricular (arritmia cardiaca caracterizada por la ausencia completa de impulsos eléctricos ventriculares organizados, que puede ser mortal) o incluso de muerte.

Desde el punto de vista clínico, los enfermos por lo general están asintomáticos durante largos periodos de su vida, o presentan episodios de palpitaciones (sensación del golpeo rápido o irregular del corazón) aisladas o frecuentes, una o dos veces por semana. Las personas afectadas presentan frecuentemente crisis de taquicardia paroxística con palpitaciones, debilidad y disnea (dificultad en la respiración) y excepcionalmente fallo hemodinámico severo, síncope (pérdida de la consciencia) o muerte súbita. La manifestación cardiológica más frecuente es la aparición de episodios o crisis de arritmias generalmente supraventriculares por mecanismo de reentrada, que son típicamente de comienzo y final brusco y se producen sin relación con ejercicio o en la recuperación y generalmente cuando el paciente está tranquilo, al levantarse o acostarse o estando sentado viendo la tele en el sofá. Es frecuente la asociación de arritmias auriculares y ventriculares de distinto grado, que abarcan desde una extrasistolia (contracción suplementaria del corazón, nacida antes de tiempo que altera la sucesión regular de los latidos normales) aislada simple a crisis de taquicardias tanto auriculares como ventriculares, frecuentes, persistentes y graves con fibrilación auricular paroxística de respuesta ventricular rápida y en ocasiones poco frecuentes fibrilación ventricular y muerte súbita.

El síndrome de Wolf Parkinson White puede presentarse de forma aislada o aparecer en varios miembros de una misma familia; a esta última forma de presentación descrita por primera vez en 1959 por Harnischfeger se le llama forma familiar o hereditaria. Las formas familiares son mucho menos frecuentes globalmente aunque se detectan sobre todo en niños y adolescentes y parecen asociarse con mayor probabilidad a la presencia de miocardiopatía (enfermedad del músculo del corazón), calculándose que entre el 5-10% de las personas con miocardiopatía hipertrófica tienen un síndrome de pre-excitación familiar.

Este síndrome se ha descrito asociado a otras enfermedades, fundamentalmente a malformaciones congénitas (que está presente desde el nacimiento) cardiacas, esclerosis tuberosa y síndrome de Brugada.

Ciertos estados como la gestación y el stress pueden actuar de factores desencadenantes.

El diagnóstico de sospecha típicamente clínico se basa fundamentalmente en el hallazgo de las alteraciones electrocardiográficas características:

- a.- Intervalo PR corto, menor de 120 mseg.
- b.- Onda "delta" por empastamiento de la rama ascendente del QRS en D1, aVL, V5 y V6. los complejos QRS pueden ser anchos, por alteración de la conducción interventricular.
- c.- Repolarización ventricular alterada.

Se distinguen diferentes tipos electrocardiográficos de Wolf Parkinson White, según la localización del haz anómalo:

- 1.- Tipo A, I o Izquierdo, en el que la afectación ventricular por preexcitación se manifiesta en la pared izquierda Es el más frecuente. Se registran complejos QRS positivos (Rs) en V1 y V2.
- 2.- Tipo B, II o Derecho, en el que la afectación ventricular por preexcitación se manifiesta en la pared derecha. Es menos frecuente. Se registran complejos QRS negativos (rS) en V1 y V2.

3.- Tipo C, III o mixto, en el que coexisten diferentes patrones, debido a que existen varias vías de conducción accesorias.

Algunos autores consideran como una variante del Wolf Parkinson White la presencia de un PR corto acompañado de taquicardia supraventricular.

Es importante tener en cuenta que las variaciones electrocardiográficas de este síndrome pueden ser muy sutiles y presentan una gran variabilidad de un paciente a otro. Así el Wolf Parkinson White puede simular un infarto de miocardio o también enmascararlo.

Cuando en un paciente se sospechan o demuestran arritmias está indicado el estudio con registro Holter (versión portátil de electrocardiograma en uso desde 1961) y si una vez evaluado las arritmias se consideran de gravedad, se debe hacer un hisiograma (estudio electrofisiológico invasivo que no sólo permite conocer el comportamiento de las vías de conducción anómalas sino también comprobar la respuesta a los fármacos antiarrítmicas).

Desde el punto de vista anatomopatológico se puede demostrar la existencia de la vía atrio ventricular accesoria o haz de Kent.

El diagnóstico precoz del síndrome de Wolf Parkinson White reviste especial interés, pues aunque por lo general es un síndrome generalmente benigno y con un buen pronóstico, especialmente si se presenta de forma aislada, en ocasiones presenta un alto grado de morbilidad (suma de las enfermedades que afectan a un individuo o un grupo durante un tiempo determinado) con fibrilación auricular con respuesta ventricular extremadamente rápida, que puede incluso conducir a fibrilación ventricular y muerte súbita.

En los neonatos, el síndrome de Wolf Parkinson White suele desaparecer durante el primer año de vida en el 63% de los casos, pero de persistir, ensombrece el pronóstico de las taquicardias neonatales.

El tratamiento se orienta al control de las arritmias. Para el control de la taquicardia se suele proceder en función de la severidad de la misma a la aplicación de maniobras vagales del tipo de masaje carotídeo y maniobra de Valsalva (espiración forzada realizada con la nariz y la boca cerradas), ciertos fármacos antiarrítmicos como la agmalina, pero no estaría indicado el uso de la digoxina y el verapamilo, que se utilizan para el control de la fibrilación auricular. La administración de adenosina o ATP (nombre del ácido adenosín trifosfórico, sustancia que interviene en el metabolismo celular, la contracción muscular y en la síntesis de hormonas de la corteza suprarrenal) debe hacerse siempre bajo control hospitalario. Si hay compromiso hemodinámico, como en cualquier tipo de taquicardia se debe proceder a la cardioversión (restablecimiento del ritmo cardiaco normal mediante un choque eléctrico externo).

El tratamiento de elección en las taquicardias recidivantes (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) o resistentes al tratamiento es la ablación quirúrgica del fascículo anómalo de conducción por radiofrecuencia.

La forma familiar se hereda como un rasgo genético autosómico dominante y se ha relacionado con el gen PRKAG2 que codifica la proteína kinasa AMP activada, responsable de transportar y conservar la energía del corazón. Una mutación en este gen podría explicar la susceptibilidad del corazón a las crisis de taquicardia. Se ha identificado la mutación en el brazo largo del cromosoma 7 (7q34-q36).

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000151.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.ciclosmaestre.com/salud-articulo09.asp>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Enfermedades del Aparato Respiratorio

### Asbestosis

Código CIE-9-MC: 501

Vínculos a catálogo McKusick: 156240

#### *Descripción en lenguaje coloquial:*

La Asbestosis es una enfermedad pulmonar rara, que pertenece al grupo de las neumoconiosis.

Con el término de neumoconiosis se designan las enfermedades respiratorias secundarias a la inhalación de polvos inorgánicos. Corresponden a las enfermedades pulmonares producidas por inhalación de polvo y a la reacción correspondiente. El término neumoconiosis fue introducido por Zenker en 1867 y deriva de "kovni" (kónis) que significa polvo.

Las partículas mayores de  $10\mu$  suspendidas en el aire inhalado, se depositan en las porciones proximales (más cerca de un centro tronco o línea media) de las vías respiratorias. Sólo las de menor tamaño penetran profundamente hasta los bronquiolos (pequeña vía aérea que se extiende desde los bronquios hasta el interior de los lóbulos pulmonares) respiratorios y los alvéolos (cada uno de los sacos aéreos terminales de los pulmones en los que se intercambian oxígeno y anhídrido carbónico).

La reacción en el pulmón frente a las diversas partículas es variable:

- Sal común: ausencia de reacción.
- Asbesto: fibrosis intersticial.
- Berilio: reacciones granulomatosas.
- Sílice: fibrosis nodular difusa o proteinosis alveolar.
- Oxígeno: alveolitis fibrosante.
- Humo del cigarrillo: bronquiolitis.
- Carbón: acumulación con reacción mínima.

En las neumoconiosis, no sólo es importante el tamaño de las partículas, sino también la forma, densidad, composición química, propiedades mecánicas e inmunogenicidad (capacidad de producir una respuesta inmunitaria), que determinan en gran parte la naturaleza de las lesiones producidas en las personas expuestas.

Lo más frecuente es la exposición a múltiples tipos de partículas, que producen una mezcla heterogénea de dosis, tamaño y composición. La reacción de los tejidos es entonces una combinación de reacciones.

La Asbestosis es una enfermedad pulmonar crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) grave, causada por la inhalación de partículas de asbesto durante un periodo determinado. Es la segunda neumoconiosis más importante después de la silicosis. Los efectos tóxicos del asbesto ocurren preferentemente por la exposición ocupacional.

Asbesto es un término genérico que incluye un número de silicatos de magnesio y hierro, fibrosos, muy complejos, de distinta morfología y composición química. Los tres tipos más importantes son: crisotila o asbesto blanco, crocidolita o asbesto azul y amosita o asbesto pardo. El primero queda en las vías superiores y los otros dos alcanzan la periferia del pulmón.

El asbesto, ha sido utilizado frecuentemente antes de 1975, en la producción de aislamientos térmicos y eléctricos, mantas protectoras contra el fuego y ropas de seguridad, para fortalecer y reforzar materiales de construcción y por su elevada resistencia al calor en las superficies sometidas a fricción, como forros de frenos y embragues.

Las fibras de asbesto, desencadenan una reacción irritante en los tejidos y se produce una fibrosis

pulmonar intersticial difusa (formación de cicatrices y engrosamiento de los tejidos pulmonares), que conduce a engrosamiento y formación de cicatrices en los pulmones. La exposición al asbesto está directamente relacionada, con la aparición de mesotelioma maligno de la pleura y rara vez del peritoneo.

Las fibras más cortas menores de 10 $\mu$ , son fagocitadas (la fagocitosis es el fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares) y forman granulomas (masa formada por tejido conjuntivo que se forma en la curación de una herida o úlcera). Las fibras más grandes, favorecen la precipitación de proteínas y de hierro endógeno, dejando la fibra como núcleo y constituyendo el llamado cuerpo ferruginoso o cuerpo de asbesto.

El primer síntoma de la asbestosis es la disnea (dificultad en la respiración), que acaba siendo de pequeños esfuerzos, acompañada de tos seca, no productiva y con menor frecuencia sensación de malestar torácico, dolor pleural, hemoptisis (expectoración de sangre) y síntomas generales como fiebre, anorexia (disminución del apetito) y pérdida de peso.

Las complicaciones más frecuentes son insuficiencia respiratoria crónica, cor-pulmonale crónico y carcinoma broncopulmonar.

El diagnóstico se basa en la clínica, historia de exposición, patrón radiológico característico de fibrosis intersticial, presencia de cuerpos de asbesto en esputo o lavado broncoalveolar y pruebas de función respiratoria alteradas. Muy raramente es preciso realizar una biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) pulmonar, para confirmar el diagnóstico.

El hallazgo aislado de cuerpos de asbesto en pulmón indica sólo exposición y no constituye una prueba de enfermedad por asbesto. Estos cuerpos se han encontrado en habitantes de las ciudades no directamente expuestos, hasta en un 60% de las autopsias.

La asbestosis es la neumoconiosis con mayor riesgo de desarrollar cáncer bronquial. Este riesgo aumenta, con los años, con una mayor intensidad de la exposición y en los fumadores.

No existe ningún tratamiento eficaz. El mejor tratamiento son las medidas preventivas. Es recomendable que las personas que manipulan materiales con asbesto eviten llevar a su casa las ropas de trabajo, porque pueden contener fibras cuya inhalación podría producir asbestosis a sus familiares.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000118.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.medspain.com/ant/n13\\_jun00/ASBESTOSIS.htm](http://www.medspain.com/ant/n13_jun00/ASBESTOSIS.htm)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Beriliosis**

Código CIE-9-MC: 503

### **Sinónimos:**

Berilio, Enfermedad Aguda por

Berilio, Envenenamiento por

Berilio, Neumonitis por

Berilio, Granulomatosis por

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La Beriliosis es una enfermedad pulmonar rara, que pertenece al grupo de las neumoconiosis.

Con el término de neumoconiosis se designan las enfermedades respiratorias secundarias a la

inhalación de polvos inorgánicos. Corresponden a las enfermedades pulmonares producidas por inhalación de polvo y a la reacción correspondiente. El término neumoconiosis fue introducido por Zenker en 1867 y deriva de "kovni" (kónis) que significa polvo.

Las partículas mayores de 10 $\mu$  suspendidas en el aire inhalado, se depositan en las porciones proximales (más cerca de un centro tronco o línea media) de las vías respiratorias. Sólo las de menor tamaño penetran profundamente hasta los bronquiolos (pequeña vía aérea que se extiende desde los bronquios hasta el interior de los lóbulos pulmonares) respiratorios y los alvéolos (cada uno de los sacos aéreos terminales de los pulmones en los que se intercambian oxígeno y anhídrido carbónico).

La reacción en el pulmón frente a las diversas partículas es variable:

- Sal común: ausencia de reacción.
- Asbesto: fibrosis intersticial.
- Berilio: reacciones granulomatosas.
- Sílice: fibrosis nodular difusa o proteinosis alveolar.
- Oxígeno: alveolitis fibrosante.
- Humo del cigarrillo: bronquiolitis.
- Carbón: acumulación con reacción mínima.

En las neumoconiosis, no sólo es importante el tamaño de las partículas, sino también la forma, densidad, composición química, propiedades mecánicas e inmunogenicidad (capacidad de producir una respuesta inmunitaria), que determinan en gran parte la naturaleza de las lesiones producidas en las personas expuestas.

Lo más frecuente es la exposición a múltiples tipos de partículas, que producen una mezcla heterogénea de dosis, tamaño y composición. La reacción de los tejidos es entonces una combinación de reacciones.

La Beriliosis es una enfermedad pulmonar crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) grave, causada por la inhalación del polvo seco, los vapores, o compuestos de berilio o incluso por la implantación de este metal en la piel. Los efectos tóxicos del berilio ocurren preferentemente como consecuencia de una exposición ocupacional. El berilio es un elemento metálico usado en muchas industrias, como elementos electrónicos de alta tecnología, cerámica, extracción de metales y preparación de las aleaciones usadas por dentistas.

Las partículas de polvo de berilio se depositan en un 99% en el pulmón y ganglios linfáticos regionales.

Hay dos formas de Beriliosis: aguda y crónica.

- La *Beriliosis aguda* tiene un inicio repentino y rápido que se caracteriza por neumonitis (inflamación severa de los pulmones), tos, pérdida de peso, dolor torácico y aumento de la disnea (dificultad para respirar). Además, en algunos individuos, pueden afectarse la piel y los ojos.

- La *Beriliosis crónica*, es la forma más común de la enfermedad, evoluciona lentamente y, en algunos casos, puede no hacerse evidente hasta muchos años después de la exposición inicial al berilio. Se caracteriza por la formación de granulomas (masas o nódulos inflamatorios dentro de ciertos tejidos y órganos) y por fibrosis pulmonar intersticial severa (formación de cicatrices y engrosamiento de los tejidos pulmonares). Aunque el desarrollo de los granulomas afecta sobre todo a los pulmones, éstos pueden también aparecer en la piel y el hígado.

El diagnóstico se basa en un cuadro clínico y radiológico compatible, historia de exposición y prueba intracutánea retardada al berilio positiva.

El tratamiento consiste en retirar al paciente de la exposición al berilio y administrar corticoides.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.lennotech.com/espanol/tabla-peiodica/be.htm>



Información médica (idioma español):

[http://cisat1.isciii.es/es/toxfaqs/es\\_tfacts4.html](http://cisat1.isciii.es/es/toxfaqs/es_tfacts4.html)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Churg Strauss, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 518.8

### **Sinónimos:**

Angeítis Alérgica Granulomatosa  
Granulomatosis Alérgica  
Granulomatosis Alérgica y Angeítis  
Vasculitis de Churg Strauss  
Vasculitis Granulomatosa Eosinofílica

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Churg Strauss es una enfermedad multisistémica muy rara, que pertenece al grupo de las vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos) sistémicas, que constituyen un grupo de enfermedades autoinmunes (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) caracterizadas por la inflamación y necrosis (muerte de un tejido) de los vasos sanguíneos y con muy diversas formas de expresión.

El síndrome de Churg Strauss es una vasculitis primaria de tipo necrotizante de pequeños y medianos vasos asociada a asma y eosinofilia periférica y tisular.

Aparece con mayor frecuencia en la edad media de la vida y es más común en hombres que en mujeres.

Fue descrito por primera vez, en 1951, por Jacob Churg y Lotte Strauss.

Se desconoce la causa exacta del síndrome de Churg Strauss, se cree que están involucrados factores inmunológicos y autoinmunes; presentando muchos pacientes una historia previa de alergia.

La enfermedad se caracteriza por eosinofilia (aumento del número de eosinófilos, un tipo de glóbulos blancos, en sangre) intensa, formación y acumulación de un número inusualmente grande de anticuerpos, vasculitis y granulomatosis (desarrollo de lesiones nodulares inflamatorias).

La afectación del sistema respiratorio, se manifiesta en forma de rinitis (inflamación de la mucosa de las fosas nasales) asma y eosinofilia, pudiendo aparecer varios años antes de los síntomas de vasculitis. El asma, enfermedad respiratoria crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) que se produce por la inflamación y el estrechamiento de las vías aéreas pulmonares, causa disnea (dificultad respiratoria), tos y sibilancias (sonido silbante agudo mientras se respira); en ocasiones se acompaña de fiebre, malestar general, anorexia (pérdida de apetito), pérdida del peso y mialgias (dolor muscular).

Se acompaña, en la mayoría de los casos, de enfermedad renal leve con afectación glomerular segmentaria, afectación de piel y sistema nervioso periférico (conjunto de nervios motores y sensitivos y ganglios situados fuera del encéfalo y la médula espinal).

La afectación cardíaca es muy rara, pero cuando aparece, es causa de importante morbilidad (suma de las enfermedades que afectan a un individuo o un grupo durante un tiempo determinado) y mortalidad (número de defunciones en una población durante un tiempo determinados) habiéndose descrito cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón) isquémica (por déficit de riego) por arteritis eosinofílica, insuficiencia (fracaso funcional) cardíaca congestiva con necesidad incluso de trasplante cardíaco, por miocardiopatía (enfermedad del músculo cardíaco) dilatada, enfermedad valvular y afectación pericárdica.

Según el American College of Rheumatology, para realizar el diagnóstico de síndrome de Churg Strauss se requieren 4 ó más de estos 6 criterios:

- 1.- Historia de Asma.
- 2.- Eosinofilia mayor del 10%.
- 3.- Mono o Polineuropatía con distribución en guante o calcetín atribuible a vasculitis sistémica.
- 4.- Infiltrados pulmonares migratorios o transitorios en radiografía de tórax atribuibles a vasculitis sistémica.
- 5.- Afectación de senos paranasales, historia de hipersensibilidad al tacto o dolor paranasal agudo o crónico u opacificación radiológica de senos paranasales.
- 6.- Eosinofilia extravascular comprobada por biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) que puede hacerse en arterias, arteriolas o vénulas donde se objetiva acumulación de eosinófilos en áreas extravasculares.

Los estudios por imagen muestran hallazgos inespecíficos, la radiografía de tórax, anormal en las dos terceras partes de los pacientes, presenta consolidaciones y opacidades en vidrio deslustrado parcheadas, periféricas, no segmentarias y transitorias.

Los anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (ANCA) son positivos hasta en un 75% de los casos, con predominio de los anti-MPO (P-ANCAS).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras enfermedades que cursan con eosinofilia e infiltrados pulmonares transitorios, todas ellas con características muy similares y a menudo de difícil diagnóstico diferencial: aspergilosis broncopulmonar alérgica, síndrome hipereosinofílico, neumonía eosinofílica, granuloma eosinofílico, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, vasculitis de Wegener, síndrome del aceite tóxico y neumonitis por hipersensibilidad.

Aunque el pronóstico a largo plazo es generalmente bueno, está determinado por las complicaciones de la enfermedad: enfermedad renal, que se manifiesta por el aumento de cifras de creatinina y proteinuria (niveles altos de proteínas en orina), cardiomiopatía, afectación gastrointestinal y del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). Así como infecciones oportunistas (suele afectar a pacientes con mecanismos de defensa comprometidos) en pacientes tratados con inmunosupresores.

No existe tratamiento curativo específico para la enfermedad. El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y evitar la aparición de complicaciones potencialmente peligrosas para la vida. Se realiza con corticoides orales a dosis decrecientes y en los casos refractarios al tratamiento se pueden usar inmunosupresores como la ciclofosfamida asociados o no a corticoides o incluso a plasmaféresis (método de tratamiento que consiste en la sustracción del plasma sanguíneo, reinyectando los elementos formes después de lavado).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.uv.es/~vicaleg/CLindex/CLvasculitis/vaschurg.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.med.uva.es/hortega/eosinofilia.html>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Legionario, Enfermedad del

---

Código CIE-9-MC: 482.84

### **Sinónimos:**

Legionelosis  
Fiebre de Pontiac

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad del Legionario es una neumonía (infección pulmonar) causada por bacterias del género *Legionella*, microorganismos gram negativos, aerobios, no esporulados ni capsulados, que necesitan cisteína y hierro para crecer.

Se conocen más de 40 especies y más de 60 serogrupos diferentes de la familia Legionellaceae, aunque *L. Pneumophila* y específicamente el serogrupo 1, es responsable de más del 80% de los casos de legionelosis. Otras especies identificadas como causa de enfermedad son *Legionella Micdadei*, *L. Dumoffi*, *L. Bozemanii*, *L. Feelei* y *L. Longbeachae*.

Las bacterias del género *Legionella* forman parte de la flora acuática habitual, se encuentra en numerosos reservorios y fuentes de agua dulce, aunque se ha aislado ocasionalmente en agua de mar. En ambientes naturales, se puede encontrar *Legionella* en lagos, ríos, aguas termales y en el barro, aunque casi nunca se han implicado a estas fuentes como origen de enfermedad humana. Son capaces de vivir en cualquier ambiente, desde los lagos alpinos, hasta los manantiales calientes del parque de Yellowstone; en España es más frecuente en las comunidades mediterráneas.

Desde los reservorios naturales la bacteria coloniza los sistemas de abastecimiento de las ciudades y a través de la red de distribución, alcanza las instalaciones de agua de los edificios; en las ciudades, su nicho ecológico preferido son las áreas húmedas y calientes de los sistemas mecánicos de grandes edificios, fundamentalmente los sistemas de aire acondicionado y de distribución de agua caliente, donde la bacteria puede sobrevivir durante meses.

La enfermedad del legionario fue descrita por primera vez en 1976, durante una epidemia que afectó a la Convención de la Legión Americana. La neumonía afecta tres veces más a hombres que a mujeres y es rara en niños. Puede presentarse en forma de casos esporádicos o de brotes, que ocurren durante todo el año, pero son más frecuentes en verano y otoño.

Una característica importante de esta bacteria es su capacidad de actuar como parásito intracelular facultativo, tanto en monocitos y macrófagos (tipos de leucocitos o glóbulos blancos de la sangre) humanos como en amebas y protozoos. En las instalaciones de los edificios, la presencia de protozoos favorece la multiplicación intracelular de la bacteria, protegiéndola de los desinfectantes y otras condiciones ambientales desfavorables.

No se conoce reservorio animal para la *Legionella*.

Existen dos formas clínicas, en función del tipo de afectación y el pronóstico:

1.- *Enfermedad del legionario*, neumonía atípica grave, que es el prototipo de enfermedad por infección debida a *Legionella*.

2.- *Fiebre de Pontiac*, cuadro pseudogripal autolimitado que aparece en pacientes que no tienen alterada la inmunidad.

La enfermedad del legionario, tras un período de incubación de 2 a 10 días, comienza bruscamente con un cuadro de neumonía inespecífica, caracterizado por malestar general, cefalea (dolor de cabeza), mialgias (dolores musculares) y debilidad, 24 horas después aparecen escalofríos y fiebre alta de unos 39-40°C, en la mitad de los pacientes tos con expectoración mucopurulenta y en un tercio de los casos hemoptisis (expectoración de sangre) leves; puede acompañarse de dolor torácico y disnea (dificultad en la respiración), síntomas que deben hacer pensar en embolismo pulmonar.

Se acompaña de signos digestivos: diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal; signos de afectación neurológica: confusión, desorientación, letargia (sueño patológico y profundo), alucinaciones, depresión, delirio (trastorno de las facultades intelectuales, que se manifiesta por una serie de pensamientos erróneos, disparatados e inaccesibles a toda crítica, que puede o no acompañarse de alteraciones de la conciencia) y puede aparecer coma, siendo raras las convulsiones pero no la alteración cerebelar.

La principal complicación que lleva a la muerte es la insuficiencia (fracaso funcional) respiratoria, otras complicaciones acompañantes pueden ser: absceso (colección de material purulento) pulmonar, empiema (colección purulenta situada en una cavidad natural), hipotensión, shock (caída grave de la presión arterial, que hace peligrar la vida), rhabdomiolisis (rotura de las fibras musculares), coagulación intra vascular diseminada, púrpura trombocitopénica y fracaso renal.

La fiebre de Pontiac se caracteriza por un periodo de incubación de uno o dos días seguido de una infección aguda de vías respiratorias altas, caracterizada por fiebre elevada, cefalea, mialgias y debilidad extrema de varios días de duración. Puede acompañarse de tos, disnea, diarrea, confusión y dolor torácico. Se resuelve espontáneamente sin secuelas dejando seroconversión frente a los antígenos de Legionella.

El diagnóstico de sospecha de cualquiera de las formas de la enfermedad del legionario es clínico y el de confirmación se realiza mediante cultivo de esputos o sangre; también puede realizarse en suero con técnicas de inmunofluorescencia, detectando la presencia de anticuerpos específicos, aunque éstos aparecen varias semanas después de la infección y no son positivos a todas las variedades de Legionellas.

La radiografía de tórax muestra, en etapas iniciales, una infiltración que dura pocos días, seguida rápidamente de zonas de condensación, únicas o múltiples, localizadas especialmente en lóbulos inferiores.

Se consideran factores de riesgo para la enfermedad del legionario: edad avanzada, hábito tabáquico, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, alcoholismo, tumores, enfermedad renal crónica, e inmunodepresión especialmente pacientes tratados con corticoides o los transplantados.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con otras neumonías atípicas y neumonías bacterianas.

Las complicaciones más frecuentes, asociadas con un pronóstico desfavorable son la insuficiencia respiratoria grave, especialmente cuando las lesiones pulmonares son bilaterales y la insuficiencia renal aguda con anuria (ausencia de orina en la vejiga debida a detección de la secreción renal o a un obstáculo en el tránsito de la orina desde el riñón a la vejiga).

La letalidad puede llegar al 15-40% de los pacientes hospitalizados y es más frecuente en los pacientes con problemas inmunitarios.

El tratamiento de elección de la legionelosis neumónica es la eritromicina. Los pacientes inmunodeprimidos o los muy graves deben ser tratados además con rifampicina y si fuera posible se debe suspender el tratamiento inmunosupresor. Otras alternativas terapéuticas son la doxicilina y el trimetoprim sulfametoxazol.

En pacientes con prótesis valvulares y endocarditis (inflamación de la membrana que tapiza el interior de las cavidades cardíacas, llamada endocardio), se debe sustituir la válvula y mantener el tratamiento entre 3 y 12 meses.

La fiebre de Pontiac cura espontáneamente y solo precisa tratamiento sintomático.

Las medidas preventivas de la enfermedad del legionario se deben dirigir a las instalaciones de edificios de uso colectivo o industrial que utilicen agua en su funcionamiento o produzcan aerosoles, ya que pueden ser focos de propagación de la enfermedad, tales como: sistemas de agua sanitaria caliente y fría, torres de refrigeración, equipos de enfriamiento, equipos de terapia respiratoria, humidificadores, piscinas climatizadas, instalaciones termales, fuentes ornamentales, sistemas de riego por aspersión, etc. Estas medidas preventivas se basan en primer lugar en eliminar el microorganismo de zonas sucias, mediante un diseño y mantenimiento adecuado de las instalaciones y en segundo lugar, evitar la supervivencia y multiplicación del germen, controlando la temperatura del agua y su desinfección continua.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000616.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.aepap.org/faqpad/faqpad-legion.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Silicosis**

---

Código CIE-9-MC: 502

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La Silicosis es una enfermedad pulmonar rara, que pertenece al grupo de las neumoconiosis.

Con el término de neumoconiosis se designan las enfermedades respiratorias secundarias a la inhalación de polvos inorgánicos. Corresponden a las enfermedades pulmonares producidas por inhalación de polvo y a la reacción correspondiente. El término neumoconiosis fue introducido por Zenker en 1867 y deriva de "kovni" (kónis) que significa polvo.

Las partículas mayores de 10 $\mu$  suspendidas en el aire inhalado, se depositan en las porciones proximales (más cerca de un centro tronco o línea media) de las vías respiratorias. Sólo las de menor tamaño penetran profundamente hasta los bronquiolos (pequeña vía aérea que se extiende desde los bronquios hasta el interior de los lóbulos pulmonares) respiratorios y los alvéolos (cada uno de los sacos aéreos terminales de los pulmones en los que se intercambian oxígeno y anhídrido carbónico).

La reacción en el pulmón frente a las diversas partículas es variable:

- Sal común: ausencia de reacción.
- Asbesto: fibrosis intersticial.
- Berilio: reacciones granulomatosas.
- Sílice: fibrosis nodular difusa o proteinosis alveolar.
- Oxígeno: alveolitis fibrosante.
- Humo del cigarrillo: bronquiolitis.
- Carbón: acumulación con reacción mínima.

En las neumoconiosis, no sólo es importante el tamaño de las partículas, sino también la forma, densidad, composición química, propiedades mecánicas e inmunogenicidad (capacidad de producir una respuesta inmunitaria), que determinan en gran parte la naturaleza de las lesiones producidas en las personas expuestas.

Lo más frecuente es la exposición a múltiples tipos de partículas, que producen una mezcla heterogénea de dosis, tamaño y composición. La reacción de los tejidos es entonces una combinación de reacciones.

La Silicosis es la neumoconiosis más frecuente, se trata de una fibrosis progresiva, granulomatosa, hialinizante, causada por la inhalación de partículas de 0,5 a 5 $\mu$  de diámetro de polvo de sílice. Los efectos tóxicos del polvo de sílice ocurren preferentemente por la exposición ocupacional.

El polvo de sílice existe en forma natural como cristal de roca, cuarzo, arena, cuarzita, tripoli, tridimita, ópalo, calcedonia, tierra diatomácea y cristobalita.

Oficios con alto riesgo de silicosis son: minería de carbón y arcilla; industria del acero y del hierro; industria de la construcción por el uso de cemento y arena; limpieza con chorros de arena; picapedrería; e industria de la cerámica.

Las partículas de sílice libre son fagocitadas (la fagocitosis es el fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares) por los macrófagos; éstos se rompen y

liberan enzimas lisosomales y sustancias fibrogénicas (sustancias que producen de fibrina), produciéndose muerte celular y liberación de las partículas de sílice previamente ingeridas, que quedan libres para una nueva fagocitosis, empezando otra vez el ciclo. Esto explica que la enfermedad pueda progresar, aún en ausencia de exposición. Los macrófagos que sobreviven al polvo de sílice muestran una reducción de su capacidad para suprimir microorganismos, lo que explicaría la mayor tendencia a presentar algunas enfermedades infecciosas, como la tuberculosis.

Una forma clínica especial de silicosis es la producida por la silicoantracosis, una neumoconiosis propia de los mineros de carbón, en la que la silicosis se acompaña de una antracosis difusa y macular. Aparecen nodulillos de 1 a 2 mm, aislados o en grupos. Los núcleos hialinos (sustancias que son transparentes o como el cristal) están rodeados por amplias bandas formadas por fagocitos (la fagocitosis es el fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares) con polvo de carbón y tejido fibroso. Estos focos se forman de preferencia en las bifurcaciones bronquiales. El contenido total de polvo de los pulmones, en su mayoría polvo de antracita, es de 20 a 30g. Raras veces alcanza más de 50g y excepcionalmente 100g. El polvo de sílice no excede de 1 a 3g, incluso en los casos más graves.

La lesión patológica clásica es el granuloma o nódulo silicótico, se trata de un nódulo hialino formado por espirales concéntricas de tejido conectivo con una zona central acelular que contiene sílice libre. La zona media tiene fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación) y colágeno (proteína resistente y fibrosa, que representa un papel esencial en la unión, la consolidación de las células y proporciona elasticidad a los tejidos corporales) y la zona periférica está formada por macrófagos, fibroblastos y sílice libre. Su forma es redondeada y están distribuidos por los pulmones, especialmente los lóbulos superiores. Estos nódulos tienden a confluir produciendo grandes masas y originando en su evolución a medio-largo plazo, una fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) masiva progresiva. Los nódulos simples, a diferencia de las grandes masas, raramente comprimen las vías aéreas o los vasos sanguíneos. Pueden observarse adenopatías (inflamaciones de los ganglios) hiliares en los casos más graves de silicosis.

Las arterias y bronquiolos incluidos en los granulomas se destruyen. Los focos fibrosos mayores pueden necrosarse (necrosis es la muerte de un tejido) por obliteración vascular y formar cavernas al abrirse a un bronquio.

Clínicamente se caracteriza por tos, expectoración y disnea (dificultad en la respiración) de esfuerzo.

El tiempo de latencia desde la exposición suele ser de unos 20 años, aunque en exposiciones más intensas pueden aparecer los síntomas a los 2-5 años. Existe también una forma de silicosis aguda, propia de trabajadores que hacen pulimentos en espacios cerrados, o que cavan túneles a través de rocas, llamada silicoproteinosis, que aparece tras exposiciones masivas, entre 6 meses y 2 años y tiene un curso rápido, con disnea rápidamente progresiva y de mal pronóstico, con frecuencia mortal.

Las complicaciones de la silicosis son: enfisema (dilatación exagerada y permanente de las vesículas pulmonares, con rotura de las paredes de las mismas) centrolobulillar, enfisema paracicatrizal, hipertensión pulmonar (aumento de la presión en los vasos pulmonares), insuficiencia (fracaso funcional) cardíaca crónica y bronquiectasias (dilatación en forma de saco, irreversible, con destrucción de la pared de los bronquios).

Los pacientes con silicosis presentan mayor incidencia de enfermedades autoinmunes (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) del tejido conectivo, sobre todo esclerodermia y también tienen mayor incidencia de hipergammaglobulinemia, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide positivo.

El diagnóstico se basa en la historia de exposición, la exclusión de otras causas y, la radiología compatible siendo los nódulos silicóticos del tamaño de una cabeza de alfiler, casi patognomónicos (signo que no se encuentra más que en un estado mórbido determinado y es suficiente por sí mismo para caracterizar este estado mórbido y para establecer su diagnóstico) de silicosis. La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) sólo está indicada en casos muy concretos, como situaciones médico-legales, presentaciones atípicas, etc.

En la silicosis se distinguen tres patrones radiológicos característicos:

- 1.- Silicosis simple: patrón reticular y nodular, con nódulos de 1-10mm de diámetro de predominio en lóbulos superiores, adenopatías hiliares con calcificación concéntrica en cáscara de huevo.
- 2.- Silicosis complicada: nódulos mayores de 10 mm de diámetro.
- 3.- Silicoproteinosis: patrón alveolar difuso.

No existe ningún tratamiento eficaz. El mejor tratamiento son las medidas preventivas.

### ***Direcciones URL de interés:***

Información médica (idioma español):

<http://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/760026sp.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000134.htm>

### ***Asociaciones:***

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Enfermedades del Aparato Digestivo

### Acalasia

Código CIE-9-MC: 530.0

Vínculos a catálogo McKusick: 200400

#### **Sinónimos:**

Megaesófago  
Aperistalsis Esofágica  
Disinergia Esofágica  
Cardioespasmo

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La acalasia es una enfermedad rara del esófago, caracterizada por el ensanchamiento anormal del esófago y que se debe a un trastorno motor del músculo liso esofágico por el que existe contracción excesiva del esfínter (músculo en forma de anillo) esofágico inferior, que no se relaja adecuadamente al tragar y por contracciones anómalas que sustituyen el peristaltismo (peristalsis es la capacidad del esófago para empujar el alimento hacia abajo, hacia el estómago) normal del cuerpo del esófago. La consecuencia es una dilatación progresiva del esófago, pudiendo éste adquirir grandes dimensiones, por encima del obstáculo funcional que representa el esfínter esofágico inferior no relajado, con hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) de la capa muscular, mientras que la porción esfinteriana permanece estenosada (estenosis es la estrechez patológica de un conducto).

Si bien puede presentarse a cualquier edad, generalmente lo hace más frecuentemente entre los 40 y 60 años de edad y con una incidencia similar en ambos sexos, de 4 a 6/100.000 habitantes.

Clínicamente se caracteriza por un comienzo en forma insidiosa, progresiva durante varios meses e incluso años. El síntoma fundamental es la disfagia (dificultad para tragar), preferentemente a sólidos con grados variables de disfagia a líquidos; que aumenta con la ingestión de líquidos fríos y el estrés emocional.

El 60% de los pacientes presenta regurgitación de alimento no digerido por acumulación de contenido alimentario por encima de la estenosis. Esta regurgitación, que se conoce como reflujo gastro esofágico, se ve facilitada por el decúbito con el peligro subsiguiente de aspiración broncopulmonar (paso del contenido gástrico al árbol bronquial).

Un 30-50% de los pacientes se queja de dolor torácico retroesternal de aparición súbita, que dura unos pocos minutos y se desplaza hacia el tórax, cuello y espalda.

La pérdida de peso variable puede ser un indicador de la gravedad del proceso, especialmente en los niños.

Por su origen podemos clasificar la *acalasia en primaria o secundaria*.

a.- *acalasia primaria*: resulta de uno o más defectos neurales por una disminución o pérdida de células ganglionares del plexo mientérico, los mecanismos propuestos para la patogenia de las anomalías neuromusculares son:

1.- autoinmunidad: se ha sugerido relación entre la acalasia y el antígeno de histocompatibilidad clase II DQW1.

2.- infección: similitud entre la acalasia idiopática (de origen primario o sin causa conocida) y la disfunción motora del esófago que se observa en pacientes con enfermedad de Chagas.

Existe una incidencia mayor de anticuerpos a virus varicela zoster, algunos estudios muestran un aumento de títulos de anticuerpos contra el virus del sarampión.



3.-degeneración primaria de neuronas centrales y periféricas. Se ha observado una relación entre la acalasia y otras enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson y la Ataxia Cerebelosa hereditaria.

b.- *acalasia secundaria*:

- Enfermedades neoplásicas: carcinoma gástrico y linfoma.
- Enfermedad de Chagas, producida por el tripanosoma cruzi.
- Síndrome de pseudoobstrucción intestinal crónica neuropática.
- Radiaciones.
- Ciertas toxinas y ciertos medicamentos.

El diagnóstico de la enfermedad precisa la práctica de una endoscopia, que resulta de interés para decidir el tipo de tratamiento, pues si existen divertículos esofágicos o hernia de hiato, está contraindicada la dilatación esofágica.

Para la confirmación diagnóstica se requiere una manometría esofágica: la presión intraluminal del esófago y la presión de reposo del esfínter esofágico inferior están elevadas.

Aparece ondas débiles no propulsivas, ineficaces, que sustituyen a las ondas de peristaltismo normal y datos que confirman el fallo en la relajación del esfínter esofágico inferior.

El estudio radiológico puede proporcionar datos inespecíficos como ensanchamiento mediastínico (mediastino es la región de la cavidad torácica, situada entre los sacos pleurales que contienen a los dos pulmones), presencia de nivel aire-líquido en esófago, ausencia de burbuja aérea en cámara gástrica y patología pulmonar por broncoaspiración crónica. En el tránsito baritado se aprecia una imagen típica con un cuerpo esofágico dilatado con ahusamiento uniforme hacia el esfínter esofágico inferior (en "punta de lápiz" o "cola de rata"). A veces el cuerpo esofágico puede ser normal o solo con dilatación mínima y espasmo y contracción 3ª (no propulsiva) al inicio del proceso patológico. No suele existir paso de contraste al estómago.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con los síndromes de pseudoacalasia que pueden presentarse en neoplasias (tumores) esofágicas o como parte de un síndrome paraneoplásico (que se produce asociada a tumores).

En la actualidad no hay un tratamiento específico que logre restaurar la actividad normal del esófago. Los principales objetivos de las terapéuticas utilizadas son disminuir la presión del esfínter inferior del esófago para permitir el paso de los alimentos del esófago al estómago.

Para ello puede utilizarse tres métodos:

1.- *tratamiento farmacológico*: se han utilizado relajantes del músculo liso pero con malos resultados. Los antagonistas de los canales del calcio son muy eficaces para aliviar los síntomas, principalmente en personas con una acalasia transitoria o leve, el tratamiento farmacológico debe reservarse para enfermos con síntomas mínimos, como coadyuvante de la dilatación o miotomía, en casos en que la cirugía está contraindicada.

La toxina botulínica, se ha empezado a utilizar en fechas recientes y parece que provoca una respuesta aceptable pero a corto plazo, aproximadamente un año. Como desventajas presenta la necesidad de múltiples inyecciones a corto plazo, falta de respuesta en un 33% de los pacientes y disminución de la respuesta en sesiones subsiguientes, su principal indicación sería en aquellos pacientes contraindicados para dilatación y cirugía.

2.- *dilatación esofágica*: consiste en aumentar el diámetro del esfínter inferior del esófago introduciendo una sonda con un balón inflable.

Es necesario dilatar hasta un diámetro de 3 cm para obtener beneficios a largo plazo.

El 60% de los casos responde a las dilataciones, aunque un 50% de los casos recidivan (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo). Los pacientes que responden a la primera dilatación suelen responder a un segundo intento. Se consideran indicadores de mala respuesta a dilataciones la edad menor de 40 años y la duración de los síntomas superior a 5 años. El mejor indicador de respuesta clínica a largo plazo es una presión del esfínter esofágico infe-

rior a 10 mm Hg.

Después de dilatar, es necesario observar al paciente, durante un mínimo de 6 horas ya que las complicaciones más frecuentes ocurren en ese lapso de tiempo.

Las complicaciones más frecuentes son:

- a.- perforación: ocurre en aproximadamente el 1%;
- b.- reflujo gastroesofágico: ocurre en aproximadamente el 2%. Suele responder bien a tratamiento médico;
- c.- hematoma intramural y hemorragia: Suelen responder a medidas conservadoras.

### 3.- cirugía:

Consiste básicamente en una miotomía de los últimos 8 a 10 centímetros del esfínter inferior del esófago. Las indicaciones de la cirugía son:

- 1.- menores de 40 años, debido al mal resultado que tienen las dilataciones neumáticas (menos del 50% de buenos resultados a largo plazo);
- 2.- pacientes con síntomas recurrentes después de dilataciones o tratamiento con toxina botulínica;
- 3.- pacientes con alto riesgo de perforación con las dilataciones, esófago tortuoso, divertículos o cirugía previa.

La acalasia mantenida de forma crónica aumenta considerablemente el riesgo de padecer carcinoma esofágico.

En los niños, la acalasia es excepcional y cuando se presenta se asocia con mayor frecuencia de infecciones del tracto respiratorio y retraso del crecimiento, por lo que la indicación quirúrgica debe hacerse lo más precozmente posible.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www-east.elsevier.com/ajg/issues/9412/ajg1639fla.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000267.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Alagille, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 573.8

### **Sinónimos:**

Displasia Arteriohepática  
 Watson Miller, Síndrome de  
 Escasez Síndrómica de Conductos Biliares  
 Hipoplasia Ductal con Hepatopatía  
 Colestasis con Estenosis Pulmonar Periférica

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Alagille es una enfermedad extremadamente rara, genética del hígado, generalmente congénita (presente en el nacimiento), caracterizado por presentar anomalías en hígado, corazón, esqueleto, ojos y cara.

Fue descrito por primera vez, en 1969, por Daniel Alagille, posteriormente, en 1973, V. Miller y Geoffrey H. Watson completaron la descripción.

Se estima una frecuencia de 1/100.000 recién nacidos vivos, siendo la causa mas frecuente de colestasis (supresión o detención del flujo de bilis) intrahepática familiar.

El síndrome de Alagille se caracteriza por el paso de poca cantidad de bilis debido a un escaso número de conductos biliares dentro del hígado, e incluso en algunas ocasiones a una ausencia total de conductos biliares.

Clínicamente se pueden distinguir síntomas mayores y menores:

a.- *Síntomas mayores:*

1.- Paucidad: (más de la mitad de espacios porta sin ductus biliares) ausencia de conductos biliares intrahepáticos demostrados en la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) hepática que se manifiesta como colestasis crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) e ictericia (coloración amarilla anormal de la piel). La colestasis suele ser periódica con episodios intercurrentes de remisión; a partir del sexto mes de vida aparece prurito persistente.

La hepatopatía puede evolucionar con hipertensión portal (aumento de la presión venosa en la circulación del sistema portal, que lleva la sangre de los distintos tejidos al hígado, por compresión u obstrucción de los sistemas vasculares portal o hepático), coagulopatía (término general para las alteraciones de la coagulación), hipercolesterolemia (niveles anormalmente elevados de colesterol total en sangre) y disfunción hepática severa, a consecuencia de la cual aparece retraso ponderal.

2.- Cara peculiar: caracterizada por frente abombada, mentón prominente, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), ojos hundidos, nariz en silla o recta y orejas displásicas (displasia es el desarrollo anómalo de tejidos u órganos) y de implantación baja; puede no ser evidente en los primeros meses de vida.

3.- Anomalías vertebrales: con vértebras en mariposa o corbatín, que produce compresión del espacio del nervio dentro de la porción inferior de la columna dorsal y tiende a desaparecer con la edad.

4.- Embriotoxon (opacidad congénita del borde de la córnea, llamada también arcus juvenalis, semejante al gerotoxon o arco senil) posterior, ocurre en más del 80% de los casos; se detecta por examen con lámpara de hendidura; puede aparecer en el 10% de la población normal y en pacientes con colestasis de otra causa, sin guardar relación con la magnitud de la hiperlipemia (aumento de los lípidos en sangre, en general aumento del colesterol).

5.- Cardiopatía congénita: presente en más de las tres cuartas partes de los pacientes, las lesiones más frecuentes son las de la arteria pulmonar, estenosis (estrechez patológica de un conducto) valvular o subvalvular y estenosis arterial pulmonar periférica.

b.- *Síntomas menores:*

1.- Alteraciones renales: presentes en el 75% de los casos, las más frecuentes son nefrolitiasis (cálculos renales), proteinuria (niveles altos de proteínas en orina), acidosis (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) tubular, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso), duplicidad, quistes (saco cerrado debajo de la piel que puede contener un contenido líquido o semisólido) renales.

2.- Alteraciones óseas: presentes en el 50% de los casos, fundamentalmente dedos hipoplásicos (anormalmente cortos).

3.- Infecciones pulmonares recurrentes.

4.- Insuficiencia pancreática e hipotiroidismo (actividad deficiente de la glándula tiroides).

5.- Anomalías vasculares: enfermedad de Moya Moya, alteraciones de las venas portales intrahepáticas, anomalías vasculares cerebrales con riesgo de hemorragia intracraneal.

6.- Anomalías neurológicas: neuropatía (término general para las afecciones nerviosas) periférica secundaria a déficit de Vitamina E, ausencia de los reflejos profundos tendinosos y retraso mental en cerca del 20% de los casos.

7.- Hipogonadismo (secreción insuficiente de las glándulas genitales) y pubertad retrasada.

8.- Voz atiplada-ronca.

9.- Xantomas (tumores cutáneos que contienen ésteres de colesterol) secundarios a hipercolesterolemia.

10.- Malnutrición.

Es relativamente frecuente la presencia de formas leves o incompletas de la enfermedad en padres o hermanos del niño afectado. Se trata de casos asintomáticos o con sintomatología leve, generalmente presentan aspecto facial característico, soplo cardíaco o vértebras en forma de mariposa, pero tienen el hígado y los conductos biliares totalmente normales y por tanto con buen pronóstico.

El diagnóstico de sospecha es clínico y se confirma demostrando paucidad mediante biopsia hepática y la presencia de al menos otros 3 síntomas mayores. La relación de conductos biliares / espacios porta en caso de paucidad debe ser menor de 0,4, variando en los sujetos normales entre 0,9 y 1,8.

El pronóstico del síndrome en general es bueno; con un 85% de supervivencia, la mortalidad está relacionada con la hepatopatía y con la cardiopatía. En algunos casos la hepatopatía puede evolucionar con hipertensión portal, coagulopatía, hipercolesterolemia y disfunción hepática severa, que incluso puede requerir trasplante hepático. Con menor frecuencia se ha observado degeneración a carcinoma hepatocelular.

No existe tratamiento curativo específico para la enfermedad; el objetivo del tratamiento es el control sintomático de cada una de sus manifestaciones, aumentando el flujo de la bilis con lo que disminuye el daño hepático y mejora la digestión de las grasas ingeridas, manteniendo un crecimiento y desarrollo normal y previniendo o corrigiendo las deficiencias alimentarias.

El déficit vitaminas A, D y E se corrige mediante una dieta adecuada y suplementos vitamínicos que deben incluir vitamina K. Se aumenta la excreción biliar y se facilita el control del prurito con fenobarbital; para el control de los xantomas y la hipercolesterolemia secundarios a colestasis crónica pueden ser útiles las resinas de intercambio aniónico y el ácido ursodesoxicólico. En el caso de hepatopatías muy severas debe valorarse el trasplante hepático.

Se estima que entre un 15-50% de los casos se deben a mutaciones de novo, en el resto se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, con expresión variable; habiéndose localizado el gen responsable de la enfermedad, denominado JAG1, en el brazo corto del cromosoma 20 (20p11.23-p12.2).

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.geneclinics.org/profiles/alagille/>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.alagille.org/>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Colitis Colagenosa**

Código CIE-9-MC: 558.9

#### **Sinónimos:**

Colitis Microscópica, Tipo Colagenosa

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La colitis colagenosa es una de las enfermedades raras inflamatorias que afectan al colon (porción principal del intestino grueso).

Su manifestación clínica característica es la diarrea acuosa. Son por lo general enfermedades de

curso crónico y benigno, que evolucionan por brotes alternando periodos sintomáticos con periodos de mejoría y remisión espontánea de los síntomas, aunque con persistencia de la lesión histológica (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) subyacente. Afectan predominantemente a mujeres alrededor de los cincuenta años.

El diagnóstico se basa en la lesión histológica, por lo que es preciso la toma de biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) colónica, en ella se comprueba un depósito subepitelial (epitelio es la capa celular que cubre todas las superficies externa e internas del cuerpo) de más de 10 micras de espesor, formado por colágeno (proteína resistente y fibrosa, que representa un papel esencial en la unión, la consolidación de las células y proporciona elasticidad a los tejidos corporales) estructuralmente normal, que afecta al intestino grueso.

La colonoscopia (método de exploración visual directa del colon, mediante el fibroscopio) y el enema opaco (exploración radiológica del colon con contraste) son normales y no existen alteraciones analíticas, salvo en los casos muy severos. El estudio inmunohistoquímico para tipos de colágeno anormales, colágeno IV y laminina, resulta negativo.

Al igual que en otras enfermedades inflamatorias intestinales: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, su patogenia (mecanismos de producción de enfermedad) sigue siendo desconocida, factores inmunológicos, ambientales, genéticos y autoinmunes, pueden estar implicados como causas potenciales de la enfermedad. Parece que puede deberse a una lesión autoinmune inflamatoria, también se han implicado en su origen otras alteraciones: toxinas de agentes infecciosos, alteraciones de la vascularización y otros factores que puedan dañar la luz intestinal. Los AINE (antiinflamatorios no esteroideos) y la aspirina pueden provocar esta enfermedad.

Existen dudas de si se trata de una enfermedad en sí o bien es un epifenómeno (síntoma accesorio) de otra enfermedad que conlleva el engrosamiento de la capa de colágeno. Se diagnóstica siempre que se haya excluido cualquier otra enfermedad causante de diarrea acuosa crónica. Parece existir evidencia de que este tipo de colitis es causante de artropatía (nombre genérico de enfermedad articular) enterohepática (que afecta al intestino grueso y al hígado).

Se discute si la colitis colagenosa y la colitis linfocítica son dos enfermedades diferentes, o tan sólo son manifestaciones diferentes de una misma enfermedad. Ambas se incluyen dentro del llamado síndrome de colitis microscópica.

En ocasiones excepcionales, la lesión puede extenderse al estómago, dando lugar a la llamada gastritis colagenosa.

Los protocolos diagnósticos están bien definidos y las opciones terapéuticas pasan por un tratamiento médico, siendo excepcional el tratamiento quirúrgico.

No se conoce ningún tratamiento curativo específico. El uso de sueros y antidiarréicos suelen mejorar los síntomas. Los salicilatos y en los casos severos los corticoides resultan útiles en la mayoría de los pacientes.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pid=4746>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Colitis Ulcerosa

Código CIE-9-MC: 556.2

Vínculos a catálogo McKusick: 191390

### **Sinónimos:**

Colitis Ulcerosa Crónica no Específica  
 Colitis Tromboculcerosa  
 Proctocolitis Idiopática  
 Colitis Ulcerosa Idiopática no Específica  
 Colitis Gravis

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida, que se origina en la mucosa del colon (porción principal del intestino grueso) y provoca la formación de úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) en el mismo, aunque puede afectar a otros lugares del tracto gastrointestinal. Se caracteriza por la inflamación crónica y la ulceración del colon lo que da lugar a una diarrea sanguinolenta. Evoluciona en brotes, con episodios de reagudización y de remisión de los síntomas.

El término colitis significa enfermedad inflamatoria del colon, ya sea colitis ulcerosa, granulomatosa (granuloma es la masa formada por tejido conjuntivo que se forma en la curación de una herida o úlcera), isquémica (isquemia es el déficit de riego), por radiación o infecciosa. Cuando se habla de colitis espástica o mucosa, se emplea erróneamente este término, ya que se trata de un trastorno funcional, al que se le llama correctamente síndrome del intestino irritable.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son dos enfermedades con patrones de enfermedad distintos, pero, en ocasiones difíciles, si no imposibles, de diferenciar.

En la mayoría de los individuos con colitis ulcerosa, la enfermedad comienza por la afectación del recto (región más baja del intestino grueso) y según progresa, puede llegar a afectarse parte o la totalidad del colon.

La causa específica de la colitis ulcerosa es desconocida, pero se sugiere que factores genéticos, inmunológicos, infecciosos y psicológicos pueden desempeñar un cierto papel causal; así, una predisposición genética conduciría a una respuesta inmunológica anómala intestinal, frente a un agente ambiental, dietético o infeccioso. Sin embargo, no se ha identificado ningún antígeno (sustancia extraña al organismo, que provoca en él una reacción específica con la formación de anticuerpos), ni tampoco ningún microorganismo desencadenante.

La colitis ulcerosa puede afectar a personas de todas las edades, aunque los síntomas y los signos llegan a ser generalmente evidentes durante la adolescencia o la edad adulta joven, algunos individuos pueden experimentar un episodio inicial entre los 50 a 70 años. En casos aislados, el inicio de los síntomas puede ocurrir desde el primer año de vida.

La lesión histológica inflamatoria se produce en las células situadas debajo del epitelio mucoso y da lugar a la oclusión de los capilares subepiteliales y abscesos (colección de material purulento), finalmente aparecen necrosis (muerte de un tejido) epitelial y ulceración de la mucosa.

La proctitis (inflamación de la región final del intestino grueso) ulcerosa, que se limita al recto, es la forma más benigna y muy frecuente de colitis ulcerosa. Suele ser refractaria al tratamiento, pero con el tiempo se extiende la afectación en sentido proximal en la tercera parte de los pacientes.

Por lo general, un brote comienza lentamente, con tenesmo (aumento de urgencia para defecar, con dolor por espasmos leves en la parte inferior del abdomen) y diarrea con sangre, moco y pus en las heces; se acompañan según la gravedad de los casos de fiebre, escalofríos y pérdida de peso, anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes), anorexia (disminución del apetito), leucocitosis (aumento de los leucocitos o glóbulos blancos de la sangre), hipoalbuminemia (disminución del nivel normal de albúmina en la sangre) y velocidad de sedimentación elevada.

A veces los episodios pueden ser muy agudos, fulminantes y severos, con diarrea violenta súbita, fiebre alta, signos de peritonitis (inflamación aguda o crónica del peritoneo) y toxemia profunda (acumulación excesiva en la sangre de sustancias tóxicas de origen endógeno o exógeno, que se debe a una insuficiencia de los órganos encargados de transformarlas o eliminarlas).

Algunos casos se presentan después de una infección confirmada (p. ej. amebiasis, disentería bacilar).

Según progresa la enfermedad hacia el colon, se tiende a tener deposiciones más blandas y mayor movimiento intestinal con espasmos intensos y un gran tenesmo rectal, incluso durante el sueño.

Pueden existir complicaciones graves, como obstrucción intestinal y fístulas (trayecto patológico consecutivo a una ulceración, que comunica el foco patológico con otro órgano o estructura) del colon, que pueden causar la perforación del colon y la colitis tóxica. La hemorragia es la complicación local más frecuente.

Otra complicación es el llamado megacolon (dilatación del colon transversal, superior a 6 cm) tóxico que cursa con importante afectación del estado general y en algunos casos pueden desencadenarse por el uso excesivo de narcóticos o fármacos anticolinérgicos.

La posibilidad de desarrollar un cáncer de colon aumenta si la afectación se extiende a la totalidad del colon y la evolución de la enfermedad es superior a 10 años.

En algunos casos, pueden aparecer síntomas extra cólicos tales como alteraciones de la piel; artritis (inflamación, dolor, e hinchazón de las articulaciones) espondilitis anquilopoyética, sacroileítis (inflamación de la articulación sacroilíaca, que provoca dolor lumbar o glúteo con frecuentes irradiaciones radiculares), episcleritis (inflamación del tejido celular que rodea la esclerótica ocular), uveítis (inflamación de una membrana que recubre ciertas partes de los ojos, llamada úvea) anterior, eritema nodoso y hepatopatía crónica (inflamación crónica del hígado) en un 3 a 5% de los casos; ésta puede presentarse como esteatosis (infiltración grasa del tejido) hepática, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria o cirrosis.

Si comienza en edades tempranas puede retrasar el crecimiento y el desarrollo. La colangitis esclerosante, puede preceder, incluso en años, a la colitis ulcerosa y esta última se debe descartar en todo paciente con este tipo de colangitis. La sacroileítis y la uveítis siguen generalmente un curso independiente de la enfermedad intestinal, incluso pueden aparecer muchos años antes que la propia colitis y se asocian a la presencia del antígeno HLA-B27.

El diagnóstico clínico de sospecha, se debe confirmar mediante sigmoidoscopia o colonoscopia (métodos de exploración visual directa de sigma y colon, mediante el fibroscopio) y biopsia de la mucosa intestinal. Existe una mucosa de aspecto anómalo, incluso durante los periodos asintomáticos, con grado variable de friabilidad y granularidad. La pérdida del patrón vascular y los hallazgos típicos de úlceras con exudado purulento en la biopsia, confirman la inflamación crónica.

La gravedad y la extensión proximal de la colitis se puede, a veces, evaluar mediante radiografía simple de abdomen, al mostrar la desaparición de la imagen de las haustras (incisuras profundas, fijas y simétricas en la imagen radiológica de las paredes del colon), por el edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) de la mucosa y la ausencia de heces con forma en el intestino enfermo. Con la evolución, el colon se acorta y se vuelve rígido y la mucosa de aspecto atrófico o pseudopolipoide.

La colonoscopia total y el enema de bario no suelen ser imprescindibles antes del tratamiento y ambas pruebas pueden resultar peligrosas en las etapas de actividad, por el riesgo de perforación. Aunque durante el curso posterior de la enfermedad la colonoscopia total es el método más idóneo para determinar la extensión de la afectación.

La biopsia puede ayudar también a distinguir una colitis ulcerosa de una enfermedad de Crohn si la inflamación está muy localizada o cuando existe un granuloma. Además de este diagnóstico diferencial obligado, se debe diferenciar la colitis ulcerosa de otros tipos de colitis:

1.- *Colitis infecciosas*: por los gérmenes más habituales como Salmonella, Shigella, Campylobacter, Entamoeba histolytica, o gérmenes anaerobios si se han utilizado previamente antibióticos; enfermedades específicas de transmisión sexual en los varones homosexuales, e infecciones oportunistas en

los pacientes inmunosuprimidos.

2.- *Colitis isquémica en los ancianos*, tengan o no una cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón) aterosclerótica.

3.- *Colitis tóxicas por fármacos*, especialmente en las mujeres por la ingesta de píldoras anticonceptivas.

El pronóstico de la enfermedad es variable, en función de la extensión de la afectación. Aproximadamente un 10% de los pacientes tienen una recuperación completa tras el primer brote, mientras que otro 10% padecen un primer brote fulminante, con complicaciones graves de hemorragia masiva, perforación, sepsis, o toxemia (acumulación excesiva en la sangre de sustancias tóxicas de origen endógeno o exógeno, que se debe a una insuficiencia de los órganos encargados de transformarlas o eliminarlas).

Por lo general, la expectativa de vida es normal y la cirugía es necesaria, excepcionalmente, en una tercera parte de los pacientes. En estos casos se lleva a cabo una proctocolectomía (resección quirúrgica del recto y del colon) total que resulta curativa, eliminándose igualmente el riesgo de padecer un cáncer de colon.

Los síntomas, no obstante, pueden demostrarse extraordinariamente persistentes y refractarios. Dada la evolución natural de la enfermedad, la proctitis localizada no debe diagnosticarse definitivamente como tal, hasta pasados seis meses.

El tratamiento dietético se basa en evitar frutas y verduras crudas que aumentan el peristaltismo (ondas contráctiles que recorren el intestino de arriba a abajo), limitando la agresión mecánica de la mucosa inflamada.

En el tratamiento farmacológico, la medicación antidiarreica del tipo de sustancias anticolinérgicas, loperamida, difenoxilato, codeína, etc. está indicada en algunos casos, pero deben utilizarse con precaución porque como ya se ha comentado pueden desencadenar una dilatación tóxica del colon. Si la afectación no sobrepasa el ángulo esplénico, puede estar indicado el tratamiento con enemas periódicos de corticoides, hidrocortisona o budesonida, dados sus menores efectos secundarios, o de mesalamina.

En general, la enfermedad más extensa de grado leve a moderado puede responder a la sulfasalazina oral teniendo en cuenta que la administración prolongada de ésta, requiere suplementos con ácido fólico o preferentemente con análogos de la misma como la olsalazina y la balsalazida, que consiguen un aporte de mesalamina activa a las zonas enfermas del tracto intestinal, evitando la mayor parte de los efectos secundarios de la sulfasalazina. También pueden utilizarse formas de mesalamina de liberación retardada.

La enfermedad de grado moderado se trata, con corticosteroides orales y en ocasiones asociados a los derivados de la salazopirina, en los casos graves se requiere hospitalización, administración de corticoides sistémicos, a dosis elevadas, e incluso de inmunosupresores, en los casos refractarios al tratamiento. La infusión intravenosa continua de ciclosporina puede inducir una remisión, evitando la cirugía en alrededor del 80% de esos casos.

La cirugía programada está indicada en los niños con retraso del crecimiento, en casos de sospecha clínica de cáncer, en las estenosis sintomáticas y especialmente en la enfermedad crónica resistente al tratamiento que provoca invalidez y dependencia de los corticoides. La colectomía de urgencia está indicada en la hemorragia masiva, la colitis tóxica fulminante o la perforación.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Oligonucleótido antisentido NF-K $\beta$  p65 (Kappaproct)

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.accu.es/quees.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.fisterra.com/material/dietas/colitis\\_ulcerosa.htm](http://www.fisterra.com/material/dietas/colitis_ulcerosa.htm)



### **Asociaciones:**

- Asociación de Enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa. (ACCU)
- Asociación Juvenil de Enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa. (AJECCU)
- Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Esófago de Barret**

---

Código CIE-9-MC: 530.2

### **Sinónimos:**

- Úlcera de Barrett
- Úlcera de la Esofagitis Péptica
- Esofagitis Crónica y Úlcera Péptica, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El esófago de Barret es una enfermedad rara del aparato digestivo, caracterizada por la sustitución del epitelio plano del esófago por epitelio cilíndrico, propio del estómago, que fue descrita por el cirujano Norman R. Barrett en 1950. El problema de esta definición global es que existen evidencias de que hay riesgos diferentes según la localización y la longitud de la metaplasia (proceso por el que elementos de un tejido, producen elementos de otro tejido diferente) intestinal. Se puede hablar de segmento largo de Barrett cuando la metaplasia intestinal se extiende por lo menos tres centímetros y segmento corto de Barrett cuando afecta menos de tres centímetros y cuando la metaplasia intestinal está localizada en el cardias (esfínter esofágico inferior).

Afecta más frecuentemente a hombres. La frecuencia de presentación se incrementa con la edad, alcanzando su máxima expresión en el grupo de 55 a 64 años. La prevalencia exacta se desconoce y depende fundamentalmente de la definición que se utilice para el esófago de Barrett, pero si se sabe que es mayor en pacientes que presentan síntomas típicos de reflujo.

Las causas más frecuentes de esófago de Barrett son el reflujo gastroesofágico (flujo invertido del contenido gástrico, hacia el esófago) crónico (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) y la esofagitis. Por ello, las personas que tienen acidez con regularidad corren mayor riesgo de desarrollar esófago de Barrett. Se ha comprobado que las sales biliares ocasionan mayor daño en la mucosa de estos pacientes que el reflujo gástrico ácido puro.

Clinicamente se caracteriza por: pirosis (sensación de quemazón que parte del epigastrio, ascendiendo por el esófago hasta la garganta) retroesternal de predominio nocturno, vómitos, disfagia (dificultad para tragar), hematemesis (vómitos de sangre) y hematoquecia (heces mezcladas con sangre); aunque algunas personas pueden permanecer asintomáticas. Los pacientes con esófago de Barrett presentan síntomas más severos y duraderos que los pacientes sólo con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

El diagnóstico precoz de esta alteración es fundamental y se basa en la sospecha clínica. El esofagograma con bario puede ser muy sugestivo de esófago de Barrett pero el mejor método para identificarlo en la práctica es la endoscopia (método de exploración de las cavidades, mediante luz exterior) con toma de biopsias (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico). Como el cáncer se desarrolla dentro de la longitud de la metaplasia intestinal, se deben biopsiar los cuatro cuadrantes de forma circunferencial y medir la longitud de la metaplasia. La confirmación del diagnóstico requiere la presencia de células calciformes.

La continua inflamación del epitelio con metaplasia intestinal en algunos pacientes induce displasia de bajo grado. Esta puede progresar a displasia de alto grado y posteriormente a carcinoma de esófago invasivo. La displasia es de alto o bajo grado o carcinoma según criterios histológicos. Se estima que del 5 al 10% de las personas con esófago de Barrett desarrollan cáncer de esófago, lo que supone una incidencia de 30 a 125 veces mayor que la población normal.

Se presenta generalmente en forma de estenosis (estrechez patológica de un conducto), ulceración (ulcera es una lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos), hemorragia pólipos o cáncer de esófago. Las úlceras pépticas del esófago que son una complicación frecuente, pueden causar hemorragia aguda e incluso perforación. La hemorragia digestiva suele presentarse como anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) crónica debida a la pérdida oculta de sangre en las heces. Debe sospecharse esófago de Barrett ante cualquier anemia de origen incierto, sobre todo en ancianos, aun cuando no existan síntomas de reflujo gastroesofágico. La estenosis del esófago se manifiesta clínicamente como disfagia a los sólidos y se trata utilizando un procedimiento quirúrgico llamado dilatación durante el cual se expande la apertura del esófago.

El paciente con esófago de Barrett debe ser incluido siempre en un plan de seguimiento endoscópico, que recomienda hacer una endoscopia al año en los pacientes sin displasia, 2 veces al año en aquellos con displasia de bajo grado y cada 4 meses en la displasia de alto grado.

La mayoría son tratados médicamente. Para ello se utilizan fármacos inhibidores de la secreción, que disminuyen el ácido presente en el estómago y proquinéticos, que reducen el contacto del ácido con la mucosa esofágica, disminuyendo el paso del contenido gástrico al esófago. Se ha especulado que la supresión ácida prolongada en este tipo de pacientes podría promover el desarrollo de esófago de Barrett y sus complicaciones, debido a que se piensa que las sales biliares son tóxicas cuando el medio es más alcalino (situación que ocurre, por ejemplo, cuando un paciente está tomando inhibidores de la secreción ácida del estómago). Sólo en aquellos casos en los que el tratamiento médico fracasa la cirugía es el tratamiento de elección, incluyendo la extirpación del tejido dañado y cirugía anti-reflujo. El tratamiento médico y la cirugía antirreflujo quirúrgico fallidos se consideran factores de riesgo para el desarrollo de esófago de Barrett y carcinoma de esófago. Lo más importante es que parece que la cirugía antirreflujo no consigue controlar la progresión del esófago de Barrett, a pesar de que controla los síntomas.

Se han propuesto numerosas técnicas experimentales, entre ellas la terapia fotodinámica (técnica que consiste en la administración de porfímero de sodio seguido por la exposición a una luz de una longitud de onda específica). Se cree que fue exitosa en el 80% de los pacientes.

Parece que los pacientes detectados por el programa de vigilancia endoscópica tienen una mejor evolución que aquellos que diagnosticados fuera de ese programa.

Se ha demostrado también, que la incidencia de cáncer es menor en aquellos pacientes con displasia severa y esofagectomía (resección quirúrgica de una parte del esófago).

#### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Porfímero sódico para terapia fotodinámica (Photofrin)

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Boletin/html/Etica/Etica09.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.mednet.org.uy/cq3/emc/ar-esofbarret.htm>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Esprue Tropical

Código CIE-9-MC: 579.1

### **Sinónimos:**

Diarrea Tropical  
Diarrea de las Colinas

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El esprue tropical es una enfermedad rara en nuestro medio y no genética, conocida desde hace unos 2.000 años, a pesar de que no se distinguió como una entidad independiente de la enfermedad celiaca hasta mediados del siglo XX.

Se distribuye mundialmente de manera irregular y en parches, siendo endémico en algunas áreas tropicales de Asia (especialmente en la India), el Caribe (Puerto Rico, Cuba, Haití y República Dominicana), África, la región norte de América del Sur y Oriente Medio.

El esprue tropical sigue siendo de causa desconocida, se propone una teoría de etiología (estudio de las causas de las enfermedades) infecciosa probablemente relacionada con la infección gastrointestinal, persistente y repetida, por bacterias coliformes enterotoxígenas, cuya proliferación intestinal puede verse favorecida por el consumo elevado de ácido linoléico en la dieta de las poblaciones afectadas; esta teoría infecciosa bacteriana ayudaría a explicar la ocurrencia epidémica (epidemia es el desarrollo de una enfermedad o de un fenómeno patológico que afecta simultáneamente a numerosas personas en un territorio mas o menos extenso y sometido a influencias idénticas e inhabituales) y la respuesta a antibióticos. Otros autores, postulan la posible participación de virus y parásitos. Por todo ello esta enfermedad podría ser considerada como un síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de enfermedad, relacionadas), que en el futuro sea clasificado en diferentes enfermedades específicas causadas por diferentes agentes infecciosos.

Otros factores etiopatogénicos (estudio del funcionamiento del organismo o de un órgano, cuando está alterado por una enfermedad) son la insuficiencia pancreática exocrina secundaria a disminución de la secreción de hormonas como secretina y colecistocinina por la mucosa intestinal alterada, que parece contribuir a la pérdida de nutrientes que no serían digeridos adecuadamente; algunos autores involucran también la deficiente absorción de líquidos y electrolitos y ciertos cambios en la composición y concentración de sales biliares.

La clínica se presenta típicamente con diarrea crónica y otros signos de malabsorción: pérdida de peso, astenia (debilitación del estado general), deficiencias vitamínicas.

La depleción de las reservas de ácido fólico y vitamina B12 puede conducir en una anemia megaloblástica (anemias caracterizadas por la presencia de megaloblastos de gran tamaño), manifestación muy frecuente de la enfermedad. El déficit de ácido fólico, además de ser considerado como una consecuencia de la malabsorción intestinal, pudiera estar implicado en los mecanismos de producción de ésta, ya que la malabsorción mejora con la administración de ácido fólico.

El diagnóstico debe sospecharse en cualquier paciente, nativo o visitante de una región tropical, que presente un síndrome progresivo de malabsorción sin etiología específica y que responda a tratamiento con ácido fólico y/o antibióticos.

El esprue tropical es un diagnóstico de exclusión; carece de manifestaciones clínicas, bioquímicas o anatómicas patognomónicas (signo que no se encuentra más que en un estado mórbido determinado y es suficiente por sí mismo para caracterizar este estado mórbido y para establecer su diagnóstico).

Las radiografías intestinales muestran hallazgos similares a los de la enfermedad celiaca. Las pruebas de absorción de grasa, xilosa y vitamina B12 suelen ser patológicas y la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de some-

terlo a examen microscópico) intestinal muestra defectos en las vellosidades intestinales.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las diarreas crónicas con pérdida de peso se acompañen o no de anemia megaloblástica.

No hay que confundirla con la "enteropatía tropical" o enteropatía inespecífica, muy frecuente en regiones tropicales subdesarrolladas y que, a diferencia del esprue tropical tiende a mejorar o incluso desaparecer cuando los pacientes, nativos o foráneos se mudan a países templados.

El tratamiento no ha cambiado prácticamente desde los últimos años y consiste en un tratamiento prolongado, de alrededor de 6 meses con antibióticos (sulfonamidas o tetraciclinas) y ácido fólico.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000275.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.geocities.com/dctrsergio.geo/gastro/diarrea.html>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Fístula Traqueoesofágica**

Código CIE-9-MC: 530.84

Vínculos a catálogo McKusick: 189960 192350

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La atresia (oclusión de una abertura natural) del esófago y la fístula (comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal) traqueoesofágica que suele asociar en el 85% de los casos, son enfermedades del esófago que se observan en uno de cada 3.000-4.500 nacidos vivos. Alrededor de un tercio de los niños afectados nace prematuramente. Se puede heredar como un rasgo genético autosómico recesivo, o pueden deberse a problemas de desarrollo en un feto. En la atresia (oclusión de una abertura natural) de esófago el paciente nace con una anomalía en el esófago (parte del tubo digestivo que va desde la faringe al estómago).

Los síntomas de estas enfermedades pueden ser salivación excesiva, atragantamiento y cianosis (coloración azulada-violeta de piel y mucosas) con los intentos de alimentación, regurgitaciones y un abdomen inflamado si existe fístula traqueoesofágica. Entre los pacientes con atresia esofágica la aspiración (paso del contenido gástrico al árbol bronquial) de las secreciones orales es la norma, pero si existe una fístula traqueoesofágica distal, la aspiración del contenido gástrico produce una neumonitis (neumonía difusa) química grave. Aproximadamente el 50% de los pacientes con atresia esofágica presenta otras anomalías congénitas asociadas: las más frecuentes son las alteraciones cardiovasculares, las malformaciones esqueléticas: hemivértebras y desarrollo anómalo del radio, malformaciones renales y urogenitales, que en conjunto reciben el nombre de Síndrome de VATER.

Debe sospecharse atresia de esófago:

- 1.- en caso de polihidramnios (aumento anormal del líquido en la cavidad amniótica) materno;
- 2.- cuando no se consigue introducir en el estómago, la sonda utilizada en el manejo rutinario del recién nacido en el paritorio;
- 3.- cuando el recién nacido presenta un exceso de secreciones orales;
- 4.- si con los intentos de alimentación aparecen: tos, cianosis o atragantamiento.

Los síntomas suelen mejorar al aspirar el exceso de secreciones de la boca y la faringe, pero pronto reaparecen.

El pronóstico depende fundamentalmente de la existencia o ausencia de una aspiración pulmonar, por tanto, el diagnóstico de la atresia esofágica debe realizarse en el paritorio. La incapacidad para

pasar la sonda al estómago confirma la sospecha diagnóstica. La sonda se detiene bruscamente a unos 10 cm de la encía superior y las radiografías muestran una sonda enrollada en el bolsón esofágico superior.

Las radiografías simples de tórax muestran, con frecuencia un esófago dilatado con aire. La presencia de aire en el abdomen indica que existe una fistula entre la tráquea y el esófago distal. El medio de contraste empleado en radiología debe ser hidrosoluble, este contraste debe ser extraído, posteriormente para evitar su llegada a los pulmones y el desarrollo de una neumonitis química.

Las fístulas de "tipo H" pueden ser difíciles de demostrar. Suele ser eficaz el video esofagograma, utilizando un contraste hidrosoluble para rellenar el esófago. El orificio traqueal de este tipo de fístulas se localiza mediante broncoscopia. La ecocardiografía prequirúrgica se recomienda por muchos autores para detectar malformaciones cardíacas asociadas.

Sin embargo, no es infrecuente que el diagnóstico se demore hasta que el neonato ha aspirado alguna toma.

La atresia esofágica es una urgencia quirúrgica. En el preoperatorio, hay que mantener al paciente en decúbito prono (acostado boca abajo) para evitar que el contenido del estómago alcance los pulmones, manteniendo el bolsón esofágico vacío, mediante aspiración continua; así mismo, debe atenderse al control de la temperatura y la función respiratoria y descartarse otras anomalías asociadas.

El estado del paciente puede requerir que la cirugía se realice en varias fases, en una primera fase se suele ligar la fístula e insertar una sonda de gastrostomía (operación que consiste en establecer una comunicación permanente entre el estómago y la pared abdominal, para permitir mediante una sonda la absorción de alimentos cuando la porción superior del aparato digestivo está obstruida) para alimentación y en una segunda fase se realizará la anastomosis (comunicación entre dos conductos de la misma naturaleza, que puede ser natural o quirúrgica) entre los dos extremos esofágicos.

El desarrollo de la tráquea es normal siempre que no exista fístula; en estos pacientes son más frecuentes la estenosis (estrechez patológica de un conducto) esofágica y el reflujo gastroesofágico grave. La falta de aumento de peso, la dificultad para alimentarse y los atragantamientos son las secuelas normales, especialmente si no puede realizarse una anastomosis poco después del nacimiento. La estenosis en la zona de anastomosis es frecuente y puede requerir la realización de dilataciones posteriores.

***Direcciones URL de interés:***

Información médica (idioma español):

<http://www.pedisurg.com/SpanishPediSurg/sp-TEF.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002934.htm>

***Asociaciones:***

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Gastroenteritis Eosinofílica**

Código CIE-9-MC: 558.9

***Descripción en lenguaje coloquial:***

La gastroenteritis eosinofílica es una enfermedad muy rara inflamatoria que puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo de forma difusa o segmentaria, si bien afecta con mayor frecuencia al estómago e intestino delgado. Fue descrita por primera vez en 1937 por Kaijser y aparece con una frecuencia levemente superior en las mujeres.

Se desconoce su etiología (estudio de las causas de las enfermedades), aunque se piensa que puede tener una base inmunológica o una base alérgica, estando entre los alérgenos (sustancia que determina la alergia) que la producen: ciertos alimentos, parásitos y fármacos. En este sentido, en los

últimos años y mediante técnicas especiales, se ha podido demostrar la existencia en el tejido dañado de sustancias que se liberan de los gránulos de los eosinófilos (un tipo de leucocitos o glóbulos blancos de la sangre) acumulados en la zona: proteína catiónica y proteína básica eosinofílica y que se sabe que desarrollan un papel en la producción de ciertas enfermedades de causa autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos).

La lesión que se aprecia con el microscopio consiste en un infiltrado eosinofílico de grado variable, característico de la pared del tubo digestivo y que puede afectar a todas las capas del mismo.

Las manifestaciones clínicas dependen de la zona afectada y de la extensión y profundidad de la lesión. Es por lo general de curso crónico (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) y benigno y evoluciona por brotes (que alterna periodos sintomáticos con periodos de mejoría y remisión espontánea de los síntomas), aunque con persistencia de la lesión histológica subyacente.

Típicamente se manifiesta como una diarrea acuosa, que en ocasiones puede ser sanguinolenta, puede acompañarse de lesiones eritematosas (eritema es el enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) y pruriginosas (que producen picor) en el tronco.

Aunque es muy poco frecuente la afectación del colon como localización única de la enfermedad, existe una forma de presentación, en menos de un 10% de los casos, en la que la infiltración eosinofílica se presenta de forma "pseudotumoral" y se expresa en forma de dolor abdominal agudo y en crisis (variación rápida en el estado de salud de un paciente y que anuncia casi siempre la curación, o agravación brusca en el curso de un estado crónico), produciendo incluso cuadros de abdomen agudo, por la obstrucción intestinal, estos requieren tratamiento quirúrgico, ya que la obstrucción sólo se soluciona quitando el "pseudotumor".

Aparte de la gastroenteritis eosinofílica idiopática (de origen primario o sin causa conocida), esta enfermedad puede aparecer como complicación o de forma secundaria a otros procesos:

1.- como complicación de un síndrome hipereosinofílico, en estos casos la infiltración eosinofílica afecta no solo al tubo digestivo, sino además a otros órganos, fundamentalmente el pulmón;

2.- en ciertas parasitosis intestinales, como las debidas a los oxiuros (un tipo de gusano) y al anisakis, también conocido como larva de los arenques, ya que este gusano parasita habitualmente diferentes peces de agua salada, en nuestro medio sardinas y boquerones;

3.- como efecto adverso de diversos medicamentos tales como la carbamazepina, rifampicina, clozapina y otros psicofármacos;

4.- como una reacción alérgica a la alimentación con leche de vaca, en los lactantes.

Debe sospecharse esta enfermedad en todo cuadro de dolor abdominal asociado a eosinofilia (aumento del número de eosinófilos en sangre) periférica, ya que ésta coexiste en muchas ocasiones, aunque es inespecífica y no se considera como criterio diagnóstico. Otras alteraciones bioquímicas que pueden existir son aumento de la velocidad de sedimentación, leucocitosis (aumento de los leucocitos o glóbulos blancos de la sangre), aumento de la Ig E sérica y tests cutáneos de sensibilización a alérgenos alimentarios positivos. El diagnóstico de confirmación se hace mediante colonoscopia (método de exploración visual directa del colon, mediante el fibroscopio) y punción biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico), para comprobar la infiltración eosinofílica.

Es obligatorio el diagnóstico diferencial con:

a.- el cáncer de colon, ya que ambas producen una diarrea hemorrágica;

b.- la parasitosis por el *strongiloides stercoralis*, que produce un cuadro clínico idéntico, pero en el que el tratamiento habitual con corticoides disemina y agrava la parasitosis.

El tratamiento tiende a ser conservador y salvo en la forma pseudotumoral, tiene muy buena respuesta a los corticoides.

### ***Direcciones URL de interés:***

Información médica (idioma español):

<http://www.hpc.org.ar/pdf/v3p132.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://revista.seaic.es/extraalergianoviembre2001/079-094.pdf>

### ***Asociaciones:***

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Enfermedades del Aparato Genitourinario

---

### Asherman, Síndrome de

---

Código CIE-9-MC: 621.5

#### **Sinónimos:**

Sinequia Intrauterina  
Sinequia Uterina  
Fritsch, Síndrome de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Asherman es una enfermedad ginecológica rara que se caracteriza por la presencia de sinequias (adherencias) intrauterinas que pueden ocasionar amenorrea (ausencia de períodos menstruales regulares) e infertilidad.

En 1894 Heinrich Fritsch describe por primera vez la presencia de sinequias intrauterinas de tipo postraumático, en una paciente que desarrolló una amenorrea secundaria a un curetaje. Posteriormente en 1927 Bass informó de veinte casos de atresia (oclusión de una abertura natural) cervical tras abortos inducidos, pero no fue hasta 1948, cuando Joseph G. Asherman recopiló la información hasta entonces existente y acuñó el nombre con el que se conoce actualmente a la enfermedad.

Asherman describió originalmente dos tipos diferentes de amenorrea secundaria, en función de su etiología (estudio de las causas de las enfermedades): la amenorrea traumática atrética, debida a estenosis del orificio cervical interno y la amenorrea debida a adherencias intrauterinas. Posteriormente ambas entidades se agruparon en una única entidad bajo el nombre de síndrome de Asherman.

Suele presentarse en mayor proporción tras dilataciones y curetajes uterinos de repetición y sobre todo si se realizan durante el embarazo o si existe infección uterina en el momento en el que se realizan estas intervenciones.

Las adherencias intrauterinas pueden producirse debido a cualquier factor que lleve a una destrucción de las paredes del miometrio (capa muscular de la pared del útero). Sin embargo, hay que distinguir entre factores predisponentes, siendo el principal de ellos el embarazo y factores causales, entre los que se encuentran: traumatismos uterinos, intervenciones quirúrgicas que afecten al útero, agentes físicos o químicos e infecciones uterinas por tuberculosis o esquistosomiasis. En cualquier caso, el factor más importante es el trauma uterino en el momento del parto o el puerperio.

El cuadro clínico es muy variable y las manifestaciones clínicas varían con el grado de oclusión de la cavidad uterina y la severidad de las adherencias, pudiendo presentarse: esterilidad cuando la oclusión de la cavidad uterina incluye porciones proximales (más cerca de un centro, tronco o línea media) de las trompas de Falopio o cuando las adherencias impiden la nidación del huevo; las pacientes presentan con frecuencia amenorrea, oligomenorrea (disminución de la frecuencia de las menstruaciones), dismenorrea (menstruación dolorosa) y abortos repetidos.

Este síndrome debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las amenorreas; se debe sospechar en aquellas pacientes que presenten una amenorrea secundaria con test de embarazo y progesterona negativos. La falta de sangrado tras un tratamiento secuencial con progesterona y estrógenos apoya el diagnóstico, que deberá confirmarse con histerosalpingografía (imagen radiográfica el útero y de las trompas de Falopio) o de forma más certera con histeroscopia (inspección visual directa del conducto cervical y de la cavidad uterina a través del histeroscopio), puesto que en esta prueba se pueden apreciar adherencias mínimas que no son aparentes en la radiografía. En caso de sospechar una



infección por tuberculosis o esquistosomiasis deben recomendarse otras pruebas de laboratorio tales como cultivo de sangre menstrual o de tejido uterino obtenido mediante biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico). La esquistosomiasis también puede comprobarse por la aparición de huevos en orina, heces, frotis rectal, endometrio o sangre menstrual.

Las adherencias pueden obliterar total o parcialmente la cavidad endometrial, el orificio cervical interno, el canal cervical o combinaciones de estas áreas, lo que puede dar lugar a hematómetra (acumulación de sangre o líquido menstrual en la cavidad uterina), aunque en casos ocasionales. La infertilidad, una de las complicaciones más importantes de este síndrome, puede ser corregida con histeroscopia en aproximadamente el 70-80% de los casos. En cualquier caso, habrá que tener en cuenta que la cirugía histeroscópica tiene también ciertas complicaciones poco comunes tales como: sangrado, perforación del útero e infección pélvica.

El tratamiento del síndrome de Asherman está indicado siempre que cause infertilidad o amenorrea. Básicamente consiste en romper las sinequias de forma quirúrgica mediante dilatación de la cavidad uterina y posterior legrado o preferentemente realizando destrucción quirúrgica de las adherencias por vía histeroscópica. Tras la cirugía se utiliza un dispositivo intrauterino o una sonda de Foley pediátrica para impedir que se formen nuevas adherencias durante el proceso de cicatrización. En caso de detectarse infección o incluso de forma profiláctica (preventiva) para evitarla, se pueden usar antibióticos. Además se asocian estrógenos y gestágenos a dosis altas durante dos meses. Con este tratamiento el 70-80% de estas mujeres consigue llevar a término el embarazo tras el tratamiento, si bien al final del embarazo y especialmente durante el parto aparecen complicaciones en un 20% de los casos, con trabajo de parto pretérmino, placenta previa o hemorragia postparto.

Se ha planteado la administración profiláctica de antibióticos tras la realización de alguna intervención quirúrgica sobre el útero, para prevenir las sinequias. Sin embargo se ha demostrado, que en la mayoría de los casos no existen factores preventivos ni predictivos eficaces en la aparición de dichas sinequias.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001483.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.encolombia.com/obstetricia51100sindrome.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Cistitis Intersticial**

---

Código CIE-9-MC: 595.1

### **Sinónimos:**

Hunner, Úlcera de  
Dolor Pélvico, Síndrome del  
Hunner, Placa de  
Trigonitis  
Uretral, Síndrome

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La cistitis intersticial es una enfermedad rara de origen urológico, caracterizada por la presencia de una inflamación crónica de la pared vesical con miositis (inflamación del tejido muscular) que condiciona una presión dolorosa de la pared de la vejiga. Se manifiesta como un dolor pelviano crónico,

junto con deseo de micción frecuente, urgente y disuria (dolor al orinar), en ausencia de infección urinaria.

Afecta sobre todo a mujeres jóvenes y de mediana edad, aunque los hombres pueden también padecerla, en el 10% de los casos.

La cistitis intersticial es un síndrome heterogéneo, cuyo diagnóstico generalmente se plantea por exclusión. La causa sigue siendo desconocida; no obstante, se sospecha un origen neurogénico, junto a una alteración de la respuesta del sistema inmunológico del organismo frente a infecciones urinarias previas, que en muchas ocasiones han pasado desapercibidas.

Las manifestaciones clínicas son similares a las de la cistitis, son de intensidad variable y el dolor aumenta cuando la vejiga se ha vaciado o durante la menstruación. El cuadro clínico se caracteriza por dolor suprapúbico, irradiado a ingle y a suelo pélvico, posiblemente en relación con la falta de distensión vesical y con la existencia de cicatrices inflamatorias. Son frecuentes la nicturia (emisión de orina más abundante durante la noche que durante el día), disuria (emisión dolorosa o difícil de la orina) y ocasional la hematuria. También pueden presentar incontinencia (falta de control sobre el vaciado de la vejiga), por contractura vesical progresiva, lo que origina una reducción de intensidad variable de la capacidad funcional de la vejiga; en los casos más severos un paciente puede llegar a orinar hasta 60 veces en un día.

Existen dos formas clínicas de cistitis intersticial, según la edad de comienzo y el tipo de lesión que se produce: la forma clásica y la forma no ulcerativa. En la forma clásica se producen cicatrices y ulceraciones en la pared y el techo de la vejiga, por lo que también se ha llamado a esta enfermedad úlcera de Hunner. La cistitis intersticial no ulcerativa es una forma de comienzo precoz, en la que los pacientes desarrollan síntomas similares a edad más temprana, las lesiones de la pared vesical son más leves y no necesariamente evolucionan a la forma clásica.

Para el diagnóstico de la enfermedad se exige la triada siguiente:

- a.- síntomas irritativos: polaquiuria (emisión anormalmente frecuente de orina, emitiendo poca cantidad de orina de cada vez), disuria, nicturia y dolor suprapúbico, que disminuyen tras la micción;
- b.- petequias y hemorragias submucosas y ulceraciones en la cistoscopia;
- c.- ausencia de otros procesos patológicos vesicales o uretrales. Las enfermedades que deben descartarse son: infecciones urinarias o vaginales, litiasis (formación de cálculos en órganos o conductos huecos del organismo), inflamación de vejiga producida por radioterapia, cistitis tuberculosa, cáncer de vejiga, endometriosis y enfermedades neurológicas.

En algunos casos pueden existir periodos de remisión espontánea de meses o años de duración, sin explicación o coincidiendo con algún cambio de dieta.

No existe un tratamiento curativo de esta enfermedad. Se deben evitar el tabaco, las bebidas alcohólicas y alimentos ácidos como son: los cítricos, el tomate, chocolate, especias y café que pueden contribuir a la inflamación de la vejiga.

Para aliviar los síntomas de la enfermedad se han utilizado con diferente grado de eficacia distintos tratamientos: debido a su efecto analgésico y antiinflamatorio son útiles las instilaciones endovesicales con dimetil-sulfóxido, así como aspirina e ibuprofeno orales. El tratamiento con pentosán polisulfato, anticoagulante oral, con escasos efectos adversos, usado en ciclos de dos meses, obtiene buenos resultados, en el 38% de los casos tratados, aunque a largo plazo. En algunos pacientes, los antihistamínicos y los antidepressivos pueden ser efectivos.

En los casos más severos se puede recurrir a la cirugía convencional o con láser, para la coagulación o resección transuretral de la úlcera; cuando hay una reducción severa de la capacidad funcional vesical está indicada la cistoplastia (reconstrucción quirúrgica de la vejiga) de aumento, e incluso la cistectomía (extirpación quirúrgica total o parcial de la vejiga); aunque esta opción debe reservarse como último recurso.

Una nueva modalidad terapéutica prometedora, para el control del dolor pélvico crónico, pero con una experiencia clínica limitada la constituye el TENS (Estimulación Eléctrica Trascutánea del Nervio).

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Pentosan polisulfato sódico, vía oral (Elmiron)

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000477.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.ichelp.org/xlt-es/LaCistitisIntersticialYLaDieta.html>

### **Asociaciones:**

Asociación Balear de Afectados por la Trigonitis y la Cistitis Intersticial. (ABATYCI)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Diabetes Insípida Nefrogénica**

Código CIE-9-MC: 588.1

Vínculos a catálogo McKusick: 125800 304800 222000

### **Sinónimos:**

Diabetes Insípida Neurohipofisaria

Diabetes Insípida Vasopresín Resistente

Diabetes Insípida Central

Diabetes Insípida Vasopresín Sensible

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La diabetes insípida es una enfermedad metabólica rara, que no se relaciona con la diabetes mellitus. Se define como un síndrome poliúrico (poliuria es la secreción y emisión extremadamente abundante de orina), polidíptico (polidipsia es la sed excesiva), con hipostenuria (pérdida de capacidad de concentración de la orina), debido a un déficit de la hormona antidiurética, también llamada vasopresina, que se produce en el lóbulo posterior de la glándula pituitaria o hipófisis, llamada diabetes insípida hipofisaria, o bien a una falta de sensibilidad de los túbulos renales a la acción de esa hormona, que se conoce como diabetes insípida nefrogénica.

La diabetes insípida hipofisaria, generalmente es secundaria a la presencia de tumores del tipo del craneofaringioma o a histiocitosis (infiltración por células linfocíticas), pero precede en meses o años a la aparición de la enfermedad. Puede asociarse también a secuelas postquirúrgicas, postraumáticas y postinfecciosas como sucede en algunos casos de meningitis (inflamación de las meninges, membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro) o a otras enfermedades sistémicas.

La diabetes insípida nefrogénica, es por lo general, secundaria a una insuficiencia (fracaso funcional) renal crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo).

En sentido estricto sólo se debería hablar de diabetes insípida nefrogénica refiriéndose a la forma primaria, que puede aparecer de forma esporádica o bien heredarse como un rasgo genético autosómico dominante o recesivo o ligado al cromosoma X.

Clínicamente además de la tríada clásica de poliuria, polidipsia e hipostenuria, presentan, poliuria (emisión anormalmente frecuente de orina, emitiendo poca cantidad de orina de cada vez), nicturia (emisión de orina más abundante durante la noche que durante el día) y enuresis (micción involuntaria); se acompaña de dilatación de la vejiga y del aparato excretor, sequedad de piel y mucosas, como manifestación de la deshidratación.

Los pacientes, típicamente pierden el ritmo circadiano (ritmo del día y la noche) en la producción de orina (en condiciones normales se orina tres veces más de día que de noche) y la diuresis (cantidad de orina en 24 horas) diaria puede ser superior al peso corporal. Los pacientes refieren marcada irritabilidad, astenia (debilitación del estado general) y sueño. Debido a la gran ingesta de agua tienen anorexia (disminución del apetito), náuseas y estreñimiento.

Esta situación es particularmente grave en los lactantes, ya que al no demandar agua presentan fácilmente un estado grave de deshidratación, que incluso puede llegar a ser mortal, o producir daños cerebrales irreversibles.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000511.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Fibrosis Retroperitoneal Idiopática**

Código CIE-9-MC: 593.4

Vínculos a catálogo McKusick: 228800

### **Sinónimos:**

Ormond, Enfermedad de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La fibrosis retroperitoneal idiopática es una enfermedad nefro-urológica rara que consiste en la aparición de una inflamación en la parte posterior del abdomen que evoluciona hacia la fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso). Como consecuencia de dicho proceso se produce el atrapamiento por compresión de venas, vasos linfáticos, uréteres y arterias, siendo una de las causas más frecuentes de obstrucción ureteral.

Fue descrita por primera vez, en 1905, por Joaquín María Albarrán y Domínguez, posteriormente, en 1948, John Kelso Ormond completó la descripción.

Aparece con mayor frecuencia en hombres, con una relación hombre/mujer de 3/1, se estima una incidencia de 5/100.000 habitantes. No se ha observado ningún predominio étnico ni geográfico. Siendo más frecuente entre los 40 y los 60 años, siendo excepcional en niños.

Los mecanismos etiopatogénicos (causas y mecanismos de producción de enfermedad) que producen la enfermedad no son bien conocidos, aunque desde 1972 cobra importancia la teoría de Mitchinson que alude a una reacción autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) frente a un antígeno (sustancia extraña al organismo, que provoca en él una reacción específica con la formación de anticuerpos) situado en las placas ateromatosas de la aorta abdominal; dicho antígeno es una sustancia lipídica insoluble llamada ceroides, que se desprende de estas placas. El término fibrosis retroperitoneal hace referencia a la presencia de una masa fibrosa benigna y no cancerosa, que se forma a nivel del retroperitoneo prevertebral.

La enfermedad se clasifica en función de si se conoce o no la causa desencadenante como:

1.- Fibrosis retroperitoneal idiopática o enfermedad de Ormond: forma primaria, de etiología (estudio de las causas de las enfermedades) desconocida, que supone casi el 50% de los casos.

2.- Fibrosis retroperitoneal secundaria, formas de aparición más frecuente y de etiología conocida. Entre las diferentes causas que pueden desencadenar este proceso podemos encontrar: drogas como metisergida, reserpina, metildopa, fenacetina, LSD y anfetaminas entre otros; procesos malignos primarios o secundarios; procesos inflamatorios de tipo específico tales como sarcoidosis, inflamaciones gastrointestinales, pancreatitis o endometriosis, o bien de tipo inespecífico como enfermedad del colágeno vascular autoinmune, periarteritis, neurinomas o aneurisma inflamatorio aórtico; hemorragias provocadas por cirugía o traumatismos; radioterapia y procesos infecciosos.

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer paulatinamente y la mayoría de los pacientes pre-

sentan, cuando acuden a la primera consulta, síntomas inespecíficos de alrededor de un año de evolución. El dolor es el síntoma inicial más frecuentemente referido por los enfermos, suele tener una localización múltiple pudiendo presentarse a nivel lumbar, abdominal, testicular y en los costados. Por lo general se acompaña de manifestaciones clínicas sistémicas que incluyen: malestar general, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, debilidad, fatiga, pérdida de peso, fiebre y disminución de la diuresis (cantidad de orina en 24 horas). Otros síntomas que pueden estar asociados con esta enfermedad son: dificultad para iniciar la micción, incontinencia urinaria y dismenorrea (menstruación dolorosa).

La tensión arterial puede estar elevada y suele ser difícil de controlar. También pueden presentar anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) y elevación de la velocidad de sedimentación.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico y se hace en base a una historia clínica detallada, que debe investigar las posibles enfermedades asociadas a la fibrosis retroperitoneal. Se complementa con pruebas de imagen, estudios radiológicos y escáner abdominal, aunque en ocasiones puede ser necesaria la exploración quirúrgica, que confirma el diagnóstico. Ante la sospecha de fibrosis retroperitoneal, se debe hacer un estudio ecográfico nefro-uroológico para detectar una posible hidronefrosis (acúmulo anormal de orina en los riñones) y hacer una pielografía (radiografía de la pelvis y de las cavidades renales después de una inyección de un líquido opaco a los rayos X) intravenosa para descartar desviación y obstrucción de los uréteres.

Las complicaciones principales de la enfermedad son la uropatía (nombre genérico de enfermedad de las vías urinarias) obstructiva crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) uni o bilateral y la insuficiencia (fracaso funcional) renal que puede ser temporal o permanente. En cualquier caso, si el daño renal no es muy intenso, el pronóstico suele ser favorable con una mortalidad escasa.

El tratamiento de elección es quirúrgico y consiste en la extirpación de la masa y la liberación de los uréteres. Es posible que se requiera tratamiento de los síntomas asociados a la uropatía obstructiva. Los stents o drenajes ubicados en el uréter o en la pelvis renal pueden contribuir a aliviar los síntomas a corto plazo hasta que la masa sea extirpada. En caso de que no se pueda realizar la cirugía, debido al mal estado de salud del paciente u otras razones, la terapia con corticoides puede ser de gran ayuda y, recientemente, también se han usado, con resultados esperanzadores fármacos inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida y tamoxifeno.

Para prevenir la enfermedad se recomienda evitar el uso prolongado de medicamentos que contengan cualquiera de los fármacos que se implican en la patogenia de las formas secundarias, especialmente metisergida.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000463.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Hematuria Familiar Benigna**

Código CIE-9-MC: 599.7

Vínculos a catálogo McKusick: 141200

**Sinónimos:**

Hematuria Benigna Recurrente  
Hematuria Esencial  
Hematuria Recurrente Familiar  
Neuropatía de la Membrana Basal  
Nefropatía de la Membrana Basal

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La hematuria familiar benigna es una enfermedad nefrológica rara, caracterizada por la presencia de microhematuria (presencia de sangre en la orina, que sólo se detecta con un microscopio) de buen pronóstico, sin nefropatía (término general de la enfermedad del riñón) ni sordera.

La causa de la hematuria (presencia de sangre en la orina) se localiza en el glomérulo renal, clasificándose por tanto dentro de las hematurias de causa glomerular. Al estudiar al microscopio electrónico las membranas basales de estos glomérulos, aparentemente normales, se observa un adelgazamiento de las mismas, permitiendo el paso de hematíes o eritrocitos (glóbulos rojos de la sangre) a orina. Este hecho la diferencia del síndrome de Alport en el que las membranas basales glomerulares muestran un aspecto laminar o agrietado, a pesar de lo cual algunos autores la consideran una variante del mismo. Se puede observar incluso ruptura de la membrana basal con aposición de un podocito (célula que emite prolongaciones primarias de las que emergen otras finas secundarias terminando en unos ensanchamientos o pedicelos que se entremezclan con los de otros podocitos formando un forro a los capilares) y, en los grupos de más edad, puede haber aumento de matriz y células mesangiales (células renales en forma estrellada con citoplasma claro).

La enfermedad se manifiesta por una microhematuria persistente sin proteinuria (niveles altos de proteínas en orina) no asociada a insuficiencia (fracaso funcional) renal ni sordera, siendo muy parecida al síndrome de Alport en sus etapas iniciales.

El diagnóstico de esta enfermedad debe hacerse por exclusión y no está indicada la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) renal. Ya que la hematuria es de tipo microscópico o levemente apreciable, se suele detectar de forma accidental, pero deberá ser confirmada mediante la realización de un sedimento urinario. Será necesario también un estudio básico que incluya: hemograma (resultado del estudio cualitativo y cuantitativo de los elementos formes de la sangre), bioquímica de sangre y orina, urocultivo (siembra de un medio de cultivo con una pequeña cantidad de orina), se debe descartar calciuria (niveles altos de calcio en orina) y uricosuria (niveles altos de ácido úrico en orina) y se deben realizar estudios de imagen tales como radiografía abdominal y ecografía. En el caso de que todo sea normal estaremos ante una hematuria aislada. Si se encuentran eritrocitos dismórficos (dismorfismo es la forma defectuosa de un aparato u órgano) y familiares afectados, lo más probable es que se trate de una hematuria familiar benigna.

La enfermedad no precisa tratamiento médico. El pronóstico es muy benigno y no evoluciona hacia insuficiencia renal.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Enfermedades de la Piel y Tejido Subcutáneo

### Colagenosis Perforante Reactiva

Código CIE-9-MC: 701.1

Vínculos a catálogo McKusick: 216700

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

Las *dermatosis perforantes* clásicamente se han considerado como un grupo heterogéneo de enfermedades de la piel caracterizadas por la eliminación transepidérmica (a través de perforaciones epidérmicas en forma de túneles) de estructuras dérmicas, ya sean fibras elásticas o de colágeno (proteína resistente y fibrosa, que representa un papel esencial en la unión, la consolidación de las células y proporciona elasticidad a los tejidos corporales).

Los trastornos pueden clasificarse como primarios o secundarios a otras enfermedades y se diferencian en función del trastorno primario, la forma de ruptura de la epidermis (capa superior de la piel) y el material eliminado.

Entre los primarios están:

- Dermatitis hiperqueratósica folicular y para-folicular perforantes, también conocida como enfermedad de Kyrle;
- Elastosis serpigínea perforante o enfermedad de Lutz- Miecher o elastoma interpapilar verruciforme;
- Foliculitis perforante;
- Colagenosis Perforante Reactiva.

La colagenosis perforante reactiva es una enfermedad rara de la piel caracterizada por pápulas (elevaciones pequeñas de la piel) lisas, rojizas y pronto deprimidas con una costra córnea central, que aparecen predominantemente en las caras de extensión de las extremidades, antebrazos, codos y rodillas y menos frecuentemente en el tronco.

Se presenta preferentemente en la edad adulta y después de pequeños traumatismos, picaduras, arañazos, etc. aunque se han descrito casos de aparición en la infancia y con transmisión hereditaria. En estos casos se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo o menos frecuentemente dominante. Las lesiones crecen despacio hasta los 5-7 mm. de diámetro, evolucionan durante 6 a 8 semanas y suelen desaparecer, dejando cierta atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano), mientras que brotan nuevos elementos. Puede existir prurito (picor) severo y en ocasiones son difíciles de tratar.

Para su diagnóstico Faver elaboró los siguientes criterios:

1.- Lesión histopatológica (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) de eliminación transepitelial, de tejido conectivo basofílico y necrótico (necrosis es la muerte de un tejido) y fibras colágenas, a través de túneles que se producen en la epidermis.

2.- Presencia de lesiones papulares o nodulares umbilicadas y con costra queratósica (de la capa córnea o superficial de la piel) adherente central.

3.- Comienzo de las lesiones después de los 18 años.

Las formas secundarias o colagenosis perforante reactiva adquirida pueden ser debidas a numerosas enfermedades entre ellas: diabetes, insuficiencia renal crónica en estadio terminal, pacientes en diálisis, enfermedad de Hodgkin, hiperparatiroidismo, inmunodeficiencia adquirida, hipotiroidismo,



hepatopatías, lepra lepromatosa, algunas neurodermatitis e incluso como consecuencia del rascado intenso.

En las formas adquiridas, el prurito aparece más frecuentemente, junto con el llamado fenómeno de Koebner (aparición sobre el trayecto de un rascado de nuevos elementos de una dermatosis de la cual el paciente ya era portador). Histológicamente, se asocia la presencia de microvasculopatía (vasculopatía es el nombre genérico de enfermedad de los vasos) en la dermis (capa profunda de la piel); se especula con que la enfermedad sea el resultado de una respuesta cutánea a un trauma superficial, en una dermis en la cual existe una microangiopatía de base, tal sería el caso de la diabetes. La observación de fibras de colágeno degeneradas, se considera un signo secundario de esta enfermedad.

La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la lesión revela amplias zonas epidérmicas con necrosis del colágeno, que se elimina a través de la epidermis, esta al romperse forma una depresión cupuliforme hiperplásica (desarrollo excesivo de los tejidos). No suele existir alteración de las fibras elásticas.

Técnicas inmunohistoquímicas, permiten identificar un defecto en la lámina basal, como sustrato de la lesión y la presencia de colágeno y elastina en el centro de las lesiones. Las estructuras alteradas y el colágeno elastina y citoqueratina presentes en las lesiones son antigénicamente (antígeno es la sustancia extraña al organismo, que provoca en él una reacción específica con la formación de anticuerpos) similares a los que se encuentran en la piel normal circundante.

Pese a las descripciones histológicas y clínicas detalladas de este tipo de enfermedades perforantes, son pocos los datos que se conocen con respecto a su mecanismo de producción, al parecer común a todas ellas hasta el punto de que en los últimos años se discute en la literatura médica si este grupo de enfermedades no forman más que una única enfermedad, con un amplio espectro de formas clínicas. Posiblemente la matriz extracelular y concretamente la fibronectina, desempeña un papel importante en la formación de este tipo de lesiones perforantes.

El tratamiento del prurito, con antihistamínicos orales, hace desaparecer las lesiones en numerosos pacientes. También resultan eficaces la criocirugía (método quirúrgico que emplea el frío con finalidad terapéutica, de resección o cauterización).

El tratamiento con ácido retinoico tópico al 0.05%, con aplicación nocturna durante una semana, suele ser eficaz. También se consiguen resultados satisfactorios con fototerapia UV-B.

En los casos refractarios se han ensayado otros métodos terapéuticos, con buenos resultados: el desbridamiento (operación que tiene por objeto hacer que desaparezca la constricción de un órgano por la sección de la brida que lo comprime) quirúrgico con injerto de piel después de la eliminación trans epidérmica del material necrótico si se precisa y la electro estimulación nerviosa transcutánea.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pid=9604>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Duhring, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 694.0

### **Sinónimos:**

Brocq Duhring, Enfermedad de  
Dermatitis Multiforme  
Dermatitis Herpetiforme

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Dühring también conocida como dermatitis herpetiforme, es una enfermedad rara de la piel, que pertenece al grupo de las enfermedades ampollas, de base inmunológica, que se inicia de preferencia en la segunda o tercera década de la vida y es menos frecuente en los niños, simétricamente distribuida en superficies extensoras.

Fue descrita por primera vez por Louis Dühring en 1884.

La enfermedad de Dühring evoluciona en brotes irregulares de intensidad variable. Afecta a 1 de cada 1.000 pacientes dermatológicos, preferentemente a las mujeres.

Clínicamente se presenta en forma de placas simétricas eritematosas (eritema es el enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) de superficie microvesicular muy pruriginosas (que producen picor) y dolorosas, hasta el punto de que los pacientes pueden predecir los brotes y su localización. Generalmente no afecta a las mucosas.

Un 80% de los pacientes presenta cambios en la mucosa del intestino con atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de vellosidades y depósitos de IgA en la membrana basal de dicha mucosa, similar a la enfermedad celíaca. Pero sólo un 20% presenta síntomas digestivos como esteatorrea (heces con abundante contenido graso).

Se asocia con frecuencia a intolerancia al gluten y al B8 y Dw R3 del sistema HLA (antígenos de compatibilidad de los tejidos).

El examen histológico (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) pone de manifiesto ampollas multiloculares intradérmicas (subbasales) que luego se vuelven uniloculares. Se aprecian acúmulos de neutrófilos y algunos eosinófilos (tipos de células blancas de la sangre) en el vértice de las papilas dérmicas. Infiltrado moderado en la dermis subpapilar por neutrófilos y eosinófilos.

Mediante la inmunofluorescencia directa se observan depósitos de IgA en la zona de la unión con un patrón granular.

Una forma clínica especial es la dermatitis bullosa crónica benigna de la infancia, o dermatitis Inmunoglobulina A lineal, que se caracteriza por una erupción generalizada monomorfa (de una sola forma) de ampollas a tensión, aisladas o formando rosetas que aparecen fundamentalmente en cara, región periaxilar (próximo a la axila), parte inferior del tronco, pelvis y muslos y no se asocia ni a intolerancia al gluten ni a HLA-B8; que tiende a curarse espontáneamente en dos o tres años.

El tratamiento se realiza con fármacos del tipo de la diaminodifenilsulfona y la sulfapiridina. La dieta exenta de gluten evita las recidivas (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001480.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.mmhs.com/clinical/adult/spanish/derm/dermherp.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Foliculitis Perforante**

Código CIE-9-MC: 701.1

**Descripción en lenguaje coloquial:**

Las *dermatosis perforantes* clásicamente se han considerado como un grupo heterogéneo de enfermedades de la piel caracterizadas por la eliminación transepidérmica (a través de perforaciones epidérmicas en forma de túneles) de estructuras dérmicas, ya sean fibras elásticas o de colágeno (proteína resistente y fibrosa, que representa un papel esencial en la unión, la consolidación de las célu-

las y proporciona elasticidad a los tejidos corporales).

Los trastornos pueden clasificarse como primarios o secundarios a otras enfermedades y se diferencian en función del trastorno primario, la forma de ruptura de la epidermis (capa superior de la piel) y el material eliminado. Entre los primarios están:

- 1.- dermatosis hiperqueratósica folicular y perifolicular perforantes, también conocida como enfermedad de Kyrle;
- 2.- elastosis serpigínea perforante o enfermedad de Lutz Miecher o elastoma interpapilar verruciforme;
- 3.- foliculitis perforante y;
- 4.- colagenosis perforante reactiva.

La foliculitis perforante es muy semejante a la enfermedad de Kyrle aunque en este caso las pápulas hiperqueratósicas provienen de los folículos, tienden a no confluir y por lo general se limitan a las superficies extensoras de las extremidades y nalgas, en la lesión el trastorno primario conlleva invaginación del tallo piloso además de la hiperqueratosis del folículo piloso. Se atribuye esta lesión al contacto con irritantes primarios que facilitan la introducción de los tallos primarios en los folículos. El epitelio se rompe debido al tallo piloso reintroducido y la queratina igual que en el Kyrle, alcanza la dermis provocando granulomas por cuerpos extraños y restos necrobióticos que se eliminan a lo largo del túnel epitelial previamente formado.

Al microscopio con frecuencia se aprecian partes de la raíz pilosa y una o varias perforaciones en la pared de los infundíbulos foliculares, a través de la cual se eliminan fibras colágenas y elásticas degeneradas así como el tejido inflamatorio reactivo circundante.

El tratamiento del prurito, con antihistamínicos orales, hace desaparecer las lesiones en numerosos pacientes. También resultan eficaces la criocirugía (método quirúrgico que emplea el frío con finalidad terapéutica, de resección o cauterización).

El tratamiento con ácido retinoico tópico al 0.05%, con aplicación nocturna durante una semana, suele ser eficaz. También se consiguen resultados satisfactorios con fototerapia UV-B.

En los casos refractarios se han ensayado otros métodos terapéuticos, con buenos resultados: el desbridamiento (operación que tiene por objeto hacer que desaparezca la constricción de un órgano por la sección de la brida que lo comprime) quirúrgico con injerto de piel después de la eliminación transpidérmica del material necrótico si se precisa y la electro estimulación nerviosa transcutánea.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.methodisthealth.com/spanish/dermo/fbc.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000823.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Fox Fordyce, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 705.82

### **Sinónimos:**

Oclusión Ductal Apocrina

Miliaria Apocrina

Erupción Papulosa Pruriginosa Crónica de Axilas y Pubis

Retención Sudoral, Enfermedad de la

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Fox Fordyce es una enfermedad dermatológica rara, caracterizada por una erupción pruriginosa (que produce picor) crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) con pápulas (elevaciones pequeñas de la piel) localizadas en las áreas de distribución de las glándulas sudoríparas apocrinas (glándula cuyo producto de secreción es expulsado con una parte de la célula en la que se ha ido acumulando).

Afecta con mayor frecuencia a mujeres que a hombres, en una proporción de 10:1; la edad de comienzo suele estar entre los 13 a 35 años, siendo rara antes de la pubertad, aunque existen casos descritos que han comenzado después de la menopausia.

De etiología (estudio de las causas de las enfermedades) desconocida, se relaciona con una obstrucción de los poros excretores de las glándulas sudoríparas que se ha atribuido a factores emocionales, hormonales y a los cambios químicos del sudor que son los responsables del prurito.

Suele afectar el área axilar, púbica y mamaria sobre todo a nivel de la areola del pezón y alrededor del pliegue inframamario; ocasionalmente aparecen lesiones en el tronco.

Clínicamente se caracteriza por pequeñas pápulas duras, del mismo color de la piel o más oscuras, pruriginosas, inflamadas y secas, con pérdida o rotura del pelo por afectación de los folículos pilosos, translúcidas y cercanas unas de otras. La piel de las zonas afectadas adquiere un aspecto en placas y aparecen múltiples microquistes (quiste es un saco cerrado debajo de la piel que puede contener un contenido líquido o semisólido) debido a la obstrucción de las glándulas sudoríparas apocrinas, que pueden producir incluso anhidrosis (trastorno caracterizado por una sudoración insuficiente) en las zonas afectas porque el sudor se quede atrapado.

El diagnóstico de sospecha es clínico y se confirma mediante biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico). Histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) se observa un tapón de queratina en la porción superior del folículo piloso, que obstruye el conducto de salida de las glándulas sudoríparas con rotura de su pared y da lugar a la formación de vesículas, con infiltrado inflamatorio crónico en la dermis (capa profunda de la piel).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el siringoma y la neurodermatitis circunscrita.

La enfermedad tiene un curso prolongado, de años; los síntomas pueden aumentar en el período premenstrual, disminuyen con el embarazo y mejoran o incluso desaparecen en la menopausia.

No hay un tratamiento curativo de la enfermedad, se han utilizado queratolíticos, esteroides y antibióticos tópicos, luz ultravioleta, retinoides orales e incluso electro cirugía, láser y resección quirúrgica. El tratamiento de elección se realiza con estrógenos y corticoides locales o anticonceptivos orales con predominio estrogénico.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=8817>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Gianotti Crosti, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 701.8

**Sinónimos:**

Acrodermatitis Infantil Liquenoide

Acrodermatitis Papular Infantil

Gianotti Crosti, Enfermedad de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Gianotti Crosti es una enfermedad rara de la piel, secundaria a una infección viral y que se caracteriza por una dermatitis (inflamación de la piel) eruptiva, simétrica, localizada en cara y extremidades y autolimitada.

Afecta a la primera infancia, siendo excepcional en mayores de 12 años; aparece con mayor frecuencia en el área mediterránea, los casos surgen generalmente de forma esporádica, aunque también se han descrito brotes epidémicos (epidemia es el desarrollo de una enfermedad o de un fenómeno patológico que afecta simultáneamente a numerosas personas en un territorio más o menos extenso y sometido a influencias idénticas e inhabituales).

Fue descrita por primera vez, en 1955, por Gianotti y Crosti, aunque no fue reconocida como entidad clínica hasta 1964.

En la década de los 70 se establece la relación causal con el virus de la hepatitis B. Posteriormente se demuestra que en alrededor del 75% de los casos se relaciona con otros virus, fundamentalmente citomegalovirus y virus de Epstein Bar, otros virus asociados son: Coxsackie B, Coxsackie A-16, Echovirus, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis C, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, parvovirus B-19, herpes virus humano 6, HIV y con ciertas vacunaciones: antivariólica, antipoliomielítica y toxoplasmosis.

En 1982 se propuso la siguiente nomenclatura, basándose en la etiología (estudio de las causas de las enfermedades):

- 1.- Enfermedad de Gianotti Crosti: dermatitis asociada al virus de la hepatitis B.
- 2.- Acrodermatitis papular de la infancia: dermatitis en la que el agente causal es cualquier otro, distinto del virus de la hepatitis B.
- 3.- Síndrome de Gianotti Crosti: dermatitis en la que no se identifica el agente causal.

Con posterioridad la escuela dermatológica de Milán propuso utilizar el término genérico de síndrome de Gianotti Crosti, nomenclatura actualmente en uso, independientemente de cuál sea la etiología y su forma de presentación.

Clínicamente se caracteriza por malestar general, astenia (astenia), febrícula, exantema (erupción cutánea) máculo papuloso (manchas y elevaciones pequeñas de la piel) de color rojo oscuro, con abundantes lesiones, generalmente no pruriginoso (que no produce picor). Aparece en brotes sucesivos y forma una erupción de distribución simétrica que se inicia en muslos o nalgas y se extiende a la superficie de extensión de brazos, palmas de manos y plantas de pies, alcanzando finalmente a la cara, mientras que respeta, casi por completo tronco, cuero cabelludo y mucosas. En ocasiones tienen aspecto de vesículas, pero cuando se abren no contienen líquido en su interior. A veces se pueden formar líneas de pápulas en las extremidades, lo que se conoce como fenómeno de Köbner.

Se acompaña de catarro de vías altas, hepatitis leve y anictérica (sin ictericia), esplenomegalia (bazo anormalmente grande), poliadenopatías (inflamaciones de múltiples ganglios) especialmente en axilas e ingles y hepatomegalia (hígado anormalmente grande), pudiendo persistir estas dos últimas durante varios meses.

Generalmente el cuadro clínico dura entre 2 a 4 semanas, pero se han descrito casos en que se ha mantenido hasta los 2 meses y excepcionalmente otros que evolucionan a hepatitis crónica.

En los últimos años, se han descrito casos infrecuentes de exantemas de clínica y distribución peculiar como los aparecidos en forma de guante y calcetín o el exantema unilateral en el tórax.

El diagnóstico de sospecha es clínico y el de confirmación se realiza mediante la confirmación serológica de la viriasis asociada. En las pruebas complementarias puede demostrarse leucopenia (disminución anormal de las células blancas de la sangre) y elevación de las concentraciones séricas de transaminasas y fosfatasa alcalina, sin hiperbilirrubinemia (aumento de la bilirrubina en sangre). La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) cutánea se caracteriza por un infiltrado inflamatorio perivascular, de células mononucleares en la dermis superficial y tumefacción endotelial (endotelio es la capa celular, en contacto con la sangre, que recubre la pared del vaso) capilar (vasos sanguíneos de

calibre muy pequeño, que conectan arteriolas y vénulas), sin evidencia de vasculitis (inflamación de un vaso sanguíneo).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con liquen plano, eritema multiforme, histiocitosis X y púrpura de Schönlein Henoch.

No existe un tratamiento curativo de la enfermedad, utilizándose, cuando estén indicadas, medidas de sostén, tales como antitérmicos y rehidratación.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001446.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.sccalp.org/Boletin/1998/164/129.pdf>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Hiperplasia Angiolinfoide con Eosinofilia**

Código CIE-9-MC: 709.8

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia es una enfermedad rara de la piel que se encuadra en el grupo de los pseudolinfomas del tipo B. Ha sido durante mucho tiempo motivo de confusión y debate en la literatura médica. Aparece más frecuentemente en poblaciones de origen europeo y en adultos jóvenes.

Clínicamente se caracteriza por nódulos de aspecto pseudotumoral, formados por infiltraciones congestivas intradérmicas o subcutáneas múltiples que ocasionalmente pueden ser únicas y de diámetro que oscila entre 1 y 10 cm. Se localizan en la cabeza, cuello, axilas y pliegues inguinales. Se acompañan de eosinofilia (aumento del número de eosinófilos en sangre) periférica y ocasionalmente de linfadenopatías (inflamación de los nódulos linfáticos). Aumentan lentamente en número y tamaño, se estabilizan y posteriormente involucionan o responden al tratamiento.

La lesión al microscopio muestra una proliferación vascular localizada de células endoteliales (endotelio es la capa celular, en contacto con la sangre, que recubre la pared del vaso), con un infiltrado inflamatorio, constituido por linfocitos (un tipo de leucocitos o glóbulos blancos de la sangre), histiocitos (célula fagocitaria, que engloba microbios o cuerpos extraños) y eosinófilos (un tipo de leucocitos o glóbulos blancos de la sangre).

A partir del comienzo de los 90, esta enfermedad se ha diferenciado claramente, en base a criterios histológicos (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) e inmunohistoquímicos de la enfermedad de Kimura en la cual la lesión al microscopio muestra una proliferación de células linfocíticas caracterizada por un crecimiento invasivo y formación de linfadenopatía.

El diagnóstico de confirmación requiere la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico), siendo esta además el tratamiento de elección. Sólo en algunos casos se tratan con esteroides y en ocasiones también con interferón alfa. El pronóstico suele ser excelente.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://conganat.uninet.edu/IIICVHAP/comunicaciones/070/texto.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Hipomelanosis de Ito**

---

Código CIE-9-MC: 709.09

Vínculos a catálogo McKusick: 300337

**Sinónimos:**

Incontinentia Pigmenti Achromians

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La hipomelanosis de Ito es una enfermedad rara dermatológica, caracterizada por leucoderma (variedad de acromia, alteración de la pigmentación, caracterizada por la decoloración de la piel) bilateral, congénita con lesiones lineales en tronco y extremidades, que afecta a múltiples áreas del organismo, asociadas a retraso mental y convulsiones.

La edad de comienzo es muy variable, pudiendo manifestarse ya desde el nacimiento.

Existen dos formas clínicas de presentación:

- 1.- Una en la que únicamente existen anomalías pigmentarias de la piel.
- 2.- Otra con afectación sistémica, neurológica y del tracto gastrointestinal.

Puede asociarse a otros síntomas tales como anhidrosis (trastorno caracterizado por una sudoración insuficiente) en las áreas hipopigmentadas, estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), disminución de la agudeza visual de cerca, coloboma (fallo en la formación de los órganos oculares manifestado como una pérdida de sustancia de forma triangular) del globo ocular. Las alteraciones del sistema nervioso son variables: crecimiento excesivo del tejido cerebral y macrocefalia (cabeza anormalmente grande), dilatación de los ventrículos cerebrales, más tarde a los seis meses comienzan a manifestarse el retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), retraso mental y epilepsia.

Las alteraciones neurológicas se ponen de manifiesto en el electroencefalograma y la resonancia magnética nuclear.

La hipomelanosis de Ito puede ocurrir de forma esporádica o heredarse como un rasgo genético autosómico dominante.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.infomed.sld.cu/revistas/san/vol7\\_4\\_02/san12402.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/san/vol7_4_02/san12402.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001461.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Kimura, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 709.8

### **Sinónimos:**

Linfogranuloma Hiperplásico Eosinófilo  
Granuloma Eosinófilo de los Linfonódulos y Tejidos Blandos  
Granuloma Linfociliar Eosinófilo

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Kimura es una enfermedad rara de la piel, que ha sido durante mucho tiempo motivo de confusión y debate en la literatura médica.

A partir del comienzo de los 90, esta enfermedad se ha diferenciado claramente, en base a criterios histológicos e inmunohistoquímicos, de la hiperplasia angiolinfóide con eosinofilia en la cual la lesión al microscopio muestra una proliferación vascular invasiva de células endoteliales (endotelio es la capa celular, en contacto con la sangre, que recubre la pared del vaso), con un infiltrado inflamatorio, constituido por linfocitos (un tipo de leucocitos o glóbulos blancos de la sangre), histiocitos (célula fagocitaria, que engloba microbios o cuerpos extraños) y eosinófilos (un tipo de leucocitos o glóbulos blancos de la sangre) y formación de linfadenopatía (inflamación de los nódulos linfáticos).

Se encuadra en el grupo de los pseudolinfomas del tipo B. Aparece con frecuencia en los pacientes de raza asiática, siendo excepcional en otras razas. De etiología (estudio de las causas de las enfermedades) desconocida, en ocasiones puede asociarse a las picaduras de garrapatas. Las lesiones afectan preferentemente cabeza y cuello; aparecen sobre todo en órbitas, párpados, glándulas lacrimales. Los enfermos presentan proptosis (protuberancia del globo ocular), inflamación de los párpados, trastornos de la motilidad ocular y aparición de una masa a nivel orbitario, que puede llegar a ser palpable y obliga a hacer diagnóstico diferencial con los tumores malignos orbitarios. En presencia de adenopatías (inflamaciones de los ganglios), se deben excluir otras enfermedades: linfadenopatía reactiva, linfoma, metástasis de tumor parotídeo y enfermedad de Mikulicz.

En el 70% de los casos se acompañan de eosinofilia (aumento del número de eosinófilos en sangre) periférica, aumento de los niveles de IgE y linfadenopatías. Las lesiones aumentan lentamente en número y tamaño, se estabilizan y posteriormente involucionan.

El diagnóstico de confirmación requiere la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico), siendo esta además el tratamiento de elección. Sólo en algunos casos se tratan con esteroides y en ocasiones también con interferón alfa. El pronóstico suele ser excelente.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.odontologia-online.com/casos/part/RAR/RAR03/rar03.html>

Información médica (idioma inglés):

[http://allergy.edoc.com/1998\\_archives/pdf/nov\\_98/423.pdf](http://allergy.edoc.com/1998_archives/pdf/nov_98/423.pdf)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Leiner, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 695.89

Vínculos a catálogo McKusick: 227100

### **Sinónimos:**

Eritrodermia Descamativa de la Infancia  
Eritrodermia Descamativa de Leiner Moussous  
Eritrodermia Descamativa de Leiner  
Dermatitis Infantil Severa

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Leiner es una enfermedad rara de la piel, que aparece en la infancia. Es una forma grave de eczema que aparece en lactantes, habitualmente entre los 2 y 4 meses de vida.

Ocurre con mayor frecuencia en las niñas especialmente en las que siguen una alimentación con lactancia materna.

Los lactantes aparecen cubiertos de lesiones costrosas sobre un fondo enrojecido y que predomina en tronco y extremidades. Tienen dificultad para ganar peso, mal estado general, pueden presentar diarreas, adenopatías (inflamaciones de los ganglios), trastornos de la termorregulación (hipotermia o hipertermia), queratitis (enfermedad con aumento del desarrollo y engrosamiento del epitelio de la capa córnea de la piel) y úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) corneales.

Si no se tratan pueden llegar a producirse complicaciones respiratorias, renales, meníngeas o infecciosas.

Hay cada vez mayor evidencia de que la causa sea un déficit del complemento (globulina presente en el suero sanguíneo que interviene en las reacciones inmunológicas por sus propiedades neutralizadoras, solamente cuando un anticuerpo específico se fija sobre el antígeno), concretamente del factor C5. Los factores del complemento son necesarios para la destrucción de las bacterias por parte del organismo y para la quimiotaxis (propiedad de ser atraído o rechazado por algunas sustancias del protoplasma celular) de los neutrófilos (un tipo de células blancas de la sangre).

El diagnóstico de la enfermedad de Leiner es clínico, ya que las características de las lesiones y su distribución son suficientes para el diagnóstico. Los cuadros de eritrodermia (enrojecimiento inflamatorio, generalizado de la piel acompañado de descamación simultánea del eritema) pueden confundirse con otras patologías. La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de piel muestra un infiltrado mínimo e inespecífico. Las lesiones suelen ser difíciles de diferenciar de la dermatitis atópica. También presenta características similares a la candidiasis del área del pañal, aunque esta se suele resolver antes y el cultivo positivo a candida es constante. También debe diferenciarse de ciertos errores innatos del metabolismo graves y que se acompañan de deterioro neurológico progresivo, como son la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y el déficit de biotinidasa; de los trastornos de la queratinización como las ictiosis, presentes desde el nacimiento y con descamación severa y de la dermatitis seborreica o costra de leche, que es autolimitada, no requiere tratamiento y desaparece en pocos meses.

El tratamiento dependerá de cada caso; si hay sobreinfección pueden ser necesarios los antibióticos, restablecer el balance electrolítico, corticoides o incluso plasma fresco.

Debe evitarse el uso de cremas muy grasas y aceites sobre las lesiones, así como evitar una mayor sudoración por el uso de un exceso de ropa ya que favorece la retención de grasa sobre la piel.

En general el pronóstico es bueno, si no aparece sobreinfección secundaria.

Parece estar ligado a un condicionamiento genético porque se presenta muy a menudo de forma familiar.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/protocolos/dermatologia/tres/eritro.pdf>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Linfocitosis de Jessner**

Código CIE-9-MC: 709.8

**Sinónimos:**

Infiltrado Linfocítico Benigno de la Piel  
Infiltración Linfocítica de Jessner Kanof

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La Infiltración linfocítica de Jessner es una enfermedad rara de la piel que se encuadra en el grupo de los pseudolinfomas del tipo B.

Ha sido durante mucho tiempo motivo de confusión y debate en la literatura médica. Afecta a ambos sexos y puede darse a cualquier edad, aunque por lo general ocurre con mayor frecuencia en los adultos jóvenes. Existen casos descritos con afectación de varios miembros de la misma familia, por lo que se sugiere la existencia de factores genéticos.

Bajo la denominación de pseudolinfoma o linfocitoma cutáneo de tipo B, se agrupan los siguientes procesos:

- Sarcoide de Spiegler-Fendt.
- Linfadenosis benigna cutis.
- Reticulosis linfocítica benigna.
- Infiltración linfocítica de Jessner.

En todos estos procesos existen como manifestaciones clínicas lesiones pápulosas (elevaciones pequeñas de la piel), cubiertas por una piel con aspecto de "piel de naranja" de coloración variable: amarillenta, o rojo parduzca o eritematosa (eritema es el enrojecimiento con inflamación persistente de la piel), no ulcerada y que pueden localizarse en cualquier parte de la superficie de la piel, presentándose a veces como un cuadro parecido a un linfoma maligno, aunque habitualmente las lesiones se localizan en la cabeza, en nariz, frente o cuero cabelludo

En la Infiltración linfocítica de Jessner las lesiones, aparecen como placas induradas persistentes en cara y parte posterior del cuello, son pequeñas sólidas y de color rosa o rojo. La piel en la zona de las lesiones carece de folículos pilosos y en ocasiones puede aparecer hipopigmentada, estando la zona que rodea a las lesiones, enrojecida y con prurito (picor). Las lesiones pueden permanecer sin cambiar por varios años y después desaparecer espontáneamente no dejando ninguna cicatriz. Solo excepcionalmente existe fotosensibilización (reacción aumentada a la luz del sol) localizada a las zonas de las lesiones. La lesión histológica (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) característica es una proliferación reactiva densa de linfocitos (un tipo de leucocitos o glóbulos blancos de la sangre), tiene un patrón polimorfo.

Se diferencian al menos dos formas clínicas con características y rasgos clínicos e histológicos típicos:

- 1.- *Forma regional única*: La lesión es única y la infiltración linfocítica sigue un patrón nodular.
- 2.- *Forma regional múltiple*: en la cual existen múltiples lesiones en el mismo área y el patrón de infiltración es difuso. Coexisten adenopatías (inflamaciones de los ganglios) múltiples y puede dege-

nerar a largo plazo en un linfoma maligno, por lo que esta forma se recomienda el seguimiento clínico de por vida.

El diagnóstico de confirmación se hace mediante biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico). Cuando las lesiones sólo afectan a la cara, debe de hacerse el diagnóstico diferencial con las fotodermatitis y el lupus eritematoso sistémico y con un tipo de pseudolinfoma de tipo T, llamado eritema migrans arciforme y palpable.

Sólo en algunos casos persistentes se tratan con esteroides sistémicos y se han descrito mejoría e incluso remisiones con talidomida.

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Liquen Plano**

---

Código CIE-9-MC: 697.0

### **Sinónimos:**

Morphea Guttata, Tipo Plano  
Liquen Ruber Plano  
Liquen Plano Atrófico Escleroso  
White Spot, Enfermedad de  
Zambusch, Enfermedad de  
Von Zambusch, Enfermedad de  
Liquen de Wilson

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El liquen plano es una enfermedad rara de curso crónico (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) de la piel caracterizado por las erupciones papulares (pápulas son elevaciones pequeñas de la piel) recurrentes, picor, lesiones inflamatorias de la piel y úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos), en cualquier parte del cuerpo, pero sobre todo en la vulva y vagina, los pliegues de la boca y la piel de los brazos, piernas y tronco.

Fue descrito por primera vez por Erasmus Wilson en 1869, posteriormente Wickham en 1895, describió las estrías blanquecinas que caracterizan las lesiones cutáneas. Se presenta con mayor frecuencia en personas de edad media.

Aunque no se conoce la causa exacta, existen teorías que relacionan la aparición del liquen plano con diferentes situaciones tales como infecciones víricas, estrés, cambios neurológicos y especialmente psicológicos.

Según la zona de aparición y la morfología se distinguen diferentes formas clínicas:

1.- *liquen plano clásico*: es la forma más frecuente, generalmente la clínica se caracteriza por tener un inicio repentino, acompañado de prurito (picor) muy intenso y lesiones cutáneas en forma de pápula poligonal, brillante, con una depresión central recubierta por una escama blanquecina que deja entrever unas líneas blanquecinas que se conocen como estrías de Wickham. Las lesiones están distribuidas de forma simétrica afectando especialmente a muñecas, región lumbar, cara lateral de cuello y área genital.

Las erupciones pueden aparecer como puntos separados, o bien unirse formando escamas ásperas, deja lesiones de hiperpigmentación residual y se suele acompañar de lesiones en la mucosa bucal.

Puede presentar diferentes variantes morfológicas:

- a.- lesiones anulares, que aparecen en el 10% de los pacientes.
- b.- lesiones lineales o zosteriforme, es más infrecuente, las lesiones siguen las áreas metamerales.

2.- *liquen plano oral o de mucosas*: la enfermedad se inicia con manifestaciones mucosas en el 20% de los casos, la zona de aparición más frecuentes es la mucosa yugal, puede afectar lengua, encías, paladar, tracto gastro-intestinal, mucosa genital, vaginal, vesical, laringe y conjuntivas; tiene 3 formas clínicas:

a.- forma reticular: la más frecuente, presenta lesiones reticulares simétricas, entrelazadas, en forma de red, puede afectar a cualquier localización de la mucosa e incluso al borde de los labios.

b.- forma erosiva: la que produce más síntomas y la más difícil de tratar; presenta lesiones erosivas de diversos tamaños, con úlceras superficiales cubiertas por una pseudomembrana, patrón de eritema reticulado en el borde las erosiones; afectando con mayor frecuencia a la parte posterior de la boca y caras laterales de la lengua.

c.- forma atrófica: suele afectar a la mucosa gingival, presenta placas atróficas (atrofia es la disminución de volumen y peso de un órgano) que tras el contacto con algunos alimentos y durante la limpieza bucal producen síntomas. Se ha relacionado con diferentes enfermedades como diabetes, hepatitis C y neoplasias orales.

3.- *liquen plano ungueal*: presente en el 10% de los casos, se caracteriza por uñas deslustradas, con presencia de "canales" y pérdida de la cohesión normal del tercio distal de la uña.

El diagnóstico del liquen plano es fundamentalmente clínico. Histológicamente presenta pápulas con hiperplasia (desarrollo excesivo de los tejidos) de la epidermis (capa superior de la piel) en dientes de sierra e hiperqueratosis (desarrollo exagerado de la capa córnea de la piel). En la unión dermo-epidérmica se observan hendiduras conocidas como espacios de Max-Joseph y abundantes cuerpos eosinofílicos conocidos como cuerpos eosinofílicos de Civatte.

La inmunofluorescencia se caracteriza por depósitos globulares, en la unión dermo-epidérmica, de IgM y menos frecuentemente de otras inmunoglobulinas.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con: psoriasis en gotas, la sífilis secundaria, la pitiriasis rosada de Gibert, las erupciones liquenoides por medicaciones y la enfermedad huésped contra injerto.

El tratamiento de elección del liquen plano se realiza con corticoides por vía tópica o sistémica y en general suele tener una buena respuesta. Otros tratamientos utilizados pueden ser hidroxycloquinina, PUVA e inmunosupresores como la ciclosporina en los casos severos. En el liquen plano erosivo pueden utilizarse inmunosupresores del tipo del metotrexato o la azatioprina.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000867.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.jorge-alonso.com/archivos/orc/liquen.htm>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Mucha Habermann, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 696.2

### **Sinónimos:**

Pitiriasis Liquenoide y Varioliforme Aguda  
Parapsoriasis en Gotas  
Parapsoriasis Guttata  
Pitiriasis Liquenoide

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Mucha Habermann es una enfermedad benigna y rara de la piel caracterizada por la presencia de pápulas (lesiones rojas, redondas y elevadas recurrentes), púrpura (hemorragias bajo la piel) y vesículas (lesiones parecidas a las ampollas), descrita en 1916 por Mucha y en 1925 por Habermann.

La etiología sigue siendo desconocida, pero se sabe que existe una base autoinmune, que parece provocar una reacción de hipersensibilidad ante un agente infeccioso, probablemente vírico.

Es una enfermedad muy poco frecuente y hasta 1998 tan sólo se habían publicado menos de veinte casos en todo el mundo. En ocasiones se ha asociado al consumo de productos químicos, como algunos detergentes o insecticidas y también se ha descrito un caso que aparece como efecto adverso a la vacuna del sarampión.

Se manifiesta con frecuencia en varones adolescentes y adultos jóvenes y se produce por una vasculitis (inflamación de un vaso sanguíneo) por hipersensibilidad sin participación visceral. Existen dos formas clínicas bien definidas: aguda y crónica, con formas de transición. Clínicamente la forma aguda comienza con malestar general, fiebre, cefalea (dolor de cabeza), astenia (debilitación del estado general), artritis (inflamación de las articulaciones) de grandes articulaciones y excepcionalmente esclerodermia (significa literalmente piel dura, incluye un grupo heterogéneo de patologías que tienen en común el endurecimiento y el adelgazamiento cutáneo).

La lesión dermatológica, que inicialmente puede confundirse con las lesiones por picaduras de insectos o de la varicela, es una dermatosis (trastornos de la piel) papulosa; consiste en una erupción brusca, febril y sucesiva de pápulas lenticulares, rosadas, edematosas (edema es la acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) y coronadas por una vesículo-pústula. Estas pápulas van deprimiéndose y haciéndose purpúricas y necróticas (necrosis es la muerte de un tejido) apareciendo lesiones costrosas, que revierten, en unas semanas, de forma espontánea dejando unas cicatrices de aspecto varioliforme.

Afecta al tronco y a los miembros y con mucha menor frecuencia a las mucosas de la boca y los genitales. La aparición irregular de nuevas lesiones contribuye al polimorfismo del cuadro, que persiste entre 1 y 6 meses.

Existe una variante de la enfermedad, llamada pitiriasis liquenoide ulceronecrotica hipertérmica, en la que las lesiones son más voluminosas y aparecen de forma intensa y brusca y en la que los brotes se prolongan durante meses; se acompaña de fiebre muy elevada y afectación severa del estado general, con aumento marcado de la velocidad de sedimentación y de la concentración de proteína C-reactiva.

La forma crónica se caracteriza por pápulas rojas, prominentes, lisas, de pocos milímetros de diámetro, que están recubiertas por una típica escama, seca y adherente, que se desprende en capas tras el raspado. Debido a esta escama se conoce también a esta pitiriasis crónica con el nombre de: parapsoriasis en gotas. La erupción es muy lenta y asintomática y no existen datos de laboratorio alterados en esta forma clínica, pero los brotes son continuos y la enfermedad se mantiene incluso durante años.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos e histológicos. La lesión histológica principal de esta vasculitis de base inmunológica, es la aparición de infiltrados linfocitarios perivasculares en la der-

mis superficial, ectasias (dilataciones de un órgano hueco o de un vaso) capilares (vasos que conectan arteriolas y vénulas) con proliferación endotelial. Posteriormente se desarrollan escamas hiperqueratósicas (hiperqueratosis es la hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel) con acúmulo de células inflamatorias entre sus capas. Es frecuente observar, alrededor de los capilares y epidermis, depósitos de Inmunoglobulina M y de la fracción 3 del complemento.

Debido a la importante presencia de infiltrados de linfocitos T, en los últimos años, la enfermedad de Mucha Habermann se interpreta como un proceso linfoproliferativo (con multiplicación anómala de células linfoides en los órganos linfáticos) de células T y no como un trastorno inflamatorio.

El pronóstico es favorable, ya que se considera por lo general una enfermedad benigna, pero, en casos excepcionales, puede evolucionar a largo plazo a otras enfermedades de la piel, como la micosis fungoide o la poroqueratosis variegata, que puede transformarse en un linfoma (tumor formado por tejido linfático) cutáneo de células T. Por esta razón los pacientes, especialmente aquellos que padecen la forma crónica de la enfermedad, deben mantener un seguimiento de por vida.

El tratamiento de elección se hace con rayos PUVA, o como otra alternativa con antiinflamatorios y corticoides orales, a dosis mínimas y sólo excepcionalmente, sobre todo en la variedad ulceronecrotica hipertérmica, se recomiendan inmunosupresores del tipo del metotrexate. En los niños se prefiere la antibioterapia oral, por lo general con eritomicina o tetraciclinas.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.actualidaddermatol.com/art11294.pdf>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/derm/byname/pityriasis-lichenoides.htm>

**Asociaciones:**

Acció Psoriasi

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Pénfigo Foliáceo**

Código CIE-9-MC: 694.4

Vínculos a catálogo McKusick: 169615

**Sinónimos:**

Pénfigo Foliáceo del Brasil

Fogo Selvagem (Fuego Salvaje)

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El pénfigo es un grupo de enfermedades auto inmunes raras de la piel. Es una dermatosis ampollosa muy grave y mortal, en ausencia de tratamiento. Afecta de preferencia a individuos en edad media y con mayor frecuencia de raza judía.

Se caracteriza por el desarrollo de ampollas en la epidermis (capa externa de la piel) y las mucosas

Histológicamente se caracteriza por un proceso de acantólisis (estado caracterizado por la disminución de la adherencia, entre las células de una de las capas de la piel: la capa de Malpighio, que favorece la formación de ampollas), responsable de la formación de las ampollas. Se debe al depósito de un auto anticuerpo en el espacio intercelular de los epitelios poli estratificados malpighianos (una de las capas que forman la piel, que se disuelven). La presencia de dicho anticuerpo circulante justifica el que se considere una enfermedad auto inmune.

La localización y el tipo de ampollas varían según el tipo de pénfigo. Existen dos formas clínicas bien diferenciadas, tanto por sus manifestaciones clínicas, como por la lesión histológica:

1.- *Pénfigo vulgar*: la forma más frecuente. Puede comenzar a cualquier edad, aunque suele hacerlo alrededor de los cincuenta años.

2.- *Pénfigo foliáceo*: forma superficial, menos frecuente y más leve que el pénfigo vulgar, que se da también en ancianos y niños.

En el pénfigo foliáceo las ampollas son poco evidentes y efímeras y pronto dejan lugar a extensas zonas congestivas o eritemato escamosas (eritema es el enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) de aspecto eczematoide con erosiones secretantes y costras en cuero cabelludo, cara, que adquiere aspecto en alas de mariposa y tronco, que al diseminarse originan una dermatitis (inflamación de la piel) exfoliativa (que se desprende en forma de láminas).

La exposición intensa o prolongada al sol puede actuar como factor desencadenante o agravante del brote. Existe picor y quemazón y las mucosas no suelen afectarse. El llamado pénfigo brasileño o "fogo selvagem" es una forma clínica, endémica (endemia, enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada) de Brasil, donde se han descrito casos familiares relacionados con situaciones de pobreza y malnutrición. En situaciones extremas, determina alopecia (caída general o parcial del cabello o del vello corporal), atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) testicular y mamaria, osteoporosis (desmineralización esquelética generalizada) y distrofia (alteración del volumen y peso de un órgano) muscular.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000882.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.galderma.com.mx/pac/Pac8/d8\\_p39.htm](http://www.galderma.com.mx/pac/Pac8/d8_p39.htm)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Pénfigo Vulgar**

Código CIE-9-MC: 694.4

Vínculos a catálogo McKusick: 169610

### **Sinónimos:**

Pénfigo Familiar Benigno Crónico

Pénfigo Familiar Benigno

Hailey Hailey, Enfermedad de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El pénfigo es un grupo de enfermedades auto inmunes raras de la piel. Es una dermatosis ampollosa muy grave y mortal, en ausencia de tratamiento. Afecta de preferencia a individuos en edad media y con mayor frecuencia de raza judía.

Se caracteriza por el desarrollo de ampollas en la epidermis (capa externa de la piel) y las mucosas

Histológicamente se caracteriza por un proceso de acantólisis (estado caracterizado por la disminución de la adherencia, entre las células de una de las capas de la piel: la capa de Malpighio, que favorece la formación de ampollas), responsable de la formación de las ampollas. Se debe al depósito de un auto anticuerpo en el espacio intercelular de los epitelios poli estratificados malpighianos (una de las capas que forman la piel, que se disuelven). La presencia de dicho anticuerpo circulante justifica el que se considere una enfermedad auto inmune.

La localización y el tipo de ampollas varían según el tipo de pénfigo. Existen dos formas clínicas

bien diferenciadas, tanto por sus manifestaciones clínicas, como por la lesión histológica:

1.- *Pénfigo vulgar*: la forma más frecuente. Puede comenzar a cualquier edad, aunque suele hacerlo alrededor de los cincuenta años.

2.- *Pénfigo foliáceo*: forma superficial, menos frecuente y más leve que el pénfigo vulgar, que se da también en ancianos y niños.

La forma vulgar comienza con la formación de ampollas fugaces que producen erosiones centrípetas y dolorosas, casi siempre en la boca, recidivantes (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) durante meses. Se sigue de un brote diseminado en piel y mucosas de ampollas flácidas y voluminosas, serosas y sero hemorrágicas, que se rompen con facilidad, dejando amplias superficies desnudas, confluentes y muy dolorosas, que epidermizan con lentitud y dan al enfermo el aspecto de un gran quemado.

La erupción es monomorfa, asimétrica y las ampollas se desarrollan sobre piel aparentemente sana, aunque quedan rodeadas de un halo congestivo; dejando al final una pigmentación residual. Existe preferencia por boca y faringe, cuero cabelludo, grandes pliegues, abdomen y alrededor de las uñas y cicatrices.

Coexisten elementos en diversos estadios evolutivos: ampollas, erosiones, ulceraciones, costras y pigmentaciones residuales.

Las manifestaciones en mucosa bucal dificultan la alimentación y provocan sialorrea (emisión continua de saliva) continua y trismus (contractura de la articulación de la mandíbula).

Este brote puede llegar a ser muy intenso, extenso, febril y grave; desde los primeros momentos existe mal estado general, fiebre elevada, astenia (debilitación del estado general), anorexia (disminución del apetito), diarrea, adelgazamiento, alteraciones de la función renal, trastornos pulmonares y neuropsíquicos, que llevan a la caquexia (estado de adelgazamiento extremo), e incluso la muerte si no se toman medidas terapéuticas adecuadas.

El tratamiento mediante corticoides a dosis elevadas e inmunosupresores permite largas remisiones y ha modificado la evolución y pronóstico de esta enfermedad.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000882.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.infocompu.com/adolfo\\_arthur/penfigo\\_v.htm](http://www.infocompu.com/adolfo_arthur/penfigo_v.htm)

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Penfigoide Mucoso Benigno**

Código CIE-9-MC: 694.6

Vínculos a catálogo McKusick: 169600

#### **Sinónimos:**

Penfigoide Cicatricial

Penfigoide de las Mucosas

Penfigoide Cicatricial Localizado de Brunsting Perry

Penfigoide de Lever

Dermatitis Ampollosa Atrofiante de Lortat Jacob

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El penfigoide benigno de las mucosas o penfigoide cicatricial es una enfermedad rara de la piel. Se trata de una dermatosis ampollosa crónica, con gran predilección por las mucosas, determinante de



importantes lesiones oculares, bucales, laríngeas, esofágicas y genitales.

Propia de edades avanzadas, evoluciona con brotes y remisiones irregulares, sin repercusión sobre el estado general.

Clínicamente se caracteriza por brotes sucesivos de conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva del ojo), seguidos de ampollas y erosiones conjuntivales, bucales, laríngeas, esofágicas y genitales. Estos episodios, separados por periodos de remisión de algunos meses, pronto determinan importantes cicatrices y sinequias (adherencias de la piel), que en función de la localización pueden llegar a producir ceguera, disfagia (dificultad para tragar), fimosis (estrechez del anillo prepucial, que impide descubrir el glande), etc.

Alrededor del 25% de los pacientes, en algún momento de la evolución tienen flictenas (ampollas similares a las producidas por las quemaduras) o ampollas cutáneas contiguas a los orificios naturales, también recidivantes y cicatriciales.

Existen formas clínicas especiales:

1.- *Penfigoide de Lever*: las lesiones son diseminadas y sin cicatrices ulteriores.

2.- *Penfigoide cicatricial localizado de Brunsting Perry*: faltan las manifestaciones mucosas y sólo hay brotes de ampollas sobre placas eritematosas (eritema es el enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) en cuero cabelludo o tronco, que dejan cicatrices.

A pesar de las graves manifestaciones mucosas, la dermatosis no afecta el estado general.

Tampoco involuciona de forma espontánea.

El tratamiento con corticoides está indicado, durante los brotes intensos y con carácter excepcional se utilizan inmunosupresores. Si las lesiones conjuntivales son severas puede ser beneficioso el tratamiento quirúrgico: extirpación de las sinequias e injerto de mucosa dermopapilar o dermo epidérmico, queratoplastia, etc.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.uv.es/medicina-oral/revista16/herandez.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.coelp.org/articulos/liquen1.php>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Pitiriasis Rubra Pilaris**

Código CIE-9-MC: 696.4

Vínculos a catálogo McKusick: 173200

### **Sinónimos:**

Devergie, Enfermedad de

Pitiriasis del Pelo

Liquen Rojo Acuminado

Liquen Psoriasiforme

Liquen Acuminado

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La pitiriasis rubra pilaris es una enfermedad progresiva, rara de la piel, que generalmente tiene un comienzo insidioso, caracterizada por la formación difusa de escamas y eritema (enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) del cuero cabelludo, que es indistinguible de una dermatitis seborreica y con hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel) gruesa de

las palmas de las manos y las plantas de los pies.

La lesión primaria característica es una pápula (elevaciones pequeñas de la piel) pequeña, dura y en forma de cúpula, que tiene un color rosa o rojo y un punto central queratósico atravesado por un pelo velloso. Se produce una fusión de estas pápulas, para formar unas placas anaranjadas, eritematosas, grandes y bien delimitadas, dentro de las cuales pueden observarse islotes de piel normal.

Las pápulas típicas del dorso de las falanges proximales (proximal más cerca de un centro tronco o línea media) se palpan con facilidad. Pueden existir pápulas o placas grises similares a las observadas en el liquen plano en la cavidad bucal. A veces se producen alteraciones distróficas (distrfia es la alteración del volumen y peso de un órgano) de las uñas que asemejan las de la psoriasis (enfermedad caracterizada por la aparición en codos, rodillas, cuero cabelludo, región sacra y a veces en todo el cuerpo de escamas secas brillantes y nacaradas, que se desprenden fácilmente con el rascado y dejan superficie roja que sangra con facilidad). En las fases avanzadas, una hiperqueratosis intensa del cuero cabelludo y de la cara puede causar alopecia (caída general o parcial del cabello o del vello corporal) y ectropión (inversión hacia fuera de los párpados).

La causa de esta enfermedad no se conoce, aunque se discute su posible relación con un defecto del metabolismo de la vitamina A.

La enfermedad tiene un curso en brotes, caracterizado por exacerbaciones y remisiones.

La pitiriasis rubra pilaris debe diferenciarse de otras enfermedades dermatológicas a las que se parece mucho: ictiosis, dermatitis seborreica, queratodermia palmo plantar y psoriasis. La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) cutánea puede ayudar a diferenciar estas enfermedades entre sí.

Los tratamientos usados con mas frecuencia son la administración oral o tópica de retinoides y de vitamina A; ambos fármacos tienen posibles efectos tóxicos, por lo que los pacientes deben someterse a un seguimiento periódico. En la infancia, el pronóstico es relativamente bueno.

La mayoría son casos de aparición esporádica. Aunque existe una forma que se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, que podría explicar algunos de los casos infantiles.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001471.htm>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Pseudolinfoma**

Código CIE-9-MC: 709.8

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El Pseudolinfoma es una enfermedad rara de la piel, que pertenece al grupo de los pseudocánceres. Bajo el término pseudocáncer se agrupan numerosos procesos "tumoraes", de evolución benigna, pero con rasgos histológicos (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) de malignidad como núcleos hiperromáticos (con aumento de la coloración), aumento de la relación núcleo-citoplasma y mitosis (modo de división celular) atípicas.

Se pueden clasificar en cinco grupos:

- 1.- epiteliales;
- 2.- melanocitarios y neuronales;
- 3.- fibrocitarios y del tejido conjuntivo;
- 4.- vasculares;
- 5.- inflamatorios o pseudolinfomas.

Pseudolinfoma es un concepto nosológico (conjunto de enfermedades o de las formas de una misma enfermedad provocadas por el mismo agente patógeno, o por agentes patógenos muy semejantes entre sí) diferente al de linfoma (tumor formado por tejido linfático) maligno. Bajo este término se incluyen cierto número de procesos de causa desconocida y no bien definidos, pero que pueden evolucionar a largo plazo, incluso de hasta 30 años, a un linfoma maligno.

Son procesos linfoproliferativos (el linfocito es un tipo de leucocito o glóbulo blanco de la sangre) reactivos de clínica variada, elementos únicos o múltiples, diseminados o difusos con histología variable que puede ir desde acúmulos linfocitarios densos a infiltrados granulomatosos (granuloma es una masa formada por tejido conjuntivo que se forma en la curación de una herida o úlcera).

Se clasifican en tres grupos:

a.- Pseudolinfomas en sentido estricto: Según su origen se dividen en pseudolinfomas tipo B o tipo T. Los de tipo B predominan en las mujeres y se localizan preferentemente en la cara y especialmente en región auricular; tienden a la regresión espontánea o son especialmente sensibles al tratamiento con corticoides o radioterapia superficial

b.- Pseudolinfomas en sentido amplio: Son reacciones nodulares, masas sólidas o placas eritematosas (eritema es el enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) persistentes durante varias semanas. Existen formas paucilesionares (con pocas lesiones), que son consecutivas a picaduras de insectos, infecciones virales y tatuajes. Las formas múltiples o diseminadas son secundarias a la ingesta de medicamentos, entre otros: anticonvulsivantes, algunos tipos de antiinflamatorios y derivados de la aspirina.

c.- Pseudolinfoma de Hodgkin: Son infiltrados linfoproliferativos granulomatosos con células semejantes a las células de Reed Stenberg, que son características de la enfermedad de Hodgkin. Son procesos benignos, sin manifestaciones de enfermedad generalizada hasta pasados 10 años

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español)

<http://www.uv.es/~vicalagr/CLindex/CLlinfomas/CLlinfomas.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Queratosis Follicular Espinulosa**

Código CIE-9-MC: 757.39

Vínculos a catálogo McKusick: 308800

### **Sinónimos:**

Queratosis Follicular Espinulosa Decalvans  
Siemens, Síndrome de  
Ictiosis Follicular  
Queratosis Capilar Decalvante

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La queratosis follicular espinulosa es una rara genodermatosis (grupo de dermatosis hereditarias con trastornos metabólicos), que afecta fundamentalmente a los ojos y las zonas expuestas de la piel, caracterizada por hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel) follicular, alopecia (caída general o parcial del cabello o del vello corporal) cicatrizante del cuero cabelludo, cejas y pestañas, acompañado de alteraciones oculares.

Fue descrita inicialmente por Lechleuthner y Siemens en 1925.

La afectación de la piel se manifiesta en los primeros años de la vida, pero la alopecia puede presentarse más tarde, en la adolescencia.

La enfermedad puede deberse a una alteración de los queratocitos (células productoras de quera-

tina) que se cargan de gránulos de querato hialina, responsable de inducir hiperqueratosis y cambios inflamatorios.

Clínicamente se considera un tipo de las llamadas queratosis (cualquier enfermedad con aumento del desarrollo y engrosamiento del epitelio de la capa córnea de la piel) foliculares decalvantes, que se caracteriza por lesiones cutáneas: pápulas (elevaciones pequeñas de la piel) foliculares que afectan el cuero cabelludo y piel seca; la afectación aparece sobre todo en las zonas expuestas: cara, cuello, antebrazos, orejas, palmas y dorso de las manos. Se asocia con alopecia completa de cejas, pestañas y barba.

La fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos) y el lacrimo son los síntomas más frecuentes y de aparición temprana, no obstante tienden a mejorar tras la pubertad y el pronóstico de la enfermedad, desde el punto de vista de la visión, es favorable. Las alteraciones oculares incluyen engrosamiento de los párpados, blefaritis (trastorno inflamatorio de las pestañas y los párpados), ectropión (inversión hacia fuera de los párpados) y lesiones corneales, distrofia (alteración del volumen y peso de un órgano) corneal.

Clásicamente se describen tres fases de la enfermedad:

1.- Fase de comienzo en la que aparece foliculitis fibrosante profunda y recidivante. con perifoliculitis y se acompaña de alopecia cicatricial que se va extendiendo progresivamente a todo el cuero cabelludo, cejas y pestañas.

2.- Fase inflamatoria que se caracteriza por la estabilización y progresión de la hiperqueratosis.

3.- Fase de remisión parcial que no siempre está presente y es de intensidad y duración variable.

Pueden distinguirse tres formas clínicas de la enfermedad, una generalizada que es la forma clásica o espinulosa decalvante y dos localizadas a las que se denomina respectivamente queratosis pilar atrofica y atrofodermia vermicular.

Menos frecuentemente pueden presentar otras alteraciones, aisladas o en combinación. Se han descrito casos con hiperelasticidad de la piel, hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) gingival, pliegue mongoloide (el canto externo del ojo más alto que el canto interno), orejas grandes, hipoplasia de las uñas y clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo) del 5º dedo.

Excepcionalmente aparecen hipoacusia (sordera), retraso del crecimiento, infecciones bacterianas repetidas, sin defecto de la inmunidad asociado y hepatomegalia (hígado anormalmente grande) pasajera con alteración de la función hepática.

En los portadores pueden apreciarse ciertas alteraciones, si bien estas son más leves; pueden tener una piel seca con hiperqueratosis folicular mínima y una hiperqueratosis plantar leve. También pueden presentar alteraciones corneales, por lo general sin fotofobia.

Histológicamente se considera un tipo de displasia pilosebácea, con ausencia o hipoplasia de las glándulas sebáceas, que da lugar secuencialmente a una hiperqueratosis de la porción superior de los folículos pilosebáceos que lleva a su taponamiento y posterior destrucción, fibrosis perifolicular y mínimo infiltrado linfomonocitario. Estos procesos originan una atrofia del pelo con fibrosis perifolicular. En el microscopio electrónico se observa un pelo quebradizo y frágil con anomalías de la cutícula.

La respuesta al tratamiento con queratolíticos, antibióticos, corticoides y retinoides es limitada; la administración por vía oral de estos últimos, durante tres meses, resulta útil en las fases de comienzo y la inflamatoria.

Se hereda generalmente como un rasgo genético dominante ligado a X (Xp22.13-p22.2), por lo que solamente los varones demuestran el cuadro completo, pero existe una marcada heterogeneidad genética y también se han descrito casos de herencia autosómica dominante con expresión variable.

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Stevens Johnson, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 695.1

### **Sinónimos:**

Dermatoestomatitis, Tipo Stevens Johnson  
Eritema Multiforme Bulloso  
Ectodermosis Erosiva Pluriorificial  
Eritema Multiforme Exudativo  
Eritema Polimorfo, Tipo Stevens Johnson  
Mucocutáneo Febril, Tipo Stevens Johnson, Síndrome de  
Herpes del Iris, Tipo Stevens Johnson

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Stevens Johnson es una enfermedad dermatológica rara caracterizada por lesiones en piel y mucosas, fiebre, malestar general y postración. Es la forma más grave de eritema multiforme exudativo.

El eritema multiforme es una afección inflamatoria de la piel muy común y de inicio agudo que afecta con mayor frecuencia a niños y jóvenes, caracterizada por lesiones eritematosas (eritema es el enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) que aparecen fundamentalmente en manos y pies. Se acompaña de lesiones bucales, fiebre elevada y tos; las lesiones de la mucosa bucal preceden, acompañan o siguen a las manifestaciones cutáneas. El cuadro clínico comienza con lesiones eritematosas polimorfas, caracterizadas por lesiones en diana con un área roja en la periferia, con otra menos roja a continuación y una zona pálida con una ampolla en el centro, estas ampollas se rompen rápidamente, dejando superficies erosivas cubiertas por pseudo membranas que desaparecen en 1-4 semanas aproximadamente, sin dejar cicatrices. Las lesiones de la boca provocan una abundante sialorrea (emisión continua de saliva) y son muy dolorosas. Son frecuentes las infecciones secundarias que complican la evolución de la enfermedad.

En el 50% de los casos el eritema multiforme es idiopático (de origen primario o sin causa conocida) y el resto se debe a agentes infecciosos, vacunas o determinados medicamentos.

La prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) del síndrome de Stevens Johnson se estima en 1/1000000, siendo más frecuente en niños y jóvenes; es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres y puede ocurrir a cualquier edad.

El cuadro clínico tiene un comienzo repentino, con fiebre de 39 a 40 °C, malestar general, cefalea (dolores de cabeza), dolor de garganta, con vesículas y ampollas en cavidad oral, que se agravan con la presencia de pseudo membranas, sialorrea y ulceraciones que dificultan la gestión de los alimentos.

Sus primeras manifestaciones pueden ser lesiones de herpes simple alrededor de boca o genitales, con sintomatología inespecífica del tipo de taquicardia (latido anormalmente rápido del corazón), taquipnea (respiración acelerada superficial), poliartalgias (dolores en múltiples articulaciones), prurito (picor) y postración.

Puede acompañarse de conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva del ojo) bilateral, úlceras corneales y retinitis (inflamación de la retina), complicaciones oculares que pueden dejar secuelas como cicatrices de la córnea e incluso ceguera, epistaxis (hemorragias nasales) y formación de costras en los orificios nasales. Pueden afectarse la piel de cara, manos y pies, con erupción hemorrágica, ampollas y petequias (manchas pequeñas en la piel, formadas por la salida de sangre); cursa con inflamación de alguna o todas las mucosas: boca, fosas nasales, conjuntiva, vagina y ano. Aproximadamente uno de cada tres casos sufre sepsis (infección o contaminación generalizada) o neumonía (infección pulmonar).

Posteriormente las lesiones desaparecen en 1 a 4 semanas, sin dejar cicatriz en la mayoría de los

casos, aunque las lesiones de las mucosas pueden persistir durante meses.

La mortalidad durante la fase aguda es elevada, alrededor del 10% de los casos, especialmente en pacientes con afectación pulmonar.

El síndrome de Stevens Johnson se considera idiopático en el 50% de los casos, el resto se consideran una reacción alérgica a:

1.- Virus: herpes simple con mayor frecuencia, Epstein Barr, varicela, coxsackie, ecovirus y poliomielitis.

2.- Infecciones bacterianas: micoplasmas o yersinia, brucelosis, difteria, tularemia, tuberculosis e infecciones por protozoos.

3.- Medicamentos: sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas, salicilatos y anticonvulsivantes, sobre todo difenilhidantoína y carbamazepina.

4.- Vacunas: difteria, tífus, BCG, vacuna oral de la polio.

5.- Cambios hormonales de la menstruación y embarazo.

6.- Asociado a otras enfermedades: síndrome de Reiter, sarcoidosis y lupus.

En aproximadamente 20% de los pacientes, la enfermedad recidiva (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) cuando se vuelve a asociar el factor que desencadenó el cuadro clínico.

El diagnóstico de sospecha, que se basa en las manifestaciones clínicas, se confirma mediante la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de piel, ésta presenta como hallazgos más característicos necrosis epidérmica, espongirosis, edema intracelular, cambios vacuolares en la unión dermo-epidérmica, edema intersticial y extravasación de eritrocitos.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con el impétigo ampolloso, pénfigo vulgar, septicemia, pénfigoide, enfermedad vascular colagenosa, meningococcemia y síndrome de Behçet.

El tratamiento incluye medidas generales como la aplicación de compresas húmedas en las lesiones cutáneas, antihistamínicos para disminuir el prurito y anestésicos tópicos para disminuir el dolor. Se debe suspender cualquier medicación sospechosa y tratar, cuando exista, la enfermedad infecciosa bacteriana subyacente con antibióticos por vía intravenosa.

Los corticoides sistémicos pueden ser útiles en los casos más severos o que evolucionan con rapidez, aunque se discute su utilidad después de la primera semana. El aciclovir puede ser eficaz si se identifica un herpes como enfermedad desencadenante.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica. (Idioma español):

[http://www.infomed.sld.cu/revistas/ped/vol73\\_4\\_01/ped08401.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/ped/vol73_4_01/ped08401.htm)

Página de afectados (idioma español):

<http://www.tupediatra.com/temas/tema95.htm>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Uñas Amarillas, Síndrome de las

---

Código CIE-9-MC: 703.8

Vínculos a catálogo McKusick: 153300

### **Sinónimos:**

Linfedema y Uñas Amarillas

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de las uñas amarillas es una enfermedad rara, caracterizada por la tríada siguiente: anomalías de las uñas, linfedema primario y manifestaciones pleuropulmonares.

Fue descrito por primera vez, en 1964, por Samman y White.

Puede aparecer en cualquier edad de la vida, incluso desde el nacimiento y afecta más frecuentemente a las mujeres.

Clínicamente se caracteriza porque las uñas tienen un aspecto engrosado y curvo y adquieren un color amarillento, a la vez que se detiene prácticamente su crecimiento. Pueden también desaparecer las cutículas y en algunos casos debido a la onicolisis (separación espontánea de la uña y de la pulpa ungueal, que empieza por el borde libre y se extiende lentamente, a veces hasta la matriz, sin producir reacción inflamatoria), perder una o varias uñas.

Los pacientes debido al linfedema (edema o hinchazón consecuencia de un drenaje linfático inadecuado) pueden presentar derrame pleural (acumulación de líquido en la cavidad pleural) y edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) de las extremidades e incluso de la cara.

Pueden aparecer alteraciones pulmonares como derrame pleural recurrente, bronquiectasias (dilatación en forma de saco, irreversible, con destrucción de la pared de los bronquios), bronquitis (inflamación de los bronquios) y sinusitis (inflamación de uno o más senos paranasales).

En la mayoría de los casos la linfografía confirma las alteraciones de los vasos linfáticos y en la espirometría se suele ver un defecto restrictivo y raramente obstructivo.

La patogenia (mecanismos de producción de enfermedad) de este síndrome sigue siendo desconocida, aunque parece deberse a un trastorno de tipo inmunológico, que conlleva a un aumento en la permeabilidad microvascular.

Se asocia con frecuencia a otras enfermedades, especialmente a tumores, como carcinoma de laringe y mama, también se ha descrito asociado a enteropatía pierde proteína.

No existe un tratamiento específico, aunque las uñas suelen mejorar si se tratan las otras manifestaciones clínicas acompañantes.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/2014.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/2014.htm)

Información médica (idioma inglés):

<http://www.diet-and-health.net/Diseases/YellowNailSyndrome.html>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Enfermedades del Sistema Osteo-Mioarticular y Tejido Conectivo

---

### Aceite Tóxico, Síndrome del

---

Código CIE-9-MC: 710.5

#### **Sinónimos:**

Colza, Enfermedad de la  
Aceite de Colza, Enfermedad del

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome del aceite tóxico surgió en España en la primavera de 1981, afectó a unas 20.000 personas y ha sido relacionado con el consumo de aceite contaminado con anilina desnaturalizada aunque el tóxico específico sigue siendo desconocido.

El periodo de latencia es de alrededor de 10 días. La relación mujer respecto a hombre fue de 1,5:1, siendo las edades más afectadas las correspondientes a las de la tercera y cuarta décadas de la vida.

Esta epidemia ha tenido tres fases clínicas diferentes:

1.- *La fase aguda* caracterizada por la presencia en los afectados de neumonía atípica, caracterizada por infiltrados intersticiales (que afectan al tejido de sostén y vasos que rodean un órgano) alveolares y eosinofilia (aumento del número de eosinófilos en sangre).

2.- *La fase subaguda o intermedia* aparecieron tromboembolismo (trastorno en el que las arterias o las venas están bloqueadas por un émbolo que se desplaza desde el punto de formación de un coágulo), hipertensión pulmonar (aumento de la presión en los vasos pulmonares), calambres y mialgias (dolores musculares) severas.

3.- *La fase crónica* caracterizada por hepatopatía (término general para enfermedad del hígado), esclerodermia (significa literalmente piel dura). Es una enfermedad generalizada del tejido conectivo caracterizada clínicamente por el endurecimiento y la fibrosis de la piel y por diferentes formas de afectación de algunos órganos internos o vísceras como el corazón, pulmones, riñones y tracto gastrointestinal), hipertensión pulmonar y neuropatía (término general para las afecciones nerviosas).

Existe evidencia científica de la asociación entre el consumo del aceite desnaturalizado y la aparición de la enfermedad, avalada por varios estudios epidemiológicos de tipo caso/control.

El aceite desnaturalizado fue importado desde Francia para uso supuestamente industrial y distribuido de forma fraudulenta para el consumo humano. Un estudio puso en evidencia la asociación entre un tipo de envase que había sido distribuido por una compañía específica y la anilina contenida en los aceites adulterados. Posteriormente un estudio caso/control estableció una relación dosis-respuesta entre la concentración de un compuesto químico marcador de la desnaturalización del aceite (oleil-anilida) y el riesgo de desarrollar la enfermedad.

En la actualidad se están realizando entre otros, estudios de seguimiento clínico y mortalidad de esta cohorte de afectados.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://cisat.isciii.es/ea/html/ea\\_tos.htm](http://cisat.isciii.es/ea/html/ea_tos.htm)



Información médica (idioma español):

<http://cisat.isciii.es/supercourse/lecture/lec1721/index.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Afectados por el Síndrome Tóxico (ANASTO). Leganés  
Coordinadora Nacional de Asociaciones de Afectados del Síndrome Tóxico  
Federación de Afectados y Consumidores del Síndrome Tóxico. (FACSINTO)  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Algoneurodistrofia**

---

Código CIE-9-MC: 733.7

Vínculos a catálogo McKusick: 604335

### **Sinónimos:**

Distrofia Neurovascular Refleja  
Algodistrofia  
Causalgia  
Atrofia de Sudeck  
Dolor Regional Complicado, Síndrome del  
Distrofia Simpática Refleja, Síndrome de la

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La algoneurodistrofia o distrofia simpática refleja, es una enfermedad osteomuscular crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) rara que se caracteriza por dolor intenso urente (con sensación de quemazón), espontáneo y a la palpación generalmente de la parte distal (más alejado de un centro tronco o línea media) de una extremidad. Se acompaña de hipersensibilidad cutánea (la piel de la zona afectada puede ser extremadamente sensible al tacto y a las temperaturas calientes o frías) y de signos y síntomas de inestabilidad vasomotora (sudoración profusa y aumento del calor local), cambios tróficos (del crecimiento) de la piel y desmineralización ósea de desarrollo rápido.

Forma parte del llamado síndrome doloroso regional complejo, descrito en 1994 por la Asociación Internacional para el estudio del Dolor (International Assotiation for Study of Pain-IASP) y que clasificó en dos tipos:

- *Tipo I o distrofia simpática refleja.*
- *Tipo II o causalgia.*

La *distrofia simpática refleja* puede producirse a cualquier edad, pero es más frecuente en mujeres entre los 40-60 años, aunque cada vez se diagnostica más entre los adolescentes y los jóvenes, sin presentar preferencias étnicas.

El sistema nervioso simpático es la parte del sistema nervioso autonómico que regula funciones involuntarias del organismo tales como el aumento del ritmo cardíaco, la constricción (estrechamiento reactivo) de los vasos sanguíneos y el aumento de la presión arterial.

Se desconoce la causa de esta enfermedad pero se piensa que el dolor asociado a este síndrome puede deberse a una respuesta exagerada o anormal por lesión del sistema nervioso simpático, por lo que estos nervios dañados envían señales inapropiadas al cerebro, interfiriendo en la información normal de las sensaciones, la temperatura y el flujo sanguíneo.

En dos terceras partes de los casos, se puede identificar un episodio desencadenante que puede ser un traumatismo causado por heridas, secundarias a impactos a alta velocidad por: balas, metralla, o accidente de tráfico. Con menor frecuencia puede originarse por fracturas, cirugías ortopédicas o vasculares con lesiones de los nervios periféricos y también se relaciona con enfermedades como osteoartritis, discopatías intervertebrales, lupus eritematoso sistémico, infarto de miocardio y acciden-

te cerebrovascular agudo aunque también puede ocurrir sin lesión aparente.

Por lo general se afectan las extremidades y preferentemente la totalidad de la mano o del pie, aunque en ocasiones se puede afectar una región aislada de hombro, rodilla o cadera o bien las bandas laterales del pie o la mano. Prácticamente en todos los individuos existe una enfermedad subclínica contralateral, que sólo se manifiesta en la mitad de los pacientes, siendo característico que la intensidad de los síntomas sea desproporcionada a la severidad de la lesión y del trauma.

Evoluciona en tres fases clínicas:

a.- Fase 1: caracterizada por dolor intenso y urente e hinchazón del extremo distal que aparece semanas o meses después del proceso desencadenante. El dolor suele ser continuo, pero con periodos de reagudización. Puede haber sudoración excesiva e hipertricosis (crecimiento excesivo del pelo) localizada.

b.- Fase 2: En tres a seis meses la piel se va adelgazando gradualmente y se hace brillante y fría. Las manifestaciones de estas dos primeras fases pueden superponerse.

c.- Fase 3: En los siguientes tres a seis meses se producen cambios irreversibles en la piel y en los huesos originando atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de la piel y el tejido celular subcutáneo con producción de una contractura irreversible en flexión de la mano o el pie, típica de la enfermedad.

El dolor que refieren los pacientes empeora con el tiempo, en lugar de mejorar y puede acentuarse con la tensión emocional.

También pueden aparecer espasmos musculares, osteomalacia (reblandecimiento de los huesos), problemas motores y cambios en las uñas y en la piel, cercana al lugar de la herida que está caliente, enrojecida y brillante y luego se vuelve fría y azulada.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Las radiografías muestran cambios en los huesos. Algunos autores recomiendan el uso de la termografía (técnica diagnóstica para medir el flujo sanguíneo determinando variaciones de calor emitidas por el cuerpo) para detectar cambios de temperatura corporal.

A diferencia de la causalgia, la lesión del nervio periférico no es demostrable en el Electromiograma.

En el 50% de los casos, el dolor persiste más allá de los 6 meses y, a veces, dura años.

El diagnóstico y tratamiento tardío de este síndrome puede producir graves problemas físicos y psicológicos, pues el proceso puede extenderse a toda la extremidad y los cambios en los huesos y músculos pueden llegar a ser irreversibles.

El tratamiento debe instaurarse de forma precoz, preferentemente en los tres primeros meses, como primer paso están indicadas las inyecciones de anestésicos locales, tal como la lidocaína, acompañados de elevación de la extremidad y fisioterapia. Otros fármacos empleados son corticoides, vaso-dilatadores y alfa y beta bloqueantes.

La estimulación eléctrica transcutánea (aplicación de breves impulsos eléctricos a las terminaciones nerviosas debajo de la piel), ayuda en algunos casos a aliviar el dolor crónico. En los casos refractarios al tratamiento, la simpatectomía (interrupción quirúrgica de parte del de las vías nerviosas simpáticas, realizada para aliviar el dolor crónico) quirúrgica o química con interrupción de la porción afectada del sistema nervioso simpático es necesaria para aliviar el dolor, pero deben valorarse que conlleva la abolición de otras sensaciones.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.rsd.org/spanish.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.ninds.nih.gov/health\\_and\\_medical/pubs/sindrome\\_de\\_distrofia\\_simpatica\\_refleja.htm](http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/pubs/sindrome_de_distrofia_simpatica_refleja.htm)

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Artritis Reumatoide Juvenil

---

Código CIE-9-MC: 714.3

Vínculos a catálogo McKusick: 604302

**Sinónimos:**

Artritis Juvenil

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La artritis crónica juvenil es una enfermedad reumática rara, de la infancia caracterizada por la inflamación crónica de las membranas sinoviales (membranas del tejido conectivo que se encuentran entre ciertos huesos y en las articulaciones móviles).

Los niños con esta enfermedad presentan por lo general artritis (inflamación de las articulaciones), con hinchazón y dolor de las articulaciones afectadas. En los casos severos, la destrucción importante de las membranas sinoviales y las estructuras articulares asociadas pueden originar, en ocasiones, una alteración en el desarrollo, una limitación de la movilidad y la posible deformidad de las articulaciones afectadas.

Algunos pacientes con artritis juvenil pueden presentar también síntomas y signos de afectación generalizada, tales como: fiebre, anorexia (disminución del apetito), hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes), entre otros.

Además, algunas formas de artritis crónica juvenil se asocian con un mayor riesgo de iridociclitis (inflamación de ciertas regiones del ojo).

El rango y la severidad de los síntomas y signos asociados pueden variar, dependiendo de la forma específica de la enfermedad.

Se desconoce la causa exacta de esta enfermedad.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000451.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.methodisthealth.com/spanish/arthritis/juvenile.htm>

**Asociaciones:**

Agrupación Joven Española Reumática. (AJER)

Artritis Reumatoide Infantil. (GAM)

Asociación Madrileña de Pacientes con Artritis Reumatoide. (AMAPAR)

Liga Reumatológica Española. (LIRE)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Dermatomiositis

---

Código CIE-9-MC: 710.3

**Sinónimos:**

Dermatomiositis Juvenil

Dermatomiositis sin Miosistis

Dermatomiositis del Adulto

Polimiositis

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La dermatomiositis es una colagenosis (enfermedad del tejido conectivo), que afecta sobre todo a músculo, piel y articulaciones. La dermatomiositis junto con la polimiositis son trastornos de etiología desconocida. El término polimiositis se aplica cuando el proceso respeta la piel mientras que el término dermatomiositis se aplica a una polimiositis asociada a una erupción cutánea característica.

Fue descrita por primera vez por Unverricht en 1981. Se estima una prevalencia de 10/100.000, de predominio en mujeres con una relación 2/1 y en la raza negra y de mayor aparición entre los 45 y 65 años.

La afectación puede aparecer en la infancia y en la vida adulta y como en otras colagenosis se asocia con determinados haplotipos del sistema de histocompatibilidad HLA B-8 y DR-3. Las polimiositis-dermatomiositis se clasifican típicamente en cinco grupos:

- Grupo I: polimiositis idiopática primaria.
- Grupo II: dermatomiositis idiopática primaria.
- Grupo III: dermatomiositis o polimiositis asociada a neoplasia, que ocurre en el 10% de los pacientes, sobre todo en aquellos de edad avanzada.
- Grupo IV: dermatomiositis o polimiositis infantil asociada con vasculitis.
- Grupo V: polimiositis o dermatomiositis asociada con conectivopatías, como artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico, conectivopatía mixta y esclerodermia, que se da en la tercera parte de los casos.

La forma clínica clásica, Grupos I y II, se presenta como una debilidad muscular de comienzo agudo o gradual, que progresa de forma simétrica afectando a los músculos de las extremidades para extenderse incluso a cuello y cara, imposibilitando la movilidad espontánea y en ocasiones hasta la deglución. Inicialmente refieren dificultad para levantarse de la posición de cuclillas y subir o bajar escaleras; cuando progresa la enfermedad y se afectan músculos de la región del hombro, presentan dificultad para colocar objetos en estanterías altos o peinarse. Se acompaña de mialgias (dolores musculares), tensión y edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) muscular y exantema (erupción cutánea) facial específico de color violáceo y en forma de alas de mariposa que se acompaña de edema palpebral (de los párpados) y que se conoce como "facies en heliotropo". Además se presenta frecuentemente una erupción eritematosa (eritema es al enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) y brillante, localizada en las caras de extensión de las articulaciones: rodillas, metacarpofalángicas y codos.

Posteriormente puede aparecer descamación, despigmentación y ulceración (úlceras es la lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) de la piel. Asocia fiebre desde el inicio de la enfermedad, variable en intensidad y duración, disfagia (dificultad para tragar), artralgias (dolores en las articulaciones) y artritis (inflamación de las articulaciones) generalizadas, con derrame articular; y en el 50% de los casos calcificaciones. Pueden presentar vasculitis (inflamación de un vaso sanguíneo) a nivel mesentérico con necrosis (muerte de un tejido) y perforación intestinal, síntomas neurológicos con cambios de carácter y convulsiones.

El diagnóstico de sospecha es clínico y de laboratorio. La sintomatología inicial de disfagia y debilidad de los músculos flexores del cuello, manifestada como una dificultad para levantar la cabeza de la almohada, debe hacer sospechar una polimiositis, pero la confirmación se efectúa mediante biopsia muscular, con hallazgos característicos de esta enfermedad en el 95% de los casos.

El tratamiento de elección son los corticoides, cuando no responden a los corticoides no es infrecuente agregar inmunosupresores, ciclofosfamida, azatioprima o metotexate, otros tratamientos utilizados son la inmunoglobulina endovenosa y plasmaféresis. La fisioterapia pasada la fase aguda es importante para recuperar el tono muscular.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Eculizumab

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.mdausa.org/espanol/esp-fa-myosi.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000839.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Alicante

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Andalucía

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Barcelona

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cantabria

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Madrid

Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Valencia-Castellón

Liga Reumatológica Española. (LIRE)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo**

Código CIE-9-MC: 710.9

**Sinónimos:**

Superposición, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad mixta del tejido conectivo es un síndrome raro que se caracteriza por la aparición de fenómeno de Raynaud (disminución del flujo normal de la sangre a las puntas de los dedos cuando están expuestos al frío, que se manifiesta con sudoración y frialdad distal en los dedos de manos y pies y coloración azulada o rojiza parcheada de la piel de los dedos), artritis (inflamación de las articulaciones), empastamiento y edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) en las manos, debilidad muscular, disfagia (dificultad para tragar), acidez y disnea (dificultad en la respiración). Consiste en la mezcla de síntomas presentes en otras enfermedades del colágeno como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis y artritis reumatoide, pero sin cumplir criterios diagnósticos para ninguna de ellas.

Fue descrita por primera vez por Sharp en 1972. Se estima que la prevalencia es de aproximadamente 3 casos por 100.000 habitantes. Afecta predominantemente a mujeres de cualquier edad aunque, los primeros síntomas suelen ocurrir entre los 15 y los 25 años. Cuando se produce en los niños suele ser más grave.

Se desconocen los mecanismos que causan esta enfermedad pero parece que están implicadas alteraciones a nivel del sistema inmunológico.

Puede manifestarse en la piel, sistema musculoesquelético o bien cualquier parte del organismo (afectación sistémica).

La manifestación más frecuente es la aparición de edema, esclerodactilia (esclerodermia limitada a los dedos) y sudoración en las manos, que a menudo están tan inflamadas y empastadas, que los dedos parecen "salchichas". En la piel pueden aparecer cambios parecidos a los de la esclerodermia.

El síndrome de Sjögren se asocia frecuentemente a este trastorno, mientras que el fenómeno de Raynaud puede preceder al resto de síntomas durante años.

La artritis es una manifestación habitual en manos, codos, muñecas y rodillas, que suele producir dolor y puede aparecer como síntoma inicial de esta patología, pudiendo llegar a deformar las articulaciones.

La enfermedad mixta del tejido conectivo también puede cursar con debilidad muscular y mialgias (dolores musculares), que pueden ser intensas.

La mayoría de los pacientes presentan dismotilidad esofágica, lo que puede ocasionar disfagia, la afectación digestiva es bastante habitual y provoca acidez.

La disnea se debe a que esta enfermedad provoca diferentes trastornos pulmonares. Los más frecuentes son: derrame pleural (acumulación de líquido en la cavidad pleural), pleuritis (inflamación aguda de las membranas que cubren los pulmones) y fibrosis pulmonar (formación de cicatrices y engrosamiento de los tejidos pulmonares), que generalmente no se manifiestan clínicamente hasta que la enfermedad está muy avanzada. En algunos casos la disfunción pulmonar ocasiona edema agudo de pulmón e insuficiencia cardiaca. La patología cardiaca más frecuente es la pericarditis (inflamación de la membrana que recubre por fuera el corazón), que debe ser controlada para evitar la aparición de taponamiento cardiaco (compresión aguda del corazón producida por un derrame pericárdico abundante).

Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes pueden ser: rash (erupción transitoria que recuerda la de la escarlatina, rubéola, o púrpura según los casos, en el curso de ciertas enfermedades febriles no eruptivas, o como reacción de intolerancia a un medicamento), eritema (enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) facial, telangiectasias (dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre), alopecia (caída general o parcial del cabello o del vello corporal), fiebre, adenomegalias (crecimiento anormal de los ganglios), dolor abdominal, fotosensibilidad (reacción aumentada a la luz del sol), afectación renal que no suele ser grave y del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), siendo frecuente la neuralgia (dolores espontáneos o provocados, continuos o paroxísticos, localizados en el trayecto de un nervio) del trigémino.

Se considera que se trata de enfermedad mixta del tejido conectivo cuando existe una mezcla de síntomas de lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis o artritis reumatoide, junto a la detección elevada en sangre de un tipo específico de anticuerpos denominado anticuerpo anti ribonucleoproteína sin evidencia de los que normalmente se encuentran presentes en el lupus.

El tratamiento suele realizarse con corticoides. Al tratarse de una alteración del sistema inmunológico, en ocasiones están indicados los inmunosupresores.

Es necesario vigilar la aparición de posibles complicaciones, especialmente las pulmonares, de entre la que destaca la hipertensión pulmonar (aumento de la presión en los vasos pulmonares) y controlar la fiebre, que en ocasiones es consecuencia de las altas dosis de fármacos.

Con el tratamiento adecuado los enfermos, durante largos periodos permanecen asintomáticos. El pronóstico es bueno y los pacientes suelen tener buena respuesta al tratamiento. Sin embargo en algunas ocasiones, a pesar del tratamiento, la enfermedad progresa y los pacientes desarrollan complicaciones graves: como la hipertensión pulmonar.

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Esclerodermia**

Código CIE-9-MC: 710.1

Vínculos a catálogo McKusick: 181750

**Sinónimos:**

Esclerosis Sistémica Progresiva  
Esclerosis Sistémica Progresiva Familiar  
Esclerosis Sistémica

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La esclerodermia o esclerosis (endurecimiento patológico de los tejidos) sistémica, es una enfermedad rara del grupo de las colagenosis (enfermedad del tejido conectivo). El término esclerodermia significa literalmente piel dura, incluye un grupo heterogéneo de patologías que tienen en común el endurecimiento y el adelgazamiento cutáneo. La esclerosis (endurecimiento patológico de los tejidos)

sistémica es una enfermedad crónica y con frecuencia progresiva que afecta al sistema autoinmune, a la pared de los vasos sanguíneos y al tejido conectivo.

El espectro clínico es muy amplio y abarca desde la esclerosis sistémica hasta formas de afección cutánea localizada.

Se trata de una enfermedad generalizada, caracterizada por la presencia de un depósito excesivo de los componentes del colágeno (proteína resistente y fibrosa, que representa un papel esencial en la unión, la consolidación de las células y proporciona elasticidad a los tejidos corporales), que produce una fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) de los tejidos y alteraciones estructurales en el lecho vascular.

Afecta fundamentalmente a la piel y a ciertos órganos internos, como tubo digestivo, pulmón, corazón y riñón. Es una enfermedad relativamente rara que afecta de 3 a 5 veces más a mujeres que a hombres. La edad media de comienzo es alrededor de los cuarenta años y la supervivencia es del 80% a los 5 años.

Se diagnostica a través de la historia clínica y los hallazgos físicos. Las determinaciones de laboratorio, Rayos X y pruebas de función pulmonar, determinan la extensión y severidad de la alteración de los distintos órganos internos.

Clínicamente presenta un comienzo insidioso con artralgias (dolores en las articulaciones) generalizadas, rigidez, fatigabilidad y pérdida de peso, precedidas, por un fenómeno de Raynaud (sudoración y frialdad distal en los dedos de manos y pies y coloración azulada o rojiza parcheada de la piel de los dedos) y una progresiva induración de la piel, sobre todo de las manos, durante un número variable de años.

La afectación cutánea, es la manifestación clínica más característica de la enfermedad; evoluciona en tres fases sucesivas:

- 1.- La fase inicial o edematosa, en la que se afectan fundamentalmente los dedos de las manos;
- 2.- La fase intermedia o indurativa, en la que la piel aparece engrosada y tirante y adquiere una textura dura con pérdida de elasticidad y desaparición de pliegues cutáneos, se acompaña de rigidez articular así como de un rostro carente de expresividad con microstomía (disminución de la apertura bucal) y desaparición de surcos peribucales, por lo que la cara parece una máscara;
- 3.- La última fase o atrófica, se caracteriza por la presencia de atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) y adelgazamiento epidérmico.

Entre las manifestaciones clínicas destacan las musculoesqueléticas: roces por fricción sobre articulaciones, sobre todo en rodillas y en vainas tendinosas debido al depósito de fibrina sobre las superficies sinoviales (membranas del tejido conectivo que se encuentran entre ciertos huesos y en las articulaciones móviles), contracturas en flexión en dedos, muñecas y codos y úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) tróficas (lesiones por alteración del crecimiento) en los dedos.

En algunos pacientes la enfermedad se presenta como una manifestación visceral sin prácticamente alteraciones cutáneas. Alteraciones gastrointestinales: disfagia (dificultad para tragar), insuficiencia (fracaso funcional) del cardias (esfínter esofágico inferior) y esofagitis por reflujo (inflamación del esófago, por el flujo invertido del contenido gástrico, hacia el esófago) con formación secundaria de ulceraciones y estenosis (anormalmente estrecha).

La metaplasia (proceso por el que elementos de un tejido, producen elementos de otro tejido diferente) de Barret se da en uno de cada tres pacientes con esclerodermia, los cuales presentan un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma (adenoma, tumor epitelial de estructura semejante a una glándula, canceroso maligno).

Otras manifestaciones menos frecuentes son la neumatosis (presencia de gas en los tejidos) intestinal y la cirrosis biliar primaria (fibrosis, proliferación del tejido conectivo fibroso, hepático por obstrucción crónica de las vías biliares).

Desde el punto de vista cardiorrespiratorio, la fibrosis pulmonar es la manifestación más frecuente,

puediendo presentarse también pleuritis (inflamación aguda de las membranas que cubren los pulmones) y pericarditis (inflamación de la membrana que recubre por fuera el corazón) con derrame.

También pueden aparecer hipertensión pulmonar (aumento de la presión en los vasos pulmonares), arritmia cardíaca (latido irregular del corazón) y otros trastornos de la conducción, así como insuficiencia cardíaca crónica secundaria a la hipertensión pulmonar y poco sensible a la digoxina.

Las manifestaciones renales, cuando aparecen, son las que progresan más rápidamente; se desarrolla una nefropatía (término general de la enfermedad del riñón) grave por hiperplasia (desarrollo excesivo de los tejidos) de la capa íntima de las arterias del riñón, que puede precederse de hipertensión acelerada o maligna de comienzo brusco y es la causa de una insuficiencia renal rápidamente progresiva e irreversible, que puede resultar fatal en pocos meses.

La causa de la esclerodermia sigue sin conocerse. Existen síndromes superpuestos, por ejemplo: esclerodermatomiositis (piel gruesa y debilidad muscular indistinguible de la polimiositis), enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC), el síndrome del aceite tóxico y el síndrome de mialgia-eosinofilia, asociado a la ingesta de L-triptófano.

El pronóstico es muy variable e impredecible, en un gran número de pacientes la enfermedad se estabiliza en unos años y sólo es lentamente progresiva. La mayoría de los enfermos presentan signos de afectación visceral; existen ciertos criterios orientativos que nos permiten evaluar el pronóstico de la enfermedad.

La evolución de los primeros años es de vital importancia, conociéndose los primeros 12-18 meses de enfermedad como el periodo crítico, ya que el pronóstico a corto plazo es malo si aparecen durante este periodo manifestaciones cardíacas, pulmonares o renales. Sin embargo, en los pacientes con síndrome de CREST, acrónimo en inglés de Calcinosis o calcificaciones subcutáneas, fenómeno de Raynaud, trastorno esofágico, Esclerodactilia (esclerodermia limitada a los dedos) y Telangiectasia (dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre), la enfermedad puede permanecer limitada y no progresar durante largos periodos, aunque con el tiempo se desarrollan otras alteraciones viscerales, incluyendo hipertensión pulmonar y un tipo de cirrosis biliar primaria. En muchas ocasiones existe una relación directa entre la extensión de la afectación cutánea y el pronóstico.

Autoanticuerpos específicos se asocian al desarrollo de determinadas manifestaciones: los anticuerpos anti-topoisomerasa I (Scl-70) se relacionan con mucha frecuencia con esclerosis sistémica difusa; los Anticuerpos RNA polimerasa I están asociados a compromiso orgánico, sobre todo renal y los anticuerpos anti proteínas DNA centrómero aparecen en el Síndrome de CREST.

Las líneas de investigación van encaminadas al estudio de aquellas terapéuticas que pudieran modificar el curso de la enfermedad, se han utilizado diferentes fármacos como d-penicilamina, interferón gamma y relaxina recombinante humana, que inhibirían la producción de colágeno por los fibroblastos y podrían mejorar la esclerosis dérmica, aunque todavía no existen resultados concluyentes.

No se conoce ningún tratamiento curativo de la enfermedad. La mayor parte de los progresos en el tratamiento de la enfermedad se han realizado en tratamientos para las manifestaciones sistémicas de la misma o para la isquemia de los dedos, el Raynaud, el trastorno motor esofágico y la alteración intersticial pulmonar. Resultan efectivos las Prostaciclina en el tratamiento de la isquemia severa de los dedos y para el manejo del Raynaud, si bien éste se trata también con bloqueantes de los canales del calcio; los inhibidores de la bomba de protones y procinéticos para el reflujo gastro-esofágico y la mejora de la motilidad intestinal; por último la ciclofosfamida comúnmente combinada con prednisolona se utiliza para combatir la alteración intersticial pulmonar.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Anticuerpo monoclonal humano obtenido mediante ingeniería genética específico para el factor del crecimiento transformante  $\beta 1$

Halofuginona, bromhidrato

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000429.htm>



Información médica (idioma español):

<http://www.uuhsc.utah.edu/healthinfo/spanish/arthritis/sclero.htm>

### **Asociaciones:**

Agrupación Joven Española Reumática. (AJER)

Asociación Cantabria de Afectados de Esclerodermia

Asociación de Esclerodermia de Castellón. (ADEC)

Asociación Española de Esclerodermia. (AEE)

Liga Reumatológica Española. (LIRE)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Fascitis Eosinofílica**

---

Código CIE-9-MC: 728.89

Vínculos a catálogo McKusick: 226350

### **Sinónimos:**

Síndrome Eosinofílico

Schulman, Enfermedad de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La fascitis eosinofílica es una enfermedad reumatológica rara, que consiste en una inflamación de las fascias profundas (envolturas de tejido conjuntivo que recubren uno o más músculos) que puede extenderse hacia el músculo, grasa muscular subcutánea y dermis.

Fue descrita por Schulman en 1974 como una fascitis difusa con eosinofilia.

Recientemente, se ha reconocido como una variante de la esclerodermia.

Aunque es más frecuente en hombres de edad media, puede afectar también a adultos jóvenes.

La fascitis eosinofílica no tiene una causa desencadenante clara, pero se han implicado factores humorales, celulares, genéticos, infecciosos, neoplásicos, etc. Es frecuente que las primeras manifestaciones aparezcan después de un ejercicio intenso o un traumatismo.

Los enfermos desarrollan edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) duro doloroso, endurecimiento de la piel de las extremidades que no permite pellizcar la piel y rigidez de las partes distales (distal que está más alejado de un centro tronco o línea media) de las extremidades. Puede acompañarse de sintomatología general como malestar, debilidad, fiebre y pérdida o aumento de peso.

Lo más característico de esta enfermedad son los edemas duros y la irregularidad en la piel, dando el aspecto de piel de naranja, áspera, con gruesas depresiones y efecto de empedrado. Es muy típico que se formen surcos en el trayecto de las venas superficiales, lo que se conoce como signo del surco. En zonas del organismo muy afectadas, la piel y la grasa celular subcutánea se adhieren al músculo y al hueso.

Fundamentalmente compromete a las extremidades, en la mayoría de los pacientes aparecen contracturas articulares, que suelen afectar a codos, muñecas, rodillas, manos y hombros. Si el proceso inflamatorio es muy severo se pueden producir artralgias (dolor en las articulaciones), artritis (inflamación de las articulaciones), síndrome del túnel carpiano (por compromiso de la vaina del tendón flexor en la muñeca) y miositis (inflamación del músculo).

La clínica y los datos de laboratorio orientan el diagnóstico. La analítica revela aumento de la velocidad de sedimentación globular y eosinofilia (aumento del número de eosinófilos en sangre) en sangre periférica, sobre todo al comienzo de la enfermedad. Puede aparecer aumento de inmunoglobulina G. El diagnóstico de confirmación de esta patología lo aporta la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico), que tiene que incluir piel, grasa celular subcutánea, fascia y músculo superficial.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras enfermedades del tejido conectivo, como esle-

rodermia, polimiositis, dermatomiositis, artritis reumatoidea y paniculitis traumática o asociada al lupus.

Se ha asociado al Síndrome del Aceite Tóxico y a enfermedades autoinmunes como tiroiditis y síndrome de Sjögren. También puede presentarse junto a determinadas enfermedades hematológicas. Si el enfermo presenta Fenómeno de Raynaud o esclerosis visceral puede descartarse el diagnóstico de fascitis eosinofílica.

Muchos enfermos mejoran espontáneamente o con pequeñas dosis de corticoides. Los cuadros severos se tratan con otros fármacos como inmunosupresores, penicilamina, que se pueden administrar solos o asociados a corticoides.

La evolución de la enfermedad es generalmente lenta y el pronóstico bueno, salvo cuando esta asociada a determinadas enfermedades hematológicas, como la anemia aplásica (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por la insuficiencia de todos los elementos formes de la sangre como consecuencia de que la médula ósea no es capaz de generar nuevas células) y los síndromes mieloproliferativos

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000447.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.galderma.com.mx/pac/Pac8/d8\\_p28.htm](http://www.galderma.com.mx/pac/Pac8/d8_p28.htm)

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Felty, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 714.1

Vínculos a catálogo McKusick: 134750

**Sinónimos:**

Artritis Reumatoide con Esplenomegalia

Chauffard Ramon, Síndrome de

Still Chauffard, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Felty es una enfermedad sistémica, autoinmune rara, definida por la tríada formada por: artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia.

Aparece con mayor frecuencia en mujeres, de edad media.

La etiopatogenia (causas y mecanismos de producción de enfermedad) no se conoce aunque se sugieren como causa de la enfermedad la alergia y la agresión autoinmunitaria.

Algunos autores consideran el síndrome de Felty como una variedad de artritis reumatoide.

En la génesis de la neutropenia del síndrome de Felty, se han implicado múltiples mecanismos, siendo el más aceptado el descenso en la producción de factores estimuladores de las colonias de granulocitos.

Clínicamente se caracteriza por síntomas inespecíficos: malestar general fatiga, fiebre, pérdida de peso, anorexia (disminución del apetito), astenia (debilitación del estado general), piel pálida con placas de pigmentación marrón en la piel, estomatitis (inflamación de las encías) y aquilia (ausencia en el jugo gástrico de pepsina por falta de ácido clorhídrico); síntomas articulares tales como: artritis (inflamación de las articulaciones) que debuta típicamente en manos y pies y posteriormente se extiende a grandes articulaciones, artralgiás (dolores en las articulaciones), edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular), rigidez, dolor y deformidad articular; linfadenopatías (inflamación de los nódulos linfáticos), hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes) y leucopenia (disminución anormal de las células blancas de la sangre) con neutropenia (niveles anormal-

mente bajos de neutrófilos, un tipo de células blancas de la sangre). Como resultado de ésta, los pacientes pueden tener una susceptibilidad creciente a ciertas infecciones.

Puede acompañarse de afectación ocular: queratitis (enfermedad con aumento del desarrollo y engrosamiento del epitelio de la capa córnea de la piel), úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) corneales, escleromalacia (reblandecimiento de la esclerótica del ojo) perforante e hipolacrimación.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico. Se confirma mediante estudio radiológico, con la presencia de lesiones típicas de artritis reumatoide: erosiones o descalcificación ósea en las articulaciones afectas y la presencia de neutropenia en el hemograma.

No existe tratamiento curativo de la enfermedad, el tratamiento debe ir dirigido a disminuir el dolor, mantener una buena función articular y prevenir las deformidades y las complicaciones más frecuentes que son las infecciones recurrentes.

Para ello es necesario un enfoque interdisciplinar con reumatólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, asistentes sociales, etc.

El tratamiento médico se realiza con AINES (antiinflamatorios no esteroideos) y si no responde bien con corticoides, sales de oro, metotrexate, cloroquina, sulfasalacina, azatioprina o la D-penicilamina.

La esplenectomía (extirpación quirúrgica del bazo) que suele disminuir la neutropenia y por tanto la susceptibilidad a las infecciones, está indicada en pacientes en los que los corticoides no son eficaces.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000445.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/med/topic782.htm>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Isaacs, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 728.85/357.4

Vínculos a catálogo McKusick: 121020 137200

**Sinónimos:**

Fiebre por Actividad Muscular Continua, Síndrome de la

Isaacs Mertens, Síndrome de

Neuromiotonía

Neuromiotonía Adquirida

Actividad Muscular Continua, Síndrome de

Gamstorp Wohlfart, Síndrome de

Pseudomiotonía

Mioquimia Continua

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Isaacs es una enfermedad neuromuscular rara, de la neurona motora periférica, caracterizada por la aparición de una polineuropatía (afección de varios territorios nerviosos) asociada a una ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) episódica de tipo hereditario de comienzo en la infancia tardía o la juventud y con respuesta variable al tratamiento, pudiendo en algunos casos aparecer remisiones espontáneas. Se acompaña de rigidez muscular y calambres especialmente en las extremidades.

Fue descrito por Isaacs en 1961 quien le denominó síndrome de actividad muscular continua.

Aunque se desconoce su mecanismo de producción se considera una enfermedad autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos); también se han descrito formas asociadas a neuropatía desmielizante inflamatoria crónica, a miastenia y a timoma y en muy raras ocasiones se han descrito casos familiares con patrón de herencia autosómica dominante.

Clínicamente se caracteriza por la aparición continua o intermitente de mioquimias (ondulación persistente del músculo, semejante a una vibración), dificultad para la relajación completa después del ejercicio del músculo afectado, fasciculaciones (serie de contracciones o espasmos que afectan a grandes grupos de fibras musculares), hiporreflexia, debilidad muscular, hiperhidrosis (sudoración excesiva), taquicardia (latido anormalmente rápido del corazón) y dificultad tanto del habla como de la respiración, por la afectación de los músculos faríngeos y laríngeos.

Estos síntomas persisten incluso durante el sueño y la anestesia general, hecho éste que sirve para distinguirla del síndrome de la persona rígida.

En los casos mas avanzados la rigidez muscular generalizada y la debilidad muscular, junto a la lentitud de movimientos, llevan a un andar fatigoso, lo que se conoce como "síndrome del armadillo"; llegando en los casos extremos a estar bloqueados todos los movimientos voluntarios.

El diagnóstico de confirmación exige la realización de un electromiograma (registro de la actividad eléctrica del músculo esquelético), donde se demuestra la presencia continua de activaciones espontáneas de la unidad motora con intervalos variables (1-20 segundos) de silencio eléctrico.

La actividad muscular continua, puede detenerse con el tratamiento con diferentes fármacos, del tipo de acetazolamida, fenitoina o carbamazepina y en los casos refractarios al tratamiento farmacológico, se puede intentar el uso de la plasmáferesis (método de tratamiento que consiste en la sustracción del plasma sanguíneo, reinyectando los elementos formes después de lavado).

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Kienbock, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 732.3

Vínculos a catálogo McKusick: 165800

**Sinónimos:**

Lunatomalacia  
Enfermedad del Semilunar  
Osteocondrosis del Semilunar

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Kienbock es una osteonecrosis (muerte del tejido óseo) adquirida del hueso semilunar del carpo o muñeca, que fue descrita por Peste en 1843 y por Kienbock en 1910. La alteración del hueso se produce como consecuencia de inflamación, lesión o más frecuente fractura del mismo, que da lugar a una osteocondrosis (reblandecimiento del hueso). Se manifiesta con dolor, rigidez, disminución de la fuerza de agarre y engrosamiento con edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) y limitación funcional.

Los estudios histológicos de los huesos afectados revelan avascularización, necrosis (muerte de un tejido) ósea, fragmentación y fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso). Esta enfermedad ocurre con mayor frecuencia entre los 20 y los 40 años y su comienzo suele ser insidioso. También aunque de forma excepcional puede ser originada por un único episodio de trauma repetitivo. Se manifiesta por necrosis avascular y la subsiguiente desintegración del hueso semilunar.

Los estudios radiológicos revelan esclerosis (endurecimiento patológico de los tejidos) de diferente grado del hueso semilunar.

La clasificación de la enfermedad de Kienbock está basada en criterios Radiológicos y se resume de la siguiente manera:

- Estadio I: Consiste en pequeñas líneas de fractura.
- Estadio II: Rarificación a lo largo de las líneas de fractura, usualmente en el polo palmar.
- Estadio III: Evidencia de esclerosis del hueso dorsal del sitio de fractura.
- Estadio IV: Evidencia de esclerosis del hueso dorsal del sitio de fractura y colapso y fractura secundaria con pérdida de la integridad estructural del hueso semilunar.
- Estadio V: Artritis (inflamación de las articulaciones) secundaria a los cambios en el radio.

El tratamiento inicial de la enfermedad de Kienbock es conservador e incluye inmovilización analgésicos, combinados o no con antiinflamatorios. Si los síntomas son no relevantes basándose en el grado de complicación existen varias medidas quirúrgicas que podrían producir resultados satisfactorios. Estos incluyen artroplastia (reconstrucción operatoria de una articulación mas o menos alterada, destinada a restablecer a ésta una movilidad satisfactoria) con reemplazamiento de tendón autógeno, revascularización, acortamiento del hueso radial, alargamiento del cúbito, artrodesis (operación que tiene por objeto producir la anquilosis de una articulación, anquilosis es la abolición o limitación de los movimientos de una articulación) intercarpal y artroplastia con reemplazamiento por silicona.

El tratamiento se puede agrupar en dos categorías:

1.- *Intento de revascularización del hueso semilunar*: se utilizan para mitigar las fuerzas de compresión, esto puede culminarse con el alargamiento del cúbito, acompañado o no del acortamiento del radio.

Estos procedimientos se ejecutan en los primeros estadios (I a III) de la enfermedad.

En el tratamiento del estadio I, generalmente se prefiere la inmovilización.

El tratamiento del estadio II, puede intentar realizar acortamiento radial o alargamiento cubital, particularmente si existe diferencia apreciable en el tamaño de los dos huesos.

El tratamiento del estadio III, se hace mediante la reposición por artroplastia acompañada o no de artrodesis intercarpal

2.- *Tratamientos reparadores de la articulación*: el tratamiento del estadio IV y V, los casos más avanzados, se realiza mediante la extirpación del semilunar, su reemplazamiento por prótesis con o sin acortamiento de otros huesos y varios tipos de fusión intercarpal.

El tratamiento recuperador de la enfermedad de Kienbock incluye denervación de la muñeca, artrodesis de la muñeca y carpectomía (resección total o parcial de los huesos del carpo) de la zona proximal del carpo.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.kienbock.com/>

Información médica (idioma inglés):

<http://hometown.aol.com.au/Kienbockdisease/myhomepage/health.html>

### **Asociaciones:**

Afectados de Osteonecrosis Asociación (AONA)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Sinovitis Villonodular Pigmentada**

Código CIE-9-MC: 719.2

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La sinovitis villonodular pigmentada es una enfermedad rara caracterizada por dolor e inflamación

a nivel de grandes articulaciones, generalmente afecta a una sola articulación, que suele ser la rodilla, asocia limitación funcional, producida por la acumulación de depósitos de hemosiderina que forman masas intra articulares.

La enfermedad fue descrita por primera vez en 1941.

La etiología (estudio de las causas de las enfermedades) de la enfermedad está discutida, la mayoría de los autores consideran que se trata de un proceso reactivo o hiperplásico (hiperplasia es el desarrollo excesivo de los tejidos) ocasionado por inflamación o traumatismos repetidos, aunque no se ha podido demostrar el mecanismo que desencadenaría estos cambios en la membrana sinovial. Otros autores hablan de evidencias a favor de un proceso neoplásico benigno basándose en estudios morfológicos de las células tumorales y en análisis citogenéticos; por último algunos autores apoyan en cambio la hipótesis autoinmune como la más probable.

La incidencia se estima en alrededor de 2 casos por millón, no se observan preferencias étnicas ni geográficas; numerosos estudios afirman que no hay diferencias entre sexos, aunque algunos apuntan hacia un ligero predominio a favor de los hombres. Aunque puede ocurrir a cualquier edad aparece con mayor frecuencia entre los 20 los 45 años.

Clínicamente la sinovitis villonodular pigmentada se puede presentar en dos formas diferentes, forma difusa y forma localizada con características clínicas e histológicas (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) semejantes:

a.- *Sinovitis villonodular pigmentada difusa*: afecta habitualmente a una sola articulación, localizándose en; rodillas 80%, caderas 15%, menos frecuentemente en tobillos, pies, manos, codos, hombros y articulación temporomandibular. Se trata de una proliferación difusa y exagerada de las células sinoviales y del tejido subintimal en la membrana sinovial de las articulaciones y tendones, con formación de numerosas vellosidades, que finalmente dan lugar a la aparición de nódulos pigmentados, de color marrón, redondeados de distintos tamaños, pediculados y sesiles.

Los síntomas son de carácter crónico (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) y progresivo, siendo frecuentes los antecedentes traumáticos; presentan inflamación y rigidez articular y se asemejan a las alteraciones mecánicas o del menisco.

La exploración clínica evidencia derrame articular constante, apreciándose a la palpación una sinovitis (inflamación de la membrana que recubre por dentro la articulación) difusa, con dolor moderado y limitación funcional de grado variable; cuando afecta a la cadera aparece una coxopatía invalidante con dolor, limitación funcional y claudicación (entumecimiento doloroso y rigidez de las piernas que obligan a pararse después de algunos instantes de iniciada la marcha y que se alivia con el reposo).

En la aspiración articular se obtiene un líquido muy característico, oscuro o serohemorrágico, con numerosas microesférulas de lípidos birrefringentes y células espumosas.

La resonancia nuclear magnética define la extensión y distribución de la enfermedad en la articulación, permite identificar hemosiderina intraarticular, derrame articular e hiperplasia sinovial, sin evidencia de destrucción importante de la articulación; es el método de elección para el diagnóstico diferencial con los tumores de partes blandas articulares.

La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) sinovial sirve para realizar el diagnóstico de confirmación, al microscopio óptico se observa que la membrana sinovial presenta una coloración marrón oscura con pequeñas áreas amarillentas, por acumulo de macrófagos cargados de hemosiderina, con aspecto filamentosos, vellosos o con nódulos lobulados, aunque pueden observarse pequeñas zonas sin afectar.

b.- *Sinovitis villonodular pigmentada localizada*: frecuente en las articulaciones de manos y pies, como un nódulo aislado que crece en un dedo; son la segunda causa mas frecuente de tumores benignos en manos, después de los gangliones. Los nódulos miden desde milímetros a varios centímetros, tienen una coloración amarillenta o marrón, según la proporción de tejido fibroso, células xantomatosas o macrófagos cargados de hemosiderina que contengan.

Microscópicamente se caracteriza por grupos de histiocitos, con abundante hemosiderina o lípidos. En las lesiones pediculadas hay áreas de necrosis (muerte de un tejido) debido al compromiso vasculo-

lar. El infiltrado inflamatorio puede ser limitado o formar agregados densos y presentar colagenización e hialinización importantes.

El tratamiento de elección es la sinovectomía (operación que consiste en abrir ampliamente la articulación y extirpar la sinovial respetando las extremidades articulares) completa para evitar recidivas, recientemente se han descrito sinovectomías amplias, incluso del 40% en la rodilla, que también han resultado eficaces. Cuando existen lesiones osteoarticulares evolucionadas se utiliza la cirugía artroplástica. En algunas ocasiones, se ha utilizado excepcionalmente radioterapia como único tratamiento, con peores resultados que la cirugía.

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Sjogren Primario, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 710.2

### **Sinónimos:**

Sicca, Síndrome  
Seco, Síndrome

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad reumática crónica autoinmune, de etiología (estudio de las causas de las enfermedades) desconocida, que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de sequedad marcada en las mucosas ocular, oral y genital, en ausencia de ninguna otra enfermedad.

La asociación de un ojo seco con la afectación de las glándulas salivales se conocía hacía muchos años, sin embargo fueron Mikulicz en 1892, Gougerot en 1925 y finalmente fue en 1930 el oftalmólogo sueco Henrik Sjögren quien definió el cuadro, hasta el punto de conocerse a dicha asociación por su nombre.

Estrictamente hablando el síndrome de Sjögren en sentido genérico no debe considerarse una enfermedad rara y frecuentemente se asocia con otras enfermedades; se calcula que la padecen entre 1 y 4 millones de personas en todo el mundo. Afecta por igual a todas las razas y etnias. Afecta mayoritariamente a las mujeres, especialmente si no se asocia con ninguna otra enfermedad. Puede presentarse a cualquier edad, pero suele hacerlo alrededor de los 40 años.

Según su asociación con otras enfermedades se clasifica en:

- 1.- *Primario*: Cuando no se asocia con ninguna otra enfermedad.
- 2.- *Secundario*: Cuando se asocia con otras enfermedades, preferentemente del tejido conectivo (tejido de sostén y unión de otros tejidos y partes del cuerpo) como la artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, pero también con otro tipo de enfermedades como cirrosis biliar primaria entre otras. En los pacientes con síndrome de Sjögren secundario, predominan las manifestaciones de la enfermedad asociada.

Es una enfermedad autoinmune (reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos) con afectación pluriglandular. Aunque se trata de una enfermedad sistémica se afectan preferentemente las glándulas de secreción externa, sobre todo lagrimales, salivares y nasales, las articulaciones y los músculos.

Como respuesta al ataque se produce una inflamación de las glándulas excretoras, los linfocitos (un tipo de glóbulos blancos, en sangre periférica) proliferan e invaden las mismas, la afectación más severa es en las glándulas lacrimales y salivares, hasta el punto de provocar su insuficiencia funcional

y posterior atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano), lo que clínicamente se manifiesta como una marcado déficit secretorio provocando sequedad en ojos y la boca. Pueden afectarse, aunque es menos frecuente, glándulas del estómago, páncreas, e intestinos, mucosa nasal y faríngea, de vías respiratorias y piel.

El síndrome de Sjögren ya no es considerado como una enfermedad rara. Por el contrario, se estima que afecta a una persona de cada 100 a 300 (predomina en mujeres mayores de cuarenta años) y por cada paciente con síndrome de Sjögren secundario, en quienes está asociado a artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico u otra afección reumática, algunos autores estiman que existe otro con síndrome de Sjögren primario, aunque este no se diagnostique, ya que con frecuencia la sintomatología de sequedad bucal, ojos irritados y fatiga severa, suelen ser atribuidos a estados depresivos o psiconeurosis.

Clínicamente como en la mayoría de las enfermedades reumáticas, las manifestaciones tienen una gran variabilidad entre los enfermos, en algunos, los síntomas serán muy molestos, incluso graves, mientras que otros serán prácticamente asintomáticos.

Los rasgos clínicos más característicos son:

- *Xeroftalmia* (sequedad de ojos), estos además de secos en grado variable debido a la escasez o ausencia de lágrimas pueden estar rojos y es frecuente el prurito (picor) y ardor ocular, los ojos se notan arenosos y con abundantes legañas matutinas. Los pacientes presentan visión borrosa y fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos). En los casos muy avanzados pueden desarrollar úlceras corneales dolorosas.

- *Xerostomía* (sequedad de boca), que los pacientes refieren notar la boca como si estuviera llena de trapo o algodón. Existe marcada dificultad para hablar, por la escasez de saliva, pero también para saborear y tragar los alimentos. Son frecuentes las caries y las infecciones orales al faltar la saliva, ya que ésta elimina numerosas bacterias y en cierta forma limpia la cavidad bucal.

- Con frecuencia aparecen otros síntomas muy diversos como xerodermia (sequedad de la piel) y erupciones en la piel, artralgias (dolores en las articulaciones) y mialgias (dolores musculares), sequedad vaginal, dispareunia (coito doloroso) que puede ser el primer síntoma y preceder en meses o años a la sequedad oral u ocular. También refieren parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad) en piernas y brazos, fatiga crónica y mala tolerancia al esfuerzo. Pueden detectarse adenopatías (inflamaciones de los ganglios), esplenomegalia (bazo anormalmente grande), rágades (grietas o fisuras de la piel que ha perdido su elasticidad, especialmente frecuentes alrededor de la boca) y excepcionalmente artritis (inflamación de las articulaciones). Algunos pacientes presentan alteraciones tiroideas, e infecciones respiratorias, incluso neumonías.

El diagnóstico puede resultar complejo y en muchas ocasiones pasar desapercibido, pues los síntomas son inespecíficos y suelen tener un comienzo gradual. Por esta razón el tiempo que se tarda en hacer el diagnóstico suele oscilar entre 2 y 8 años.

Una vez efectuado el diagnóstico de sospecha, existen numerosas pruebas complementarias que ayudan a orientar el diagnóstico. El test de Schirmer, permite cuantificar en una primera aproximación el grado de sequedad ocular, que se confirma mediante el examen con lámpara de hendidura que permite ver las áreas secas o erosionadas de los ojos, la sialografía (técnica radiológica en la cual se fotografía una glándula salivar después de inyectar una sustancia opaca en su conducto) y gammagrafía (exploración de un órgano por medio de un isótopo radioactivo) parotídea, demuestran la alteración de las parótidas.

Resultan de gran utilidad la detección de los llamados anticuerpos antinucleares, que son positivos en un número muy alto de pacientes con Síndrome de Sjögren, sobre todo primario. Estos anticuerpos específicamente los anti Ro / La, pueden detectarse según distintas series publicadas entre 4 y 12 años antes de que aparezca la sintomatología, como expresión de las alteraciones inmunológicas subyacentes.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico)



de glándula salivar menor.

Es importante descartar otras enfermedades asociadas, ya que el Síndrome de Sjögren primario tiene diferente pronóstico y tratamiento que el secundario.

Pese a que los pacientes con esta enfermedad requieren tratamiento sintomático de por vida, en la mayoría de las ocasiones pueden llevar una vida social y laboral normal. Las complicaciones más severas se deben a las úlceras corneales, a la fibromialgia, la fatiga extrema y la osteoporosis, que puede resultar severa especialmente en las mujeres mayores de 40 años, que requieren corticoides para el control de sus síntomas.

En los pacientes que desarrollan fibromialgia son frecuentes los dolores extra articulares sobre todo en cuello, hombros, muslos y cara anterior del tórax y las manifestaciones neurológicas del tipo de calambres y parestesias. También pueden presentar, cefaleas (dolor de cabeza) y trastornos digestivos. La fatiga suele tener relación con la severidad del cuadro; con frecuencia llega a ser extrema, e inexplicable, por lo que se convierte en un factor de marcado estrés, especialmente si se asocia con insomnio secundario en parte a la frecuente micción nocturna, como consecuencia de ingerir muchos líquidos durante el día para combatir la sequedad bucal.

No existe en la actualidad un tratamiento curativo para el Síndrome de Sjögren, la actitud terapéutica es diferente para cada persona y depende de la severidad de las manifestaciones.

Como tratamiento sintomático se dispone de diversos medicamentos que pueden aliviar los síntomas de forma muy notable.

Para los síntomas relacionados con la boca seca se aconseja para estimular la salivación: la ingesta abundante de agua mezclada con una gotas de limón y el consumo frecuente de chicles, sin azúcar para no favorecer las caries; en casos muy severos se pueden administrar salivas artificiales.

Para prevenir las caries es importante evitar el consumo de alimentos o bebidas azucarados y extremar la higiene bucal, siendo recomendable cepillar los dientes tres veces al día y los enjuagues de la boca con elixires que contienen fluor. Es aconsejable una revisión dental cada 6 meses.

Los síntomas relacionados con la sequedad de los ojos pueden mejorar utilizando lágrimas artificiales. La fotofobia mejora utilizando gafas de sol.

La sequedad cutánea con emolientes y la sequedad vaginal mejora con lubricantes vaginales, aunque la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos y progesterona puede mejorar la sequedad vaginal, especialmente en las mujeres menopaúsicas, no está indicada para tratar la sequedad de las mucosas de ojos, nariz y boca.

En función de los síntomas de la enfermedad, especialmente para el control de las alteraciones músculo esqueléticas se utilizan antiinflamatorios, antipalúdicos y corticoides. En los casos más severos están indicados los inmunosupresores, aunque su administración se reserva prácticamente al síndrome de Sjögren secundario, para el control de las manifestaciones respiratorias, renales, neurológicas y vasculares asociadas.

#### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Ciclosporina ,Oftálmica (Restasis)

#### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

[http://www.drwebsa.com.ar/assa/ss\\_primario.htm](http://www.drwebsa.com.ar/assa/ss_primario.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.ser.es/pacientes/sjogren.html>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española de Síndrome de Sjogren

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Tietze, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 733.6

### **Sinónimos:**

Condrotipatía Tuberosa  
Unión Costocondral, Síndrome de la  
Costocondritis  
Condritis Esternocostal

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Tietze es una enfermedad osteomuscular rara, caracterizada por la inflamación benigna, no supurativa pero dolorosa de uno o varios cartílagos costales, que evoluciona espontáneamente a la curación en semanas o meses. Se caracteriza por dolor torácico intenso que puede parecerse al dolor de origen coronario y tumefacción dolorosa con o sin enrojecimiento del cartílago de una o más de las primeras costillas, especialmente en la segunda, al nivel de la articulación condrocostal o de la esternocostal. En los casos en que no existe tumefacción, se prefiere usar el término de costocondritis.

Su ocurrencia es más común en los adultos jóvenes y si bien puede aparecer a cualquier edad en la infancia es muy poco frecuente, sobre todo en niños menores de 10 años.

El inicio del dolor costal o condrocostal que es unilateral agudo y localizado puede ser gradual o repentino, preferentemente suele restringirse al área de la segunda o tercera costilla pero puede también irradiarse afectando los brazos y los hombros, aunque en los niños el dolor tiende a localizarse en los cartílagos costales bajos.

El dolor siempre es de carácter mecánico, por lo que se manifiesta o aumenta con el movimiento; maniobras como toser, estornudar o incluso la tensión emocional, incrementan el dolor.

La causa exacta del síndrome de Tietze se desconoce, pero se asocia a menudo a una infección de las vías respiratorias, traumatismos torácicos costales, o simplemente a aumentos de presión mantenidos en el tiempo o repetidos en dicha zona; también se ha descrito formando parte de enfermedades sistémicas inflamatorias, preferentemente con participación articular como poliartritis reumática, artritis psoriásica y lupus eritematoso sistémico.

Para realizar el diagnóstico la historia clínica y la exploración suelen ser suficientes, aunque ecografía, escáner y en casos excepcionales gammagrafía pueden resultar útiles para el diagnóstico de la enfermedad y especialmente para diferenciarla de otros procesos, entre otros la displasia mamaria, la mastalgia (dolor a nivel de la mama de origen mamario) que suele ser bilateral y de carácter cíclico y dolor anginoso.

Así como el síndrome de Tietze debe ser considerado en el diagnóstico diferencial del dolor torácico precordial para evitar pruebas diagnósticas y agresivas, también resulta obligado descartar un dolor anginoso o un proceso isquémico (isquemia es el déficit de riego sanguíneo) coronario en caso de que el dolor precordial no desaparezca en semanas.

Tiende a resolverse de forma espontánea en el plazo de unos dos meses pero a veces este plazo se prolonga y de forma excepcional se mantiene de forma crónica. No suele requerir tratamiento si bien se aconseja evitar cualquier movimiento que empeore los síntomas.

En ocasiones algunos pacientes mejoran con la fisioterapia respiratoria, aunque esta sólo está indicada cuando el síndrome se cronifica o asocia un proceso infeccioso respiratorio.

Los casos severos se tratan farmacológicamente, resultando de utilidad los analgésicos y en los casos más refractarios los antiinflamatorios no esteroideos, asociados o no con codeína según la intensidad del dolor y si no existen otras contraindicaciones. Excepcionalmente se han utilizado corticoides en ciclos cortos de tratamiento y también tratamiento del dolor con microondas más estimulación nerviosa transcutánea, técnica habitualmente llamada TENS, cediendo el dolor en unas dos semanas, aunque la tumefacción puede llegar a tardar meses en desaparecer.

***Direcciones URL de interés:***

Información médica (idioma español):

<http://www.sccalp.org/Boletin/2000/173/173.pdf>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.netdoctor.co.uk/diseases/facts/costochondritis.htm>

***Asociaciones:***

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Anomalías Congénitas

### Aarskog, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 100050 305400

#### **Sinónimos:**

Facio Dígito Genital, Síndrome  
Aarskog Scott, Síndrome de  
Displasia Facio Genital  
Escroto en Bufanda, Síndrome de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Aarskog es una enfermedad congénita (presente desde el nacimiento) extremadamente rara que se caracteriza por la presencia de múltiples malformaciones. Los síntomas más destacados son retraso del crecimiento, rasgos faciales típicos, manos y pies cortos, retraso mental y anomalías genitales en los varones.

Fue descrito por primera vez, en 1970, por Dagfinn Aarskog y un año después Charles I. Jr. Scott, completó la definición del síndrome.

Se desconoce la etiología (estudio de las causas de las enfermedades) del síndrome. Se han descrito en la literatura médica unos 100 casos.

El síndrome se manifiesta completamente sólo en los hombres. En algunas ocasiones, las mujeres presentan una variante atenuada de este síndrome.

Clínicamente las malformaciones características son:

- **Facies (cara) típica:** hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), nariz pequeña con narinas (orificios de la nariz) antevertidas, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) largo, puente nasal ancho, ptosis palpebral (párpados caídos), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) maxilar, anomalías del pabellón auricular, pliegue antimongoloide (el canto externo del ojo más bajo que el canto interno).

- **Alteraciones de las extremidades:** manos cortas y anchas, braquidactilia (acortamiento anormal de los dedos), laxitud articular interfalángica, clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo) que afecta al dedo meñique de las manos con pliegue único interfalángico, pliegue simiesco (un solo pliegue, profundo de las palmas de las manos), membrana interdigital leve, pies pequeños y planos.

- **Alteraciones genitales:** escroto en bufanda (que rodea al pene), hernia (protrusión de un órgano a través de un orificio) inguinal y criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto).

Se acompaña de retraso del crecimiento que posteriormente se acelera dando como resultado una estatura moderadamente corta, de anomalías oculares como: oftalmoplejía (parálisis de los músculos del ojo), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), astigmatismo (defecto en la curvatura del cristalino), erupción dental retrasada y ombligo prominente.

Pueden acompañarse con menos frecuencia de defectos de las vértebras cervicales, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales), cúbito valgo (desviación exagerada hacia dentro del antebrazo), metatarsus adductus (desviación del metatarso hacia adentro), labio leporino (fisura del labio superior), paladar hendido (cierre

incompleto de la bóveda del paladar), fimosis (estrechez del anillo prepucial, que impide descubrir el glande), fisura escrotal y retraso mental leve.

El diagnóstico diferencial del síndrome de Aarskog debe hacerse con el síndrome de Juberg Hayward, síndrome oro facio digital y disostosis acrofacial de Nager.

No existe tratamiento curativo específico; los ensayos realizados con la hormona del crecimiento, dirigidos a corregir la talla corta, no han resultado efectivos. El tratamiento consiste en la corrección quirúrgica de las hernias, malformaciones genitales, paladar hendido y labio leporino.

Se recomienda realizar consejo genético.

Se hereda como un rasgo recesivo, ligado al cromosoma X (Xp11.2-Xq13).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001654.htm>

Página de afectados (idioma inglés):

[http://www.familyvillage.wisc.edu/lib\\_aars.htm](http://www.familyvillage.wisc.edu/lib_aars.htm)

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Aase, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 205600 14780

### **Sinónimos:**

Aase Smith I, Síndrome de

Síndrome del Pulgar Trifalángico

Pulgar Trifalángico Hipoplásico

Anemia y Pulgar Trifalángico Congénito, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Aase es una enfermedad hereditaria rara caracterizada por la presencia de anemia hipoplásica y anomalías esqueléticas.

Aparece con mayor frecuencia en mujeres, la sintomatología de la enfermedad puede detectarse en recién nacidos o en la niñez temprana. Se desconoce la etiología (estudio de las causas de las enfermedades) de la enfermedad.

Fue descrita por primera vez, en 1969, por Jon M. Aase y David W. Smith.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de pulgares trifalángicos acompañada de palidez de piel y mucosas, síntomas de anemia hipoplásica (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por la insuficiencia de todos los elementos formes de la sangre como consecuencia de que la médula ósea no es capaz de generar nuevas células) debida a la hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de la médula ósea y en casos de anemia muy severa, letargia (sueño patológico y profundo), irritabilidad e insuficiencia (fracaso funcional) cardíaca.

Se acompaña de hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), contracturas articulares, retraso del cierre de las fontanelas, orejas malformadas y paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), luxación (dislocación de una articulación) de la cadera, malposición de los pies, frente ancha, blefarofimosis (hendidura palpebral corta), puente nasal ancho, dermatoglifos (dibujos formados por las crestas y los surcos de las manos y los pies) poco marcados, anomalía de Dandy Walker (hidrocefalia, acumulación de líquido en

el encéfalo, por atresia, oclusión de una abertura natural, congénita de los agujeros de Magendi y de Luschka), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña) y ptosis palpebral (párpados caídos).

Puede acompañarse con menor frecuencia de comunicación interventricular (comunicación anormal entre los ventrículos del corazón), neuroblastoma (tumor maligno, de células embrionarias del nervio), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), sordera, centro de osificación esternal único y retraso del crecimiento moderado.

El diagnóstico de sospecha es clínico, se confirma mediante biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de medula ósea que presenta hipoplasia de la serie roja, caracterizada por déficit de precursores eritrocíticos con una razón mielocitos/eritrocitos baja.

El ecocardiograma permite detectar la existencia de anomalías cardíacas, defectos del septo ventricular (pared del corazón que separa el ventrículo izquierdo del derecho) y el estudio radiológico identifica, las alteraciones esqueléticas.

No existe un tratamiento específico de la enfermedad, el objetivo del tratamiento es el control de la anemia hipoplasia, para lo que suelen utilizarse corticoides y transfusiones repetidas. Deberán usarse quelantes del hierro, para prevenir la hemosiderosis (depósito de un pigmento amarillo que contiene hierro en los tejidos) secundaria a las transfusiones múltiples.

Las complicaciones son las derivadas de la anemia, fundamentalmente esplenomegalia (bazo anormalmente grande), la hemosiderosis causada por las transfusiones repetidas y los efectos secundarios de los corticoides, tales como: retraso del crecimiento, osteoporosis (desmineralización esquelética generalizada), edemas (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular), hipertensión, diabetes, úlceras gástricas, cataratas y glaucoma.

En los casos refractarios al tratamiento debe considerarse la posibilidad de realizar trasplante de médula ósea.

Algunos autores consideran la anemia de Blackfan Diamond y el síndrome de Aase como una misma entidad.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001662.htm>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Adams Oliver, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 100300

#### **Sinónimos:**

Defectos Congénitos del Cuero Cabelludo y Malformaciones por Reducción de la Porción Distal de las Piernas

Defectos o Ausencia de piernas, Cuero Cabelludo y Calota Craneal

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Adams Oliver es una enfermedad congénita (presentes desde el nacimiento) hereditaria extremadamente rara, caracterizada por defectos del cuero cabelludo, malformaciones de los dedos de manos y pies, de los brazos y de las piernas.

Según datos del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) en España se estima una frecuencia de 0,44 por 100.000 recién nacidos vivos.

Fue descrita por primera vez, en 1945, por Forrest H. Adams y C. P. Oliver.

Se desconoce la etiología (estudio de las causas de las enfermedades) del síndrome de Adams Oliver, habiéndose sugerido diferentes mecanismos como explicación para las manifestaciones clínicas del síndrome: predisposición a la rotura amniótica, compresión extrínseca fetal, una predisposición intrínseca para interferir con el desarrollo del tejido y algún mecanismo de tipo vascular.

El síndrome de Adams Oliver presenta una gran variabilidad clínica. Los defectos congénitos del cuero cabelludo pueden presentarse como defectos únicos o múltiples con una o varias cicatrices sin pelo y a través de las cuales se ven venas tortuosas y dilatadas bajo la piel afectada. En casos severos puede presentar además, un defecto subyacente de los huesos del cráneo.

El 20% de los casos se acompaña de cutis marmorata telangiectásica (distrofia congénita caracterizada por eritrocianosis y telangiectasias que regresa espontáneamente en los primeros años de la vida) y ocasionalmente otras anomalías cutáneas: aplasia (ausencia de desarrollo) cutis en miembros, hiperpigmentación focal y hemangiomas (tumor benigno formado por una masa de vasos sanguíneos).

Además, los niños con esta enfermedad típicamente tienen malformaciones asimétricas en manos, brazos, pies y piernas, que van desde hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) ungueal (de las uñas) o de las falanges distales (distal más alejado de un centro tronco o línea media) hasta amelias (ausencia del miembro) casi completas.

Excepcionalmente se han descrito: microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), anomalías cardíacas, hidronefrosis (acumulo anormal de orina en los riñones), criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), himen imperforado, pezones supernumerarios, talla baja y anomalías neurológicas: arrinencefalia (ausencia de bulbos olfatorios), hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), hipoplasia del nervio óptico, meningitis (inflamación de las meninges, membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro) secundarias a infección a través del defecto cutáneo, encefalocele (protrusión del encéfalo a través de una abertura congénita o traumática del cráneo) y quistes (saco cerrado que puede contener un contenido líquido o semisólido) encefálicos congénitos secundarios al defecto en el vértex y retraso mental.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico. Se confirma mediante el uso de estudios de imagen tales como radiografías y escáner craneal para demostrar las alteraciones del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) y las malformaciones esqueléticas.

El diagnóstico diferencial se realiza con síndromes que se acompañen de aplasia cutis del vértex: aplasia cutis congénita, síndrome de defectos cutáneos del vértex y polidactilia postaxial, síndrome de defectos cutáneos del vértex con manos en pinza de langosta, epidermólisis ampollosa, displasias ectodérmicas, síndrome de Johansson Blizzard, embriofetopatía por varicela congénita y trisomía 13.

No existe un tratamiento curativo específico de la enfermedad. Para una adecuada valoración y manejo de estos niños es necesario un enfoque interdisciplinar con reumatólogos, especialistas en fisioterapia, rehabilitación, terapeutas ocupacionales, psicólogos, enfermeras, asistentes sociales etc.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, aunque se han descrito algunos casos esporádicos debidos a una mutación de novo.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.cafamily.org.uk/Direct/a18.html>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Agenesia Mulleriana

Código CIE-9-MC: 752.8

Vínculos a catálogo McKusick: 277000 158330 266810

### **Sinónimos:**

Mayer Rokitansky Kuster Hauser, Síndrome de  
Aplasia Mulleriana

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La agenesia Mulleriana es una enfermedad congénita (que está presente al nacimiento) rara que afecta solamente a mujeres y aparece a consecuencia de un fallo en el desarrollo del aparato genital femenino.

El desarrollo normal del aparato reproductor femenino depende de una interacción entre factores genéticos, hormonales y ambientales. Esta interacción es la responsable de que los conductos de Wolff, se diferencien en los genitales internos masculinos y los conductos de Muller se diferencien en los genitales internos femeninos, lo que sucede en el primer trimestre del embarazo.

Las alteraciones en el equilibrio existente entre estos factores provocan una amplia variedad de anomalías: himen imperforado, septo vaginal, atresia (oclusión de una abertura natural) vaginal, fusión incompleta del conducto Mulleriano y aplasia (ausencia de desarrollo) Mulleriana.

Fue descrita por primera vez, en 1829, por August Franz Joseph Karl Mayer, posteriormente Karl Freiherr von Rokitansky, en 1838, Herman Küster, en 1910 y G.A. Hauser, en 1961, completaron la descripción del síndrome.

Se presenta en 1 de cada 4-5.000 mujeres nacidas, sin que se haya observado preferencia racial.

Se caracteriza por la agenesia (ausencia de desarrollo) de las trompas, del útero, del cérvix y de la parte superior de la vagina en una mujer que tiene función ovárica normal y órganos genitales externos normales. Aunque las mujeres con esta enfermedad desarrollan características sexuales secundarias normales durante la pubertad (ej. desarrollo de las mamas y pelo pubiano). Se acompaña con frecuencia de malformaciones renales y óseas.

Aunque la malformación está presente desde el nacimiento, generalmente no se diagnostica hasta la adolescencia por amenorrea primaria (carencia de ciclos menstruales), o dolor abdominal y coito poco satisfactorio.

Se desconoce la causa exacta de la aplasia mulleriana, pero se cree debida a un déficit de receptores de gestágenos o de estrógenos (hormonas sexuales femeninas), lo cual podría explicar las diferentes formas de vagina rudimentaria que aparecen en éste síndrome.

Las características físicas inusuales asociadas a esta enfermedad se deben a otras anomalías del desarrollo durante el crecimiento embrionario o fetal.

Cuando se asocia con cavidad uterina incompleta, sin salida, pueden aparecer dismenorrea (menstruación dolorosa) cíclica que suele corregirse mediante el tratamiento quirúrgico.

Puede ser diagnosticada con seguridad y de forma no invasiva mediante ecografía y resonancia magnética nuclear.

Las diferentes variantes de aplasia y atresia vaginal se corrigen mediante técnicas de dilatación vaginal o cirugía creando una neovagina en los casos de aplasia.

Aunque habitualmente es esporádica, existe una forma familiar que se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.youngwomenshealth.org/spvaginalagenesis.html>



**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Agenesia Renal**

---

Código CIE-9-MC: 753.0

Vínculos a catálogo McKusick: 191830

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La agenesia renal es una enfermedad congénita rara, caracterizada por la ausencia de uno o ambos riñones desde el nacimiento, que puede ser unilateral o bilateral.

La agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) renal bilateral, es una enfermedad rara, incompatible con la vida, que se da en 1 de cada 4.000 nacimientos. Suele asociarse a oligohidramnios (escasez en la producción del líquido amniótico) y a otras malformaciones del aparato urinario, así como a la presencia de pabellones auriculares grandes y de implantación baja, retrognatismo (deformidad de la mandíbula que vista de perfil parece dirigida hacia atrás) e hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) del maxilar inferior, conjunto de rasgos faciales conocidos como "facies de Potter".

La agenesia renal unilateral ocurre en 1 de cada 1800 recién nacidos vivos. En general no suelen presentar sintomatología clínica si bien es posible la ausencia de vagina, presencia de útero bicorne (útero de forma anormal, que adopta forma de dos cuernos) o hipoplásico (hipoplasia es el desarrollo incompleto o defectuoso) en niñas, así como quistes de las vesículas seminales y ausencia de los conductos deferentes (partes del aparato genital masculino) en niños. En ambos sexos hay mayor susceptibilidad para las infecciones urinarias y la nefrolitiasis (cálculos renales).

Se diagnostica mediante ecografía o TAC abdominal.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://caibco.ucv.ve/vitae/VitaeSiete/CasosClinicos/Cirugia/Fuentes/cirugia.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.infomedonline.com.ve/obstetricia/obs604art5.pdf>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Allan Herndon, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 758.81

Vínculos a catálogo McKusick: 309600

**Sinónimos:**

Retraso Mental ligado al Cromosoma X con Hipotonía  
Retraso Mental de Allan Herndon Dudley  
Allan Herndon Dudley, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Allan Herndon es una enfermedad hereditaria extremadamente rara caracterizada por

retraso mental severo, disartria (dificultad para articular palabras), hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), movimientos coreoatetósicos (contracciones musculares rítmicas, involuntarias, con movimientos lentos, irregulares y continuos fundamentalmente de dedos y manos) de los brazos, de las manos, de las piernas y de los pies. Ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) y paraplejia espástica (carencia del control de los movimientos voluntarios de las piernas), dando por resultado los movimientos atetósicos.

En la mayoría de los casos, los niños afectados parecen normales hasta aproximadamente los seis meses de edad, cuando se evidencia la debilidad de los músculos del cuello que conlleva la una imposibilidad de control de los movimientos de la cabeza. En algunos casos, los niños afectados no pueden hablar ni andar.

Otras anomalías características pueden incluir la hipoplasia o atrofia (subdesarrollo) de varios músculos y la existencia de contracturas en flexión (articulaciones permanentemente flexionadas), así como rasgos craneofaciales típicos.

El síndrome de Allan Herndon se cree que se hereda como un rasgo genético recesivo ligado al cromosoma X.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonki/syndrome.cgi?term=Allan-Herndon+syndrome&field=name>

Información médica (idioma español):

[http://cezezo.pntic.mec.es/~jlacaden/webmec16/defi\\_mental08.html](http://cezezo.pntic.mec.es/~jlacaden/webmec16/defi_mental08.html)

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Alport, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 104200 301050

#### **Sinónimos:**

Nefritis Hereditaria

Nefropatía y Sordera Hereditaria

Nefritis y Sordera Nerviosa Hereditaria

Hematuria, Nefropatía, Sordera

Nefritis Hemorrágica Familiar

Sordera Hereditaria y Nefropatía

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Alport es una enfermedad hereditaria, rara caracterizada por la tríada: proteinuria (niveles altos de proteínas en orina), hematuria (presencia de sangre en la orina) y sordera neurosensorial, que en algunas familias puede asociar también pérdida de visión.

Identificada por primera vez en 1902 por Leonard Guthrie, posteriormente, en 1927, Arthur Cecil Alport describe el carácter hereditario y añade la sordera a la descripción.

Se estima una incidencia de la enfermedad de 1-2 por cada 10.000 habitantes. Afecta a ambos sexos aunque de forma diferente.

En las mujeres el trastorno es leve, generalmente asintomático o con sintomatología escasa; en cambio, los síntomas en los hombres son severos y progresan más rápidamente.

El síndrome de Alport se debe a una alteración o ausencia de la cadena  $\alpha 5$  del colágeno IV, que causa una alteración en la estructura de la membrana basal, al nivel de la fracción colágena tipo IV,

que afecta ojos, oídos y riñones.

Clínicamente se caracteriza por la ocurrencia familiar, de una nefritis (inflamación del tejido renal) de evolución progresiva asociada a sordera neurosensorial, que suele aparecer antes de los 10 años y anomalías oculares.

En el riñón produce una glomerulonefritis (proceso inflamatorio que afecta al riñón) crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo), asintomática al inicio, con destrucción progresiva de la membrana basal glomerular. La destrucción progresiva de los glomérulos produce hematuria, deterioro progresivo de la función renal por disminución en la eficacia del sistema de filtración del riñón y el consiguiente acumulo de líquidos y residuos en el organismo, que conduce a insuficiencia (fracaso funcional) renal terminal a temprana edad, entre la adolescencia y los 40 años. La uremia y el fracaso renal, pueden causar problemas cardíacos y óseos.

Entre los factores de riesgo del síndrome de Alport están: tener un antecedente familiar, nefritis, enfermedad renal terminal en parientes del sexo masculino, pérdida de la audición antes de los 30 años, hematuria y glomerulonefritis.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico, pero sólo se confirma mediante microscopía electrónica de la pieza de biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) renal, que presenta cambios característicos: la membrana basal está muy adelgazada alternando con zonas en las que, por el contrario, aparece engrosada y con laminaciones y gránulos densos en su interior.

Se hereda generalmente como un rasgo genético con herencia dominante ligada al sexo, habiéndose descrito más de 200 mutaciones diferentes para el gen COL4 A5, localizado en el cromosoma X (Xq22).

En la literatura se han descrito variantes de síndrome de Alport, con herencia autosómica recesiva o dominante, en las que se han comunicado mutaciones en los genes codificadores de las cadenas  $\alpha 3$  y  $\alpha 4$  del colágeno IV, que están situados contiguamente en el brazo largo del cromosoma 2 (2q34).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.encolombia.com/medicina/otorrino/otorrino28300-hallazgos.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000504.htm>

**Asociaciones:**

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid

Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Anencefalia**

Código CIE-9-MC: 740.0

Vínculos a catálogo McKusick: 206500 301410

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La anencefalia es una malformación congénita (que está presente desde el nacimiento) rara, caracterizada por un desarrollo rudimentario o ausencia de los hemisferios cerebrales, que pertenece al grupo de los defectos del tubo neural.

El encéfalo y la columna vertebral comienzan a desarrollarse como una capa plana de células que se enrolla para formar un tubo, llamado tubo neural. Si la totalidad o parte de este tubo no se cierra,

se produce lo que se llama defecto del tubo neural abierto. Es posible que esta abertura quede abierta al exterior, lo que sucede en el 80% de los casos, o que se recubra con hueso o piel.

Los defectos del tubo neural abiertos más frecuentes son anencefalia y espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales), mientras que el encefalocele (salida del encéfalo a través de una abertura congénita o traumática del cráneo) es mucho menos frecuente.

La anencefalia se presenta cuando el tubo neural no se cierra en la base del cráneo, mientras que la espina bífida se produce cuando el tubo neural no se cierra en algún lugar de la columna vertebral.

Se estima una incidencia global de 3,6 a 4,6 por cada 10.000 recién nacidos vivos para los defectos del tubo neural abiertos, aumentando considerablemente la incidencia en las familias afectadas; son cinco veces más frecuentes en mujeres que en hombres; existe una cierta predisposición en los países latino americanos que parece relacionarse con el tipo de alimentación.

No se conoce exactamente la causa de la enfermedad; aunque no se ha encontrado aún la relación directa, se sugiere que puede estar relacionada con toxinas ambientales. Asimismo, se asocian con niveles plasmáticos bajos de ácido fólico, el cual parece contribuir a los defectos del tubo neural. Otros factores de riesgo que cuando aparecen al principio del embarazo predisponen a padecer esta malformación son: diabetes materna, presencia de cuadros febriles e hipertermia (síndrome clínico caracterizado por un rápido aumento de la temperatura corporal, con una alta tasa de mortalidad de no mediar un tratamiento adecuado en forma precoz).

Clínicamente se caracteriza por ausencia de cráneo, o de cerebro, hemisferios cerebrales y cerebelo. El tejido cerebral ausente se sustituye, a veces, por un tejido nervioso anómalo, con quistes (saco cerrado debajo de la piel que puede contener un contenido líquido o semisólido) que pueden estar al descubierto o bajo la piel. Existe falta de cierre en la parte posterior del cráneo y ausencia de huesos en las regiones laterales y anterior de la cabeza.

Además, pueden existir malformaciones o ausencia en diferentes partes del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), anomalías en los rasgos faciales, fisura labial (cierre incompleto del labio) y palatina (cierre incompleto de la bóveda del paladar), plegamiento de las orejas, malformaciones cardíacas, hidronefrosis (acúmulo anormal de orina en los riñones), hernia (protrusión de un órgano a través de un orificio) diafragmática, onfalocele (defecto de línea media en la pared abdominal anterior del abdomen, a nivel del ombligo), malformaciones gastrointestinales y pie equinovaro (malposición del pie que asemeja a la pata de un caballo).

El diagnóstico de sospecha en el recién nacido es clínico y se confirma mediante estudios por imagen.

El diagnóstico prenatal es ecográfico, aunque puede sospecharse si se hace estudio bioquímico sanguíneo, medianete determinación de alfa-feto proteína. La cifra de ésta será muy elevada, lo que sugerirá la existencia de un defecto del cierre del tubo neural.

En la ecografía se objetiva la ausencia de cráneo y cerebro sobre las órbitas, presencia de tejido cerebral "flotando" en el líquido amniótico o bien recubierto por una membrana (meninge). Se puede asociar con espina bífida, craneorraquisquisis (defecto de cierre craneal y vertebral) o ambos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con microcefalia severa, encefalocele y bandas amnióticas.

Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, (CDC), de EE.UU., la incidencia de malformaciones en el tubo neural puede reducirse en un 50% si se mantienen niveles adecuados de ácido fólico en sangre. Se recomienda aumentar el consumo de ácido fólico por lo menos tres meses antes del embarazo y durante el primer mes de gestación, con el propósito de reducir el riesgo de aparición de defectos del tubo neural.

Es un cuadro incompatible con la vida postnatal. No existe ningún tratamiento curativo para la anencefalia. Debido a la falta de desarrollo del encéfalo, alrededor del 30% de los casos de anencefalia terminan en un aborto espontáneo. En los casos en que el embarazo llega a su término el 75% nacen muertos y el resto sobreviven unas pocas horas, días o semanas. El objetivo del tratamiento consiste pues en medidas de soporte y apoyo emocional a la familia.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001580.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.entornomedico.org/salud/saludyenfermedades/alfa-omega/anencefalia.html>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Angelman, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.81

Vínculos a catálogo McKusick: 105830

**Sinónimos:**

Marioneta Feliz, Síndrome de la

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Angelman es una enfermedad extremadamente rara, caracterizada por la presencia de ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), afasia (trastorno, defecto o pérdida de la facultad de expresión hablada, escrita o mímica), sonrisa mantenida sin causa y ataques paroxísticos de risa, movimientos anormales de las extremidades, hiperactividad, crisis convulsivas de cualquier tipo, que aparecen normalmente antes de los 3 años de edad, rasgos faciales inusuales del tipo de: microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), macrostomía (orificio bucal grande), mandíbula grande y protusión de la lengua y anomalías musculares. Estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto) en el 30-60% de los casos e hipopigmentación de la piel y los ojos, retraso mental grave aunque no progresivo y retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) severo.

Los niños con afectación más severa suelen estar muy rígidos, como un robot y se muestran sumamente inseguros al caminar, este hecho acompañado por los brazos levantados, los codos encorvados y las manos giradas hacia abajo, produce la forma de andar característica del síndrome de Angelman.

La enfermedad fue descrita por primera vez, en 1965, por Harry Angelman, como el síndrome de la marioneta feliz, sin embargo, este término ahora está obsoleto.

La frecuencia de la enfermedad se estima en 1 por cada 20.000 nacidos vivos.

El diagnóstico clínico se realiza entre los 3 y los 7 años de edad, cuando se hacen evidentes los rasgos clínicos característicos de la enfermedad.

Las convulsiones parecen disminuir con la edad y la esperanza de vida no parece estar significativamente acortada, estando descritos numerosos casos de supervivencia en la cuarta década.

El tratamiento es sintomático usándose anticonvulsivantes, mientras duren las convulsiones. La fisioterapia es útil en general para mejorar la deambulación.

El síndrome de Angelman se debe a la falta de la copia materna del gen UBE3A localizado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q11).

En la mayoría de los casos se presenta de forma esporádica, presentando un riesgo de recurrencia de aproximadamente el 1%. En los casos debidos a mutaciones que afectan al gen UBE3A, su herencia es autosómica dominante, con un riesgo de recurrencia de alrededor del 50%. El fenotipo parece ser más severo en los pacientes que presentan una delección 15q11-12.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

[http://www.asclepius.com/angel/asfin\\_sp.html](http://www.asclepius.com/angel/asfin_sp.html)

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.angelman.org/>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Asociación Síndrome de Angelman

Federación Española de Padres de Autistas. (FESPAU)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Aniridia**

Código CIE-9-MC: 743.45

Vínculos a catálogo McKusick: 106200

**Sinónimos:**

Irideremia

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La aniridia es una enfermedad congénita rara de la visión y de la estructura ocular, caracterizada por la agenesia total o parcial del iris (diafragma del ojo), en uno o ambos ojos. El diafragma ocular es la membrana coloreada circular, situada en el centro del globo ocular, perforada centralmente por una apertura conocida como pupila, que regula la cantidad de luz que entra en el ojo.

La prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) se estima entre 1/80.000-100.000 personas.

La aniridia se caracteriza por la ausencia parcial o completa del diafragma ocular, lo que da al ojo un aspecto de una gran pupila negra.

Se han identificado hasta la fecha cuatro formas clínicas de aniridia, caracterizadas por los diferentes síntomas que asocian:

- 1.- Aniridia.
- 2.- Aniridia asociada a otras manifestaciones oculares.
- 3.- Aniridia asociada a manifestaciones extraoculares, como el retraso mental y la ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) cerebelosa en el caso del síndrome de Gillespie.
- 4.- síndrome WAGR ( tumor de Wilms, Aniridia, Gonadoblastoma y Retraso mental).

El rasgo clínico característico es la presencia de fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos). Las alteraciones oftalmológicas asociadas son muy variables e incluyen: visión borrosa no dolorosa, visión nocturna pobre, ambliopía (disminución de la agudeza visual) que se mantiene entre un 10-20%, nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), cataratas (opacidad del cristalino), luxación del cristalino, glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular), degeneración corneal, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) macular y del nervio óptico y estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto).

No existe un tratamiento específico de la enfermedad, se realiza tratamiento sintomático y de las manifestaciones asociadas. El tatuaje del iris mejora tanto la fotofobia como la apariencia externa del ojo.

En general se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, aunque hay descritos casos de herencia autosómica recesiva y ocasionalmente puede aparecer como una mutación de novo. En

la mayoría de los afectados se identifica una anomalía cromosómica en el brazo corto del cromosoma 11 (11p).

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):  
<http://www.aniridia.com/>

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Aniridia  
Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Federación de Ataxias de España (Asturias)  
Federación de Ataxias de España (Madrid)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Fundación ONCE. Madrid  
Organización Nacional de Ciegos Españoles. (ONCE)  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Apert, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 755.55

Vínculos a catálogo McKusick: 101200

### **Sinónimos:**

Acrocefalosindactilia Tipo I  
Oxicefalia Sindactílica

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Apert es una enfermedad hereditaria rara caracterizada por malformaciones en cráneo, cara, manos y pies, además de diversas alteraciones funcionales, que varían mucho de un enfermo a otro.

Fue descrito por primera vez, en 1906, por Eugène Charles Apert.

La incidencia de esta enfermedad en la población española se estima en alrededor de 1,2 por cada 100.000 nacidos vivos.

Clínicamente se caracteriza por craneosinostosis (cierre prematuro de los huesos del cráneo) y acrocefalia (un aspecto largo y puntiagudo de la cabeza). Las principales consecuencias de la craneosinostosis son la deformidad del cráneo y la falta de espacio para la expansión del cerebro, que provoca, si no se trata, hipertensión intracraneal (aumento de presión dentro del cráneo, que comprime el cerebro), retraso mental, edema de papila, ceguera y pérdida de la visión por atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica.

Otras características de esta enfermedad son la sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí) de manos y pies, rasgos faciales inusuales por el cierre prematuro de las suturas faciales tales como: hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) del tercio medio facial, exoftalmos (protrusión anormal del globo del ojo), macroglosia (lengua anormalmente grande), maloclusión dental (dificultades en el cierre de la arcada superior e inferior), paladar ojival (paladar en forma de bóveda), fisura palatina (cierre incompleto de la bóveda de la boca).

La etiología (estudio de las causas de las enfermedades) de éste síndrome se relaciona con una mutación, durante el periodo de gestación, en alguno de los factores de crecimiento (FGFR2) de los fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación) que se produce durante el proceso de formación de los gametos (células sexuales portadoras de la información genética de los padres). Se desconocen las causas que producen esta mutación. La frecuencia de la mutación en padres no afectados aumenta a medida que aumenta la edad del padre; sobre todo a partir de

los 35 años.

El tratamiento quirúrgico debe ser precoz, antes de los 6 meses de edad y va dirigido a descomprimir el espacio intracraneal, mejorar la función respiratoria y permitir el desarrollo normal de las distintas áreas cerebrales.

El tratamiento quirúrgico debe orientarse también a mejorar no sólo el aspecto físico del niño, sino, además, las diversas alteraciones funcionales, sobre todo en cara y manos, aunque estas cirugías se realizan mas tarde, alrededor de los 6 años.

El síndrome de Apert se puede heredar como un rasgo genético autosómico dominante, o de forma esporádica (sin ninguna causa que lo justifique). Habiéndose identificado la alteración genética que se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 (10q26).

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados. (Idioma Inglés):

<http://www.apert.org/>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001581.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Asociación Nacional Síndrome de Apert. (ANSAPERT)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Arnold Chiari, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 741.0

Vínculos a catálogo McKusick: 207950

**Sinónimos:**

Arnold Chiari, Malformación de

Malformación Cerebelo Medular, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El Síndrome de Arnold Chiari es una malformación rara, congénita (que está presente desde el nacimiento) del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) localizada en la fosa posterior o base del cerebro, que pertenece al grupo de las malformaciones de la charnela (unión entre la parte superior de la columna cervical y el cráneo).

La primera descripción de una malformación congénita del cerebro y cerebelo con herniación de la medula espinal fue realizada, en 1883, por John Cleland, posteriormente en 1891 por Hans von Chiari y más tarde, en 1894 Julius Arnold completan la descripción.

Esta malformación es un defecto variable, en la formación del tronco cerebral, que a menudo se asocia a hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo). La forma mas extrema consiste en la herniación (hernia es la protrusión de un órgano a través de un orificio) de estructuras de la porción más baja del cerebelo, conocidas como amígdalas cerebelosas y del tronco cerebral a través foramen magnum (apertura en la parte posterior del cráneo), de forma que algunas partes del cerebro alcanzan típicamente el canal espinal (área cervical superior) engrosándolo y comprimiéndolo.

La hidrocefalia aparece debido al bloque de los orificios de salida del IV ventrículo o por estrechez asociada del acueducto, estructuras por donde circula normalmente el líquido cefalorraquídeo. La malformación de Arnold Chiari puede aparecer aislada, aunque a menudo se asocia a otras malformaciones del cerebro y de la médula espinal como siringomielia y espina bífida.

El término de síndrome del Arnold Chiari se ha limitado recientemente a las malformaciones congénitas que desplazan el tronco cerebral y el cerebelo hacia el canal espinal.



Se llama Arnold Chiari de *tipo I* cuando los individuos no tienen un mielomeningocele (salida de meninges y médula espinal por una apertura anormal en la columna espinal) asociado. Es típica la aparición de síntomas durante la adolescencia o la edad adulta y no suele acompañarse de hidrocefalia, los pacientes padecen cefalea (dolor de cabeza) recurrente dolor cervical y espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo) progresiva de las extremidades inferiores.

El Arnold Chiari de *tipo II* por el contrario, asocia a esta malformación del cerebro un mielomeningocele, por lo que el saco herniario puede contener partes de la médula espinal, de las membranas espinales y del líquido cefalorraquídeo. Al contenido de este saco herniario se le conoce como siringomielos. Esta malformación se debe a una anomalía durante el desarrollo fetal del mesencéfalo (parte del cerebro), aproximadamente el 10% producen síntomas ya desde la lactancia, entre ellas estridor (ruido respiratorio sibilante y agudo), llanto débil y apnea (ausencia o suspensión temporal de la respiración).

La clínica del síndrome de Arnold Chiari es de expresión muy variable, en función de la posición, del grado de compresión, del nivel de degeneración celular de las amígdalas cerebelosas y la presencia o no de siringomielos. Pudiendo variar desde pacientes asintomáticos, pasando por casos con manifestaciones inespecíficas, que muchas veces puede confundirse con sintomatología depresiva, cefaleas occipitales leves, mareos, vértigos moderados, parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad) moderadas, o combinaciones de los anteriores), hasta un cuadro clínico complicado, los pacientes con Arnold Chiari pueden padecer, cefalea occipital severa, náuseas y vómitos, que empeoran después de toser o estornudar, mareos, dolor cervical y vértigo, fatiga, debilidad general, que en el caso de existir siringomielia será más marcada a nivel de la porción inferior del cuello, y miembros superiores, acompañada de escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) dorsal, tinnitus (repiqueteo percibido en uno o ambos oídos), disfagia (dificultad para tragar) a sólidos y líquidos por afectación del VIII par craneal, neuralgia (dolores espontáneos o provocados, continuos o paroxísticos, localizados en el trayecto de un nervio) del trigémino, parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad) en los brazos, manos, piernas, pies y dedos; incontinencia de esfínteres (falta de control sobre el vaciado de la vejiga o intestino), espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo), rigidez muscular con contracturas cervice dorsales, nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), dificultad para enfocar la imagen al leer, pérdida de memoria, estados de confusión mental, desorientación, etc y dolor severo de carácter inflamatorio a lo largo de la columna cervical y dorsal.

Los síntomas comienzan de forma insidiosa, progresan de forma irregular e incluso pueden existir periodos estacionarios durante años.

Los traumatismos, las maniobras de manipulación del cuello, e incluso los accesos de tos pueden producir que la enfermedad empeore de forma notable.

El diagnóstico de confirmación se hace mediante resonancia magnética nuclear, que debe incluir la médula espinal completa, para poder delimitar la extensión de los siringomielos, evaluar las estructuras de la fosa posterior y la presencia de hidrocefalia.

El tratamiento se realiza mediante descompresión quirúrgica y con frecuencia se precisan varias intervenciones.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.aeamcc-enfermedadescraneocervicales.arrakis.es/malformaciones/chiari/chiari.html>

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Malformaciones Cráneo Cervicales. (AEMC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Associació d'Afectats de Siringomielia

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Atresia Esofágica

Código CIE-9-MC: 750.3

Vínculos a catálogo McKusick: 189960

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La atresia (oclusión de una abertura natural) del esófago y la fistula (comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal) traqueoesofágica que suele asociar en el 85% de los casos, son enfermedades del esófago (parte del tubo digestivo que va desde la faringe al estómago) que se observan en uno de cada 3.000 - 4.500 nacidos vivos. Alrededor de un tercio de los niños afectados nace prematuramente. Se puede heredar como un rasgo genético autosómico recesivo, o puede deberse a problemas de desarrollo en un feto. En la atresia (oclusión de una abertura natural) de esófago el paciente nace con una anomalía en el esófago. Dependiendo del tipo, esta anomalía puede ser pura o asociarse a fístulas con la tráquea, ya que ambas son estructuras vecinas y que se desarrollan, en el feto, de una manera sincrónica.

Los síntomas de estas enfermedades pueden ser salivación excesiva, atragantamiento y cianosis (coloración azulada - violeta de piel y mucosas) con los intentos de alimentación, regurgitaciones, y un abdomen inflamado y distendido si existe fístula traqueoesofágica. Entre los pacientes con atresia esofágica la aspiración (paso del contenido gástrico al árbol bronquial) de las secreciones orales es la norma, pero si existe una fístula traqueoesofágica distal, la aspiración del contenido gástrico produce una neumonitis (neumonía difusa) química grave. Aproximadamente el 50% de los pacientes con atresia esofágica presenta otras anomalías congénitas asociadas: las más frecuentes son las alteraciones cardiovasculares, las malformaciones esqueléticas: hemivértebras y desarrollo anómalo del radio, malformaciones renales y urogenitales, que en conjunto reciben el nombre de Síndrome de VATER.

Debe sospecharse atresia de esófago:

- 1.- en caso de polihidramnios (aumento anormal del líquido en la cavidad amniótica) materno, junto a la falta de visualización de la cámara gástrica, mediante ecografía
- 2.- cuando no se consigue introducir en el estómago, la sonda utilizada en el manejo rutinario del recién nacido en el paritorio
- 3.- cuando el recién nacido presenta un exceso de secreciones orales
- 4.- si con los intentos de alimentación aparecen: tos, cianosis o atragantamiento

Los síntomas suelen mejorar al aspirar el exceso de secreciones de la boca y la faringe, pero pronto reaparecen.

El pronóstico depende fundamentalmente de la existencia o ausencia de una aspiración pulmonar, por tanto, el diagnóstico de la atresia esofágica debe realizarse en el paritorio. La incapacidad para pasar la sonda al estómago confirma la sospecha diagnóstica. La sonda se detiene bruscamente a unos 10 cm de la encía superior, y las radiografías muestran una sonda enrollada en el bolsón esofágico superior.

Las radiografías simples de tórax muestran, con frecuencia un esófago dilatado con aire. La presencia de aire en el abdomen indica que existe una fistula entre la tráquea y el esófago distal. El medio de contraste empleado en radiología debe ser hidrosoluble, este contraste debe ser extraído, posteriormente para evitar su llegada a los pulmones y el desarrollo de una neumonitis química.

Las fístulas de «tipo H» pueden ser difíciles de demostrar. Suele ser eficaz el video esofagograma, utilizando un contraste hidrosoluble para rellenar el esófago. El orificio traqueal de este tipo de fístulas se localiza mediante broncoscopia. La ecocardiografía prequirúrgica se recomienda por muchos autores para detectar malformaciones cardíacas asociadas.

Sin embargo, no es infrecuente que el diagnóstico se demore hasta que el neonato haya aspirado alguna toma.

La atresia esofágica es una urgencia quirúrgica. En el preoperatorio, hay que mantener al pacien-

te en decúbito prono (acostado boca abajo) para evitar que el contenido del estómago alcance los pulmones, manteniendo el bolsón esofágico vacío mediante aspiración continua; así mismo, debe atenderse al control de la temperatura y la función respiratoria y descartarse otras anomalías asociadas.

El estado del paciente puede requerir que la cirugía se realice en varias fases. En una primera fase se suele ligar la fístula e insertar una sonda de gastrostomía (operación que consiste en establecer una comunicación permanente entre el estómago y la pared abdominal, para permitir mediante una sonda la absorción de alimentos cuando la porción superior del aparato digestivo está obstruida) para alimentación, y en una segunda fase se realizará la anastomosis (comunicación entre dos conductos de la misma naturaleza, que puede ser natural o quirúrgica) entre los dos extremos esofágicos.

El desarrollo de la tráquea es normal siempre que no exista fístula; en estos pacientes son más frecuentes la estenosis (estrechez patológica de un conducto) esofágica y el reflujo gastroesofágico grave. La falta de aumento de peso, la dificultad para alimentarse y los atragantamientos son las secuelas normales, especialmente si no puede realizarse una anastomosis poco después del nacimiento. La estenosis en la zona de anastomosis es frecuente y puede requerir la realización de dilataciones posteriores.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000961.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.enfermeria21.com/listametas/ATRESIAESOFAGICA.ppt>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Atresia Yeyunal**

Código CIE-9-MC: 751.1

Vínculos a catálogo McKusick: 243600

**Sinónimos:**

Piel de Manzana, Síndrome de la

Arbol de Navidad, Síndrome del

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La atresia yeyunal es una enfermedad genética rara. Se ha atribuido a accidentes obstructivos vasculares intrauterinos del intestino.

Se han observado cuatro tipos diferentes de atresias (oclusión de una abertura natural) yeyunales:

- El *tipo I*, que supone el 20% de estos defectos, consiste en un diafragma intraluminal que obstruye la luz, si bien se mantiene la continuidad entre los extremos intestinales proximal (más cerca de un centro tronco o línea media) y distal (más alejado de un centro tronco o línea media).

- En el *tipo II*, que supone el 35% de estos defectos, un cordón sólido y fino conecta los dos extremos intestinales.

- El *tipo III* se subdivide en dos; en el *tipo IIIa*, que supone el 35% de todas las atresias y se produce cuando ambos extremos del intestino finalizan en asas ciegas acompañadas de un pequeño defecto mesentérico. El *tipo IIIb* se asocia con un defecto mesentérico amplio y con una pérdida de la vascularización normal del intestino distal. El íleon distal se enrosca alrededor de la arteria íleocólica, de la que deriva toda su vascularización, adquiriendo un aspecto en "piel o monda de manzana".

- El *tipo IV* lo constituyen múltiples segmentos de atresia intestinal.

La asociación con otras anomalías tales como cardíacas o cromosómicas son poco frecuentes, sin embargo se asocia con anomalías gastrointestinales en más del 45%, siendo las más frecuentes la malrotación y el ileo miconial (obstrucción intestinal por meconio muy espeso) que ocurre en el 20% de los casos, por esta razón se aconseja descartar la fibrosis quística, mediante análisis genético ya que esta enfermedad puede ser la causa de la atresia yeyunal.

Los síntomas en individuos con esta enfermedad incluyen vómitos, distensión abdominal y estreñimiento. El 60-75% de los recién nacidos no podrán expulsar el meconio (contenido intestinal del feto) y un tercio de los afectados presentan ictericia (coloración amarilla anormal de la piel).

El diagnóstico de sospecha puede realizarse mediante ecografía prenatal. Las únicas estructuras abdominales con contenido líquido son el estómago y la vejiga, por lo que la aparición de otras estructuras visualizables en el tercer trimestre de la gestación nos hacen sospechar esta anomalía.

Puede acompañarse de polihidramnios (aumento de la cantidad de líquido que rodea al feto) y de un aumento del peristaltismo (movimiento intestinal) con abdomen distendido.

El tratamiento es quirúrgico y en general los resultados son excelentes, dependiendo en parte de la existencia o no de otras anomalías asociadas. Solamente un pequeño número de casos tendrá problemas si el intestino es muy corto como consecuencia de la extirpación de los segmentos afectados.

Los tipos III y IV parecen tener una herencia que sugiere un patrón autosómico recesivo. En los casos en que la fibrosis quística ha sido la causa, la posibilidad de recurrencia es del 25%.

En general los padres del paciente con atresia yeyunal deben recibir consejo genético.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol45/45-1/45-1-19.pdf>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Axenfeld Rieger, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 743.44

Vínculos a catálogo McKusick: 180500 137600

#### **Sinónimos:**

Axenfeld, Anomalía de

Rieger, Anomalía de

Anomalía de Migración del Segmento Anterior Ocular

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome Axenfeld Rieger, es una enfermedad rara congénita y progresiva del desarrollo ocular, que afecta al segmento anterior del ojo y presenta también alteraciones extraoculares acompañantes. Sí afecta exclusivamente al ojo se le llama anomalía de Axenfeld Rieger.

Pertenece al grupo de las llamadas disgenesias del segmento anterior, previamente conocidas como disgenesias mesodérmicas. Este grupo comprende cuatro enfermedades: Embriotoxón posterior, Anomalía de Axenfeld, Anomalía de Rieger y Anomalía de Peters.

Las anomalías de Axenfeld y la de Rieger actualmente se unifican con el nombre de anomalía de Axenfeld Rieger, debido a que ambas se producen por una migración anómala, con detención del desarrollo de los tejidos derivados de las células de la cresta neural (cordón celular de origen ectodérmico que se transformará en la médula espinal), que ocurre en el primer trimestre de la gestación, lo que explica las anomalías oculares así como otras anomalías extraoculares principalmente dentales y

faciales.

En 1920 Karl T. Axenfeld describió la anomalía que lleva su nombre, refiriéndose a ella como la asociación de un anillo de Schwalbe prominente con múltiples tractos iridianos adheridos al mismo.

La anomalía de Axenfeld puede asociarse a algunas enfermedades sistémicas como facomatosis, Síndrome de Marfan, Síndrome de Lowe, Síndrome de Pierre Robin, Síndrome de Hallerman y Síndrome de Rubenstein.

El desarrollo anormal de los tejidos embrionarios de la cámara anterior ocular, origina además del citado anillo, alteraciones normalmente bilaterales, aunque no siempre simétricas que afectan a: córnea, iris, cristalino y ángulo de dicha cámara anterior, por lo que estas enfermedades se suelen asociar a glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular) secundario en el 50% de los casos. Este glaucoma se manifiesta más a menudo en la infancia o en la adolescencia en forma de glaucoma juvenil.

Entre las manifestaciones oculares de este síndrome destacan: anillo de Schwalbe, iris ectópico (situación fuera de su lugar habitual de un órgano o tejido) o múltiple, catarata (opacidad del cristalino), degeneración macular, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) del nervio óptico, desprendimiento de retina e hipermetropía (anomalía de la refracción en la que los rayos luminosos paralelos convergen más allá de la retina, cuando no interviene la acomodación).

Entre las manifestaciones extraoculares de este síndrome las fundamentales son:

1.- Anomalías faciales: hipoplasia maxilar y mandibular, aplanamiento de la base de la nariz, e hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos).

2.- Anomalías dentarias: microdontia (dientes pequeños), anodoncia (falta congénita de dientes).

3.- Anomalías umbilicales: piel periumbilical redundante.

4.- Anomalías óseas y articulares: osificación irregular de la cabeza femoral y de las epífisis distales (más alejado de un centro tronco o línea media) tibial y femoral, 2º y 5º metatarsos cortos.

5.- Anomalías cardíacas: defecto de los tabiques interauricular e interventricular.

6.- Hipospadias (apertura urinaria o meatus, que se puede colocar anormalmente en la superficie inferior del pene) en los varones.

7.- Anomalías del sistema nervioso central: hipoacusia (disminución de la capacidad auditiva, pérdida del oído) neurosensorial, hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), calcificaciones leptomeníngeas (una de las membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro) y retraso mental leve.

Otras alteraciones menos frecuentes son deficiencia de la hormona del crecimiento y talla corta, cardiopatías (término general de la enfermedad del corazón), defecto del oído medio, deficiencia mental, albinismo (hipopigmentación o carencia del color normal) óculo-cutáneo y otros trastornos neurológicos y dermatológicos.

El diagnóstico de la anomalía de Axenfeld requiere la realización de una gonioscopia (estudio del ángulo irido corneal) para detectar un anillo de Schwalbe prominente y con puentes iridianos. Así mismo para diagnosticar el síndrome de Axenfeld se debe efectuar despistaje de los posibles trastornos somáticos (concerniente o perteneciente al cuerpo) asociados.

El tratamiento, si aparece glaucoma inicialmente será medicamentoso, aunque en algunos casos habrá que acudir a la goniotomía (operación quirúrgica del ángulo irido corneal) o cirugía filtrante. El examen ocular de las anomalías de Axenfeld que no han desarrollado glaucoma o presión intraocular elevada debe realizarse como mínimo con carácter anual.

El síndrome de Axenfeld Rieger es una enfermedad de herencia autosómica dominante en la cual el consejo genético y el diagnóstico de las anomalías sistémicas típicas son importantes como prevención de las complicaciones oculares.

El síndrome de Axenfeld Rieger ha sido relacionado genéticamente con el cromosoma 4q25 y el gen responsable, RIEG1, ha sido clonado recientemente. Se han detectado mutaciones en el locus RIEG1 4q25 que indican que el síndrome de Axenfeld Rieger y el síndrome de iridogonio disgenesia son variantes alélicas (alelo es la parte de la herencia materna o paterna que se hereda de un gen) de

la misma enfermedad. Estas mutaciones son las responsables de diferentes fenotipos (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen), que se solapan entre sí y combinan en diferente grado las anomalías referidas previamente: anomalía de Axenfeld, anomalía de Rieger y síndrome de Rieger, por lo que ahora son agrupadas en una única entidad conocida como síndrome de Axenfeld Rieger.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol13\\_1\\_00/oft03100.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol13_1_00/oft03100.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.oftalmo.com/sco/revista-10/sco17.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Baller Gerold, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 218600

**Sinónimos:**

Craniosinostosis con Defectos del Radio

Craneosinostosis y Aplasia Radial, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Baller Gerold es una enfermedad hereditaria muy rara caracterizada por craneosinostosis (cierre prematuro de los huesos del cráneo), cúbito (hueso del antebrazo) corto y curvado y aplasia (ausencia de desarrollo) o hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) del radio (hueso del antebrazo) que no suele ser simétrica, retraso del crecimiento, retraso del desarrollo psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) y diferentes malformaciones craneofaciales, cardíacas, renales y esqueléticas. La muerte súbita es un hecho frecuente en los niños que padecen éste síndrome.

Fue descrita por primera vez, en 1950, por F. Baller y posteriormente, en 1959, M. Gerold completa la descripción.

Clínicamente se caracteriza por:

1.- Anomalías cráneo faciales: craneosinostosis, frente hacia atrás, oxicefalia (cabeza de forma alargada y cónica), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), prognatismo (protuberancia) mandibular y hemangioma (formaciones de bordes irregulares y color rojo azulado de la piel) capilar, orejas malformadas y situadas más abajo de lo habitual, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), puente nasal prominente, epicantus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) amplio, fisura palatina (cierre incompleto de la bóveda del paladar), úvula bífida y paladar ojival (paladar en forma de bóveda).

2.- Anomalías esqueléticas: fundamentalmente de los miembros superiores incluyendo aplasia radial o cubital y huesos carpianos ausentes o fusionados, pulgares aplásicos o hipoplásicos y frecuentes malformaciones vertebrales.

3.- Anomalías del sistema nervioso: polimicrogiria (desarrollo escaso de las circunvoluciones cerebrales) e hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo).

4.- Anomalías del sistema cardiovascular: malformaciones cardíacas tales como comunicación interventricular (comunicación anormal entre los ventrículos del corazón) y estenosis (estrechez pato-

lógica de un conducto) valvular subaórtica.

5.- Anomalías del sistema urogenital: malformaciones renales.

El síndrome de Baller Gerold presenta una gran heterogeneidad genética, se han descrito casos de consanguinidad de los padres en algunos pacientes, que no se presentan en otros pacientes y ocasionalmente el síndrome se ha presentado de forma esporádica, aunque en la mayoría de los casos se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol49/49-6/49-6-13.pdf>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndromes/syndrome046.html>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Bannayan Riley Ruvalcaba, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 153480

**Sinónimos:**

Bannayan Zonana, Síndrome de

Macrocefalia, Pseudopapiledema y Hamartomas Múltiples

Macrocefalia, Lipomas y Hamartomas Múltiples

Ruvalcaba Myhre Smith, Síndrome de

Riley Smith, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Bannayan Riley Ruvalcaba es una enfermedad hereditaria rara, caracterizada por un crecimiento excesivo previo y posterior al nacimiento, macrocefalia (cabeza anormalmente grande) escafocefalia (cabeza larga y estrecha), inteligencia normal o retraso mental leve y crecimientos tumorales benignos preferentemente subcutáneos (debajo de la superficie de la piel), similares al hamartoma (tumor constituido por una mezcla anormal de los elementos constitutivos de un tejido).

Los síntomas de esta enfermedad varían mucho de un caso a otro. En la mayoría de los casos, los niños con el síndrome del Bannayan Riley Ruvalcaba tienen un peso y talla anormalmente elevados al nacer, según estos niños van creciendo, el crecimiento se retrasa y los adultos con esta enfermedad alcanzan a menudo una altura dentro del rango normal.

Manifestaciones adicionales al síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba son diferentes alteraciones oculares: estrabismo (desviación de la mirada), hipertelorismo (ojos muy separados), exotropía (descoordinación de la mirada lateral) y pseudopapiledema (inflamación anormal de la papila de modo que aparece elevada). Además, los niños afectados pueden presentar hipotonía (disminución del tono del músculo), babeo excesivo, retraso del desarrollo del habla y un retraso significativo en la etapas del desarrollo tales como la capacidad de sentarse, de estar de pie, de andar, etc.

En algunos casos, pueden existir pólipos (crecimientos tumorales múltiples) a nivel intestinal y, en casos raros, en la faringe (pared posterior de la garganta) y de amígdalas. Otras anomalías adicionales asociadas a esta enfermedad pueden ser cutis marmorata (pigmentación anormal de la piel con áreas veteadas) y el desarrollo de "pecas" en el pene o en la vulva. En algunos casos, los enfermos también pueden tener anomalías músculo esqueléticas. Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.vh.org/pediatric/patient/cancercenter/bannayanriley/>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.whonamedit.com/synd.cfm/1276.html>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Bardet Biedl, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 209900

**Sinónimos:**

Lawrence Moon, Síndrome de

Laurence Moon Bardet Biedl, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Bardet Biedl es una enfermedad hereditaria multisistémica rara, que tiene una gran variabilidad de presentación clínica y genética, caracterizada por polidactilia (dedos adicionales), retraso mental, obesidad, hipogonadismo (subdesarrollo de los órganos reproductores), sordera y retinitis pigmentaria (acumulo anormal del pigmento de la membrana retiniana, que conduce a largo plazo a la degeneración, por inflamación crónica, de la retina).

Se estima una frecuencia de 1/50.000 recién nacidos, aparece con mayor frecuencia en varones. Se ha descrito con mayor frecuencia en ciertas etnias: población de origen beduino Kuwaití, en la que se estima una prevalencia de 1 por 13.500; y en Newfoundland, Canadá, con una prevalencia de 1 por 17.500, probablemente debido a la alta tasa de matrimonios consanguíneos.

Clínicamente se caracteriza por una gran diversidad de los síntomas ya que existen variaciones no sólo entre familias sino también dentro de ellas:

1.- Anomalías neurológicas: retraso mental de moderado a severo, trastornos del lenguaje, espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo) y coordinación motora pobre.

2.- Anomalías visuales: ceguera nocturna que aparece alrededor de los 9 años, retinosis pigmentaria que evoluciona a ceguera alrededor de los 15 años; se acompaña de otras alteraciones visuales como nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios) horizontal, atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica, miopía (defecto en la curvatura del cristalino, de forma que los rayos paralelos quedan enfocados por delante de la retina), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), cataratas (opacidad del cristalino), glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular) y distrofia (alteración del volumen y peso de un órgano) macular.

3.- Anomalías de las extremidades: polidactilia, braquidactilia (acortamiento anormal de los dedos), pies y manos cortas y anchas, siendo estas alteraciones más comunes en los pies.

4.- Anomalías renales: presentes en el 90% de los pacientes; pueden existir malformaciones con o sin afectación funcional del riñón, que se suelen manifestar por poliuria (secreción y emisión extremadamente abundante de orina), polidipsia (sed excesiva), infecciones urinarias de repetición y en etapas finales insuficiencia (fracaso funcional) renal que requiere diálisis y trasplante.

5.- Anomalías endocrinas: obesidad, que puede estar presente ya en la niñez entre el primer y segundo año de vida, o antes de la pubertad y que normalmente se limita al tronco; desarrollo sexual



tardío, hipogonadismo común en el sexo masculino. En el 10% de los casos se acompaña de criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto) que está presente desde el nacimiento y diabetes mellitus insulín independiente en el 15% de los casos.

6.- Anomalías cardíacas: presentes casi en la mitad de los pacientes, las más frecuentes son: miocardiopatía (enfermedad del músculo cardíaco) dilatada, hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) ventricular izquierda e hipertrofia del septo interventricular (pared del corazón que separa el ventrículo izquierdo del derecho).

Se acompaña de fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) hepática, sordera y talla corta.

El diagnóstico del Síndrome de Bardet Biedl se efectúa generalmente durante la niñez, es fundamentalmente clínico y para su realización se requiere la presencia de cuatro rasgos primarios o de tres primarios más dos secundarios, considerándose como rasgos primarios:

- a.- Distrofia de bastones y conos.
- b.- Anomalías renales.
- c.- Polidactilia.
- d.- Obesidad.
- e.- Dificultades de aprendizaje.
- f.- Hipogonadismo en los varones.

Existe confusión en la literatura médica con respecto a la diferencia entre el síndrome de Bardet Biedl y el síndrome de Laurence Moon, algunos autores creen que el síndrome de Bardet Biedl es una subdivisión del síndrome de Laurence Moon Biedl.

El pronóstico depende de la severidad de la lesión de los órganos afectados.

No hay ningún tratamiento efectivo para el síndrome de Bardet Biedl. Se realiza control de la obesidad mediante régimen alimenticio, con educación al entorno familiar en los hábitos dietéticos desde edad temprana y ejercicio. La polidactilia requiere cirugía correctora.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. Presenta una marcada heterogeneidad genética, habiéndose descrito casos asociados a diferentes cromosomas: 20, 16, 15, 11, 4, 3 y 2. Algunos autores identifican diferentes formas, en función de su relación con el cromosoma 16. También se asocia con mutaciones en el gen MKKS, que se localiza en el cromosoma 20. También se han visto mutaciones de este gen asociadas al síndrome de Mc Kusick Kauffman.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.obesidad.net/spanish2002/trans9.shtml>

Información médica (idioma español):

<http://www.sordoceguera.org/Sordoceguera/Genetica%20y%20S%EDndromes/Otros%20s%EDndromes.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Retina Madrid

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Beckwith Wiedemann, Síndrome de

---

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 130650

### **Sinónimos:**

Exonfalos, Macroglosia y Gigantismo, Síndrome de Wiedemann Beckwith, Síndrome de Visceromegalia, Hernia Umbilical y Macroglosia, Síndrome de Onfalocele, Visceromegalia y Macroglosia, Síndrome de Hipoglucemia con Macroglosia

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Beckwith Wiedemann es una enfermedad genética rara, se puede caracterizar por una amplia gama de síntomas y características físicas que pueden variar en rango y severidad según los casos.

En muchos enfermos, los síntomas y signos asociados pueden incluir gigantismo (talla y altura excesivas), macroglosia (lengua anormalmente grande), visceromegalia (aumento de órganos abdominales), hernia umbilical u onfalocele (protuberancia del intestino a través de un defecto en la pared abdominal nivel del ombligo) y aumento de células de la capa externa de las glándulas suprarrenales (adrenocorticales).

Las características adicionales pueden incluir hipoglucemia neonatal (niveles de glucosa en sangre bajos, en los primeros días de la vida), envejecimiento prematuro del hueso, especialmente a partir de los cuatro años, presencia de surcos lineares característicos en los lóbulos del oído y de otras anomalías del área cráneo-facial y también una predisposición a padecer determinados tipos de tumores en la niñez.

En la mayoría de los casos, se piensa que esta enfermedad es el resultado de una mutación. Sin embargo, en aproximadamente el 15% de los casos, la enfermedad parece ser familiar, sugiriendo herencia autosómica dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://home.coqui.net/myrna/beck.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Blefarofimosis, Epicantus Inverso, Síndrome de

---

Código CIE-9-MC: 743.62

Vínculos a catálogo McKusick: 110100

### **Sinónimos:**

Blefarofimosis, Epicanto Inverso y Ptosis  
BPES  
Blefarofimosis Familiar, Síndrome de  
Blefaroptosis, Blefarofimosis, Epicantus Inversus, Telecantus, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome Blefarofimosis, Epicantus Inverso es una enfermedad genética rara que se caracteriza por: Blefarofimosis, Ptosis y Epicantus inverso, el nombre proviene del acrónimo inglés de Blepharophimosis, Ptosis, Epicanthus Inversus Síndrome (BPES).

Fue descrito por primera vez por Vignes en 1889, se manifiesta por igual en ambos sexos. En la literatura hay descritas más de 150 familias afectadas.

Posteriormente Zlotogora escribió dos formas clínicas diferentes de este síndrome:

1.- El *tipo I*, es la forma de presentación más frecuente y asocia infertilidad femenina como consecuencia del fallo ovárico. Se asocia con amenorrea (ausencia de períodos menstruales) en las mujeres, afecta sobre todo a hombres, tiene una penetrancia (proporción de portadores del gen que manifiestan el síndrome) completa y es transmitida por los varones.

2.- El *tipo II*, que no se asocia a infertilidad femenina, afecta, tanto a hombres, como a mujeres, pero con predominio por el sexo femenino, tiene una penetrancia parcial y es transmitida por ambos sexos.

Se desconoce la patogenia (mecanismos de producción de enfermedad) de la enfermedad, aunque se cree que se debe a una microdelección (delección es la pérdida total o parcial del material genético) entre genes contiguos. La gravedad de los síntomas y el fenotipo (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) que presenta el enfermo, dependerá de la cantidad de material genético deletado.

Se ha descrito asociación con una edad paterna y materna elevada, siendo mayor la influencia de la edad materna.

Los signos clínicos más característicos de esta enfermedad son: blefarofimosis (párpados anormalmente estrechos en sentido horizontal), epicantus inversus (un pliegue vertical de la piel del párpado inferior por encima de la nariz) y ptosis (caída de los párpados superiores).

Se acompaña de amenorrea, en las mujeres, anomalías del conducto lagrimal y alteraciones dismórficas (dismorfismo es la forma defectuosa de un aparato u órgano) faciales como puente nasal ancho, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), orejas de implantación baja, displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) de las orejas.

Pueden acompañarse de alteraciones oculares como: microftalmía (ojos anormalmente pequeños), coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo), esotropía (tendencia anormal de los ejes visuales a converger) y nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), alteraciones del aparato genital en las mujeres: hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de útero, atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de ovarios.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome de Down y el síndrome de Freeman Sheldon y debe considerarse que algunas de las manifestaciones clínicas del síndrome BPES pueden presentarse aisladas o formando parte de otros síndromes: síndrome de Marden Walker, síndrome de Dubowitz y síndrome del alcoholismo fetal.

Aunque no existe un tratamiento curativo de la enfermedad, es aconsejable realizar cirugía plástica reconstructiva en la edad preescolar, tanto por razones estéticas como para mejorar la función visual.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, habiéndose localizado la alteración genética en el brazo largo del cromosoma 3 (3q22-q23).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.secpre.org/documentos%20manual%2025.html>

Información médica (idioma español):

[http://www.nexusediciones.com/pdf/ao2002\\_3/of-10-3-003.pdf](http://www.nexusediciones.com/pdf/ao2002_3/of-10-3-003.pdf)

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
 Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
 Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Bloom, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 757.39

Vínculos a catálogo McKusick: 210900

**Sinónimos:**

Bloom Torre Machacek, Síndrome de  
 Talla Corta y Eritema Facial Telangiectásico  
 Enanismo Tipo Levi  
 Talla Corta y Telangiectasias Faciales

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Bloom es una enfermedad hereditaria rara, caracterizada por talla corta, telangiectasia (pequeños vasos sanguíneos faciales dilatados) facial, fotosensibilidad (sensibilidad creciente a la luz) y aumento de la susceptibilidad a tumores.

Aparece con mayor frecuencia en judíos asquenazíes originarios de Polonia y Ucrania. Es más frecuente en los hombres con una relación hombre/mujer de 4:3, siendo en general las alteraciones dermatológicas menos graves en las mujeres que en los hombres.

Fue descrita por primera vez, en 1954, por D. Bloom.

No se conoce exactamente la causa de la enfermedad, la propensión a desarrollar neoplasias (tumores) puede relacionarse con la inestabilidad genómica y facilitarse por la inmunodeficiencia que padecen.

Clínicamente se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, déficit inmunológico y eritema (enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) telangiectásico facial producido por fotosensibilidad.

Se acompaña de anomalías craneofaciales: nariz prominente, orejas grandes, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) malar, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), dolicocefalia (cabeza alargada en sentido antero posterior) y microcefalia (cabeza anormalmente pequeña); anomalías genitourinarias: hipogonadismo (secreción insuficiente de las glándulas genitales), azoospermia (ausencia de espermatozoides en el esperma) que produce infertilidad en varones y criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto); anomalías de la piel: zonas hiper o hipopigmentadas y queratosis (cualquier enfermedad con aumento del desarrollo y engrosamiento del epitelio de la capa córnea de la piel); conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva del ojo); peso y talla bajos y diabetes mellitus.

Presentan un mayor riesgo de malignización, siendo los tumores más frecuentes: leucemia, linfoma, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas.

Puede acompañarse con menor frecuencia de retraso mental moderado, ausencia de incisivos, acantosis nigricans (enfermedad cutánea caracterizada por lesiones hiperpigmentadas de aspecto verrugoso, localizadas en axilas y pliegues cutáneos perianales) e hipertrichosis (crecimiento excesivo del pelo); irregularidad menstrual, deficiencia de la hormona de crecimiento, tumor de Wilms, sarcoma osteogénico, cardiopatías (término general de la enfermedad del corazón); anomalías de las extremidades: longitud desigual de las piernas, ausencia de dedos del pie, sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), polidactilia (presencia de dedos adicionales), clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo), luxación (dislocación de una articulación) de cadera, pie equinovaro (malposición del pie que asemeja a la pata de un caballo) y pliegue simiesco (presencia de un solo pliegue profundo en las palmas de las manos); quiste pilonidal (granuloma subcutáneo que contiene pelos, se infecta y fistuliza; fistula es la comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superfi-

cie corporal, que con frecuencia tiende a recurrir) y estrechez del meato uretral.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con el síndrome de Russell Silver, síndrome de Dubowitz, ataxia telangiectasia, síndrome de Cockayne, síndrome de Werner, disqueratosis congénita, anemia de Fanconi y xeroderma pigmentario.

El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante amniocentesis, objetivándose una elevada tasa de intercambio de cromátidas hermanas y roturas cromosómicas en el cultivo. La biometría fetal pondría de manifiesto el retraso del crecimiento intrauterino.

Las lesiones dermatológicas mejoran con la edad. Son propensos a las infecciones, aunque se hacen más resistentes a medida que avanza su edad.

La edad máxima a la que por ahora ha llegado un individuo con síndrome de Bloom es de 48 años.

No existe tratamiento curativo de la enfermedad, el objetivo del tratamiento es corregir quirúrgicamente las deformidades óseas y tratar precozmente las posibles tumoraciones malignas que aparecen.

El síndrome de Bloom se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose localizado el gen, denominado BLM, responsable de la enfermedad en el brazo largo del cromosoma 15 (15q26.1).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.galderma.com.mx/pac/Pac1/d1\\_p24.htm](http://www.galderma.com.mx/pac/Pac1/d1_p24.htm)

Información médica (Idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/derm/topic54.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Branquio Oculo Facial, Síndrome**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 113620

**Sinónimos:**

Labio Leporino y Hemangioma Quístico Branquial, Síndrome de

Imperforación del Conducto Nasolacrimal y Envejecimiento Prematuro

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome branquio oculo facial es una enfermedad muy rara, congénita (que está presente en el nacimiento).

Clínicamente se caracteriza por: pliegues profundos en el labio superior, que asemejan un labio leporino (fisura del labio superior) reparado, lesión dérmica atrófica (atrofia es la disminución de volumen y peso de un órgano) o lesión hemangiomatosa (hemangioma es un tumor benigno formado por una masa de vasos sanguíneos) en el área postauricular, obstrucción del conducto lacrimal, prematuro encanecimiento del cabello, durante la pubertad.

También pueden presentar nariz ancha, frente estrecha, quistes subcutáneos de cráneo, labio leporino verdadero, paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), paladar ojival (paladar en forma de bóveda), anomalías oculares múltiples como: coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo) de iris, coroides y nervios ópticos, microftalmía (ojos anormalmente pequeños), catarata (opacidad del cristalino), miopía y fisuras palpebrales (formación de pliegues por inclinación de los párpados hacia abajo) mongoloides, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) estrecho, displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) de orejas, atresia (oclusión de una abertura natural) de con-

ducto auditivo, dacriocistitis (inflamación del saco lacrimal), retraso del crecimiento intrauterino, anomalías dentales, pliegue simiesco (un solo pliegue, profundo de las palmas de las manos) y clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo) y polidactilia (dedos adicionales).

Anomalías poco frecuentes son el estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), retraso del crecimiento posnatal, retraso mental, parálisis facial, cifosis (desviación de la columna vertebral con convexidad posterior), agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) renal unilateral, hipospadias (apertura urinaria, meatus, se pueden colocar anormalmente en el superficie inferior del pene).

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Branquio Oto Renal, Síndrome**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 113650

#### **Sinónimos:**

Displasia Branquio Oto Renal  
Melnick Fraser, Síndrome de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome branquio oto renal es una enfermedad hereditaria rara, con una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) estimada de 1 por cada 40.000 recién nacidos vivos, de ellos 1 por cada 1.000 tiene sordera y de éstos últimos 1 de cada 20 tiene anomalías branquiales y de los últimos, 1 de cada 2 tiene el síndrome. La probabilidad de que un niño con fosetas preauriculares, tenga el síndrome es de 1 por cada 400. Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

Clínicamente se caracteriza por fosetas preauriculares, fistulas (comunicaciones anormales entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal) braquiales, sordera, displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) de orejas y displasia renal.

Otras anomalías que pueden presentarse son microtia (oreja muy pequeña, incluso reducida a diferentes apéndices), anomalías del oído medio e interno: estenosis (anormalmente estrecha) del conducto auditivo externo, estenosis o aplasia (ausencia de desarrollo) del conducto lagrimal, cara estrecha, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), retrognatia (deformidad de la mandíbula, que vista de perfil, parece despalzada hacia atrás), parálisis facial, agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) renal uni o bilateral, displasia renal, duplicación del sistema colector urinario, reflujo vésicoureteral, ectopia (órgano o tejido situado fuera de su lugar habitual) renal, lobulación renal fetal.

Menos frecuentemente presentan: paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar).

Sólo el 6% de las anomalías renales que pueden aparecer, son realmente graves.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.sarda.org.ar/Revista%20Sard%C3%A1/96c/113-119.pdf>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **C de Opitz, Síndrome**

---

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 211750

### **Sinónimos:**

Trigonocefalia de Opitz, Síndrome de la  
Trigonocefalia, Síndrome de la  
Trigonocefalia "C", Síndrome de la  
C, Síndrome

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome C de Opitz es una enfermedad rara congénita (que está presente desde el nacimiento) del desarrollo, que se manifiesta en general con alteraciones de todas las estructuras de la línea media del organismo.

Fue descrita por primera vez en 1969, por Opitz, en dos hermanos como un síndrome con trigonocefalia (cabeza triangular de vértice anterior, debida a la soldadura prematura de la sutura metópica), síntoma característico pero no patognomónico (signo que no se encuentra más que en un estado mórbido determinado y es suficiente por sí mismo para caracterizar este estado mórbido y para establecer su diagnóstico) de esta enfermedad y anomalías múltiples congénitas.

El síndrome C de Opitz ocurre en la misma proporción entre ambos sexos. Se conoce muy poco sobre la etiología (estudio de las causas de las enfermedades) del síndrome C.

Clínicamente se caracteriza por rasgos cráneo faciales típicos desde el nacimiento: tamaño de la cabeza normal en el recién nacido aunque su crecimiento postnatal es escaso, trigonocefalia debido a la unión prematura de los huesos del cráneo, frente acentuada y estrecha, puente nasal amplio y plano con nariz corta, pliegue vertical interno de los ojos, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) de las encías, orejas bajas y anormalmente modeladas, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto). Las malformaciones en los miembros son muy variables: polidactilia (presencia de dedos adicionales) en manos, manos y pies acortados, desviación cubital de los dedos y un ligero acortamiento rizomélico (de la raíz de los miembros) de las extremidades superiores y artrogriposis (articulaciones flexionadas en una posición fija) distal (más alejado de un centro tronco o línea media). Se acompaña de piel laxa, anomalías cardíacas, genitales anormalmente desarrollados, anomalías anales y retraso mental profundo.

La evolución de la enfermedad es poco favorable, ya que alrededor de la mitad de los niños fallecen en los dos primeros años de la vida, debido a las alteraciones en el crecimiento, las graves anomalías cardíacas y los problemas para la alimentación por la hipotonía severa que provocan dificultades para la succión e ingestión. En los niños que sobreviven se manifiesta el retraso mental severo.

El diagnóstico diferencial del síndrome C de Opitz debe hacerse con otras cromosopatías (enfermedades por aberración cromosómica), especialmente del cromosoma 3, con el síndrome de Frydman y con el síndrome de Say Meyer.

La mayoría de los autores creen que se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque otros sugieren que se pueda deber a una micro deleción (pérdida total o parcial del material genético) no detectable y parece que el gen responsable de esta enfermedad pueda localizarse, en el brazo largo de cromosoma 3 (3q).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol46/46-6/46-6-19.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.aprenderaintegrar.com.ar/html/modules.php?name=Reviews&rop=showcontent&id=2>

**Asociaciones:**

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid

Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Carnevale, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 265050

**Sinónimos:**

Ptosis Palpebral con Diastasis Rectal y Displasia Cadera

Carnevale Krajevska, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Carnevale, es una enfermedad rara hereditaria, caracterizada por la asociación de retraso mental y malformaciones congénitas (que está presente desde el nacimiento), entre las que destacan por su frecuencia: anomalías oculares, de la cadera, de la pared abdominal y criptorquidia.

Fue descrita por primera vez en dos hermanos italianos, en 1989, por Franco Carnevale y G. Krajevska

Clínicamente se caracteriza por sinofridia (las cejas que crecen juntas), orejas de implantación baja con hélix y pabellones alargados, anomalías oculares: blefaroptosis (caída del párpado superior) que produce una limitación funcional característica de la mirada en los campos visuales superiores, blefarofimosis (hendidura palpebral corta), epicantus (pliegue de la piel que cubre el ángulo interno y carúncula de los ojos) inversus, estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto) convergente, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), hendiduras palpebrales estrechas, estenosis (estrechez patológica de un conducto) del canal lacrimal; puente nasal deprimido, anomalías de la boca: paladar ojival (paladar en forma de bóveda), caries, mal posición dental con superposición de incisivos; agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) parcial de los músculos abdominales, que provoca la diástasis (separación permanente de dos superficies articulares pertenecientes a dos huesos habitualmente paralelos o musculares unidos por sus fascias) de rectos; anomalías articulares: luxación (dislocación de una articulación) de la cadera, limitación de los movimientos de extensión, pronación (movimiento del antebrazo que tiene por resultado una rotación de la mano hacia dentro) y supinación (movimiento del antebrazo que tiene por resultado una rotación de la mano hacia fuera) de los codos; criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto); pezones supernumerarios o anormalmente separados; hiperreflexia (reacciones reflejas anormalmente elevadas), retraso del crecimiento y retraso mental.

Son frecuentes las otitis (nombre dado a todas las inflamaciones agudas o crónicas del oído) medias recidivantes (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo).

No debe confundirse con el síndrome de Carnevale y del Castillo, descrito por A. Carnevale y V. del Castillo en 1976 y que consiste en la asociación de agenesia de la musculatura glútea con defectos en



el cierre del tubo neural: espina bífida oculta y en algunos casos anencefalia.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. Con frecuencia los padres de los pacientes tienen cierto grado de consanguinidad.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés)

[http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonksi/syndrome\\_cgi?term=Carnevale+syndrome&field=name](http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonksi/syndrome_cgi?term=Carnevale+syndrome&field=name)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Carpenter, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 201000

### **Sinónimos:**

Acrocefalopolisindactilia, Tipo II

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Carpenter es una enfermedad hereditaria, extremadamente rara, caracterizada por las malformaciones de los dedos de manos y pies: polidactilia (dedos adicionales) en los pies, braquidactilia (acortamiento anormal de los dedos), clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo), sindactilia (fusión de uno o más dedos) y craneosinostosis (cierre prematuro de las suturas del cráneo).

Otras anomalías asociadas son: el cráneo en forma de trébol, epicantus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), microcórnea, opacidad corneal, atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica, fisuras palpebrales (formación de pliegues por inclinación de los párpados hacia abajo) antimongoloides, orejas grandes y de implantación baja, cuello corto, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), paladar ojival (paladar en forma de bóveda), retraso mental, pliegue simiesco (un solo pliegue, profundo de las palmas de las manos), agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) de falanges de los pies.

Anomalías cardíacas: comunicación interauricular (comunicación anormal entre las aurículas del corazón) e interventricular (comunicación anormal entre los ventrículos del corazón), ductus arterioso (conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto) persistente, estenosis (anormalmente estrecha) de la arteria pulmonar, tetralogía de Fallot (estenosis pulmonar, tabique interventricular defectuoso, dextroposición de la aorta e hipertrofia, desarrollo exagerado, del ventrículo derecho) y transposición de los grandes vasos (anomalía de la posición de los grandes vasos, aorta y arteria pulmonar y sus ventrículos respectivos, la aorta nace del ventrículo derecho y la pulmonar del ventrículo izquierdo).

Anomías; genu valgo (piernas en forma de X), desplazamiento de la rótula, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de la articulación de la cadera, coxa valga (deformidad de la cadera), ausencia de coxix, espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales) oculta, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), hernia (protusión de un órgano a través de un orificio) umbilical e inguinal, onfalocèle (defecto de línea media en la pared abdominal anterior del abdomen, a nivel del ombligo), criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), hidronefrosis (acumulo anormal de orina en los riñones), poliesplenía (presencia de varios bazo, o bien, varias masas pequeñas de bazo que sustituyen al bazo normal) y obesidad.

En algunos casos, la cirugía correctora de la malformación craneal puede evitar el posterior retraso mental. La esperanza de vida no está disminuida a no ser que presenten cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón).

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):  
[http://www.worldcf.org/cran\\_3c2.html](http://www.worldcf.org/cran_3c2.html)

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
 Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
 Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Cerebro Costo Mandibular, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 117650

**Sinónimos:**

Defectos Costales con Micrognatia

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome cerebro costo mandibular es una enfermedad hereditaria polimalformativa extremadamente rara, de la que se han publicado unos 70 casos, de expresión clínica variable, caracterizada por retraso mental, defectos costales, anomalías vertebrales y micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), o agnatia (ausencia congénita del maxilar inferior).

Fue descrita inicialmente por Smith en 1966, denominándola síndrome de defectos costales y micrognatia, posteriormente McNicholl en 1970 la caracterizó de forma más precisa, denominándola con el nombre que se usa en la actualidad.

Se desconoce la etiología (estudio de las causas de las enfermedades) de esta enfermedad, aunque algunos autores sugieren un mecanismo teratogénico (que produce malformaciones) o una alteración de la condrogénesis (mecanismo por el que se forman los cartílagos) como causa probable de la enfermedad.

Clínicamente esta enfermedad presenta retraso pre y postnatal, dismorfismo (forma defectuosa de un aparato u órgano) facial que se manifiesta como micrognatia o agnatia, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), implantación baja de pabellones auriculares, glosoptosis (caída de la lengua hacia atrás). Se acompaña de displasia (desarrollo anormal) o aplasia (ausencia de desarrollo) de la parte posterior de múltiples costillas, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) pulmonar, pterigium colli (pliegue del borde externo del cuello que va desde la implantación de las orejas hasta los hombros) y limitación para la extensión de ambos codos. Pueden presentar otras malformaciones asociadas como: anomalías vertebrales, subluxaciones (dislocación incompleta de una articulación) de cadera o codos, rotación interna de los huesos ilíacos, sordera de conducción y anomalías traqueolaringeas.

En la mayoría de los casos, tales anomalías contribuyen a los problemas respiratorios durante la infancia por disfunción de la motilidad torácica.

Aunque algunos pacientes tienen inteligencia normal, otros exhiben retraso mental de moderado a severo.

El síndrome cerebro costo mandibular tiene un amplio espectro clínico, lo que hace que el pronóstico sea muy variable según el grado de expresión, puede ser desde muy desfavorable, falleciendo muchos de ellos en los primeros días de la vida, hasta alcanzar vida adulta. Los casos en los que existe mal desarrollo cerebral tienen el peor pronóstico.

El diagnóstico prenatal puede hacerse alrededor de la vigésima semana de gestación mediante ecografía, en la que se observa un feto con las anomalías características de la mandíbula, costillas, muy cortas y defectuosas y bajo peso para la edad gestacional.

Puede heredarse como un rasgo genético autosómico recesivo, pero también como un rasgo genético autosómico dominante, sin que se haya determinado de forma precisa una anomalía genética asociada.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol44/44-4/44-4-17.pdf>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Chanarin Dorfman, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 757.1

Vínculos a catálogo McKusick: 275630

**Sinónimos:**

Ictiosis de Chanarin Dorfman, Síndrome de la

Chanarin Dorfman, Enfermedad de

Trastorno de la Cornificación 12

Eritrodermia Ictiosiforme con Vacuolización Leucocítica

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Chanarin Dorfman es una enfermedad hereditaria extremadamente rara del metabolismo lipídico, que clínicamente se caracteriza por ictiosis (piel escamosa) congénita (que está presente desde el nacimiento), miopatía (degeneración de los músculos), hepatoesplenomegalia y la presencia en sangre de leucocitos (glóbulos blancos) anormales con vacuolas lipídicas, lo que se denomina anomalía de Jordans.

Forma parte del grupo de las llamados síndromes neuroictiosicos, entre los que se encuentran además los siguientes: síndrome de Sjögren Larsson, enfermedad de Refsum, déficit múltiple de sulfatasas, tricodiodistrofia, síndrome CHILD, síndrome KID, etc.

Si bien la anomalía de Jordans se conoce desde 1953 y Rozenszajn en 1966, describió su asociación con la ictiosis, el síndrome de Chanarin Dorfman como se le conoce en la actualidad, fue descrito inicialmente por Dorfman en 1974, quien demostró que se trataba de una enfermedad de depósito lipídico y un año más tarde Chanarin, completó su estudio.

Es más frecuente en la edad infantil, aunque puede manifestarse también en adultos de hasta 50 años, siendo mayor el cortejo sintomático, sobre todo el neurológico, cuanto mayor es la edad de comienzo. Parece existir cierto predominio geográfico, en áreas del mediterráneo, habiéndose descrito en diversas familias de origen siciliano y de Oriente medio, lo que refuerza la hipótesis de que la enfermedad puede ser de procedencia semita.

El síndrome de Chanarin Dorfman se debe a un déficit enzimático (enzima es una sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo) que altera la vía del metabolismo lipídico, responsable de la transformación de los triglicéridos en fosfolípidos, lo que secundariamente da lugar a un aumento de los depósitos de triglicéridos en múltiples tejidos, habiéndose descrito dichos depósitos en epitelio (capa celular que cubre todas las superficies externa e interna del organismo) gastrointestinal, médula ósea, músculo liso y estriado, así como en cultivo de fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación).

Los lípidos de la piel intervienen en el mantenimiento de la función de barrera de la epidermis (capa superior de la piel) y también en el proceso de descamación de la capa córnea; los lípidos además, contribuyen a formar la mielina (vainas de sustancia blanca que recubre los nervios), por lo que estos síndromes también pueden cursar con alteraciones de la mielinización.

El síndrome de Chanarin Dorfman presenta una gran heterogeneidad, tanto en sus manifestaciones clínicas como en la severidad de estas. Las formas típicas suelen cursar como una ictiosis congénita o una eritrodermia ictiosiforme, que asocia hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmen-

te grandes), en ocasiones con infiltración grasa y miopatía que suele manifestarse como debilidad muscular acompañada de aumento de enzimas musculares, pero que termina por hacerse evidente en el electromiograma (registro de la actividad eléctrica del músculo esquelético).

Pueden existir alteraciones visuales, que son más frecuentes en los casos que aparecen en la edad adulta: ptosis palpebral (párpados caídos), catarata (opacidad del cristalino) y nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios); hipoacusia (disminución de la capacidad auditiva, pérdida del oído) y manifestaciones neurológicas centrales entre las que destacan: ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), arreflexia (falta de reacciones reflejas), alteraciones de los pares craneales y retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental).

El diagnóstico de sospecha es clínico, pudiendo resultar muy difícil de efectuar cuando se trata de formas leves; la hepatoesplenomegalia infantil es la primera manifestación que obliga a sospechar una enfermedad de depósito.

La proliferación de leucocitos vacuolados, tanto granulocitos como monocitos, se demuestra en sangre periférica y sirve para la detección de portadores (que llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad) heterocigotos (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes). Los análisis bioquímicos demuestran la ausencia de cetosis (niveles elevados de acetona y otros cuerpos cetónicos en sangre) tras ayuno prolongado, así como un defecto parcial en el catabolismo de los ácidos grasos de cadena larga, por lo general sin déficit de carnitina asociado; puede existir aumento de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (líquido que protege y circula a través de ciertas estructuras cerebrales y de la médula espinal).

Las técnicas de estudio inmunohistoquímicas y la observación al microscopio electrónico permiten el diagnóstico de confirmación demostrando la existencia de un depósito de triglicéridos multisistémico sin afectación lisosomal.

El cultivo de fibroblastos muestra un aumento de la captación de oleato marcado isotópicamente, pero la capacidad de oxidación del mismo está disminuida.

Hoy en día se aconseja realizar cribado diagnóstico de esta enfermedad en todos los pacientes que presenten una ictiosis, descartando la presencia en sangre periférica de leucocitos vacuolados.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las restantes enfermedades por depósito de triglicéridos, miopatías lipídicas por déficit de carnitina o de Carnitin palmitoil transferasa II, que característicamente no se asocian con ictiosis ni hepatoesplenomegalia y la enfermedad de Wolman, por depósito lisosomal de triglicéridos, en la que las manifestaciones neurológicas centrales aparecen mucho antes de la edad adulta.

No existe tratamiento curativo de la enfermedad, no obstante la evolución puede beneficiarse de la disminución de las grasas en la dieta, aportándose éstas en forma de ácidos grasos de cadena media.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo y se asocia con consanguinidad paterna, habiéndose identificado la mutación responsable en el locus NCIE2 del brazo corto del cromosoma 3 (3p21).

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/protocolos/dermatologia/tres/ictiosis.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=9585>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española de Ictiosis. (ASIC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## CHARGE, Síndrome

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 214800

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El CHARGE es una enfermedad extremadamente rara. Se ha discutido si se trata de una asociación de alta frecuencia (conjunto de múltiples anomalías, que no pueden ser catalogadas como un síndrome, que se presenta en al menos dos individuos y no se deben al azar) o de un síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo) y que tienen etiopatogenias (causas y mecanismos de producción de enfermedad) relacionados.

De las tres asociaciones de alta frecuencia que aparecen en la literatura, solamente el VACTERL se ajusta a la definición. Las otras dos, CHARGE y MURCS se encuadran mejor en lo que se entiende por síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de enfermedad).

Las siglas CHARGE están formadas por el acrónimo de coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo), enfermedad cardíaca, atresia (oclusión de una abertura natural) de coanas, retraso del crecimiento, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) genital y anomalías de las orejas, en inglés Coloboma, Heart disease, Atresia of the choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, and Ear abnormalities.

Clínicamente además del coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo), enfermedad cardíaca, atresia (oclusión de una abertura natural) de coanas, retraso del crecimiento, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) genital y anomalías de las orejas, se caracteriza por: parálisis facial y problemas de la deglución, que expresan una incompetencia del velo del paladar; paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar) anomalías faciales: asimetría facial, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) nasal grande, eje nasal prominente; anomalías endocrinas hipofisarias o posiblemente hipotalámicas: talla corta e hipogonadismo (secreción insuficiente de las glándulas genitales) con hipoplasia genital; anomalías características de la forma de las orejas que son en muchas ocasiones la pieza clave para el diagnóstico: orejas anchas y cortas, a menudo ahuecadas y asimétricas; anomalías oculares: coloboma bilateral, nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios) y estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto); y pectus carinatum (tórax en quilla) y anomalías cardíacas: defecto de las paredes auriculares y ventriculares y anomalías de la válvula mitral.

Se desconoce la causa del CHARGE. Se han descrito casos con cariotipo (estudio de los cromosomas) normal y diversas formas de herencia: autosómica dominante, autosómica recesiva y autosómica recesiva ligada al cromosoma X.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.sordoceguera.org/Sordoceguera/Genetica%20y%20S%EDndromes/S%EDndrome%20CHARGE.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.tsbvi.edu/Outreach/seehear/winter99/charge-span.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid

Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## CHILD, Síndrome

Código CIE-9-MC: 757.1

Vínculos a catálogo McKusick: 30805

### **Sinónimos:**

Hemidisplasia Congénita con Ictiosis Eritrodérmica y Defectos de las Extremidades  
 Hemidisplasia Unilateral  
 Alteración de la Cornificación Tipo 16  
 Eritrodermia Ictiosiforme Unilateral con Malformaciones Ipsilaterales de las Extremidades

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El Síndrome CHILD es una enfermedad rara, hereditaria de la piel, que se cree que se transmite, ligado al cromosoma X.

Ictiosis es el término médico que describe un grupo de enfermedades de la piel que se caracterizan por una cornificación (acumulación excesiva de grandes cantidades de escamas o células muertas) en la capa superior de la piel.

La conversión de un número excesivamente grande de células de la piel en células escamosas parece deberse a un defecto en el metabolismo de los corneocitos (un tipo determinado de células de la piel), o de la matriz rica en grasas que hay alrededor de estas células y que actúa como cemento intercelular para unir fuertemente estas células.

El Síndrome CHILD es un acrónimo que corresponde a las iniciales inglesas de Hemidisplasia Congénita con Ictiosis y Defectos de las extremidades (Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform erythroderma and Limb Defects).

La proporción de sexos es de 1 hombre por cada 28 mujeres, ya que la mayoría de los fetos masculinos afectados no llegan a término.

Se manifiesta desde el nacimiento y se caracteriza por afectación ipsilateral (del mismo lado), siendo el lado afectado con mayor frecuencia el derecho, en una proporción de 7 a 3. Clínicamente se caracteriza por: eritrodermia (enrojecimiento anormal de la piel) ictiosiforme (de aspecto seco y áspero) y defectos de los miembros, que pueden ir desde la hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de falanges, a la ausencia total del miembro. Se puede acompañar de otras anomalías como son: retraso del crecimiento intrauterino, contracturas articulares, pterigium (membrana cutánea que cruza una articulación) en codos y rodillas; alopecia (caída general o parcial del cabello o del vello corporal) unilateral e hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel), displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) ungueal, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de mandíbula, clavícula, escápula, costillas y vértebras; escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) y comunicación interauricular (comunicación anormal entre las aurículas del corazón) e interventricular (comunicación anormal entre los ventrículos del corazón), ventrículo único, agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) renal unilateral y leve retraso mental.

Menos frecuentemente presentan hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) unilateral de cerebro, nervios craneales, médula espinal, pulmones, tiroides, suprarrenales, ovario y trompas de Falopio, labio leporino (fisura del labio superior), hernia (protrusión de un órgano a través de un orificio) umbilical, sordera, hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo) y mielomeningocele (salida de meninges y médula espinal por una apertura anormal en la columna espinal).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/derm/topic75.htm>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.aeped.es/protocolos/dermatologia/tres/ictiosis.pdf>

**Asociaciones:**

- Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)
- Asociación Española de Ictiosis. (ASIC)
- Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)
- Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos
- Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Coartación Aórtica**

---

Código CIE-9-MC: 747.10

Vínculos a catálogo McKusick: 120000 212090 226100

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La coartación aórtica es una anomalía congénita rara, caracterizada por la obstrucción de la aorta descendente, localizada generalmente en la zona de inserción del ductus arterioso (persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto).

La prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de la coartación aórtica es de alrededor de 1 por cada 1.000 recién nacidos vivos.

Es más frecuente en varones.

Aunque no se conoce bien su causa, se ha sugerido que un flujo sanguíneo disminuido a través del arco aórtico durante la vida fetal puede conducir a coartación (estrechez) o hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) aórtica.

Esta reducción del flujo a través del arco aórtico podría deberse a diferentes mecanismos:

1.- Disposición espacial del ductus y del arco aórtico. Cuando ambos están formando un ángulo, de tal manera que el chorro sanguíneo se dirija hacia la pared posterior de la aorta en lugar de hacia la luz de la aorta descendente.

2.- Presencia de una cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón) congénita, que dificulte el paso de sangre hacia la aorta ascendente, como puede ocurrir en las anomalías de la válvula mitral o aórtica, o las cardiopatías con cortocircuito izquierda derecha.

3.- Consecuencia de la compresión de la aorta por un tejido ductal aberrante.

Como mecanismo de compensación se desarrolla una circulación colateral importante, que puede llegar a hacer que el flujo por debajo de la coartación sea casi normal, no observándose diferencia de presión entre los miembros superiores y los inferiores

Clínicamente la mayoría de los pacientes suelen estar asintomáticos durante muchos años, incluso hasta la edad adulta y habitualmente se diagnostica de forma casual, al realizar un estudio de hipertensión arterial, o al investigar la causa de un soplo cardíaco.

Sin embargo en el 20% de los casos, cuando se asocia a otra cardiopatía importante, la coartación aórtica produce síntomas de insuficiencia cardíaca en el neonato o el lactante.

En el caso excepcional de la interrupción del arco aórtico, el 90% de los niños pueden presentar clínica ya desde el periodo neonatal y suelen tener dificultad para alimentarse, presentando compromiso respiratorio durante las tomas y retraso en el desarrollo pondero-estatural.

Si la coartación no produce síntomas en el primer año de vida, el niño suele crecer normalmente.

En los niños mayores de 1 año y en los adultos, la sintomatología se debe a hipertensión arterial, por lo que frecuentemente refieren cefalea (dolor de cabeza) y disnea (dificultad en la respiración) de esfuerzo. En ocasiones se produce insuficiencia (fracaso funcional) cardíaca de evolución progresiva por la disfunción de la contractilidad del músculo cardíaco.

La hipoperfusión de los miembros inferiores, provoca claudicación intermitente (entumecimiento doloroso y rigidez de las piernas que obligan a pararse después de algunos instantes de iniciada la marcha y que se alivia con el reposo) y frialdad en los pies. Puesto que la hipertensión arterial afecta fundamentalmente a la parte superior del organismo puede dar lugar a encefalopatía (término general

para enfermedad del encéfalo) y retinopatía (término general de la enfermedad de la retina) hipertensivas, pudiendo producir arteriosclerosis (engrosamiento anormal de las paredes arteriales, resultado de su inflamación crónica, con tendencia a la obstrucción del vaso) y aneurismas (bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena) en las arterias cerebrales.

La arteriosclerosis de carótidas y arterias cerebrales puede producir isquemia (déficit de riego) y dar lugar a accidentes cerebrovasculares isquémicos, mientras que la rotura de aneurismas cerebrales puede producir hemorragia intracraneal.

La hipertensión arterial unida a la arteriosclerosis en aorta ascendente y arco aórtico pueden originar disección y rotura de la aorta.

Por otro lado, la coartación aórtica predispone al desarrollo de endocarditis (inflamación de la membrana que tapiza el interior de las cavidades cardíacas, llamada endocardio).

A veces el diagnóstico surge al encontrarse unos pulsos femorales y pedios muy disminuidos o ausentes. La Radiografía tórax en ocasiones facilita la sospecha diagnóstica, al encontrarse una indentación en el arco aórtico, escotaduras costales o cardiomegalia (aumento del tamaño del corazón).

La detección de una coartación aórtica prenatal, obliga al despistaje de cromosopatías y otras malformaciones congénitas.

El tratamiento de elección de la coartación aórtica es la cirugía, que está indicada cuando el gradiente de presión entre la aorta ascendente y la descendente es de 20 mm Hg o mayor. La tendencia es a operar cuanto antes, una vez pasados los primeros 3 meses de vida, ya que se ha visto que las complicaciones irreversibles de la hipertensión arterial, son más severas en los casos en que se demora la cirugía. En los niños con insuficiencia cardíaca significativa, la operación debe realizarse lo antes posible, independientemente de su edad.

Si el gradiente es menor de 20 mm Hg, el paciente sólo requiere vigilancia periódica. Cuando existe circulación colateral importante, se puede estar enmascarando una coartación severa. Mientras se espera la intervención, deberá iniciarse un tratamiento farmacológico de mantenimiento.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.salvecor.cl/cardiopatas008.htm>

Información médica (idioma español):

<http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/AnatomiaPatologica/01Cardiovascular/1malformaciones.html>

#### **Asociaciones:**

Associació d'Ajuda als Afectats de Cardiopaties Infantils de Catalunya. (AACIC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Cohen, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 216550

#### **Sinónimos:**

Pimienta, Síndrome de la

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Cohen es una enfermedad genética extremadamente rara.

Clínicamente se caracteriza por las malformaciones de la cabeza y del área facial, anomalías oculares, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), obesidad, aracnodactilia (manos y pies anormalmente estrechos con dedos largos), retraso mental, microcefalia (cabeza inusualmente pequeña), filtrum (espacio anormalmente grande entre el labio superior y la nariz), micrognatia (mandíbula



subdesarrollada pequeña), hendidura del paladar (cierre incompleto de la bóveda de la boca), dientes delanteros prominentes puente nasal alto; y orejas malformadas.

Las anomalías oculares frecuentemente asociadas pueden incluir, hemeralopia (visión disminuida con luz brillante), campos visuales estrechados, retinitis pigmentaria (acumulo anormal del pigmento de la membrana retiniana, que conduce a largo plazo a la degeneración, por inflamación crónica, de la retina) y atrofia (disminución de volumen y peso de u órgano por defecto de nutrición) del nervio óptico. El grado de pérdida visual depende de la severidad y de la combinación de las anomalías del ojo.

El rango y la severidad de síntomas pueden variar de un caso a otro.

En la mayoría de los casos, el síndrome de Cohen se cree que se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=9647>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.cafamily.org.uk/Direct/c48.html>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Condrodisplasia Metafisaria de Schmid**

Código CIE-9-MC: 756.4

Vínculos a catálogo McKusick: 156500

**Sinónimos:**

Disostosis Metafisaria de Schmid

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La condrodisplasia metafisaria de Schmid es una enfermedad ósea hereditaria muy rara, provocada por el crecimiento anormal de las metáfisis (cartílagos de crecimiento de los huesos largos) de los huesos de brazos y piernas, que genera una condrodisplasia (retardo e irregularidad en la formación del cartílago) con diferentes alteraciones óseas que tienen como manifestación clínica final una alteración en la marcha.

La condrodisplasia metafisaria de Schmid tiene su comienzo durante la niñez temprana.

Clínicamente se caracteriza por presentar una cara de aspecto normal, talla corta debido al acortamiento de brazos y piernas, genu varo (piernas arqueadas), coxa vara (deformidad de la cadera) y dificultad para la marcha, que se manifiesta como una marcha balanceante.

Se acompaña de pectus excavatum (tórax en embudo), lordosis lumbar (curvatura anormal de la columna vertebral en sentido postero anterior) y dolor en las piernas; generalmente no suele asociarse a malformaciones vertebrales.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el raquitismo y la enfermedad de Blount.

El estudio radiológico, es imprescindible para llegar al diagnóstico. Radiológicamente se observa irregularidad del cartílago de crecimiento sobre todo en las rodillas; se produce ensanchamiento de la epífisis (extremos de los huesos largos) femorales, cambios displásicos (displasia es el desarrollo anómalo de tejidos u órganos), en las metáfisis de los huesos largos, acortamiento de los huesos largos, ahuecamiento anterior de las costillas. La alteración de la mineralización de las metáfisis de los huesos largos es mucho menos severa que en la condrodisplasia metafisaria tipo Jansen. No suelen afectarse los huesos de las muñecas, de los tobillos, ni los centros epifisarios de osificación. A menudo puede confundirse con los cambios radiográficos del raquitismo resistente a la vitamina D.

En la actualidad no existe tratamiento médico curativo. Pueden usarse osteotomías (sección quirúrgica de un hueso largo) para corregir los defectos óseos, pero éstas no deben realizarse hasta que el crecimiento no se haya completado ya que se indican fundamentalmente con fines estéticos.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante. La alteración del gen COL10A1 del que se han descrito más de 25 mutaciones; se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 6 (6q21-q22.3) que codifica al colágeno tipo 10; formado por una cadena corta y que se encuentra únicamente en los condrocitos (células productoras de cartílago) hipertróficos (hipertrofia es el desarrollo exagerado de un órgano) del cartílago de crecimiento durante la fase de crecimiento óseo, en la consolidación de fracturas y como consecuencia de la osteoartritis (término general para describir la inflamación de los huesos y de las articulaciones).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol48/48-4/48-4-2.pdf>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Conradi Hunermann, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 756.59

Vínculos a catálogo McKusick: 118650 300180 302950

**Sinónimos:**

Condrodisplasia Punctata

Displasia Epifisaria Punctata

Conradi, Enfermedad de

Condrodisplasia Calcificante Congénita

Epifisis Punteada

Conradi Hunermann Happle, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Conradi Hunermann es una enfermedad congénita (que está presente desde el nacimiento) extremadamente rara del desarrollo. Se trata de una variedad de condrodisplasia (retardo e irregularidad en la formación del cartílago) punteada, término que engloba un grupo heterogéneo de enfermedades constitucionales óseas, de base genética caracterizadas por la aparición, desde el momento del nacimiento de calcificaciones puntiformes en las epífisis (extremos de los huesos largos) de los huesos, que afectan el crecimiento de los mismos, asociada a rasgos faciales inusuales, alteraciones oculares y trastornos hiperqueratósicos (desarrollo exagerado de la capa córnea de la piel) de la piel.

Fue descrito por primera vez, en 1914, por Conradi y más tarde, por Hunermann; Spranger, en 1971, clasificó la enfermedad en diversas formas, en función de los patrones genético clínico y radiológico.

En la práctica suelen presentarse casos intermedios, que se consideran subgrupos o variantes de los anteriores, en los que la distinción clínica y genética no es tan evidente.

Clínicamente, se caracteriza por afectación de huesos largos, calcificaciones periarticulares múltiples contracturas articulares múltiples, rasgos faciales anómalos siendo los más frecuentes microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), frente amplia, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) nasal y nariz en silla de montar.

El acortamiento afecta a miembros superiores e inferiores, falanges de manos y pies; pueden presentar opistótonos (espasmo tetánico de los músculos de la nuca y el dorso, que arquea el cuerpo que se apoya sólo en la nuca y los talones).

Suelen aparecer cataratas congénitas (opacidad del cristalino, que esté presente en el nacimiento) y puede existir retraso psicomotor que suele ser de grado leve a moderado.

La piel es seca y descamativa desde el nacimiento. Se afecta en cualquiera de las formas clínicas en el 28% de los casos, pueden presentar lesiones de tipo ictiosico con eritrodermia (enrojecimiento inflamatorio de la piel acompañado de descamación simultánea de las lesiones enrojecidas) y lesiones eritemato descamativas, que se extienden en forma centrífuga, de distribución lineal o circular y de cualquier localización: área del pañal, cuello y regiones perioral y periauricular, menos frecuentemente en zonas de flexuras. Algunas veces las lesiones suelen ser parcheadas y menos frecuentemente exudativas (el exudado es la materia fluida que sale de los vasos pequeños en las inflamaciones). Cuando existe afectación del cabello éste es escaso, delgado y opaco.

Siguiendo el patrón hereditario las podemos dividir en 4 tipos, siendo los dos primeros los de rasgos clínicos más diferenciados:

1.- *Tipo autosómico dominante o tipo I o tipo Conradi Hunermann*: es la forma clásica o más frecuente, cursa con un patrón de herencia autosómico dominante. Los afectados presentan facies peculiar, catarata congénita en un 18% de los casos, talla corta, alteraciones de la columna vertebral y acortamiento de extremidades leve, simétrico o poco asimétrico.

2.- *Tipo autosómico recesivo o tipo II o rizomélico* (rizomelia es el acortamiento de las extremidades): cursa con un patrón de herencia autosómico recesivo. Los afectados presentan facies de aspecto mongoloide, catarata congénita en un 75-90% de los casos, enanismo desproporcionado, malformaciones y retracciones articulares múltiples y acortamiento evidente simétrico proximal (más cerca de un centro tronco o línea media), de extremidades, brazos y muslos.

Las calcificaciones a nivel de epífisis y metáfisis (cartílagos de crecimiento de los huesos largos) y producen una disrupción en la formación de hueso endocranal, que origina la rizomelia. Asocia retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental).

Se considera de mal pronóstico ya que la evolución puede ser fatal durante el periodo neonatal o antes del primer año de la vida.

3.- *Tipo recesivo ligado a X o tipo de genes contiguos*: en la que suele ser más frecuente la ictiosis y también puede aparecer hipoacusia (disminución de la capacidad auditiva, pérdida del oído), anosmia (disminución o pérdida completa del olfato) e hipogonadismo (secreción insuficiente de las glándulas genitales).

4.- *Tipo dominante ligado a X o síndrome de Happle*: en el que también aparece catarata congénita en el 70% de los casos.

El síndrome de Conradi Hunermann se debe a una alteración de base genética, muy heterogénea en la que están implicadas diferentes genes, que se traduce en alteraciones a nivel del metabolismo peroxisomal (el peroxisoma es la parte de la célula responsable del acortamiento de ácidos grasos de cadena muy larga, con el fin de que la mitocondria pueda metabolizarlos completamente y de la oxidación de la cadena lateral del colesterol, necesaria para la síntesis de ácidos biliares).

Pueden aparecer también variedades secundarias a agresiones durante la vida del feto, siendo las más frecuentes las relacionadas con hijos de madres tratadas durante el embarazo con sustancias como warfarina (antivitamina K), fenobarbital e hidantoínas, o en la embriofetopatía alcohólica. Puede aparecer asociado a enfermedades peroxisomales como el síndrome de Zellweger y en el déficit de oxidasa del ácido fitánico.

Las técnicas diagnósticas por imagen, radiografía simple sobre todo, escáner y resonancia magnética nuclear muestran acortamiento de las extremidades, posibles malformaciones esqueléticas y específicamente calcificaciones puntiformes o "en granulados" de tipo condral localizadas en áreas epifisarias proximales y distales (distal que está más alejado de un centro tronco o línea media) y de loca-

lización múltiple; éstas son consideradas uno de los signos diagnósticos guía, pero sólo pueden visualizarse durante el primer año de la vida.

La biopsia de piel manifiesta cambios histológicos similares a los de la ictiosis vulgar: hiperqueratosis leve y una ausencia o disminución en la epidermis de los gránulos de queratohialina y de la profilagrina, que son proteínas con un papel importante en la cornificación normal.

Se aconseja completar el estudio con otras exploraciones complementarias: ecografía cerebral y abdominal fondo de ojo y cariotipo.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico y se basa en las características del fenotipo (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) del recién nacido y el estudio radiográfico. Para la confirmación se precisa estudio genético; también resultan de utilidad diagnóstica la consanguinidad paterna y la ecografía prenatal.

Es importante tener en cuenta la importancia del diagnóstico precoz, ya que la condrodisplasia punctata es una alteraciones ósea fácilmente demostrable, pero pasajera.

Puede hacerse consejo genético, que vendrá condicionado por el diagnóstico del tipo exacto de condrodisplasia punctata.

El pronóstico por lo general es sombrío, ya que la mayoría de estos niños fallece antes de los dos años, por cuadros infecciosos intercurrentes de origen bacteriano o micótico.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con todos los procesos que puedan causar calcificaciones epifisarias puntiformes y en caso de afectación cutánea con candidiasis mucocutánea y acrodermatitis enteropática.

El tratamiento es exclusivamente sintomático, siendo importante mantener una adecuada higiene de la piel del neonato, aunque la piel no esté afectada. Si existe afectación cutánea puede resultar eficaz la aplicación tópica de solución de Burow, óxido de Zinc y derivados imidazólicos.

La cirugía correctora de las malformaciones más severas puede estar indicada en algunas ocasiones, en los casos que sobreviven. Se deben tratar, siempre que aparezcan, las complicaciones infecciosas.

El síndrome de Conradi Hunermann, considerado en sentido genérico, es una enfermedad con marcada heterogeneidad genética. La mayoría de pacientes con formas autosómicas recesivas tienen mutaciones en el gen PEX7, que codifica la peroxina 7, pero también se han hallado otras mutaciones relacionadas con efectos en el fibroblasto. Las formas recesivas ligadas a X se deben a mutaciones en el gen de la arilsulfatasa E (ARSE), que se ha localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.3).

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/fofia/Vol13\\_N1/Condrodisplasia\\_punstata.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/fofia/Vol13_N1/Condrodisplasia_punstata.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol44/44-5/44-5-27.pdf>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Cornelia de Lange, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 122470

### **Sinónimos:**

Brachmann de Lange, Síndrome de  
de Lange, Síndrome de  
Amstelodamensis Degenerativa, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Cornelia de Lange es una enfermedad extremadamente rara, caracterizada por retraso pre y postnatal (antes y después del nacimiento) del crecimiento; presenta rasgos faciales característicos, malformaciones músculo esqueléticas en manos, pies, brazos y piernas y otras malformaciones físicas. Los niños afectados pueden presentar también retraso psicomotor (retrasos en la adquisición de las habilidades de la coordinación, de la actividad mental y muscular) y retraso mental de leve a severo.

El rango y la severidad de los síntomas pueden variar mucho de unos casos a otros. En niños con síndrome de Cornelia de Lange, las características craneofaciales incluyen microcefalia (cabeza anormalmente pequeña) y en ocasiones braquicefalia (cabeza inusualmente corta), una nariz pequeña, ancha y evertida (vuelta) hacia arriba, sinofridia (cejas arqueadas que crecen juntas) y pestañas largas y rizadas. Otras características que pueden incluir son labios delgados y dirigidos hacia abajo, filtrum (espacio anormalmente grande entre el labio superior y la nariz), implantación baja de las orejas, e hipertricosis (crecimiento excesivo del pelo) en diferentes zonas del cuerpo. Los individuos afectados pueden también tener manos y pies pequeños, sindactilia (dedos unidos) de la segunda y tercera falange y adactilia (ausencia de algunos de los dedos) de manos y pies.

Muchos niños con el síndrome de Cornelia de Lange pueden también tener pérdida de audición, desarrollo anormal del lenguaje, malformaciones de los sistemas gastrointestinal y genitourinario, anomalías cardíacas, susceptibilidad creciente a las infecciones respiratorias y otras malformaciones.

La mayoría de los casos del síndrome de Cornelia de Lange aparecen de forma esporádica (sin ninguna razón evidente, aleatoriamente). Sin embargo, en casos excepcionales se ha descrito un modelo de herencia autosómica dominante (con el padre y el niño afectados).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.zonapediatrica.com/patologias/lange.htm>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.cdlsusa.org/>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)  
Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona  
Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid  
Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid  
Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Costello, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 218040

### **Sinónimos:**

Facio Cutáneo Esquelético, Síndrome

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Costello es una enfermedad congénita (que está presente desde el nacimiento) y multisistémica (que afecta a varios aparatos o sistemas del organismo), extremadamente rara, de la que hay descritos en la literatura menos de un centenar de casos, cuyo origen genético no está aún bien definido, aunque parece involucrar una disfunción genético-metabólica.

Fue descrita por primera vez en 1987 por Costello.

Clínicamente la enfermedad se caracteriza por la presencia de retraso del crecimiento postnatal, retraso mental de grado moderado, facies típica: macrocefalia (cabeza inusualmente grande) moderada, implantación baja de las orejas, con lóbulos grandes y gruesos, labios inusualmente gruesos; y ventanas de la nariz anormalmente anchas; hiperplasia (desarrollo excesivo de los tejidos) articular, pliegue nucal, piel laxa con pliegues anormalmente profundos en palmas, plantas y dedos, coloración oscura de la piel; hiperqueratosis (piel endurecida y seca) palmoplantar, en las palmas y plantas de los pies, articulaciones anormalmente flexibles de los dedos, papilomas (lesiones en la piel o en las mucosa, caracterizadas por la hipertrofia de las papilas) periorales y perinasales, que son una de las manifestaciones más características de la enfermedad, aunque pueden aparecer tardíamente.

Ocasionalmente presentan alteraciones del metabolismo de la glucosa; también existen algunos casos de anomalías congénitas del corazón y miocardiopatía (enfermedad del músculo del corazón) hipertrófica (hipertrofia es el desarrollo exagerado de un órgano) y parece que los pacientes tienden a desarrollar tumores de origen ectodérmico (que proviene de la ectodermis, la más externa de las tres capas del embrión, de la que se originan el sistema nervioso, órganos de los sentidos y epidermis) por lo general benignos aunque existen algunos casos aislados de tumores malignos, como rhabdomyosarcomas (tumor de elevada malignidad, derivado de las células musculares estriadas, que aparece con frecuencia en la cabeza y cuello y con menor frecuencia en aparato genitourinario, extremidades y retroperitoneo).

La historia natural de la enfermedad evoluciona en dos fases, una con severos retrasos en el crecimiento durante los primeros meses de la enfermedad, contrastando con otra fase con ganancia de peso normal durante el resto de la vida.

El diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente clínico.

Dado que la enfermedad se conoce desde hace tan sólo unos veinte años, existe poca información acerca de las personas adultas con el síndrome de Costello pero parece que que suelen ser chicos de carácter afectuoso, sociable y alegre.

No existe tratamiento curativo específico para la enfermedad, aunque ciertas terapias de apoyo psicológico pueden resultar de cierta utilidad en el manejo de estos pacientes.

Se cree que el síndrome de Costello se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque muchos de los casos son esporádicos, sugiriendo una mutación dominante de novo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.costellokids.co.uk/welcome.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Cowden, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.6

Vínculos a catálogo McKusick: 158350

### **Sinónimos:**

Hamartoma Múltiple, Síndrome de  
Hamartomatosis Múltiple, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Cowden es una enfermedad hereditaria extremadamente rara que se caracteriza por la presencia de lesiones muco cutáneas características y diagnósticas asociadas con lesiones hamartomatosas (hamartoma es un tumor constituido por una mezcla anormal de los elementos constitutivos de un tejido) viscerales y la formación de neoplasias (tumores) malignas, fundamentalmente mamarias y tiroideas, en la edad adulta.

Fue descrita por primera vez, en 1963, por Join y Lewis en una mujer de 20 años, apellidada Cowden, de la que la enfermedad toma el nombre.

Se han descrito hasta la fecha menos de quinientos casos en la literatura mundial. Afecta por igual a ambos sexos y aparece en la segunda o tercera década de la vida.

Se desconoce su etiología (estudio de las causas de las enfermedades) exacta, aunque desde 1993 se relaciona con la presencia de alteraciones en el gen llamado PTEN (phosphatase and tensin homologue) o MMAC1 (mutated in multiple advanced cancers), que actúa normalmente como gen supresor tumoral.

Clínicamente se reconoce por la presencia de lesiones muco cutáneas típicas, que aparecen en el 80% de los pacientes, siendo la de mayor interés para el diagnóstico los llamados triquilemomas o tri-colemomas (lesiones múltiples que corresponde a tumores benignos del folículo piloso), que se manifiestan como pápulas (elevaciones pequeñas de la piel) faciales, de color carne, parecidas a verrugas y se agrupan especialmente alrededor de boca nariz o pabellones auriculares.

También pueden manifestarse los fibromas (tumor benigno de estructura semejante a una glándula que tiene tejido fibroso) benignos orales como pápulas lisas rosáceo-blanquecinas en las mucosas de la cavidad bucal, cuando se agrupan dan lugar a una imagen típica en empedrado.

Con menor frecuencia presentan, vitiligo (ausencia de la pigmentación normal en áreas de la piel), manchas café con leche, melanosis (aumento anormal de la melanina, pigmento marrón oscuro o negro que existe en el pelo, la piel, el iris y la coroides del ojo) o pápulas queratósicas (de la capa córnea o superficial de la piel) en partes acras.

Otro de los rasgos clínicos es la presencia de hamartomas o fibroadenomas múltiples, siendo típicas la aparición de fibromatosis visceral: tiroidea, mamaria y a cualquier nivel del aparato reproductor femenino, poliposis gastrointestinal y hamartomas del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), hemangiomas (tumor benigno formado por una masa de vasos sanguíneos), neuromas (tumor formado por tejido nervioso o desarrollado sobre el trayecto de un nervio) y en algunos casos estrías angioides en la retina. Pueden presentar xerostomía (sequedad de boca) y paladar ojival (paladar en forma de bóveda).

Existe un elevado riesgo de malignización de los fibroadenomas mamarios en las mujeres y de los tiroideos en los hombres, incluso a edad temprana, también puede aparecer carcinoma a nivel del tracto gastrointestinal.

Además, pueden existir anomalías y malformaciones en el sistema esquelético y en el tracto urogenital.

El diagnóstico del síndrome es fundamentalmente clínico, habiéndose establecido unos criterios diagnósticos por el Consorcio Internacional del Síndrome de Cowden, que tras la revisión efectuada en el año 2000, quedan definidos del siguiente modo:

- 1.- Criterios patognomónicos: son todas las lesiones muco cutáneas de cualquier tipo: triquilemomas faciales, queratosis acra, lesiones papilomatosas y mucosas.
- 2.- Criterios mayores: carcinoma de mama, carcinoma de tiroides, macrocefalia, hamartomas múltiples en cerebelo o enfermedad de l'Hermitte Duclos, carcinoma endometrial.
- 3.- Criterios menores: otras enfermedades tiroideas, retraso mental, hamartomas y tumores gastrointestinales, enfermedad fibroquística mamaria, lipomas, fibromas, malformaciones o tumores genitourinarios.

Para el diagnóstico se requieren una de las cuatro posibilidades siguientes:

- a.- presencia exclusiva de lesiones muco cutáneas aisladas: 6 pápulas con tres triquilemomas, o queratosis acra o un mínimo de seis lesiones de queratosis palmoplantar;
- b.- presencia de dos criterios mayores, uno de los cuales debe ser obligatoriamente macrocefalia o enfermedad de l'Hermitte Duclos;
- c.- presencia de 1 criterio mayor y tres menores;
- d.- presencia de cuatro criterios menores.

El diagnóstico precoz del síndrome es de gran importancia, pues un diagnóstico de síndrome de Cowden, siempre conlleva un despistaje de los tumores malignos, de aparición juvenil con los que frecuentemente se asocia, por lo que algunos autores han llamado a la enfermedad "cáncer familiar". El carcinoma de mama, generalmente bilateral, afecta al 30% de las mujeres, por lo general con una edad media al diagnóstico de 40 años; el carcinoma de tiroides afecta al 7% de los pacientes, preferentemente hombres; menos frecuentes son los tumores malignos del tracto gastrointestinal, sobre todo colon y pueden aparecer de forma excepcional tumores malignos en pulmón, útero, vejiga y sistema hematopoyético (órganos en donde se forma la sangre, fundamentalmente médula ósea y tejido linfoides).

El diagnóstico diferencial se plantea con otras enfermedades dermatológicas o sistémicas que producen lesiones similares: hiperqueratosis punctata palmo plantar, enfermedad de Darier, poroqueratosis palmo plantar, síndrome de Gorlin, epidermólisis ampollosa, psoriasis, sarcoidosis, intoxicación crónica por arsénico, verrugas vulgares, etc.

No existe tratamiento curativo para la enfermedad, aunque si se consiguen controlar las lesiones muco cutáneas con cirugía, ya que éstas no suelen responder a los tratamientos tópicos. Los triquilemomas faciales responden al tratamiento con láser.

En estas pacientes puede estar indicado una mastectomía (extirpación quirúrgica de la mama) profiláctica (preventiva).

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, de penetrancia variable, habiéndose identificado el gen relacionado, PTEN, en el brazo largo del cromosoma 10 (10q23.31, 10q22.3).

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (Idioma español)

<http://www.santpau.es/santpau/activitats/adeptderm/pdfs/gilaberte872.pdf>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Cromosoma 9, Trisomía 9p

Código CIE-9-MC: 758.5

### **Sinónimos:**

Trisomía 9p Parcial Incluida, Síndrome de la Cromosoma 9, Trisomía 9 (pter p21 a q32), Incluida Rethore, Síndrome de Cromosoma 9, Trisomía Parcial 9p, Incluida Cromosoma 9, Trisomía Completa 9p

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La trisomía 9p, es una enfermedad cromosómica extremadamente rara, caracterizada por retraso mental, malformaciones craneofaciales y malformaciones esqueléticas.

Los cromosomas se encuentran en el núcleo de todas las células del cuerpo. Llevan las características genéticas de cada individuo. Cada cromosoma tiene un brazo corto señalado como "p" y un brazo largo señalado como "q".

Los pares de cromosomas humanos se numeran del 1 al 22, con un par 23 desigual, cromosomas X e Y para los varones y dos cromosomas X para las mujeres.

La incidencia de anomalías cromosómicas en la población general es del 0,5% aumentando en forma paralela a la edad materna.

La gran mayoría de los fetos con defectos cromosómicos, tienen anomalías internas o externas que pueden ser reconocidas durante un examen ecográfico detallado.

Las personas con una trisomía tienen un cromosoma adicional agregado a uno de los pares normales.

La trisomía 9p fue descrita por primera vez, en 1970, por Marie Odile Rethoré; se han publicado en la literatura médica alrededor de 200 casos.

Generalmente la enfermedad se debe a una traslocación cromosómica (anomalía de la meiosis que consiste en la transferencia de un segmento de un cromosoma a un cromosoma de otro par) en uno de los padres; otros casos son el resultado de un cambio genético espontáneo, de novo, temprano en el desarrollo embrionario que ocurre por razones desconocidas.

Clinicamente se caracteriza por retraso mental de grado variable, malformaciones craneofaciales: microcefalia (cabeza anormalmente pequeña) moderada, braquicefalia (cabeza con disminución anómala de su diámetro occipito frontal, lo que provoca una apariencia corta y ancha de la misma), frente prominente, ojos oblicuos hacia abajo, hendiduras palpebrales pequeñas, enoftalmos (desplazamiento hacia atrás del ojo en la órbita ocular, producido por un traumatismo o una anomalía congénita), hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña) y retrognatia (deformidad de la mandíbula, que vista de perfil, parece desplazada hacia atrás); malformaciones esqueléticas: lordosis (curvatura anormal de la columna vertebral en sentido postero anterior), escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), dermatoglifos (dibujos formados por las crestas y los surcos de las manos y los pies) anormales y manos pequeñas por hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de falanges medias y talla corta.

Cerca del 25% de los niños presentan defectos congénitos (que está presente desde el nacimiento) cardiacos, retraso del crecimiento, retraso psicomotor severo (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de las actividades mentales y musculares) y en algunos casos se acompaña de anomalías cerebrales: ventrículos laterales dilatados, cuerpo calloso pequeño y delgado, disminución de la sustancia blanca y agrandamiento del cuarto ventrículo.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico, el diagnóstico definitivo exige la realización de amniocentesis durante el embarazo o estudio citogenético (estudio del cariotipo del líquido amniótico fetal obtenido mediante punción) en los niños. El cariotipo presenta en la mayoría de los

casos mosaicismo celular (la alteración cromosómica se puede presentar en todas las células del individuo o sólo en un porcentaje de éstas).

No existe tratamiento curativo específico para la enfermedad, el tratamiento se dirige al control de los síntomas. Para una adecuada valoración y manejo de estos afectados es necesario un enfoque interdisciplinar contando con reumatólogos, especialistas en fisioterapia, terapeutas ocupacionales, psicólogos, enfermeras, asistentes sociales, etc.

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Cromosoma 10, Trisomía Distal 10q

Código CIE-9-MC: 758.5

**Sinónimos:**

Cromosoma 10, Trisomía 10q2  
Trisomía Distal 10q, Síndrome de la  
Duplicación 10q, Síndrome de la  
Duplicación Distal 10q, Síndrome de la  
Cromosoma 10, Trisomía Parcial (10q24 qter)

**Descripción en lenguaje coloquial:**

Los cromosomas se encuentran en el núcleo de todas las células del cuerpo. Llevan las características genéticas de cada individuo. Cada cromosoma tiene un brazo corto señalado como "p" y un brazo largo señalado como "q".

Los pares de cromosomas humanos se numeran del 1 al 22, con un par 23 desigual, cromosomas X e Y para los varones y dos cromosomas X para las mujeres.

La incidencia de anomalías cromosómicas en la población general es del 0,5% aumentando en forma paralela a la edad materna.

La gran mayoría de los fetos con defectos cromosómicos, tienen anomalías internas o externas que pueden ser reconocidas durante un examen ecográfico detallado.

Las personas con una trisomía tienen un cromosoma adicional agregado a uno de los pares normales.

El cromosoma 10, Trisomía distal 10q es una enfermedad cromosómica extremadamente rara, en la cual la porción distal, del extremo del brazo largo (q) del cromosoma 10 aparece tres veces (trisomía). La enfermedad se caracteriza por retraso prenatal y postnatal (antes y después del nacimiento) del crecimiento, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo); retraso mental severo; y retraso psicomotor severo (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de las actividades mentales y musculares). Los niños afectados pueden tener malformaciones craneofacial (cabeza y cara); defectos de las manos, de los pies, del esqueleto, del corazón, del riñón y anomalías respiratorias.

El rango y la severidad de los síntomas y de los signos físicos pueden variar de un caso a otro, dependiendo de la longitud y de la localización exactas de la porción duplicada del cromosoma. En la mayoría de los casos, se debe a una translocación cromosómica en uno de los padres.

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Cromosoma 14 en Anillo

Código CIE-9-MC: 758.5

### **Sinónimos:**

Anillo 14

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El cromosoma 14 en anillo, es una enfermedad cromosómica extremadamente rara, caracterizada por rasgos faciales característicos, retraso del crecimiento, retraso mental, convulsiones y microcefalia.

Los cromosomas se encuentran en el núcleo de todas las células del cuerpo. Llevan las características genéticas de cada individuo. Cada cromosoma tiene un brazo corto señalado como "p" y un brazo largo señalado como "q".

Los pares de cromosomas humanos se numeran del 1 al 22, con un par 23 desigual, cromosomas X e Y para los varones y dos cromosomas X para las mujeres.

La incidencia de anomalías cromosómicas en la población general es del 0,5% aumentando en forma paralela a la edad materna.

La gran mayoría de los fetos con defectos cromosómicos, tienen anomalías internas o externas que pueden ser reconocidas durante un examen ecográfico detallado.

La enfermedad se debe a la rotura del cromosoma 14 en ambos extremos y su posterior ensamblaje en forma de anillo. La cantidad de material genético perdido en los dos extremos del cromosoma puede variar; consecuentemente, un niño con una pérdida muy escasa de material genético puede no tener ningún síntoma evidente, mientras que un niño con una falta significativa de material cromosómico puede tener muchos síntomas.

Fue descrito por primera vez, en 1971, por S. Gilgenkrantz y existen menos de 50 casos descritos en la literatura médica.

Clínicamente se caracteriza por rasgos dismórficos faciales: cara alargada, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), dolicocefalia (cabeza alargada en sentido antero posterior), occipucio plano, fisura palpebral estrecha, epicantus (pliegue de la piel que cubre el ángulo interno y carúncula de los ojos), boca de carpa, puente nasal ancho, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) largo, orejas de implantación baja, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña) o retrognatia (deformidad de la mandíbula, que vista de perfil, parece desplazada hacia atrás), paladar ojival (paladar en forma de bóveda), cuello corto, linfedema (edema o hinchazón consecuencia de un drenaje linfático inadecuado), retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) de moderado a severo, retraso del crecimiento y retraso mental.

Presentan también otras alteraciones neurológicas: alteraciones del tono, atetosis (trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades), temblor (término inglés que designa los movimientos de flexión y extensión de las muñecas, lentos, irregulares y de gran amplitud comparados al aleteo de la mariposa, que ocurren en comas hepáticos, e insuficiencias respiratoria y renal), epilepsia, ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), alteraciones del tono muscular, atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) cerebral y alteraciones retinianas con manchas blanco-amarillentas en la mácula.

Se acompaña de manchas café con leche en piel, malformaciones cardíacas severas, alteraciones de las extremidades: braquidactilia (unión y cortedad de los dedos), hiperconvexidad en las uñas de los pies; déficit de inmunoglobulinas con infecciones respiratorias de repetición, ya que el cromosoma 14 lleva los genes de las cadenas pesadas de aquéllas; hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) renal, hipospadias (apertura urinaria o meatus, que se puede colocar anormalmente en el superficie inferior del pene) y criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto).

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico, el escáner cerebral demuestra atrofia cortical fronto-parietal, con profundos valles silvianos y espacio subaracnoideo anterior. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante amniocentesis y estudio citogenético (estudio del cariotipo del líquido amniótico fetal obtenido mediante punción) efectuado intraútero o después del nacimiento. El cariotipo presenta en la mayoría de los casos mosaicismo celular (la alteración cromosómica se puede presentar en todas las células del individuo o sólo en un porcentaje de éstas), siendo los tipos más frecuentes 46/46,r(14) y 46,r(14)/45,-(14).

No existe tratamiento curativo específico para esta enfermedad, el tratamiento se dirige al control de los síntomas. Para una adecuada valoración y manejo de estos afectados es necesario un enfoque interdisciplinar contando además con especialistas en fisioterapia, terapeutas ocupacionales, psicólogos, enfermeras, asistentes sociales, etc.

En la mayoría de los casos el cromosoma 14 en anillo se produce de novo, siendo un factor pre-disponente la edad materna avanzada.

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Cromosoma 15, Trisomía Distal 15q

Código CIE-9-MC: 758.5

**Sinónimos:**

Cromosoma 15, Trisomía 15q2  
Duplicación Parcial 15q, Síndrome de la  
Duplicación Distal 15q

**Descripción en lenguaje coloquial:**

Los cromosomas se encuentran en el núcleo de todas las células del cuerpo. Llevan las características genéticas de cada individuo. Cada cromosoma tiene un brazo corto señalado como "p" y un brazo largo señalado como "q".

Los pares de cromosomas humanos se numeran del 1 al 22, con un par 23 desigual, cromosomas X e Y para los varones y dos cromosomas X para las mujeres.

Las personas con una trisomía tienen un cromosoma adicional agregado a uno de los pares normales.

La incidencia de anomalías cromosómicas en la población general es del 0,5% aumentando en forma paralela a la edad materna.

La gran mayoría de los fetos con defectos cromosómicos, tienen anomalías internas o externas que pueden ser reconocidas durante un examen ecográfico detallado.

El cromosoma 15, Trisomía distal 15q es una enfermedad cromosómica extremadamente rara, en la cual la porción distal del extremo del brazo largo del decimoquinto cromosoma aparece tres veces.

La enfermedad se caracteriza por retraso prenatal y postnatal (antes y después del nacimiento) del crecimiento, retraso mental, malformaciones craneofaciales (cabeza y cara cuello inusualmente corto; malformaciones de los dedos, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) y otras malformaciones esqueléticas; anomalías genitales en varones, en algunos casos, defectos cardiacos.

El rango y la severidad de los síntomas y de los signos físicos pueden variar de un caso a otro, dependiendo de la longitud y de la localización exactas de la porción duplicada del cromosoma. En la mayoría de los casos se debe a una translocación cromosómica en uno de los padres.

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Cromosoma 18, Tetrasomía 18p**

---

Código CIE-9-MC: 758.5

**Sinónimos:**

Tetrasomía del Brazo Corto del Cromosoma 18

**Descripción en lenguaje coloquial:**

Los cromosomas se encuentran en el núcleo de todas las células del cuerpo. Llevan las características genéticas de cada individuo. Cada cromosoma tiene un brazo corto señalado como "p" y un brazo largo señalado como "q".

Los pares de cromosomas humanos se numeran del 1 al 22, con un par 23 desigual, cromosomas X e Y para los varones y dos cromosomas X para las mujeres.

Las personas con una tetrasomía tienen dos cromosomas adicionales en uno de los pares normales.

La incidencia de anomalías cromosómicas en la población general es del 0,5% aumentando en forma paralela a la edad materna.

La gran mayoría de los fetos con defectos cromosómicos, tienen anomalías internas o externas que pueden ser reconocidas durante un examen ecográfico detallado.

El cromosoma 18, Tetrasomía 18p es una enfermedad cromosómica muy rara en el cual el brazo corto del decimooctavo cromosoma aparece cuatro veces en lugar de dos veces. Los individuos con un cariotipo cromosómico normal tienen dos cromosomas 18, los cuáles tienen un brazo corto y un brazo largo. Sin embargo, en individuos con el cromosoma 18, Tetrasomía 18p, están presentes cuatro brazos cortos (18ps).

El rango y la severidad de los síntomas y de los signos físicos pueden variar de un caso a otro. Muchos individuos afectados pueden tener anomalías de la cabeza y del área facial; malformaciones de la espina dorsal, de las manos, de los pies; anomalías neuromusculares, tales como hipertonía (tono anormalmente elevado del músculo), hiperreflexia (reacciones reflejas anormalmente elevadas) y malformaciones renales. Presentan a menudo retraso mental moderado a severo, limitaciones del discurso y anomalías del comportamiento.

En la mayoría de los casos, el cromosoma 18, Tetrasomía 18p es el resultado de una mutación de novo sin ninguna razón evidente y espontánea que ocurre por razones desconocidas.

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Cutis Laxa

Código CIE-9-MC: 756.83

Vínculos a catálogo McKusick: 219100 123700 304150

### **Sinónimos:**

Chalasdermia Generalizada  
Dermatolisis de Alibert  
Elastolisis Generalizada  
Dermatomegalia

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

Es una enfermedad dermatológica congénita y rara, que se caracteriza por alteración del tejido conectivo (tejido de sostén y unión de otros tejidos y partes del cuerpo), envejecimiento prematuro y flacidez extrema de la piel, que puede ser hereditaria o adquirida.

El término cutis laxa fue utilizado por primera vez por Alibert en 1833.

Aunque se acepta que la cutis laxa es una alteración del tejido conectivo con reducción en la cantidad, tamaño y forma de las fibras elásticas, el mecanismo básico de la enfermedad sigue siendo desconocido.

Histológicamente se observa disminución del tejido elástico en toda la dermis (capa profunda de la piel), pero con fragmentación, distensión y acumulación de fibras elásticas.

El síntoma clínico más llamativo es la presencia de grandes pliegues de piel laxa.

Si las alteraciones son leves, de extensión limitada, son parecidas a las que se encuentran en la anetodermia y constituyen un signo importante y característico de la enfermedad de Von Recklinghausen y del síndrome de Mounier Kuhn.

Si son graves, los pacientes muestran rasgos faciales característicos con envejecimiento, papada flácida que le confiere aspecto de sabueso, nariz ganchuda, labio superior alargado y párpados inferiores evertidos. La piel es laxa en otras partes del cuerpo y hace que el paciente presente el aspecto de un "traje mal cortado".

Se denomina cutis laxa adquirida cuando el proceso se inicia en la niñez o en la vida adulta.

La cutis laxa hereditaria es generalmente de transmisión autosómica dominante o recesiva. Sin embargo, se han descrito casos de cutis laxa con otros tipos de herencia, características morfológicas y evolutivas distintas.

La forma autosómica dominante puede desarrollarse a cualquier edad y suele tener un carácter benigno. En los casos que afecta a lactantes se puede asociar retraso en el crecimiento intrauterino, retraso en el cierre de las fontanelas, laxitud en los ligamentos y llanto ronco debido a la laxitud de las cuerdas vocales. Cuando afecta a hombres, éstos pueden ser impotentes, con genitales infantiles y escaso vello corporal. Puede aparecer edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) cutáneo, enfisema pulmonar (dilatación exagerada y permanente de las vesículas pulmonares, con rotura de las paredes de las mismas) y manifestaciones cardiovasculares.

La variante autosómica recesiva, que es la forma más común, es de inicio precoz y se caracteriza por la aparición de piel laxa, arrugada y caída que forma grandes pliegues, dando un aspecto de envejecimiento precoz del individuo. Pueden presentar voz profunda y resonante debido a la laxitud de las cuerdas vocales. Este tipo de pacientes muestra susceptibilidad para padecer complicaciones como hernias (protusión de un órgano a través de una abertura natural o accidental), inguinales, diafragmáticas o umbilicales, divertículos (presencia de apéndices huecos en forma de bolsa en el intestino grueso) en la faringe, esófago, estómago o intestino, prolapso (descenso de parte del órgano, por relajación de sus medios de fijación) vaginal o rectal y alteraciones cardiorrespiratorias como el enfisema pulmonar (dilatación exagerada y permanente de las vesículas pulmonares, con rotura de las paredes de las mismas), aneurisma (bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena) de la aorta o estenosis (estrechez patológica de un conducto) de la arteria pulmonar. También

se pueden observar alteraciones esqueléticas, caries dentales y retraso del crecimiento. Suelen fallecer a edades tempranas.

La variante adquirida se desarrolla a cualquier edad después de eritemas (enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) generalizados, urticarias en relación con picaduras de arañas, enfermedad febril, amiloidosis, angioedema, etc. También se presenta en niños cuyas madres estuvieron a tratamiento con D-penicilamina durante el embarazo.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el pseudoxantoma elástico y el síndrome de Ehlers Danlos, en éste último no existe hiperelasticidad ni hipermotilidad articular.

Puede intentarse la corrección quirúrgica, en determinados casos regionales o muy localizados, pero siempre existe el riesgo de recidivas (aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo). El pronóstico y el tratamiento dependerán en todos los casos del tipo de anomalías asociadas.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003280.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/derm/topic93.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Dandy Walker, Malformación de**

Código CIE-9-MC: 742.3

Vínculos a catálogo McKusick: 220200

**Sinónimos:**

Quiste de Dandy Walker

Deformidad de Dandy Walker

Dandy Walker, Síndrome de

Hidrocefalia Interna, Tipo Dandy Walker

Hidrocefalia no Comunicante, Tipo Dandy Walker

Atresia del Foramen de Luschka Magendie

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La malformación de Dandy Walker es una asociación de anomalías cerebrales congénitas (que están presentes en el nacimiento) localizadas, que pueden formar parte de cuadros malformativos diversos y no constituye un síndrome propiamente dicho.

Se caracteriza por un ensanchamiento quístico del cuarto ventrículo (espacio anormalmente agrandado en la parte posterior del cerebro, que interfiere con el flujo normal del líquido cefalorraquídeo a través de los agujeros de Luschka y de Magendie, que comunican al cuarto ventrículo con las otras partes del cerebro), hipoplasia y agenesia (desarrollo incompleto o defectuoso), antes de la diferenciación embriológica, del vermix y los hemisferios cerebelosos, que secundariamente produce una hidrocefalia congénita (aumento de la presión intracraneal debida al acumulo excesivo de líquido) e hipertensión intracraneal.

La tríada característica para establecer el diagnóstico es: hidrocefalia, ausencia de vermix cerebeloso y quiste de la fosa posterior con comunicación con el cuarto ventrículo.

En el 68% de los casos esta malformación asocia otros defectos del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) que forman parte de este complejo, lo que sugiere

que las anomalías neurológicas son parte de las alteraciones del desarrollo general de la línea media y que ocurren en las seis primeras semanas de gestación, como son: quiste del tercer ventrículo y de la fosa posterior, atresia (oclusión de una abertura natural) de los agujeros de Luschka y Magendie, anomalías de la migración neuronal que incluyen, polimicrogiria (desarrollo escaso de las circunvoluciones cerebrales), agiria (desarrollo insuficiente de las circunvoluciones cerebrales); agenesia del cuerpo calloso y otras malformaciones muy heterogéneas entre las que destaca estenosis (estrechez patológica de un conducto) del acueducto, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), siringomielia (enfermedad crónica de la médula espinal caracterizada por la presencia de cavidades centrales llenas de líquido y rodeadas de tejido fibroso), meningocele (salida de meninges y médula espinal por una apertura anormal en la columna espinal), anomalías oculares y paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar).

El síndrome de Dandy Walker fue descrito en 1887. Dandy y Blackfan reconocieron la tríada típica en 1914, más tarde Taggart y Walker en 1942, señalaron que el defecto era debido a una atresia congénita de los agujeros de Luschka y Magendie. Fue Benda quien, para distinguir este síndrome de otras alteraciones del desarrollo cerebelar, le denominó síndrome de Dandy Walker, después de estudiar seis casos comprobando que la entidad se debe a un desarrollo anormal y no necesariamente a la atresia de los citados agujeros.

La clínica suele comenzar durante la lactancia por crecimiento del cráneo en forma progresiva debido a la hidrocefalia y puede acompañarse de otras malformaciones congénitas encefálicas.

Se debe a la obstrucción de la salida del líquido cefalorraquídeo (líquido que protege y circula a través de ciertas estructuras cerebrales y de la médula espinal) del sistema ventricular, a una menor absorción del líquido y menos frecuentemente a la producción excesiva de líquido por anomalías del plexo coroideo.

En los neonatos la manifestación más común es el crecimiento del perímetro cefálico y la deformación del occipucio. El estado general de los niños puede ser excelente, aunque si el síndrome se deja a su evolución espontánea comienzan con síntomas de postración, somnolencia y rechazo a los alimentos. La progresión de la hidrocefalia provoca anomalías en la motilidad ocular. La compresión de las vías ópticas debido a la dilatación del tercer ventrículo puede dar lugar a una atrofia óptica y la afectación del sexto par craneal puede dar lugar a estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), la disfunción del tronco encefálico ocasiona dificultades para la succión o la alimentación y puede causar vómitos y aspiración (paso del contenido gástrico al árbol bronquial).

Las descompensaciones o los estadios más avanzados pueden causar la muerte, ésta se produce por compresión del tronco o por herniación (protrusión de un órgano a través de un orificio) de la masa encefálica a través de los agujeros de Luschka y Magendie.

La hidrocefalia congénita puede ser de origen diverso; si la causa está determinada genéticamente, suele deberse a tres posibles malformaciones:

- 1.- estenosis del acueducto de Silvio, que ocurre en el 15% de las hidrocefalias y puede deberse a la obstrucción del acueducto o a la existencia de canales pequeños y numerosos, en lugar de un único y gran acueducto;
- 2.- malformación de Arnold Chiari;
- 3.- síndrome de Dandy Walker.

El diagnóstico se realiza con estudios de neuroimagen, como resonancia magnética nuclear y escáner para confirmar tanto la dilatación ventricular como otras malformaciones congénitas asociadas; algunos lactantes con estenosis congénita del acueducto son asintomáticos, incluso hasta el comienzo de la vida adulta; algunos pueden ser totalmente asintomáticos.

El tratamiento es la neurocirugía, mediante derivación ventricular y ventriculostomía (intervención quirúrgica para tratar la hidrocefalia, se crea un abertura, que permite el drenaje de líquido cefalorraquídeo desde los ventrículos cerebrales hasta la cisterna magna).



### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.geocities.com/rodriguezlanza/dandy.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Darier, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 757.39

Vínculos a catálogo McKusick: 124200

### **Sinónimos:**

Disqueratosis Folicular Vegetante

White Darier, Enfermedad de

Psorospermosis Folicular

Queratosis Folicular

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Darier es una enfermedad progresiva, hereditaria, rara de la piel, que ocurre con igual frecuencia en hombres que en mujeres, caracterizada por la presencia de pápulas hiperqueratóticas en la piel e histológicamente por la acantólisis (estado caracterizado por la disminución de la adherencia entre las células de una de las capas de la piel: la capa de Malpighio, que favorece la formación de ampollas) y por alteraciones de la queratinización. Se inicia generalmente entre los 6 y los 20 años con la aparición sobre las zonas seboreicas (surcos naso genianos, frente, cuello, cuero cabelludo, parte superior del tórax y genitales) de lesiones papulosas (las pápulas son elevaciones pequeñas de la piel) que inicialmente son pequeñas, duras y carnosas y no siempre son de localización folicular. Con el tiempo las lesiones se recubren con una costra amarilla, escamosa y maloliente que al desprenderla deja una depresión.

Por confluencia, se forman placas exudativas y malolientes, de aspecto grisáceo como sucio, que se distribuyen de forma simétrica y afectan preferentemente cara, cuello, hombros, tórax, espalda y zonas de flexión de las extremidades. En las manos pueden apreciarse lesiones queratóticas (de la capa córnea o superficial de la piel), a modo de verrugas conocidas como acroqueratosis verruciforme de Hopf y en las uñas se produce un desprendimiento distal (más alejado de un centro tronco o línea media) de la lámina ungueal (de las uñas) en forma de Y. También pueden afectarse las mucosas tanto oral como genital, e incluso la esofágica y es frecuente la fotosensibilización con el sol, puede existir prurito intenso y también infecciones secundarias.

La enfermedad de Darier puede ocasionalmente manifestarse como una forma segmentaria.

Existen dos fenotipos (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) identificados cuyas diferencias genéticas se han identificado en los últimos años:

- *Fenotipo I:* Existe una afectación localizada o segmentaria y la piel restante es completamente normal. Se debe a una mutación que ocurre en un estadio muy inicial de la formación del embrión y se presenta como un mosaicismo.

- *Fenotipo II:* Existe una afectación localizada o segmentaria, en combinación con otra difusa. En esta forma segmentaria la mutación aparece en las células germinales, lo que explica una mayor extensión de la enfermedad.

La etiología (estudio de las causas de las enfermedades) se desconoce pero el estudio microscópico sugiere que la anomalía esencial es un defecto de la síntesis, organización, o maduración del

complejo tonofilamento-esmosoma, que controla la queratinización anormal.

La enfermedad de Darier no debe confundirse con la dermatitis seborreica ni con las verrugas planas juveniles. El diagnóstico de confirmación se hace mediante biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) donde se observan alteraciones típicas que consisten en hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel), separación intraepidérmica con formación de hendiduras suprabasales y células epidérmicas disqueratósicas.

No existe un tratamiento específico, algunos pacientes responden a dosis altas de vitamina A o a la aplicación local de ácido retinóico, generalmente empeoran durante el verano.

La enfermedad de Darier se hereda como un rasgo genético autosómico dominante. El gen de este trastorno se localiza en el brazo largo del cromosoma 12 (12q23-24.1).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.actualidaddermatol.com/art11198.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.viatusalud.com/documento.asp?ID=1511&alias=ACITRETINA>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Disautonomía Familiar

Código CIE-9-MC: 742.8

**Sinónimos:**

Neuropatía Autonómica y Sensitiva Hereditaria, Tipo III

Riley Day, Síndrome de

Neuropatía Sensitiva Hereditaria, Tipo III

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La disautonomía familiar, también llamada síndrome de Riley Day, es una enfermedad genética rara del sistema nervioso autonómico, que afecta sobre todo a los judíos de la Europa del este, entre los cuales la incidencia es de 1/10.000-20.000, con un 1% de portadores (que llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad). Se caracteriza fundamentalmente por la reducción del número de fibras nerviosas amielínicas de pequeño tamaño, que transmiten las sensaciones de dolor, temperatura y gusto y rigen las funciones autónomas; pero también están algo disminuidas las grandes fibras mielínicas que conducen los impulsos procedentes de los husos neuromusculares. El grado de alteración de los nervios periféricos y especialmente de los autónomos, es variable. Las papilas gustativas de la lengua están muy disminuidas o ausentes.

Clínicamente, la enfermedad se manifiesta por dificultades para la alimentación; en la lactancia, problemas de succión y deglución y secundariamente, neumonías por aspiración (paso del contenido gástrico al árbol bronquial); en la infancia, crisis de vómitos que aparecen sobre todo a la hora de comer o cuando el niño está excitado. Durante los cinco primeros años son frecuentes los espasmos del sollozo seguidos de síncope (pérdida de la consciencia). Según va creciendo el niño presenta insensibilidad al dolor, por lo que se producen frecuentes lesiones traumáticas.

Son frecuentes las úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) cor-

neales y linguales. La marcha se retrasa o es torpe con aspecto atáxico (ataxia es la carencia de la coordinación de movimientos musculares), pero no existe lesión cerebelosa, los reflejos de estiramiento muscular están ausentes y no se aprecia desbordamiento de las lágrimas con el llanto, hecho que normalmente se aprecia a partir de los dos o tres meses de edad, presentan pupila tónica unilateral (pupila grande que reacciona poco y despacio a la luz). Suelen tener escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) progresiva y severa y un 40% de los afectados presentan crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas, la mayoría desencadenadas sin causa aparente, aunque pueden asociarse con espasmos del sollozo, fiebre elevada, etc. Suele existir deterioro intelectual, que no guarda relación con la epilepsia. El habla es nasal o arrastrada y existe un mal control de la temperatura corporal, pudiendo aparecer tanto hipotermia (descenso anormal de a temperatura) como fiebre muy elevada.

Después de los tres años, se inician las llamadas “crisis autónomas”, generalmente con ataques de vómitos cíclicos, que pueden durar incluso varios días. Las arcadas y los vómitos aparecen cada 15-20 minutos acompañados de hipertensión (tensión arterial alta), sudoración profusa, aparición de ronchas eritematosas (eritema es el enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) y erupciones cutáneas, ansiedad e irritabilidad. Puede aparecer una gran distensión gástrica muy dolorosa e incluso dificultades respiratorias; los vómitos pertinaces pueden complicarse con hematemesis (vómitos de sangre).

El electrocardiograma muestra alteraciones típicas en el espacio Q-T, en la radiografía de tórax puede haber atelectasias (retracción de los alveolos pulmonares, desprovistos de ventilación, mientras que funciona su irrigación sanguínea) y lesiones semejantes a las de la fibrosis quística, existen alteraciones hormonales características: en plasma, disminución de la enzima (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida) dopamina-beta-hidroxilasa, que convierte la dopamina en noradrenalina y en orina, disminución de la excreción de ácido vanilmandélico y aumento de la excreción de ácido homovalínico. La biopsia del nervio sural muestra disminución del número de fibras amielínicas. Para el diagnóstico se utilizan test de provocación.

El tratamiento es sintomático, prestando especial atención a las complicaciones respiratorias, digestivas e hidro electrolíticas secundarias a la deshidratación; vigilancia de la escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) y los problemas articulares; se deben administrar colirios oculares y lágrimas artificiales para evitar la ulceración corneal; y fármacos para controlar la epilepsia y los vómitos, siendo muy útiles el uso de clorpromazina y betanecol como antieméticos. Es importante proteger a estos niños de los traumatismos, ya que al no sentir dolor carecen del fundamental mecanismo protector.

El pronóstico es malo, pues la mayoría de los pacientes mueren en la infancia, generalmente por insuficiencia respiratoria crónica o por aspiración (paso del contenido gástrico al árbol bronquial).

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. El gen defectuoso se localiza en el brazo largo del cromosoma 9, en el locus 9q31-33.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

[http://www.integrando.org.ar/datosdeinteres/disautonomia\\_fliar.htm](http://www.integrando.org.ar/datosdeinteres/disautonomia_fliar.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001387.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Displasia Acromesomiélica

Código CIE-9-MC: 756.4

Vínculos a catálogo McKusick: 201250 602875 601146

### **Sinónimos:**

Enanismo Acromesomiélico  
Displasia Acromesomiélica, tipo Hunter Thompson  
Enanismo de Miembros Cortos

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La displasia acromesomélica es una enfermedad hereditaria progresiva, extremadamente rara, caracterizada por la fusión prematura de las metáfisis (zonas por las que crecen los huesos largos), situadas en los extremos de la diáfisis (eje longitudinal de ciertos huesos largos de los brazos y de las piernas). Consecuentemente, los individuos afectados presentan antebrazos inusualmente cortos, acortamiento anormal de la parte distal de los huesos de las piernas y talla baja. Por ello se la conoce como enanismo de miembros cortos.

Estos hechos se detectan típicamente durante los primeros años de vida. El desarrollo anormal del cartílago y del hueso puede también afectar a metacarpos, falanges y metatarsos (determinado huesos de las manos y los pies). Aunque las manos y los pies pueden aparecer anormalmente cortos y ensanchados en el nacimiento, las malformaciones del desarrollo de estos huesos son también progresivas. Por ello, los huesos de las manos y de los pies pueden tener un aspecto cada vez más corto y más ensanchado durante los primeros años de la vida. Las uñas de las manos y los pies pueden también aparecer inusualmente cortas y anchas.

Los individuos afectados pueden también tener otras anomalías asociadas como consecuencia del desarrollo anormal del cartílago y del hueso. Estas incluyen contracturas (limitación para la extensión) a nivel de los codos y de los brazos y una cifosis (desviación de la columna vertebral con convexidad posterior) torácica baja e hiperlordosis lumbar progresiva (curvatura anormal progresiva de la columna). Muchos individuos con displasia acromesomélica tienen también macrocefalia (cabeza inusualmente agrandada), aplanamiento leve de una mitad de la cara y una pequeña nariz de duende.

La displasia acromesomélica se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://genetics.gene.cwru.edu/bone/amdm.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)  
Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Displasia Cleidocraneal

Código CIE-9-MC: 755.59

Vínculos a catálogo McKusick: 119600

### **Sinónimos:**

Cleidocraneal Disostosis  
Marie Sainton, Enfermedad de  
Displasia Osteodental

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La displasia cleidocraneal es una enfermedad rara craneofacial.

Los síntomas mayores incluyen braquicefalia (apariencia corta y ancha de la cabeza por crecimiento lateral excesivo), cierre tardío de las suturas craneales, que a menudo no llegan a cerrarse nunca, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) o aplasia (ausencia de desarrollo) de las clavículas, que da lugar a los característicos hombros estrechos y la presencia de dientes supernumerarios. Se acompaña de: huesos wormianos (huesos pequeños muy blandos, anómalos, situados en las suturas craneales), abombamiento de las áreas frontal, parietal y occipital, defecto de la pared posterior del foramen magnum (apertura en la parte posterior del cráneo), erupción dental anómala, senos paranasales (cavidades situadas a los lados de la nariz) y mastoideos (cavidades situadas cerca del oído) hipoplásicos (hipoplasia es el desarrollo incompleto o defectuoso), retraso de la maduración ósea, anomalías de los músculos esternocleidomastoideo, trapecio, deltoides y pectoral mayor. Estatura moderadamente corta, paladar ojival (paladar en forma de bóveda) y hendido (cierre incompleto de la bóveda de la boca), hipoplasia maxilar y malar, separación de las sínfisis (articulación de los huesos planos) mandibulares, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), asimetría en la longitud de los dedos, hipoplasia de falanges, coxa vara o valga y genu valgo (piernas en forma de X). Costillas cervicales, hipoplasia de escápula y de las ramas del pubis. Espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales) oculta, espondilolistesis (desplazamiento hacia delante de un segmento de la columna vertebral, por un defecto de la osificación o por fractura) o espondilolisis (malformación de la vértebra, que provoca la ausencia de osificación del arco vertebral). Más raramente se acompaña de ausencia de parietales, sordera, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) y cifosis (desviación de la columna vertebral con convexidad posterior).

En general se hereda como un rasgo genético autosómico dominante. Aunque aproximadamente un tercio de los casos son mutaciones “de novo”.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001589.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.infomed.sld.cu/revistas/med/vol41\\_3\\_02/med10302.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/med/vol41_3_02/med10302.htm)

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Displasia de Kniest**

Código CIE-9-MC: 756.4

Vínculos a catálogo McKusick: 156550

**Sinónimos:**

Displasia Metatrópica

Cartílago en Queso de Gruyere, Síndrome

Displasia Metatrópica, Tipo II

**Descripción en lenguaje coloquial:**

Se conoce por displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) esquelética a una afectación ósea generalizada, que puede afectar a cualquiera de las partes fundamentales del hueso: epífisis (extremos de los huesos largos), metáfisis (cartílago de crecimiento de los huesos largos) o diáfisis (cuerpo de los huesos largos comprendido entre los dos extremos) y que habitualmente se acompaña

de estatura corta y desproporcionada; a esto se le llama condición enanoide, mientras que a la estatura corta y proporcionada se le llama enanismo.

Se conocen más de 300 displasias esqueléticas y en todas parece existir una base genética. Como grupo son frecuentes, con una frecuencia aproximada de 1/4.000 nacimientos, existiendo un elevado número de abortos (23%) y de muertes postnatales precoces (32%).

La displasia de Kniest, pertenece a este grupo, ocurre preferentemente en varones y se manifiesta desde el nacimiento.

Clínicamente se caracteriza por una condición enanoide con extremidades superiores e inferiores anormalmente cortas, que se acompaña de artropatía (nombre genérico de enfermedad articular) prematura lentamente progresiva con escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) y rigidez articular y contracturas en dedos; paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), alteraciones de la visión con miopía y desprendimiento de retina. No existe retraso mental asociado.

De pronóstico bueno por lo general, en ocasiones puede ser mortal. La lesión radiológica característica son los cartílagos con aspecto en "queso de Gruyère", estos agujeros, se deben a una vacuolización de las células del cartílago, por defecto de la formación de las fibras cartilaginosas. La base bioquímica de este defecto es una alteración en la secreción de sustancias precursoras del colágeno: procolágeno tipo II y el propéptido C, que está regulado por un defecto genético.

Se ha identificado el gen responsable de la enfermedad (COL2A1), en el que pueden existir diferentes mutaciones. Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

#### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados. (Idioma inglés):

<http://www.ksginfo.org/>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Displasia Ectodérmica Hidrótica**

Código CIE-9-MC: 757.31

Vínculos a catálogo McKusick: 129500 601375

#### **Sinónimos:**

Clouston, Síndrome de

Displasia Ectodérmica, Tipo II

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La displasia ectodérmica hipohidrótica (hipohidrosis es la disminución o ausencia de sudoración) es una enfermedad hereditaria, rara multisistémica.

Las displasias (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) ectodérmicas son genodermatosis (grupo de dermatosis hereditarias con trastornos metabólicos) congénitas difusas, no progresivas caracterizadas por la ausencia o la disminución del pelo, dientes uñas y glándulas sudoríparas y sebáceas, con anomalías de la nariz, pabellones auriculares y labios que se acompañan de trastornos del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Dependiendo de las combinaciones existen más de 120 síndromes distintos, con todos los modos posibles de transmisión hereditaria. Muchos de los síndromes tienen manifestaciones clínicas que se solapan y se distinguen por la presencia o ausencia de un defecto concreto.

La displasia ectodérmica hidrótica, se trata de un síndrome heredo familiar, transmitido como un rasgo genético autosómico dominante.

Fue descrita por primera vez en 1929 por Clouston, por lo que también es conocida como síndrome de Clouston, en un grupo de familias canadienses, de ascendencia francesa, aunque diversos autores han descrito una enfermedad de características similares en familias de origen escocés y asiático.

Clínicamente se caracteriza por: distrofia, hipoplasia o ausencia de uñas, alopecia (caída general o parcial del cabello o del vello corporal) e hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel) en palmas de las manos y plantas de los pies. No suelen presentar alteraciones de las piezas dentales, aunque en ocasiones tienen hipodontia (dientes anormalmente pequeños) de los incisivos y caninos, que presentan numerosas caries. No existen trastornos de la sudoración. En algunos pacientes pueden aparecer hipotricosis (falta total o parcial del cabello) en cejas y en pestañas, hiperpigmentación de la piel, sobre todo en zonas próximas a las articulaciones, rodillas, codos y nudillos, estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), retraso mental de intensidad variable y acropaquias (deformidad de la parte final de los dedos que adoptan forma de palillo de tambor).

En 1965 Scriver sugirió que esta enfermedad se debe básicamente a un defecto congénito de la molécula de una proteína, llamada queratina, componente principal de dientes, uñas y pelos. El pelo se adelgaza y pierde su habitual elasticidad, a causa de una desorganización de su estructura fibrilar.

El gen responsable de la enfermedad se ha localizado recientemente en el brazo largo del cromosoma 13 (13q11-q12.1). Existen muchos tipos de haplotipos (en inmunología, se refiere a uno o varios genes determinados, que regulan la expresión de un antígeno sanguíneo o tisular, situado sólo en ese cromosoma), indicando diferentes orígenes geográficos de las mutaciones que se han descrito.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001469.htm>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Displasia Ectodérmica Hipohidrótica**

Código CIE-9-MC: 757.31

Vínculos a catálogo McKusick: 305100 129490

**Sinónimos:**

Displasia Ectodérmica Anhidrótica

Christ Siemens Touraine, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La displasia ectodérmica hipohidrótica (hipohidrosis es la disminución o ausencia de sudoración) es una enfermedad hereditaria, rara multisistémica.

Las displasias (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) ectodérmicas son genodermatosis (grupo de dermatosis hereditarias con trastornos metabólicos) congénitas difusas, no progresivas caracterizadas por la ausencia o la disminución del pelo, dientes uñas y glándulas sudoríparas y sebáceas, con anomalías de la nariz, pabellones auriculares y labios que se acompañan de trastornos del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Dependiendo de las combinaciones existen más de 120 síndromes distintos, con todos los modos posibles de transmisión hereditaria. Muchos de los síndromes tienen manifestaciones clínicas que se

solapan y se distinguen por la presencia o ausencia de un defecto concreto.

La displasia ectodérmica hipohidróica, se trata de un síndrome heredo familiar, transmitido como un rasgo recesivo ligado a X, que afecta en el 90% de los casos a los varones. El resto corresponde a mujeres portadoras (que llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad) que presentan sintomatología escasa.

Clínicamente se caracteriza por: rasgos faciales característicos, frente y mentón prominente, nariz deprimida en forma de silla de montar, mejillas hundidas, labios gruesos y evertidos y pabellones auriculares grandes. La piel aparece blanquecina, lisa, seca y arrugada alrededor de los ojos, dando un aspecto de envejecimiento prematuro. Hipohidrosis, que origina intolerancia al calor, trastornos de la termo regulación y accesos febriles después de realizar ejercicios físicos mínimos o ingerir alimentos muy calientes.

Por la presencia de hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) glandular ocurren episodios de conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva del ojo), estomatitis (inflamación de las encías), disfagia (dificultad para tragar), alteraciones del gusto y del olfato, rinitis (inflamación de la mucosa nasal) atrófica (atrofia es la disminución de volumen y peso de un órgano) y ozena (atrofia y sobreinfección de la mucosa nasal), faringitis (inflamación de la faringe), ronquera, gran susceptibilidad a las infecciones respiratorias y en ocasiones diarrea. A nivel ocular destacan opacidades corneales y cataratas (opacidad del cristalino). Alteraciones de las piezas dentales: anodontia (falta congénita de dientes), hipodontia (dientes anormalmente pequeños) de los incisivos y caninos. La hipotricosis (falta total o parcial del cabello) es muy llamativa, apareciendo en cuero cabelludo, cejas, barba, axilas y pubis, el pelo es escaso, corto, fino y seco, pero las pestañas son normales. Pueden aparecer alteraciones endocrinas, hipogonadismo (secreción insuficiente de las glándulas genitales) primario, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) o aplasia (ausencia de desarrollo) mamaria en las mujeres y se acompaña de otras alteraciones como son retraso mental moderado, ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) de Friedrich, dermatitis atópica, asma, etc.

El tratamiento es exclusivamente sintomático y preventivo, evitar ejercicios físicos, climatización adecuada, etc.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001469.htm>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Displasia Espondiloepifisaria**

Código CIE-9-MC: 756.4

Vínculos a catálogo McKusick: 184100 183900

#### **Sinónimos:**

Pseudocondroplasia

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

Se conoce por displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) esquelética a una afectación ósea generalizada, que puede afectar a cualquiera de las partes fundamentales del hueso: epífisis (extremos de los huesos largos), metáfisis (cartilago de crecimiento de los huesos largos) o diáfisis (cuerpo de los huesos largos comprendido entre los dos extremos) y que habitualmente se acompaña de estatura corta y desproporcionada; a esto se le llama condición enanoide, mientras que a la esta-



tura corta y proporcionada se le llama enanismo.

Se conocen más de 300 displasias esqueléticas y en todas parece existir una base genética. Como grupo son frecuentes, con una frecuencia aproximada de 1/4.000 nacimientos, existiendo un elevado número de abortos (23%) y de muertes postnatales precoces (32%).

Una variedad son las displasias espondiloepifisarias, que afectan especialmente al desarrollo de los núcleos óseos de las vértebras, carpo y tarso.

En función de la edad en que se manifiestan y del patrón de herencia se describen dos formas:

1.- la displasia espondiloepifisaria congénita, también llamada pseudocondroplasia, que se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, se manifiesta desde el nacimiento y se asocia a otras enfermedades, especialmente las mucopolisacaridosis y;

2.- la displasia espondiloepifisaria tardía, que se manifiesta en la pubertad, con cifosis (desviación de la columna vertebral con convexidad posterior) dorsal con prominencia del esternón y se hereda como un rasgo recesivo, ligado al cromosoma X.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=6385&desde=losmasleidos>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Displasia Oculo Dento Digital**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 164200

### **Sinónimos:**

Displasia Oseo Oculo Dental

Displasia Dento Oculo Osea

Displasia Oculo Dento Osea

Meyer Schwickerath, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La displasia oculo dento digital es una enfermedad rara del desarrollo.

Los síntomas principales son: nariz estrecha con hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de alas nasales, microcornea, sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), camptodactilia (flexión permanente de uno o más dedos), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) o aplasia de la falange media del 5º dedo de manos y pies, hipoplasia del esmalte dental.

Menos frecuentemente presentan: blefarofimosis (hendidura palpebral corta), epicanthus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), puente nasal prominente, hiperostosis (crecimiento excesivo de los huesos) craneal, anomalías del iris y de la pupila, estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular), hipotelorismo (disminución de la separación de los ojos), microcefalia (cabeza anormalmente pequeña) leve, cabello seco fino y escaso, orejas deformadas, sordera, ensanchamiento metafisario (metáfisis son los cartílagos de crecimiento de los huesos largos) de los huesos largos, ausencia de las falanges medias de los dedos

2º y 5º de los pies, labio leporino (fisura del labio superior), paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), microdoncia (dientes pequeños), hiperplasia (desarrollo excesivo de los tejidos) mandibular.

Excepcionalmente aparecen: hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), microftalmía (ojos anormalmente pequeños), cataratas (opacidad del cristalino), polidactilias (dedos adicionales) en los pies.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, aunque algunos autores sugieren que también puede heredarse como un rasgo genético autosómico recesivo, o deberse a mutaciones de novo.

#### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Disqueratosis Congénita**

Código CIE-9-MC: 757.39

Vínculos a catálogo McKusick: 305000 127550

#### **Sinónimos:**

Discromatosis Generalizada Hereditaria

Disqueratosis Congénita, Síndrome de la

Disqueratosis Congénita, Tipo Scoggins

Zinsser Cole Engman, Síndrome de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La disqueratosis congénita (presente en el nacimiento) es una enfermedad rara, de la piel, aparece con mayor frecuencia en varones.

Uno de los signos clínicos más precoces son las distrofias (alteración del volumen y peso de un órgano) ungueales (de las uñas), que suelen aparecer entre los 5 y los 15 años de edad.

Se acompañan de perionixis (inflamación de la piel que rodea la uña) purulenta recidivante (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo) que lleva a la anoquia (ausencia total de la uña). De forma prácticamente simultánea, o al cabo de pocos años, se instaura una leucomelanodermia (trastorno de la pigmentación de la piel que consiste en hiperchromía, aumento de la coloración, e hipocromía, disminución de la coloración, simultáneas), reticulada y teleangiectásica (telangiectasia es la dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre) de extensión variable en el cuello, cara, nalgas, tronco, axilas y pliegues inguinales, que al añadirse atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) cutánea toma un aspecto poiquilodérmico (piel blanca nacarada en ciertos puntos y rosada en otros).

Dicha atrofia es muy evidente y difusa en dorsos de manos y pies donde la piel es trasparente y brillante, contrastando con la queratodermia (hipertrofia del estrato córneo de la piel) e hiperhidrosis (sudoración excesiva) palmo-plantar y el desarrollo ocasional de ampollas post traumáticas.

Desde el punto de vista pronóstico lo más importante es el desarrollo de flictenas (ampollas similares a las producidas por las quemaduras) y erosiones en la mucosa bucal, que conducen progresivamente a leucoplasias (lesión inflamatoria de las mucosas, caracterizada por manchas blanquecinas confluentes e indoloras) precoces, que deben buscarse sistemáticamente, a nivel de la mejillas, del paladar y de la lengua, donde el riesgo de cancerización es considerable.

También pueden aparecer hipertriosis (crecimiento excesivo del pelo), implantación dentaria irregular, caries, alteraciones óseas y enfermedad de Hodking, anemia (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes) y pancitopenia (disminución de las tres series celulares sanguíneas a la vez,

hematíes o glóbulos rojos, leucocitos o glóbulos blancos y plaquetas).

Se describen dos formas clínicas, la paquioniquia congénita tipo I o síndrome de Jadassohn Ledwadowsky, que se transmite como un rasgo genético autosómico dominante y cursa con distrofia (alteración del volumen y peso de un órgano) y engrosamientos de las uñas, queratodermia (hipertrofia del estrato corneo de la piel) e hiperhidrosis (sudoración excesiva) palmoplantar, hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel) folicular y papulosa y leucoplasia de la mucosa bucofaríngea, conjuntiva corneal y región ano genital, que pueden malignizarse. El tipo II que carece de leucoplasias.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.drscope.com/privados/pac/pediatria/pbl1/dis.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.mmhs.com/clinical/peds/spanish/hematology/aplsanem.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Distrofia Torácica Asfixiante**

Código CIE-9-MC: 756.4

### **Sinónimos:**

Displasia Torácica Asfixiante

Distrofia Tóraco Pélvico Falángica

Jeune, Síndrome de

Condrodisplasia Torácica Asfixiante Neonatal

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La distrofia torácica asfixiante es una enfermedad congénita rara del desarrollo, del grupo de las osteocondrodisplasias (grupo de alteraciones en las que se produce una transformación anormal del cartilago en hueso, particularmente en las epífisis de los huesos largos), que se caracteriza por la presencia de una cavidad torácica estrecha e inmóvil con compromiso respiratorio, condrodistrofia y nefroptosis (enfermedad crónica caracterizada por uremia progresiva). Habitualmente causa dificultad respiratoria grave en el periodo neonatal o en la lactancia.

Se desconoce el mecanismo de la enfermedad, pero se sabe que existe una hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) e hiperplasia (desarrollo excesivo de los tejidos) cartilaginosa y deficiente mineralización de todos los huesos del organismo durante el crecimiento intrauterino, que se manifiesta fundamentalmente en el cartilago de crecimiento aunque también se afectan otros órganos: páncreas, epidídimo, corazón, retina y pulmones.

La mayoría de los casos se diagnostica durante los seis primeros meses de vida, el 50% en el primer mes; excepcionalmente se diagnostica en la adolescencia e incluso en la edad adulta.

En la distrofia torácica asfixiante pueden distinguirse dos formas clínicas:

1.- *Forma neonatal o mayor*, mas grave que puede ser mortal. Dentro de la cual se incluyen aquellos niños que necesitan ventilación mecánica desde el nacimiento y que requieren soporte ventilatorio e intubación después de varios brotes de neumonía.

2.- *Forma latente*, más leve con menor hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) pulmonar

subyacente, que se manifiesta en niños mas mayores, con defectos en la pared torácica similares pero con síntomas respiratorios moderados al nacer y que pueden no precisar ventilación mecánica durante años.

Los niños con distrofia torácica asfixiante presentan un tórax estrecho y rígido, con costillas cortas, anchas y horizontalizadas, que desde la cuarta a la novena se incurvan hacia dentro, normalmente en la unión costocondral, adquiriendo aspecto de "rosario costal". El cartílago costal es irregular y abundante. La clavícula es larga, ancha y alta. Pudiendo presentar retraso en el crecimiento. Aparecen lesiones evidentes en los huesos de extremidades y pelvis: las extremidades se acortan y ensanchan y la pelvis puede ser pequeña e hipoplásica con huesos iliacos cuadrangulares.

La falta de crecimiento intrauterino de la pared torácica produce una hipoplasia pulmonar que puede conducir a una insuficiencia (fracaso funcional) respiratoria restrictiva grave que puede ser mortal. El perímetro torácico no guarda siempre relación con la gravedad de la insuficiencia respiratoria. Suelen presentar hipertensión pulmonar (aumento de la presión en los vasos pulmonares).

Los pacientes con formas leves desarrollan generalmente enfermedad renal, nefropatía túbulo intersticial, poliquistosis y nefronoptosis.

El hígado puede afectarse de manera variable, desde una disfunción transitoria hasta el desarrollo precoz de cirrosis hepática que ensombrece el pronóstico.

Suele asociarse a otras malformaciones congénitas como síndrome de Dandy Walker, agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) del cuerpo caloso, cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón), retinopatía (término general de la enfermedad de la retina), hipoplasia ungueal e hipoplasia ductal hepática.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. La distrofia torácica asfixiante debe descartarse en aquellos recién nacidos en los que se observa un tórax estrecho en forma de campana y abdomen protuberante.

Se debe valorar la función pulmonar y renal mediante analítica sanguínea y gasometría arterial; la radiografía simple de tórax y el escáner permiten evaluar las alteraciones torácicas y la indicación de la posible reconstrucción quirúrgica de la pared torácica.

La ecografía prenatal puede orientar el diagnóstico, si existen indicios de estrechez torácica.

El diagnóstico diferencial se realiza con el síndrome de Ellis Van Creveld, síndrome de Saldino Noonan y síndrome de Majewsky. También hay que tener en cuenta otros síndromes como el enanismo tanatóforo, hipofosfatasa, campomelia, acondroplasia y osteogénesis imperfecta.

Se recomienda consejo genético en caso de tener antecedentes familiares o de un nuevo embarazo.

El pronóstico es variable y difícil de establecer. Los niños más severamente afectados pueden no superar el periodo neonatal debido al fallo respiratorio o por las complicaciones de la ventilación mecánica prolongada. El riesgo de presentar complicaciones respiratorias es grave en el 70% de los casos y disminuye en las formas leves superados los dos primeros años de edad. Después de la cirugía, la supervivencia depende de la severidad de la hipoplasia pulmonar y de la expansión intratorácica.

Los pacientes que sobreviven pueden desarrollar insuficiencia renal, pudiendo ser, en raras ocasiones, candidatos a trasplante renal.

El tratamiento médico consiste en la aplicación de medidas preventivas para evitar que aparezcan complicaciones respiratorias y renales; por otra parte es necesario tratar la insuficiencia respiratoria y la renal, en caso de que aparezcan.

La intervención quirúrgica está, en principio, indicada en las formas neonatales y su objetivo es aumentar el volumen torácico. La nefronoptosis puede requerir tratamiento quirúrgico.

La distrofia torácica asfixiante se relaciona con consanguinidad paterna en el 7% y se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.medynet.com/usuarios/jguerrero/casosped/101100\\_sol.htm](http://www.medynet.com/usuarios/jguerrero/casosped/101100_sol.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.secpre.org/documentos%20manual%2047.html>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Doble Salida de Ventrículo Derecho**

---

Código CIE-9-MC: 745.11

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La doble salida de ventrículo derecho, es una malformación cardíaca, rara y congénita.

El corazón normal tiene cuatro compartimientos los dos compartimientos superiores son llamados aurículas o atrios, separados el uno del otro por una parte fibrosa conocida como el tabique atrial. Los dos compartimientos inferiores se conocen como ventrículos y están separados entre sí por el tabique interventricular. Las válvulas conectan los atrios (izquierdos y derechos) con sus ventrículos respectivos. Las grandes arterias salen de los ventrículos: la arteria pulmonar del ventrículo derecho y la aorta sale del ventrículo izquierdo.

Esta malformación asocia obligatoriamente dos anomalías:

- 1.- Salida del ventrículo derecho, tanto de la arteria pulmonar como de la aorta, mientras que del ventrículo izquierdo no sale ninguna arteria.
- 2.- Presencia de comunicación interventricular.

La doble salida de ventrículo derecho engloba a un conjunto de cardiopatías (término general de la enfermedad del corazón) muy diferentes entre sí, respecto a la fisiopatología (estudio del funcionamiento del organismo o de un órgano, cuando está alterado por una enfermedad), el pronóstico y la corrección quirúrgica.

Esta malformación se puede clasificar en 4 grupos, que tienen un mecanismo fisiopatológico diferente, parecido al de otras cardiopatías a las que se asemeja y de las que recibe el nombre, aunque siendo una forma más grave y compleja:

*Grupo 1:* Tipo comunicación interventricular. La circulación de la sangre, así como los síntomas de la enfermedad y el tratamiento quirúrgico son similares a la comunicación interventricular simple pero existen ciertas diferencias, que la hacen algo más compleja:

- 1.- La comunicación interventricular nunca se cierra espontáneamente y por tanto siempre requiere tratamiento quirúrgico
- 2.- La cirugía es más compleja y de mayor riesgo que en la comunicación interventricular simple, pues en este tipo de doble salida de ventrículo derecho debe cerrarse la comunicación interventricular al mismo tiempo que se conecta el ventrículo izquierdo con la aorta.

*Grupo 2:* Tipo Fallot. La circulación de la sangre, así como los síntomas de la enfermedad y el tratamiento quirúrgico son similares a la Tetralogía de Fallot (estenosis pulmonar, tabique interventricular defectuoso, dextroposición de la aorta e hipertrofia, desarrollo exagerado, del ventrículo derecho), pero existen ciertas diferencias, que la hacen algo más compleja:

- 1.- La aorta en el Fallot nace o sale a caballo entre el ventrículo derecho e izquierdo mientras que en la doble salida de ventrículo derecho la aorta nace o sale exclusivamente del ventrículo derecho.

2.- La cirugía es más compleja y de mayor riesgo que en el Fallot, pues en este tipo de doble salida de ventrículo derecho debe cerrarse la comunicación interventricular al mismo tiempo que se conecta el ventrículo izquierdo con la aorta.

**Grupo 3:** Tipo transposición de grandes vasos. Se la conoce también como tipo Taussig Bing.

La circulación de la sangre, así como los síntomas de la enfermedad y el tratamiento quirúrgico son similares a la a la transposición de los grandes vasos (anomalía de la posición de los grandes vasos, aorta y arteria pulmonar y sus ventrículos respectivos, la aorta nace del ventrículo derecho y la pulmonar del ventrículo izquierdo), pero existen ciertas diferencias, que la hacen algo más compleja:

1.- La aorta nace o sale del ventrículo derecho pero está muy alejada de la comunicación interventricular, por lo que la arteria pulmonar se interpone entre la aorta y la comunicación interventricular.

2.- La cirugía es más compleja y de mayor riesgo que en la transposición de los grandes vasos, pues en este tipo de doble salida de ventrículo derecho, debe cerrarse la comunicación interventricular al mismo tiempo que se conecta el ventrículo izquierdo con la arteria pulmonar.

**Grupo 4:** Tipo atresia tricúspide / ventrículo único.

1.- En este caso la anatomía no tiene nada de parecido con la del ventrículo único, tanto la arteria pulmonar como la aorta están lejos de la comunicación interventricular y no es posible conectar el ventrículo izquierdo con ninguno de ellos.

2.- La corrección quirúrgica es la misma que la del ventrículo único ya que el ventrículo izquierdo no puede conectarse y por tanto no es utilizable funcionalmente como tal ventrículo.

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Down, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 758.0

Vínculos a catálogo McKusick: 190685

#### **Sinónimos:**

Cromosoma 21, Mosaicismo 21, Síndrome de Cromosoma 21, Traslocación 21, Síndrome de Trisomía 21, Síndrome de Trisomía G, Síndrome de Mongolismo

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Down es el más común y mejor conocido de los síndromes polimalformativos. Descrito por primera vez en 1866 por Langdon Down, el origen trisonómico de este síndrome fue descrito por Bleyer en 1934 y la primera referencia escrita proviene de 1946, cuando Séguin lo llamó "fur-furáceous idiocy".

Entre el 65 y el 80% de los embriones con este síndrome abortan espontáneamente; la prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) oscila entre 1/400 o 1/2000 recién nacidos. En más del 90% de casos se trata de una alteración cromosómica por trisomía (anomalía genética caracterizada por la presencia en un par de cromosomas, de un tercer cromosoma suplementario) del cromosoma 21 producida por la no-disyunción (falta de separación de cada uno de los dos elementos que constituyen los pares de cromosomas) durante la meiosis (división de las células sexuales de los padres). Aproximadamente un 5% está causado por traslocación entre el cromosoma 21 y otro cromosoma que suele ser el 14 o el 22; entre el 1 y el 3% de los casos presenta un mosaicismo

(la alteración cromosómica se puede presentar en todas las células del individuo o sólo en un porcentaje de éstas), de grado variable que requiere como mínimo la expresión de la banda q22.1, para que se produzca el síndrome. No existen diferencias fenotípicas (fenotipo es el aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) entre los diferentes tipos de síndrome de Down.

La trisomía puede ser heredada o de novo. El riesgo de tener un hijo con este síndrome aumenta a partir de los 35 años y a medida que avanza la edad de la gestante, así entre 20 y 24 años, el riesgo es de 1/2000 mientras que a los 48 años, el riesgo es de 1/20. Afecta más a los varones con una relación entre sexos de 4/3.

Clínicamente se caracteriza por retraso mental constante de grado variable, retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, braquicefalia (apariencia corta y ancha de la cabeza por crecimiento lateral excesivo) y microcefalia (cabeza anormalmente pequeña) leve, cara redondeada de perfil plano, hendiduras palpebrales mongoloides (el canto interno del ojo más bajo que el canto externo), epicanthus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), hiperlaxitud articular, occipucio aplanado; malformaciones de los dedos con acortamiento de las falanges, diástasis (separación permanente de dos estructuras que han de estar juntas) de los dos primeros dedos de los pies, conocida como "signo de la sandalia". Se acompaña de retraso en el cierre de las fontanelas, cuello corto y ancho, pliegue cutáneo cervical (pliegue del borde externo del cuello que va desde la implantación de las orejas hasta los hombros), pestañas cortas y escasas; alteraciones oculares: estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), blefaritis (trastorno inflamatorio de las pestañas y los párpados), iris con manchas de Brushfield (pequeñas manchas, blancas o amarillentas dispuestas regularmente sobre el contorno del iris) en niños de ojos azules, hipotelorismo (disminución de la separación de los ojos); alteraciones nasales: nariz pequeña, raíz nasal plana y narinas (orificios de la nariz) antevertidas; boca pequeña, labios gruesos, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), malposición dental, microdoncia (dientes pequeños); orejas dismórficas (deformes) de implantación baja, con canal auditivo estrecho; cutis marmórea y cabello escaso y fino.

Alteraciones músculo esqueléticas: manos y pies pequeños con pliegue simiesco (un solo pliegue, profundo de las palmas de las manos), acortamiento de húmero y fémur, displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) de pelvis, diástasis de rectos. Alteraciones viscerales: criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) escrotal, infertilidad en los varones, maduración ósea retrasada, anomalías cardiológicas: comunicación interauricular e interventricular y policitemias (proliferación anormal de las células rojas sanguíneas). Hipoacusia cuyos primeros síntomas suelen aparecer a partir de la segunda década de la vida, manifestándose en ocasiones como una alteración del carácter, que puede ser interpretada como enfermedad psiquiátrica.

Menos frecuentemente pueden aparecer: pectus excavatum (tórax en embudo) y carinatum (tórax en embudo), cifosis (desviación de la columna vertebral con convexidad posterior) dorsolumbar, cataratas (opacidad del cristalino), hernia (protrusión de un órgano a través de un orificio) umbilical, micropene (pene anormalmente pequeño), leucemia (enfermedad caracterizada por el aumento del número de glóbulos blancos en la sangre) y diferentes tipos de carcinomas: linfomas (tumor formado por tejido linfático), carcinoma testicular, retinoblastoma y tumores del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). Convulsiones, macroglosia (lengua anormalmente grande); anomalías cardiológicas: canal aurículo-ventricular (las aurículas se comunican con los ventrículos a través de una válvula única y central), tetralogía de Fallot (estenosis pulmonar, tabique interventricular defectuoso, dextroposición de la aorta e hipertrofia, desarrollo exagerado, del ventrículo derecho), ductus arterioso persistente (persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto), transposición de los grandes vasos (anomalía de la posición de los grandes vasos, aorta y arteria pulmonar y sus ventrículos respectivos, la aorta nace del ventrículo derecho y la pulmonar del ventrículo izquierdo), coartación de aorta.

Malformaciones del aparato digestivo: presentes en cerca del 15% y que requerirán cirugía, de las que atresia (oclusión de una abertura natural) duodenal y enfermedad de Hirschprung son las más fre-

cuentes; otras malformaciones digestivas son: fístula (comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal) traqueoesofágica, estenosis (anormalmente estrecha) pilórica, páncreas anular, imperforación anal y alteraciones de la función de la glándula tiroideas, que en hasta un 30% son de hipotiroidismo (actividad deficiente de la glándula tiroideas).

El diagnóstico prenatal, se basa en el cálculo del riesgo mediante el método de triple screening, utilizando la edad materna, la alfafetoproteína y la betagonadotropina coriónica (marcadores bioquímicos en suero materno durante el segundo trimestre de la gestación). El diagnóstico de sospecha se basa en los hallazgos ecográficos pero el diagnóstico de confirmación se realiza mediante amniocentesis y estudio citogenético (estudio del cariotipo del líquido amniótico fetal obtenido mediante punción).

La esperanza de vida es de cerca de 35 años. En mayores de 18 años deben buscarse signos de demencia, pérdida de memoria, incontinencia urinaria y pérdida de la capacidad de vivir independientemente. La muerte se produce en la etapa infantil por enfermedades respiratorias, cardiopatías (término general de la enfermedad del corazón) o leucemias (enfermedad caracterizada por el aumento del número de glóbulos blancos en la sangre), mientras que en la edad adulta se debe a la enfermedad de Alzheimer y procesos infecciosos por depresión del sistema inmunológico.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.sindromedown.net/web2/sindrome.asp>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000997.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Fundación Síndrome de Down de Madrid

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Dubowitz, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 223370

**Sinónimos:**

Enanismo Intrauterino

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Dubowitz es una enfermedad del desarrollo muy rara, caracterizado por el retraso del crecimiento pre y posnatal, la estatura corta y características faciales y físicas inusuales.

Las características físicas asociadas al síndrome de Dubowitz incluyen: frente amplia, puente nasal prominente, ptosis palpebral (párpados caídos), blefarofimosis (hendidura palpebral corta), epicantus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de cejas, arcos superciliares aplanados, nariz ancha, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), úvula bifida, displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) de orejas, retraso mental moderado y eczema sobre todo en cara y miembros, seno pilonidal (granuloma subcutáneo que contiene pelos, se infecta y fistuliza (fístula es la comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal), fistula que con frecuencia tiende a recidivar (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo, que ya ha padecido ésta hace algún tiempo), después del tratamiento quirúrgico, cabello escaso, edad ósea retrasada, hipospadias (apertura urinaria, meatus, se pueden colocar anormalmente en el superficie inferior del pene), criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí) entre el segundo y tercer dedo de los



pies y retraso en la erupción dental.

Pueden presentar con menor frecuencia: oclusión carotídea, subclavia aberrante, asimetría facial, leucemia y linfoma (tumor formado por tejido linfático), neuroblastoma (tumor maligno, de células embrionarias del nervio), clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo) del quinto dedo de la mano, pies planos y metatarsos adductus.

Durante el primer año de vida son frecuentes los vómitos y la diarrea, rinorrea (derrame de líquido por la nariz, independientemente de todo proceso inflamatorio) y otitis media. Suelen ser individuos tímidos e hiperactivos.

El síndrome de Dubowitz se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.dubowitz.org/article.html>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Ectrodactilia, Displasia Ectodérmica y Fisura Facial, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 129900 602077 604292

**Sinónimos:**

EEC, Síndrome

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de ectrodactilia, displasia ectodérmica y fisura facial/labio leporino, también conocido como EEC forma parte de un grupo de enfermedades raras genéticas de la piel conocidas como displasias ectodérmicas. El nombre EEC viene del acrónimo inglés formado por Ectrodactily Ectodermal dysplasia Cleft lip/palate (Ectrodactilia Displasia Ectodérmica Labio Leporino).

Las displasias (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) ectodérmicas son genodermatosis (grupo de dermatosis hereditarias con trastornos metabólicos) congénitas (que está presente desde el nacimiento) difusas, no progresivas, que afectan la epidermis (capa superior de la piel) y uno o más de sus anejos, caracterizadas por la ausencia o la disminución del pelo, dientes uñas y glándulas sudoríparas y sebáceas, con anomalías de la nariz, pabellones auriculares y labios que se acompañan de trastornos del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Dependiendo de las combinaciones existen más de 120 síndromes distintos, con todos los modos posibles de transmisión hereditaria. Muchos de los síndromes tienen manifestaciones clínicas que se solapan y se distinguen por la presencia o ausencia de un defecto concreto. Existen varios síndromes caracterizados por displasia ectodérmica en asociación con hendidura labial (cierre incompleto de los labios) y palatina (cierre incompleto de la bóveda del paladar).

El síndrome de Ectrodactilia, Displasia Ectodérmica y Fisura Facial (Síndrome EEC) es una forma rara de displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) ectodérmica hereditaria.

Descrito inicialmente por Eckholdt y Martens en 1804, fueron Rudiger y sus colaboradores quienes, en 1970, acuñaron el acrónimo EEC, por el que se conoce a este síndrome polimalformativo complejo.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

1.- *faciales*: hendidura palatina, labio leporino (fisura del labio superior), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) maxilar y malar, microdoncia (dientes pequeños);

2.- *cutáneas*: la displasia ectodérmica se caracteriza por hiperpigmentación difusa, queratosis (cualquier enfermedad con aumento del desarrollo y engrosamiento del epitelio de la capa córnea de la piel), hipo o anhidrosis (trastorno caracterizado por una sudoración insuficiente), distrofia e hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de uñas;

3.- *malformaciones de extremidades*: presencia de defectos en la alineación variando desde sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí) a la presencia de ectrodactilia (falta congénita total o parcial de uno o más dedos) de los dedos 2 y 3, sindactilia;

4.- *oculares*: blefarofimosis (hendidura palpebral corta) y estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), blefaritis (trastorno inflamatorio de las pestañas y los párpados), déficit de pestañas, anomalías del conducto lacrimal, glándulas de Meibomius escasas y entropión (inversión hacia dentro de los párpados);

5.- *menos frecuentemente* pueden presentar sordera y anomalías renales y cierto retraso del crecimiento.

Existe una gran variedad de presentación fenotípica (fenotipo es el aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) en este síndrome, por ello y como parte del consejo genético, en los casos de labio leporino familiar, se recomienda el diagnóstico ecográfico y estudio genético prenatal, alrededor de la semana 18-20 de la gestación.

En el caso de que en la ecografía rutinaria de la 20 semana de gestación, se demuestre la presencia de labio leporino asociado a cualquier otra malformación, se aconseja realizar un cariotipo (estudio de los cromosomas), ya que el labio leporino no aislado es un marcador diagnóstico de este tipo de síndromes polimalformativos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros síndromes polimalformativos con displasia ectodérmica: síndromes de Rapp Hodgkin y Hay Wells.

Son frecuentes en estos pacientes las infecciones de repetición tanto oculares como de vías respiratorias altas y aparato urogenital. Estas infecciones parecen deberse a las malformaciones anatómicas y no a un déficit de la inmunidad.

La dacriocistitis (inflamación del saco lacrimal) crónica puede llegar a producir cicatrices y opacificaciones corneales, que son una de las complicaciones más discapacitantes de estos pacientes, por lo que debe realizarse una evaluación oftalmológica precoz y continuada.

La inteligencia suele ser normal y se adaptan razonablemente bien con corrección quirúrgica de las malformaciones faciales y de las extremidades.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, de expresividad variable, por lo que las manifestaciones clínicas pueden ser muy diferentes y cualquiera de los signos clínicos descritos puede faltar, excepto los signos de displasia ectodérmica. Recientemente se ha identificado el defecto genético en el brazo largo del cromosoma 7 (7q11.2-q21.3).

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.coem.org/revista/anterior/11\\_96/articulo.html](http://www.coem.org/revista/anterior/11_96/articulo.html)

Información médica (idioma español):

<http://www.arrakis.es/~mlaser/Leporino.htm>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Afectados de Fisura Labiopalatina de Madrid. (AFILAPA)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Edwards, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 758.2

### **Sinónimos:**

Cromosoma 18, Trisomía 18 Completa  
Cromosoma 18, Trisomía

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Edwards o Trisomía 18 es una enfermedad cromosómica rara caracterizada por la presencia de un cromosoma adicional en el par 18.

Los cromosomas se encuentran en el núcleo de todas las células del cuerpo. Llevan las características genéticas de cada individuo. Cada cromosoma tiene un brazo corto denominado "p" y un brazo largo denominado "q".

Los pares de cromosomas humanos se numeran del 1 al 23, siendo el par 23 desigual ya que está formado por los cromosomas X e Y para los varones y dos cromosomas X para las mujeres. Las personas con una trisomía tienen un cromosoma adicional agregado a uno de los pares normales.

Su frecuencia se estima entre 1/6.000-1/13.000 nacidos vivos. Ocurre en todas las razas y zonas geográficas.

Clínicamente se caracteriza por: talla corta, retraso mental y del desarrollo psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), e hipertonía (tono anormalmente elevado del músculo).

Se acompaña de diversas anomalías viscerales:

a.- *Anomalías cardíacas*: presentes en el 90% de los casos; comunicación interventricular (comunicación anormal entre los ventrículos del corazón), afectación valvular múltiple, persistencia del ductus arterioso (persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto), estenosis (estrechez patológica de un conducto) pulmonar, coartación de aorta, transposición de grandes vasos (anomalía de la posición de los grandes vasos, aorta y arteria pulmonar y sus ventrículos respectivos, la aorta nace del ventrículo derecho y la pulmonar del ventrículo izquierdo) y tetralogía de Fallot (estenosis pulmonar, tabique interventricular defectuoso, dextroposición de la aorta e hipertrofia, desarrollo exagerado, del ventrículo derecho).

b.- *Anomalías cráneo faciales*: microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), occipucio prominente, fontanelas amplias, implantación baja de las orejas que además están malformadas, micrognatia (mandíbula subdesarrollada pequeña), cuello corto, boca pequeña, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), labio y paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar).

c.- *Anomalías oculares*: microftalmía (ojos anormalmente pequeños), coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo) de iris, opacidad corneal y cataratas (opacidad del cristalino).

d.- *Anomalías esqueléticas*: dedos de las manos montados, pie en mecedora, uñas hipoplásicas (hipoplasia es el desarrollo incompleto o defectuoso), hipoplasia o aplasia (ausencia de desarrollo) radial, sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal).

e.- *Malformaciones urogenitales*: riñón en herradura, ectopia (estado de un órgano o tejido, situado fuera de su lugar habitual) renal, hidronefrosis (acumulo anormal de orina en los riñones), riñón poli-quístico (poliquístico es que presenta muchos quistes, sacos cerrados que pueden contener un contenido líquido o semisólido), criptorquidia (ausencia de uno o ambos testículos), hipospadias (apertura urinaria o meatus, que se puede colocar anormalmente en el superficie inferior del pene), hipoplasia labios mayores con clítoris prominente, malformaciones uterinas.

f.- *Anomalías gastrointestinales*: omfalocele (herniación de contenido intestinal a través del ombligo), hernia diafragmática (herniación del contenido intestinal en el tórax por defecto del diafragma) o

atresia esofágica (anomalía en el desarrollo del esófago).

g.- *Anomalías del sistema nervioso central*: la más frecuente es la aparición de mielomeningocele (defecto de cierre de la columna vertebral).

El diagnóstico prenatal es posible debido a las múltiples malformaciones visualizables por ecografía, ante las que se aconseja realizar estudio del cariotipo (estudio de los cromosomas) fetal, mediante amniocentesis (procedimiento obstétrico mediante el cual se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico para su posterior análisis).

Estos niños padecen infecciones frecuentes tipo neumonía, otitis media, e infecciones urinarias y dificultades para la alimentación que incluso pueden precisar alimentación por sonda.

No se conoce la causa exacta de esta enfermedad, pero se relaciona con la edad materna, es más frecuente en madres de edad avanzada; a partir de los 35 años la frecuencia aumenta progresivamente desde 1/2.500 hasta 1/500 a los 43 años. En mujeres de más de 35 años de edad, o con un hijo anterior con trisomía 18 debe hacerse diagnóstico prenatal mediante amniocentesis (procedimiento obstétrico mediante el cual se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico para su posterior análisis).

El pronóstico de la enfermedad es malo, falleciendo alrededor del 95% en el primer año de vida, a causa de las malformaciones cardíacas congénitas (que está presente desde el nacimiento) y las neumonías.

Cerca del 90% de los casos corresponden a una trisomía completa debida a la no-disyunción (falta de separación de cada uno de los dos elementos que constituyen los pares de cromosomas), la trisomía parcial por traslocación (anomalía de la meiosis que consiste en la transferencia de un segmento de un cromosoma entero a un cromosoma de otro par) y el mosaicismo (la alteración cromosómica se puede presentar en todas las células del individuo o sólo en un porcentaje de éstas) suelen presentar un fenotipo (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) incompleto.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/protocolos/genetica/5-edwards.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001661.htm>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Ehlers Danlos, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 756.83

Vínculos a catálogo McKusick: 130000 130010 305200 225310

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Ehlers Danlos es una genodermatosis (grupo de dermatosis hereditarias con trastornos metabólicos) rara, que afecta al metabolismo del colágeno (proteína resistente y fibrosa, que representa un papel esencial en la unión, la consolidación de las células y proporciona elasticidad a los tejidos corporales). Más que un síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de enfermedad, relacionadas) en sí mismo, es una entidad clínica compleja integrada por un grupo de trastornos caracterizados por hiperextensibilidad de la piel, laxitud articular y fragilidad de la piel y de otros tejidos conectivos (tejido de sostén y unión de otros tejidos y partes del cuerpo).

La prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) se estima en 1 por cada

5.000 o 10.000 sujetos vivos; afecta a hombres y mujeres de todas las razas y grupos étnicos.

Existe una amplia variabilidad tanto en las manifestaciones clínicas como en el patrón de herencia, lo que da lugar a numerosas formas de presentación. En la actualidad se reconocen hasta 11 variantes fenotípicas (fenotipo es el aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) distintas de Ehlers Danlos, cuya clasificación y nomenclatura están en continua revisión.

El colágeno o más modernamente los colágenos son una familia de proteínas relacionadas que comprende al menos 19 proteínas identificadas hasta la fecha. Se dividen, tradicionalmente, en dos categorías: los colágenos fibrilares, que adoptan una distribución estriada y son los colágenos I, II, III, V y XI y los colágenos no fibrilares que no se organizan en fibrillas.

Las cadenas constituyentes de los 13 colágenos conocidos están codificadas por 30 genes diferentes, dispersos en el genoma humano. Algunos colágenos se codifican a partir de diferentes genes. Los colágenos se nombran utilizando números romanos, según el orden de su descubrimiento.

La primera descripción médica formal del Ehlers Danlos fue realizada por Tschernogubow, aunque gracias a Ehlers y a Danlos se conocía la existencia de personas con hiperextensibilidad cutánea desde principios del siglo XX.

Beighton fue el primero en clasificar los diferentes tipos de Ehlers Danlos, nombró a la variedad equimótica (equimosis es una mancha puntiforme de la piel, producida por el paso de sangre al tejido celular subcutáneo) como Ehlers Danlos de tipo IV y añadió un quinto tipo que pensaba se encontraba ligado al cromosoma X.

La clasificación actual del síndrome de Ehlers Danlos, según la clínica y la genética es:

- *Tipo I o Gravis*: Piel hiperextensible con hematomas, contusiones articulación hipermóvil Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

- *Tipo II o Mitis*: Piel hiperextensible, Articulación laxa. Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

- *Tipo III o Hipermóvil*: Articulación hipermóvil, luxaciones. Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

- *Tipo IV o Vascular*, por déficit del COL III: Ruptura arterial, perforación intestinal, fragilidad cutánea. No piel hiperextensible, no laxitud articular. Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante y excepcionalmente recesivo.

- *Tipo V, o ligado al cromosoma X*: Piel hiperextensible.

- *Tipo VI u Oculo-escoliótica, por déficit de lisil hidroxilasa*: Piel hiperextensible, escoliosis, miopía. Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

- *Tipo VII o Artrocalasia múltiple congénita*: Piel hiperextensible, laxitud articular, luxaciones, talla pequeña. Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante o recesivo.

- *Tipo VIII o Periodontal*: Cicatrización anormal, enfermedad periodontal (término general para enfermedades de las encías). Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

- *Tipo IX*: Síndrome Cuerno Occipital

- *Tipo X, con déficit fibronectina*: Piel hiperextensible. Se cree que se puede heredar como un rasgo genético autosómico recesivo.

Las manifestaciones clínicas son muy variables pero destacan la hiperelasticidad cutánea y la presencia de cicatrices en codos y rodillas secundarias a traumatismos varios, que reflejan la fragilidad cutánea y la dificultad para granular en los procesos de cicatrización de las heridas.

La cara tiene un aspecto característico, que se denomina facies acrogérica (con una nariz fina, labios delgados, mejillas delgadas y ojos prominentes). La piel de las manos y de los pies puede ser extremadamente fina con aspecto de acrogeria (envejecimiento prematuro).

La hiperlaxitud articular puede coexistir con erosión de las falanges distales (distal que está más alejado de un centro tronco o línea media) y con deformidades del tipo de luxaciones (dislocaciones de articulaciones) y subluxaciones. En los casos más leves se limita a las pequeñas articulaciones de los dedos.

El dolor musculoesquelético de carácter crónico suele ser frecuente, severo, debilitante, refractario

al tratamiento y afecta a varias articulaciones; este es un síntoma que parece cobrar protagonismo en los últimos años, ya que puede incluso considerarse, por algunos autores, una manifestación precoz del síndrome.

Las manifestaciones pleuropulmonares son poco frecuentes pero se han descrito neumotórax (acumulación de aire en la cavidad pleural) de repetición y también hemoptisis (expectoración de sangre).

El examen de la piel muestra, por lo general, un aspecto muy adelgazado, al microscopio las fibras de colágeno pueden ser muy pequeñas y si se utiliza el microscopio electrónico, se observa un cuadro característico, las fibrillas de colágeno son pequeñas y los fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación) dérmicos están empaquetados con un retículo endoplásmico rugoso (parte de la célula con participación en la fagocitosis y en el metabolismo de los lípidos) dilatado.

Por su relevancia clínica y la gravedad de sus complicaciones, se presenta el Ehlers Danlos de tipo IV, que se conoce también como forma equimótico vascular de Ehlers Danlos o tipo Sack Barabas, ya que fue Barabas quien lo describió por primera vez. Se trata de una afectación claramente identificada desde el punto de vista clínico y genético, en la cual se altera el procolágeno de tipo III, que es importante para la integridad de la pared de las arterias, el intestino y el útero. Las diferentes mutaciones en el procolágeno III (COL3A1) alteran las estructuras del colágeno por lo que se altera la estructura de estos órganos. Cuando las fibrillas son pequeñas, la piel se vuelve muy fina, sugiriendo la existencia de un papel de esta molécula en el modelaje de la piel. Se alteran, además, ciertas fases de la fibrinogénesis (mecanismo de formación de la fibrina) y de la construcción tisular, por lo que los pacientes están predispuestos a sufrir complicaciones del tipo de rupturas arteriales o perforaciones de los órganos ricos en colágeno de tipo III: ruptura espontánea de la aorta y el intestino, del colon sigmoide y del útero; este tipo de complicaciones son excepcionales o están ausentes en las otras formas de Ehlers Danlos.

La prevalencia de este tipo de Ehlers Danlos varía de 1 por 50.000 a 1 por 500.000 nacidos vivos.

Clínicamente la piel adopta un aspecto casi normal, es muy fina y traslúcida pero poco hiperelástica y el carácter acrogérico es mínimo, a diferencia de los otros tipos de síndrome de Ehlers Danlos.

La circulación venosa subcutánea es muy visible por transparencia a nivel de tórax, abdomen y extremidades. Son muy frecuentes los hematomas tras contusiones mínimas y el tiempo de cicatrización es prolongado.

Los hallazgos de la piel en los estudios con microscopía electrónica no son tan manifiestos como en los restantes tipos. Las células muestran un almacenaje muy pequeño o nulo de fibrillas de colágeno, de diámetro variable.

El diagnóstico se sospecha por la existencia de: manifestaciones clínicas, historia familiar compatible y demostración del defecto en el colágeno.

Se han observado como complicaciones vasculares: hematomas profundos, aneurismas (bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena) arteriales, falsos aneurismas, fistulas (comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal) arterio venosas, disecciones y roturas de los vasos. Las rupturas arteriales son responsables de la mayoría de fallecimientos pues son frecuentes, e imprevisibles y con una reparación quirúrgica muy difícil debido a la friabilidad de los tejidos. Tras un traumatismo ligero o de forma espontánea pueden presentar rotura de las arterias principales; las arterias de las extremidades, sobre todo en la región poplíteas (parte posterior de la rodilla) y las de la región anal se rompen con bastante frecuencia. Si la lesión arterial se produce en un espacio cerrado como la cavidad abdominal, lo que ocurre con cierta frecuencia, por sangrado de las arterias de mediano calibre más que de la aorta, da lugar a importantes hematomas a veces fatales.

Son raros, aunque están descritos, los aneurismas disecantes de la aorta; la ruptura aórtica, puede ser el resultado de un aneurisma preexistente o de una disección de la pared aórtica y más a menudo, la consecuencia del deterioro de un tejido congénitamente fino y frágil.

Se debe señalar el riesgo de la práctica de la arteriografía y señalar el interés potencial de las técnicas ecográficas en el diagnóstico de estos aneurismas de las arterias abdominales de mediano calibre.

También pueden presentarse otras complicaciones a nivel del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) del tipo de aneurismas disecantes de los vasos cervice-encefálicos, fistulas carótideas cavernosas de las arterias cervicales y los aneurismas intracraneales.

El sangrado arterial es más frecuente entre los hombres jóvenes pudiéndose producir en cualquier localización anatómica, las mujeres tienden a presentar las roturas vasculares durante el embarazo.

No existe predisposición familiar por un tipo especial de complicación, pues pueden presentarse diferentes tipos de trastornos en diferentes miembros de una familia y en un mismo individuo.

El diagnóstico diferencial es con otras enfermedades del tejido conectivo (tejido de sostén y unión de otros tejidos y partes del cuerpo), como el síndrome de Marfan y con la acrogeria de Gottron, si bien con esta última es discutible, ya que recientemente se cree que la acrogeria de Gottron es una variante del síndrome de Ehlers Danlos de tipo IV.

Las complicaciones suelen requerir hospitalización y una intervención quirúrgica urgente.

Se aconseja que los pacientes lleven una identificación especificando el tipo de enfermedad que sufren, el riesgo de padecer hemorragias y fundamentalmente el grupo sanguíneo. En estos pacientes se desaconsejan los ejercicios físicos bruscos. La prevención evitando medicaciones que puedan interferir la función plaquetaria y el tratamiento sintomático son de gran importancia. La anticoagulación, si se precisa para el tratamiento de una trombosis venosa, debe ser estrechamente controlada.

Los afectados por Ehlers Danlos de tipo IV tienen una vida media disminuida y suelen fallecer antes de los 40 años.

La enfermedad, por lo general en todas sus variantes se hereda como un rasgo genético autosómico dominante; el análisis molecular han permitido identificar los mecanismos responsables de algunos de los distintos tipos de síndromes de Ehlers Danlos:

- 1.- Ehlers Danlos de *tipo IV* (mutaciones en el gen del colágeno de tipo III).
- 2.- Ehlers Danlos de *tipo VI* (mutaciones homocigotas y heterocigotas del gen de la lisil hidroxilasa). En este tipo de Ehlers Danlos tipo IV, de herencia autosómica recesiva.
- 3.- Ehlers Danlos de *tipo VIIA y VIIB* (mutaciones de los genes del procolágeno de tipo I) y VIIC (déficit de procolágeno N-proteinasa).
- 4.- Ehlers Danlos de *tipo IX* (mutaciones en el gen MNK).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.newroad.com.ar/contorsion/8.html>

### **Asociaciones:**

Asociación Nacional de Afectados por Síndromes de Hiperlaxitud y Ehler Danlos. (AASH)

Asociación Síndromes Ehlers-Danlos e Hiperlaxitud. (ASEDH)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Eisenmenger, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 745.4

### **Sinónimos:**

Complejo de Eisenmenger

Eisenmenger, Enfermedad de

Reacción de Eisenmenger

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Eisenmenger, es una cardiopatía (enfermedad del corazón) congénita (presente en el nacimiento), que se caracteriza por una comunicación interventricular (apertura grande en la pared del corazón que separa los ventrículos) e hipertensión pulmonar (aumento de la presión en los vasos pulmonares) que dificulta la llegada de sangre del corazón a los pulmones, facilitándose el paso de sangre a través de la comunicación interventricular, dificultándose la oxigenación de la sangre porque parte de ella no pasa por el pulmón.

El corazón normal tiene cuatro compartimientos los dos compartimientos superiores son llamados aurículas o atrios. Están separados el uno del otro por una parte fibrosa conocida como el tabique atrial. Los dos compartimientos inferiores se conocen como ventrículos y están separados entre sí por el tabique interventricular. Las válvulas conectan las aurículas (izquierdas y derechas) con sus ventrículos respectivos. La sangre que ha perdido su oxígeno durante la circulación a través del cuerpo necesita pasar a través de los pulmones para reoxigenarse otra vez.

La clínica se caracteriza por disnea (dificultad en la respiración) que aumenta con los esfuerzos y la altitud, cianosis (coloración azulada-violeta de piel y mucosas) y edemas (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular). Sin tratamiento quirúrgico la clínica va empeorando con la edad.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.fac.org.ar/revista/03v32n1/revision/re02/garofa.PDF>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Ellis Van Creveld, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 756.55

Vínculos a catálogo McKusick: 225500

**Sinónimos:**

Displasia Condroectodérmica

Displasia Mesoectodérmica

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Ellis Van Creveld es una enfermedad muy rara del desarrollo, que pertenece al grupo de las displasias esqueléticas, caracterizada por la presencia de malformaciones congénitas múltiples, entre las que destacan: enanismo desproporcionado, polidactilia (presencia de dedos adicionales), displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) de uñas, tórax pequeño, anomalías dentales y fusión de los huesos del carpo; asociando cardiopatías congénitas en la mitad de los casos.

Afecta por igual a ambos sexos y no se ha demostrado predominio étnico, si bien es más frecuente en la comunidad Amish de Pensilvania y en un grupo de aborígenes australianos, debido a la endogamia de sus antepasados. Se estima una frecuencia de 0,5 por 100.000 nacidos vivos y en el 30% de los casos se puede relacionar con consanguinidad de los padres.

Fue descrito por primera vez en 1940 simultáneamente por Richard W. B. Ellis en Edimburgo y Simon Van Creveld en Amsterdam.

Clínicamente, se presenta como un cuadro polimalformativo, siendo típicos de la enfermedad:

Enanismo acromesomélico, con acortamiento de extremidades más llamativo en su porción distal (más alejado de un centro tronco o línea media), por lo que resultan desproporcionadamente cortas; afecta predominantemente a las extremidades inferiores y el promedio de estatura que pueden llegar



a alcanzar en la vida adulta es de 109 a 155 centímetros.

Polidactilia postaxial en las manos y ocasionalmente en los pies. Es más frecuente la hexadactilia (forma de polidactilia caracterizada por la presencia de seis dedos) bilateral, pero también se han descrito casos de heptadactilia (forma de polidactilia caracterizada por la presencia de siete dedos).

Alteraciones en la boca y labios en forma de “labio de conejo”, provocadas por un defecto en la unión de los hemilabios superiores, que dejan una hendidura en la línea media del labio superior y por otra parte por la fusión parcial del labio superior a la encía con hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) del frenillo.

Suelen acompañarse de:

- Anomalías en el desarrollo de los dientes: oligodoncia (ausencia parcial de los dientes) o anodoncia (ausencia de los dientes) parciales, dientes cónicos y dientes neonatales.

- Anomalías múltiples en el desarrollo de los huesos: tórax largo y estrecho por acortamiento de las costillas, pelvis en tridente por hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) en la zona de unión con los fémures, acortamiento y ensanchamiento de los huesos largos, por hipoplasia distal y engrosamiento proximal (más cerca de un centro tronco o línea media), las epifisis (extremos de los huesos largos) proximales tienden a adoptar una forma cónica o de pico, que resulta útil para el diagnóstico y que en la tibia provoca a largo plazo un genu valgo (piernas en X) en los niños.

Las manos pueden presentar fusión de los huesos del carpo y en ocasiones también del metacarpo, pero no de las falanges, por el contrario la presencia de huesos supranumerarios, muy frecuente en las falanges es rara en carpo y metacarpo. acortamiento de los dedos a expensas de las falanges manos es más severo a nivel distal con proximales distales.

- Displasia ungueal y en ocasiones coiloniquia (depresión de la parte media de la uña con elevación de los bordes laterales).

En un 50-60% de los casos se observan anomalías cardíacas debidas en la mayoría de los casos a defectos septales (pared del corazón que separa la aurícula izquierda de la derecha), siendo la más frecuente la aurícula única.

Un tercio de los varones tiene anomalías genitales y Las anomalías renales y cerebrales son poco frecuentes y la inteligencia no suele estar afectada; aunque excepcionalmente puede aparecer retraso mental, algunos autores sugieren que éste no es parte integral del síndrome.

El diagnóstico fundamentalmente se establece mediante la clínica y la radiología, aunque también resulta útil la realización de electrocardiograma y ecocardiograma para detectar la posible cardiopatía congénita asociada; la ecografía y la resonancia magnética nuclear ayudan a la identificación de las anomalías renales y cerebrales.

La observación de aurícula única y dientes neonatales o polidactilia orienta el diagnóstico de este síndrome.

Se debe hacer el diagnóstico diferencial fundamentalmente con el síndrome de Jeune o distrofia torácica asfixiante y con el síndrome oro facio digital. Dado que el síndrome de Ellis Van Creveld se encuadra dentro de los llamados síndromes de costilla corta-polidactilia (CCP) también hay que diferenciarlo de las tres formas del mismo: CCP I o Síndrome de Saldino Noonan, CCP II o Síndrome de Mayewski y CCP III o síndrome de Verna Naumoff.

El pronóstico esta determinado fundamentalmente por la gravedad de las alteraciones torácicas y la cardiopatía congénita.

Cerca de la mitad de los pacientes con este síndrome mueren durante los primeros meses de vida como consecuencia de los problemas cardiorrespiratorios o infecciosos.

Los casos que llegan a la edad adulta no suelen presentar alteraciones cardíacas importantes, suelen permanecer con limitación funcional en manos, con imposibilidad para cerrar el puño y con problemas dentales.

El estudio ecográfico prenatal permite orientar el consejo genético.

El tratamiento se basa en la corrección quirúrgica de la polidactilia y las malformaciones esqueléticas, faciales y cardíacas en las que esté indicado. Es importante tener en cuenta que algunas de las

malformaciones esqueléticas pueden tratarse con corrección ortopédica.

La ortodoncia y los implantes dentales mejoran y en ocasiones resuelven las alteraciones dentales.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo y se sospecha que el gen responsable al que se ha llamado gen ECV se localiza en el cromosoma 4, aunque todavía no se dispone de diagnóstico genético.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001667.htm>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Encefalocele

Código CIE-9-MC: 742.0

**Sinónimos:**

Cráneo Bífido

Meningoencefalocele Craneal

Craneocele

Cefalocele

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El encefalocele es una enfermedad rara del desarrollo, del grupo de los defectos en el cierre del tubo neural (tubo longitudinal central del embrión que origina el encéfalo, médula espinal y otros tejidos del sistema nervioso central), lo que normalmente se produce durante la cuarta semana de la gestación; cuando estos defectos en el cierre del tubo neural afectan al cerebro dan lugar a anencefalia y encefalocele y si se localizan en columna vertebral provocan espina bífida.

El encefalocele se caracteriza por herniación o protrusión de parte del encéfalo y de las meninges a través de un defecto craneal; si solamente protruyen las meninges se denomina meningocele craneal, mientras que si protruye el ventrículo se denomina meningoencefalocele.

El encefalocele es el defecto abierto del tubo neural menos frecuente. Como promedio se presenta entre un caso de cada 2.000 a 6.000 nacidos vivos, pero su incidencia varía considerablemente según los diferentes estudios siendo al parecer más frecuente en Méjico, en países de origen celta y ciertos países del sureste asiático como Indonesia, Malasia y Tailandia, donde llega a alcanzar una frecuencia de uno por cada 5.000 nacidos vivos. En España se estima una prevalencia global de 0,80 por 10.000 recién nacidos vivos.

Aunque todavía se desconoce su mecanismo de producción, se implican factores genéticos y se estima que aproximadamente el 10% de los defectos del tubo neural son causados por mutaciones genéticas o alteraciones cromosómicas, ya que se ha visto una alta incidencia en hermanos de niños con esta enfermedad.

El contenido típico de la herniación es líquido cefalorraquídeo y tejido neural que se conecta al cerebro a través de un estrecho pedículo; la cubierta del saco herniario puede variar desde una capa bien formada con piel y cabellos a una delgada capa meníngea; por lo que la lesión puede estar totalmente cubierta por piel, o alternar con zonas desprovistas de ésta, que dejan el tejido nervioso al descubierto.

Los encefaloceles se localizan en la región occipital en el 75% de los casos y en menor proporción, alrededor del 15%, pueden localizarse en región parietal frontal y sincipital (sincipucio es la parte anterosuperior de la cabeza) estos últimos se subclasifican por su localización en: nasofrontal, nasoetmoidal y nasoorbital.

Las manifestaciones clínicas dependen de la zona del cerebro herniada, siendo las más frecuentes alteraciones visuales, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), retraso mental y crisis convulsivas; los encefaloceles sincipitales tienen además de las alteraciones visuales, manifestaciones nasales y auditivas.

El encefalocele puede presentarse de forma aislada o asociado a otras anomalías del sistema nervioso central: hidrocefalia, mielomeningocele, ausencia del cuerpo caloso y lisencefalia; a otras malformaciones congénitas: displasia frontonasal, síndrome de bandas amnióticas; también se ha descrito en algunas cromosomopatías trisomía 18 y 13 y deleciones (13q y 16q). Puede formar parte de síndromes polimalformativos como Walker Warburg, síndrome de Meckel, en el que el encefalocele es occipital y menos frecuentemente criptoftalmía de Fraser, síndrome de Knobloch y embriofetopatía por Warfarina.

El diagnóstico de sospecha clínico se refuerza mediante la maniobra de trans iluminación del saco que puede poner de manifiesto la presencia de tejido neural. Esta indicado realizar una radiografía simple de cráneo y de columna cervical para definir la anatomía de las vértebras y una resonancia magnética nuclear para conocer el contenido del saco herniario; la evaluación correcta de un encefalocele debe incluir un examen físico completo para detectar otras patologías posiblemente asociadas así como la práctica de doppler color, que permitir apreciar estructuras vasculares en su interior.

El diagnóstico diferencial debe tener en cuenta el higroma quístico, en el que no existe ningún defecto óseo, el edema de la calota, teratomas (tumores mixtos complejos, en los que los tejidos múltiples se disponen en órganos diferenciados) y otras anomalías congénitas como anencefalia, hendidura quística braquial, hemangioma y sarcoma mesenquimático. En los casos de encefalocele frontal hay que diferenciarlo del dacriocistocele (quiste del conducto lagrimal) o de un teratoma nasal.

El pronóstico es variable en función por un lado del tamaño la localización y el tipo de tejido cerebral herniado y por otro del número, tipo y severidad de las malformaciones asociadas. Los lactantes con encefalocele tienen mas riesgo de presentar una hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo) por estenosis (estrechez patológica de un conducto) del acueducto, una malformación de Chiari, o un síndrome de Dandy Walker.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con encefalocele occipital tienen inteligencia normal o levemente disminuida según otros autores. Los encefaloceles parietales siempre están asociados a otras malformaciones cerebrales y el 40% de los casos presentan retraso mental. En términos generales la supervivencia varía según las series publicadas y oscila entre un 60% hasta un 80-90% en los casos más favorables, siendo mejor cuando el encefalocele es anterior. La presencia de hidrocefalia empeora el pronostico.

La determinación de niveles de alfafetoproteína materna y la realización de ecografía prenatal, permiten el diagnóstico intraútero que contribuye a un manejo más apropiado del paciente y posibilita el despistaje de otras malformaciones y la planificación del tratamiento. La imagen ecográfica del encefalocele consiste en una masa de tejido asociada siempre a un defecto óseo a través del cual se produce la herniación.

El tratamiento es quirúrgico y debe ser abordado interdisciplinariamente. La mayoría de los encefaloceles deben corregirse, incluso los más grandes ya que puede eliminarse sin provocar incapacidad funcional importante, siendo necesaria la corrección quirúrgica urgente cuando la lesión es abierta, es decir no está cubierta por piel.

La prevención de los defectos en el tubo neural, se consigue mediante tratamiento con suplementos orales diarios de ácido fólico, suministrados durante el tiempo que transcurre entre la planificación del embarazo y la 12 semana de gestación, por lo que se aconseja comenzar este tratamiento desde el momento en el que se pretenda un embarazo.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.anestesiapediatrica.com.ar/Encefalocele.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.gemedicalsystems.com/laes/rad/us/education/msucmefh.html#encephalocele>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Epidermólisis Ampollosa**

Código CIE-9-MC: 757.39

Vínculos a catálogo McKusick: 226650 226700 131800 131750

**Sinónimos:**

Epidermólisis Ampollosa Distrófica

Epidermólisis Ampollosa Juntural

Epidermólisis Ampollosa Simple

Epidermólisis Bullosa

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La epidermólisis ampollosa o bullosa, engloba un grupo heterogéneo de enfermedades raras, hereditarias de la piel. Se caracteriza por una erupción de ampollas en la piel de forma espontánea o por traumatismos mínimos. Este incremento de la fragilidad de la piel se debe a mutaciones en genes que codifican varias proteínas estructurales, intra o extracelulares, responsables de mantener la resistencia mecánica del tejido en las regiones en donde se encuentran.

En algunas formas clínicas pueden afectarse las mucosas. La evolución produce cicatrices y en ocasiones importantes retracciones de la piel.

La epidermólisis ampollosa aparece en todos los grupos raciales y étnicos y afecta a ambos sexos por igual. En EE.UU., la frecuencia se estima en 1 de cada 50.000 nacidos. La edad de aparición se sitúa en torno al nacimiento o durante la lactancia.

Clínicamente se caracteriza por ampollas de erupción espontánea, de contenido serohemorrágico, que se rompen ante traumatismos mínimos y dejan erosiones de tamaño variable y cicatrización tórpidas. Las lesiones pueden aparecer en diferentes áreas, siendo las más frecuentes las de las plantas de manos y pies. La evolución de las lesiones se produce en forma de cicatrices y en ocasiones con importantes retracciones. A menudo se acompaña de muchas complicaciones, algunas de las cuales pueden amenazar la vida: importante retraso del desarrollo, gastrointestinales, oftálmicas, laríngeas, dentales, problemas hematológicos, sobreinfecciones generalizadas y deterioro del estado general.

Se conocen tres formas clínicas, dependiendo del lugar donde aparezca la alteración estructural y del nivel epidérmico (epidermis es la capa superior de la piel) donde aparece la ampolla o vesícula:

1.- Epidermólisis ampollosa simple, localizada en las células basales de la epidermis.

2.- Epidermólisis ampollosa juntural, localizada en la lámina lúcida.

3.- Epidermólisis ampollosa distrófica, localizada en la dermis debajo de la lámina densa a nivel de las fibras de anclaje.

La limpieza desinfección y vendaje de la mayor extensión posible de piel hace que mejoren dichas lesiones en 48-72 horas, si bien aparecen otras nuevas en zonas de presión que quedan al descubierto, así como también es característica la afectación de anejos (pelo, uñas).

El diagnóstico y la correcta clasificación en formas hereditarias y adquiridas de epidermólisis ampo-

llosa distrófica (distrofia es la alteración del volumen y peso de un órgano) puede ser sumamente difícil, porque la clínica y la histología (parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) no son con frecuencia específicas. La mayoría de los diagnósticos más precisos se basan en la combinación de técnicas inmuno histológicas: microscopía electrónica, inmunofluorescencia directa y estudios con anticuerpos monoclonales. También es posible realizar un diagnóstico prenatal (antes del nacimiento) mediante biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) intraútero a fetos de alto riesgo.

Debe establecerse el diagnóstico diferencial con cualquier tipo de dermatosis vesículo ampollosa: de etiología infecciosa, varicela bullosa, pénfigo estafilocócico, etc. diversas variantes del eritema multiforme, enfermedad de Lille y pénfigo vulgar, foliáceo o bulloso.

Las diferentes formas de epidermólisis varían en el sitio de localización de las ampollas y en su severidad, desde las ampollas de manos y pies, hasta las ampollas que afectan a todo el cuerpo. Incluso las formas más leves pueden resultar discapacitantes para ejecutar tareas tan simples como caminar o teclear; las formas más severas se caracterizan por ampollas y úlceras que cicatrizan lentamente.

Las ampollas dan lugar a cicatrices que causan desfiguración y limitación funcional de grado variable en dedos de manos y pies, brazos y piernas. Las ampollas y las cicatrices en boca, esófago, garganta y estómago pueden producir complicaciones severas que dan lugar a infecciones secundarias, anemia y desnutrición.

Actualmente, la enfermedad puede diagnosticarse, mediante biopsia de las vellosidades coriónicas de la placenta. La fetoscopia (técnica instrumental en la cual se observa directamente el útero para observar al feto y tomar muestras de sangre y biopsias de piel), resulta útil para determinar la afectación fetal.

Siempre se debe recomendar consejo genético a las familias en la que exista algún caso.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo, que controle completamente las ampollas; las medidas terapéuticas pueden resumirse en los siguientes puntos:

- 1.- evitar los mínimos traumatismos;
- 2.- evitar las sobreinfecciones con cremas con antibiótico a las áreas abiertas;
- 3.- desinfección con clorhexidina al 0,2% y povidona yodada;
- 4.- vendaje de las zonas afectadas y protección con almohadillado de las zonas de presión;
- 5.- vitamina E y corticoterapia en las formas muy graves;
- 6.- reconstrucción plástica funcional. La mayoría de las indicaciones quirúrgicas corresponden a la forma de epidermólisis ampollosa distrófica recesiva;
- 7.- terapia física para minimizar las deformidades.

La epidermólisis ampollosa puede variar desde un trastorno ligero a uno severamente debilitante y algunas veces a una enfermedad fatal.

El pronóstico de la enfermedad varía en función de la severidad de la afectación. En los casos más graves, la enfermedad produce deformidad y discapacidad importantes, e incluso puede llegar a ser fatal.

El gen responsable de algunas de las formas de epidermólisis ampollosa fue descubierto en 1986, encontrándose la mutación en el gen 3p (21) que codifica para la proteína del colágeno tipo VII, componente de las fibras de anclaje que forman la unión dermo epidérmica

Recientes avances en genética molecular, han conseguido diferenciar dos tipos de epidermólisis ampollosa distrófica, una forma recesiva y otra dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2003/sp031h.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.sccalp.org/Boletin/1999/167/48.pdf>

**Asociaciones:**

- Asociación de Epidermólisis Bullosa de Cataluña
- Asociación Epidermólisis Bullosa de España. (AEBE)
- Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)
- Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos
- Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Spongiosis Medular Renal**

Código CIE-9-MC: 753.3

**Sinónimos:**

- Cacchi Ricci, Enfermedad de
- Ectasia Tubular
- Riñón en Esponja
- Ectasia Canalicular Precalcial

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La espongirosis medular renal o riñón medular en esponja es una enfermedad rara caracterizada por dilatación de los túbulos renales.

Fue descrita por primera vez en 1948 por Cacchi y Ricci.

Se presenta con mayor frecuencia en la cuarta década de la vida, siendo una enfermedad muy rara en la infancia, sobre todo en menores de 10 años; en los adultos la frecuencia se estima en unos 5/10.000 y en alrededor del 2% de la población que padece litiasis renal.

Consiste en una anomalía de la forma del riñón, caracterizada por dilatación de los conductos colectores formando quistes en uno o ambos riñones, que afectan a toda o parte de la médula renal pero no la cortical.

La enfermedad es con gran frecuencia asintomática y el diagnóstico se realiza casualmente durante la realización de una pielografía (radiografía de la pelvis y de las cavidades renales después de una inyección de un líquido opaco a los rayos X) intravenosa o de una ecografía solicitada por otra causa; los síntomas iniciales pueden incluir poliuria (secreción y emisión extremadamente abundante de orina), disuria (emisión dolorosa o difícil de la orina), infecciones urinarias de repetición, cólicos nefríticos por nefrolitiasis (cálculos renales) casi siempre de oxalato cálcico y hematuria (presencia de sangre en la orina) en el 20% de los casos, en el 50% de los casos puede haber nefrocalcinosis localizada exclusivamente en la región medulopapilar. No suele haber insuficiencia renal.

La causa exacta del riñón medular en esponja no se conoce y el pronóstico a largo plazo es bueno, suele ser bien tolerada, a diferencia del resto de las enfermedades quísticas, por tener escasa repercusión sobre la función renal, manifestándose por las complicaciones asociadas: piuria (emisión de orina mezclada con pus), albuminuria (presencia de albúmina en la orina) y litiasis.

Al comienzo de la enfermedad los riñones son de tamaño y forma normal careciendo de quistes; tras sufrir infecciones severas, se observan escaras a lo largo de la superficie renal. En fases más evolucionadas las pirámides dañadas son pálidas, grandes y presentan quistes de distribución irregular.

Microscópicamente estos quistes están recubiertos de numerosas capas de epitelio cuboidal y pueden presentar calcificaciones intracavitarias.

El diagnóstico se basa en los hallazgos radiológicos y ecográficos. Las urografías son el método de elección, demuestran conductos dilatados dando la característica apariencia radiológica de "patrón radiado en spray" a partir de cálices normales; en los casos más evolucionados, las dilataciones se observan como quistes medulares.

La ecografía es normal o con discreta hiperecogenicidad peripiramidal en las primeras fases de la enfermedad y posteriormente presenta nefrocalcinosis generalizada. El escáner confirma el contenido cálcico de las pirámides hiperecogénicas vistas en la ecografía.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las enfermedades que provoquen nefrocalcinosis y nefrolitiasis: tratamientos prolongados con furosemida, hiperparatiroidismo, tuberculosis, hipercalciuria, acidosis tubular distal, sarcoidosis y poliquistosis renal.

La espongirosis medular renal es generalmente de buen pronóstico por su escasa repercusión sobre la función renal.

No existe un tratamiento específico de la enfermedad, deben prevenirse y controlarse las infecciones urinarias y la litiasis.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque están descritos casos esporádicos.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.uroatlas.net/congenit/espong.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Exostosis Múltiple**

---

Código CIE-9-MC: 756.4

Vínculos a catálogo McKusick: 133700 133701

### **Sinónimos:**

Aclasia Diafisaria

Exostosis Múltiple Cartilaginosa

Exostosis Múltiple Hereditaria

Osteocondromatosis Múltiple Hereditaria

Osteocondromatosis Familiar

Condrodisplasia Deformante Hereditaria

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La exostosis múltiple es una enfermedad muy rara hereditaria osteoarticular, que afecta a la metáfisis (cartílago de crecimiento de los huesos largos) de todos los huesos especialmente a los de las extremidades; las fundamentales manifestaciones clínicas se producen en las articulaciones, se caracteriza por acortamiento y deformación de miembros y masas óseas palpables desde el segundo o tercer año de vida, aunque suele diagnosticarse durante la primera década de la vida.

Se estima una frecuencia que oscila entre 1/50.000-100.000 habitantes. Afecta fundamentalmente a varones en una proporción de 2:1.

Presenta una gran variabilidad clínica, desde casos prácticamente asintomáticos, hasta los que presentan un alto grado de discapacidad. Se caracteriza por el desarrollo de osteocondromas óseos, crecimiento benigno del hueso con una arquitectura ósea anormal, de tamaño, localización y número variable dependiendo del paciente. Presenta brotes de crecimiento coincidentes con los estirones del crecimiento general y se detiene con el cierre de las metáfisis, pudiendo incluso regresar o desaparecer en la edad adulta.

Se localizan con mayor frecuencia en el extremo distal (más alejado de un centro tronco o línea media) y proximal (más cerca de un centro tronco o línea media) de fémur, tibia y peroné y el extremo proximal del húmero. Provocan deformaciones y masas palpables que producen con frecuencia compresiones vasculares y nerviosas, pérdida de la movilidad o simplemente deformaciones estéticas. Las deformaciones más frecuentes son: coxa valga (deformidad de la cadera) bilateral, ensanchamiento progresivo de la metáfisis proximal del fémur, acortamiento del cúbito con deformación del radio y

subluxación (dislocación incompleta de una articulación) radio humeral, valgo (desviación exagerada hacia dentro) de rodillas y tobillos; todas estas deformaciones y angulaciones originan disminución de la estatura.

Un osteocondroma puede afectar, limitar o incluso bloquear totalmente un movimiento; estos niños presentan gran dificultad ante movimientos normales tales como abrochar botones, caminar, correr, levantarse, arrodillarse, o rotar brazos y piernas.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico y se confirma mediante estudios de imagen y biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) ósea. La exploración radiográfica pone de manifiesto una zona metafisaria ensanchada y la lesión presenta una continuidad anormal con disminución de su densidad; la resonancia nuclear magnética es el estudio de imagen con mayor sensibilidad.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con condrosarcoma, displasia epifisaria hemimélica, osteoma y condroma de periostio.

La complicación más grave, presente según los diferentes autores entre un 3% y un 7% de los casos, es la malignización de los osteocondromas en condrosarcomas.

La exostosis múltiple es una enfermedad benigna, pero por su posible malignización y las deformaciones progresivas precisa controles clínicos y radiológicos periódicos.

Debe sospecharse malignización ante la aparición de dolor, el crecimiento del osteocondroma después del cierre del cartílago y los hallazgos compatibles con osteosarcomas en estudios radiológicos; parece existir una relación entre la localización y la transformación en sarcomas.

No existe un tratamiento curativo específico para la exostosis múltiple; se tratan solamente las que provocan deformidades antiestéticas, trastornos funcionales o dolor. El tratamiento quirúrgico abarca desde la resección de la exostosis hasta, en algunos casos, la resección del miembro. La intervención por lo general se realiza cuando termina el crecimiento ya que si ésta se lleva a cabo demasiado pronto, los osteocondromas pueden crecer nuevamente.

Los antiinflamatorios no esteroideos pueden mejorar la presencia de dolores habituales y la aplicación de calor seco resulta útil para aliviar el dolor.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante. Aunque también se han descrito casos esporádicos (ocurren de novo, de forma aleatoria y sin causa evidente). Se han identificado diferentes genes implicados en la enfermedad, el gen EXT1 que se encuentra localizado en el brazo largo cromosoma 8 (8q24.1), el gen EXT2 localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (11p11-p13) y el gen EXT3 situado en el brazo corto del cromosoma 19.

#### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

[http://www.geocities.com/HotSprings/Bath/5527/MHEHandbook\\_Spanish.html](http://www.geocities.com/HotSprings/Bath/5527/MHEHandbook_Spanish.html)

Información médica (idioma español):

<http://www.hpc.org.ar/pdf/v4p57.pdf>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Extrofia Vesical

Código CIE-9-MC: 753.5

Vínculos a catálogo McKusick: 600057

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La extrofia vesical es una anomalía congénita (que está presente en el nacimiento) rara del desarrollo. Es una de las anomalías más graves de la vejiga, presenta una gran variabilidad clínica que puede ir desde una simple fisura en la pared de la vejiga hasta la falta de una parte de la pared posterior de la vejiga, que desemboca en la región antero inferior del abdomen. se puede asociar a otras malformaciones genitourinarias e incluso a agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) renal.

Según datos del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) en España se estima una frecuencia de 1/35.000 recién nacidos vivos, siendo unas cinco veces más frecuente en niños que en niñas.

La palabra extrofia se deriva del griego “ekstriphein” que significa literalmente vuelta o giro de dentro a fuera.

Aunque no se conoce la etiología (estudio de las causas de las enfermedades) de la extrofia vesical, se sabe que estas anomalías se producen por el cierre incompleto, en la línea media, de la parte inferior de la pared abdominal y de la pared anterior de la vejiga.

Esta malformación es la consecuencia del defecto de la migración de las células mesenquimatosas (tejido conjuntivo embrionario que forma la mayor parte del mesodermo) del ectodermo (tejido embrionario, a partir del cual se formaran los órganos de los sentidos, el sistema nervioso central y los nervios periféricos), que se produce entre la 4ª-5ª semana de gestación. Como consecuencia, no se forma tejido muscular ni conectivo (tejido de sostén y unión de otros tejidos y partes del cuerpo) en la pared anterior abdominal sobre la vejiga. Después, la epidermis (capa superior de la piel) y la pared anterior de la vejiga se separan, provocando una comunicación entre el exterior y la mucosa vesical.

La severidad de las manifestaciones clínicas depende del tamaño y localización de la apertura; pudiéndose distinguir varias formas clínicas:

a.- *Epispadias aislado*, es la forma más leve, afecta a la uretra y a los genitales y provoca que alrededor del 50% de los afectados presente incontinencia urinaria.

En los varones, la uretra es con frecuencia corta y se divide, en la parte superior del pene, mediante una apertura, a la que se denomina epispadias.

En las niñas, el clítoris puede estar dividido y la apertura urinaria encontrarse en una posición anormal.

b.- *Extrofia vesical clásica*, forma de gravedad intermedia presenta un defecto en la uretra y la vejiga; los niños varones, presentan una vejiga que sobresale desde la pared abdominal y tienen su mucosa expuesta. El ombligo se encuentra desplazado hacia abajo y las ramas del pubis y los músculos rectos están separados de la línea media, se acompaña de epispadias completo con escroto amplio y fino y son frecuentes la criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto) y las hernias (protrusión de un órgano a través de un orificio) inguinales.

En las niñas se caracteriza por epispadias con duplicación del clítoris y una separación amplia de los labios genitales.

En ambos sexos el ano está desplazado hacia adelante y en ocasiones se acompaña de prolapso (descenso de parte del órgano, por relajación de sus medios de fijación) rectal.

c.- *Extrofia cloacal*, es la forma más severa, en los casos más complejos puede asociarse con anomalías graves del colon y recto y suele cursar con un síndrome de intestino corto, presenta una elevada mortalidad durante la lactancia.

El diagnóstico se hace ante la evidencia clínica y no son necesarias otras pruebas complementa-

rias.

El tratamiento de elección de la extrofia vesical es quirúrgico, realizándose en diferentes fases.

El tratamiento debe iniciarse en las primeras 48 h de vida; aunque en circunstancias excepcionales, cuando se requiere cirugía muy compleja, debe aplazarse como en casos de vejiga extraordinariamente pequeña, alteraciones de vías urinarias altas o en presencia de anomalías genitales complejas como la duplicación completa del pene.

Hasta que se realice la cirugía, se puede cubrir la vejiga, con un vendaje plástico, que impida que se seque la mucosa vesical y facilite su buen funcionamiento, no debiéndose aplicar ninguna gasa o pomada sobre la mucosa vesical.

La intervención inicial consiste en el cierre de la vejiga, antes de que se establezcan lesiones permanentes en la pared vesical; además de la reconstrucción vesical y de la uretra prostática en los niños, en el mismo acto quirúrgico se aproximan las ramas pubianas y se reconstruye la pared abdominal.

Entre el año y los dos años de edad, se corrige quirúrgicamente el epispadias y se crea una nueva uretra anterior, corrigiendo la malformación del pene.

Cuando la cirugía es extraordinariamente difícil, como en el caso de la extrofia cloacal, que aparece en 1/400.000 recién nacidos vivos, que nacen con un pene muy pequeño o sin él, se recomienda que la reconstrucción de los genitales, aunque se trate de varones, se haga en sentido femenino; en este caso debe complementarse con una educación femenina, independientemente del sexo cromosómico, basándose en la teoría de que los recién nacidos son sexual y psicológicamente neutros y por tanto la determinación del género se basa en la apariencia de los órganos sexuales y en la educación. Aunque recientemente algunos autores, ponen en duda estas prácticas y recomiendan por razones psicológicas practicar una reconstrucción del pene y que se eduque a estos niños como hombres y no como mujeres.

Cuando persiste la incontinencia urinaria y siempre después de lograr un control del esfínter rectal, se reconstruirá el cuello vesical mediante cirugía.

El tratamiento quirúrgico consigue corregir la incontinencia urinaria en más del 70% de los casos y evitar la afectación de las vías urinarias superiores en más del 90% de los pacientes.

Sin tratamiento la extrofia vesical presenta secuelas importantes: incontinencia urinaria total, mayor incidencia de adenocarcinoma de vejiga, incapacidad sexual a consecuencia de las deformidades genitales en ambos sexos, pero especialmente en los varones se produce una marcha característica por la separación de las ramas del pubis, que no se acompaña de discapacidad significativa.

#### **Asociaciones:**

Asociación de Extrofia Vesical. (ASEXVE)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Feingold, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 164280

#### **Sinónimos:**

Microcefalia, Mesobraquifalanga y Fístula Traqueo-Esofágica, Síndrome de Oculo Dígito Esófago Duodenal, Síndrome

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Feingold, es una cromosomopatía (enfermedad por aberración cromosómica) extremadamente rara, definida por la tríada formada por microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), mesobraquifalanga (acortamiento de las falanges medias de los dedos) y fístula (comunicación anor-

mal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal) traqueo-esofágica con atresia (oclusión de una abertura natural) duodenal.

Fue descrita por primera vez, en 1975, por Feingold, posteriormente, en 1990, König propuso el nombre de síndrome MMT, acrónimo inglés de Microcephaly, Mesobrachyphalangy, and Tracheoesophageal fistula, con el que también se le conoce.

La literatura médica recoge menos de 20 familias afectadas en el mundo. En España, según datos del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas), se estima una frecuencia entre 1 por cada 600.000 a 1 por cada 1.200.000 recién nacidos vivos.

Clínicamente se caracteriza por: microcefalia, fisuras palpebrales cortas o estrechas, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña) leve, atresia esofágica, cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón) congénita (que esté presente en el nacimiento), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) del pulgar, aplasia (ausencia de desarrollo) o hipoplasia de la falange media del segundo y quinto dedos de las manos, sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí) del segundo y tercer dedos de los pies, atresia y fístula duodenal y páncreas anular (malformación rara en la que el páncreas rodea al duodeno, comprimiéndolo). Puede acompañarse de otras atresias intestinales. Aunque la mayoría presenta inteligencia normal, algunos casos tienen retraso mental moderado.

El síndrome de Feingold presenta una amplia variabilidad fenotípica (fenotipo es el aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) tanto intra como extra familiar.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico. Debe realizarse estudio radiográfico de cráneo, manos y pies para confirmar las alteraciones óseas, así como, estudios radiológicos con contraste para evaluar las alteraciones del aparato digestivo.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con síndromes que presenten sindactilias de los dedos de los pies; aplasia de falanges y microcefalia; formas familiares de atresia de esófago y alteraciones del brazo corto del cromosoma 13 que pueden cursar con atresia de esófago e intestino.

No existe ningún tratamiento curativo de la enfermedad. Se puede realizar tratamiento quirúrgico corrector de las anomalías del aparato digestivo.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, habiéndose identificado el defecto genético en el brazo corto del cromosoma 2 (2p24-p23).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://anatomy.med.unsw.edu.au/cbl/embryo/OMIMfind/respire/OMIM-164280.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndromes/syndrome451.html>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Fong, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 756.89

Vínculos a catálogo McKusick: 161200

**Sinónimos:**

Uña Rótula, Síndrome de  
Turner Kieser, Síndrome de  
Onicosteodisplasia  
Onicosteodisplasia Hereditaria  
Displasia Hereditaria Onico Osea

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Fong es una enfermedad genética rara, que suele manifestarse en el nacimiento o durante la niñez temprana.

Los síntomas son variables, siendo los más característicos la displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) de las uñas, de los dedos de manos y de los pies y la aplasia (falta de desarrollo de un órgano) o hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de los platillos de la rótula o patela, hipoplasia de determinados huesos y tendones del codo y cuernos ilíacos bilaterales (protusiones anormales de la parte superior del hueso de la cadera).

Menos frecuentemente pueden aparecer deformidad del esternón, espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales) oculta, hipoplasia de la primera costilla y anomalías en determinados músculos: pectoral menor, bíceps, tríceps y cuádriceps, hiperostosis (crecimiento excesivo de los huesos) frontal, clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo) del quinto dedo, hipotiroidismo (actividad deficiente de la glándula tiroidea), retraso mental, psicosis, microftalmía (ojos anormalmente pequeños) y microcornea, labio leporino (fisura del labio superior), paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar) y excepcionalmente carcinoma de colon.

Además, en algunos casos familiares existe un glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular) de ángulo abierto (obstrucción progresiva de la salida del líquido conocido como humor acuoso, del compartimento delantero de los ojos).

Sin el tratamiento apropiado, el aumento gradual de la presión de este líquido puede llegar a producir una disminución importante del campo visual e incluso ceguera. Otras anomalías oculares como margen pupilar, e hiperpigmentación del iris pueden asociarse a la enfermedad de Fong. Por ejemplo, en algunos individuos afectados, el margen interno del iris (porción coloreada de los ojos) puede aparecer anormalmente oscuro.

Aproximadamente del 30 al 40% de individuos, pueden desarrollar neuropatía (anomalías en el funcionamiento del riñón) que puede manifestarse en la niñez o en la edad adulta. Esta es generalmente benigna, pero en aproximadamente un 10% de los casos se comporta como una nefropatía maligna y de muy mal pronóstico.

La ausencia de rótula puede provocar subluxación (luxación es la dislocación de una articulación) de la rodilla, genu varo (piernas arqueadas) y artrosis precoz; pueden detectarse problemas al bajar escaleras, debido a la subluxación lateral de la rodilla. El tratamiento ortopédico mejora estos problemas.

La enfermedad de Fong se hereda como un rasgo genético autosómico dominante. El gen responsable de la enfermedad parece localizarse en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.sap.org.ar/archivos/2001/arch01\\_2/177.pdf](http://www.sap.org.ar/archivos/2001/arch01_2/177.pdf)

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.cafamily.org.uk/Direct/n15.html>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Fraser, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

### **Sinónimos:**

Criptoftalmos y Sindactilia, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Fraser es una enfermedad genética rara, caracterizada por sindactilia (fusión de los dedos) parcial de manos y pies, anomalías renales, malformaciones genitales y en algunos casos, criptoftalmos (fusión completa de los párpados), que pueden asociar malformaciones de los ojos, causando ceguera.

En niños con el síndrome de Fraser, las malformaciones renales pueden incluir displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) hipoplasia (retraso anómalo del desarrollo) o agenesia (ausencia del órgano) uni o bilateral de los riñones.

En los varones afectados, puede haber criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), hipospadias (apertura urinaria (meatus) se pueden colocar anormalmente en el superficie inferior del pene) y micropenis (pene anormalmente pequeño).

Las mujeres afectadas pueden tener trompas de Falopio malformadas, clitoromegalia (clítoris anormalmente agrandado) y un útero bicorne (útero de forma anormal, que adopta forma de dos cuernos), los pliegues de los labios vaginales pueden estar anormalmente fundidos, los niños pueden tener malformaciones del oído medio y externo que puede dar lugar a sordera.

El síndrome de Fraser se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol48/48-6/48-6-13.pdf>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00032877?order=2>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Freeman Sheldon, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 193700

### **Sinónimos:**

Distrofia Cráneo Carpo Tarsal  
Dedos en Aspa de Molino, Síndrome de los  
Artrogriposis Distal Tipo 2  
Cara de Silbador, Síndrome de  
Manos en Aspa de Molino de Viento, Síndrome de las

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Freeman Sheldon es una enfermedad hereditaria rara del grupo de las anomalías

congénitas (que están presentes desde el nacimiento), consistente en anomalías de cabeza y cara, defectos en manos y pies, contracturas múltiples y malformaciones esqueléticas.

Fue descrita por primera vez por E. A. Freeman y J. H. Sheldon en 1938, que describieron 2 niños con lo que llamaron "distrofia craneo-carpo-tarsal". Posteriormente en 1963, Burian denominó al síndrome, "cara de silbador" y Jaquemain, en 1966, describió la posición congénita de la mano.

Clínicamente está caracterizado por: microstomía (orificio bucal pequeño), cara aplanada, mejillas inusualmente prominentes, pies equinovaros (malposición del pie que asemeja a la pata de un caballo), camptodactilia (flexión permanente de uno o más dedos), desviación cubital y contracturas de los dedos de las manos con pulgares en aducción (movimiento activo o pasivo que acerca un miembro o un órgano al plano medio del cuerpo), por lo que las manos adquieren la posición típica de aspas de molino de viento; luxación (dislocación de una articulación) congénita de cadera; también presentan nariz pequeña, surcos en la barbilla en forma de "H" o de "V", filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) largo, puente nasal ancho, arcos superciliares pronunciados, ojos hundidos, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de la lengua y paladar ojival (paladar en forma de bóveda), lo que le da a la cara el típico aspecto de "cara de silbador".

Se acompaña de braquicefalia (apariencia corta y ancha de la cabeza por crecimiento lateral excesivo), cuello ancho y corto, estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), epicanthus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), ptosis palpebral (párpados caídos), blefarofimosis (hendidura palpebral corta) y pliegues antimongoloides (el canto externo del ojo más bajo que el canto interno).

Retrasos del crecimiento, cifosis (desviación de la columna vertebral con convexidad posterior), escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de los músculos del antebrazo y las piernas, contractura de la cadera e hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo).

Además puede acompañarse de piel gruesa, especialmente en dorso de manos, criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales) oculta, costillas anchas, contractura de codos, luxación (dislocación de articulación) de la cabeza del radio, pterigium (pliegue que cruza una articulación) colli y axilar y retraso mental.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico. La ecografía, a las 20 semanas de gestación, resulta útil para realizar el diagnóstico prenatal sobre todo en familias con historia previa; pueden detectarse las deformidades de las extremidades y con menos frecuencia las de la cara.

No existe un tratamiento curativo específico de la enfermedad.

Dado que existe asociación frecuente entre el síndrome de Freeman Sheldon y la hipertermia maligna, enfermedad que se manifiesta con el uso de relajantes musculares, esta última debe ser tenida en cuenta ante una intervención quirúrgica.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, aunque existe la discusión de una posible forma de herencia autosómica recesiva.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://anestesia.kinta-dimension.com/areas/monografias/FreemanSheldon.shtml>

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=13025691&mail=Si>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Gastrosquisis

Código CIE-9-MC: 756.7

Vínculos a catálogo McKusick: 230750

**Sinónimos:**

Aparosquisis

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La gastrosquisis es una malformación congénita rara, en la cual el paciente nace con un defecto en la pared del abdomen produciéndose la herniación (hernia es la protrusión de un órgano a través de un orificio) del contenido abdominal a través de la pared abdominal sin involucrar el cordón umbilical. Se produce salida al exterior de las asas intestinales a través de un orificio pequeño de los músculos rectos abdominales.

Este defecto se puede detectar mediante ultrasonido antes del nacimiento y está ubicado a la derecha del cordón umbilical intacto. Si este defecto ha estado presente por mucho tiempo antes del nacimiento, la cavidad abdominal será pequeña y la víscera protuberante será gruesa debido a la mala circulación sanguínea y a la irritación del fluido amniótico. Se puede asociar a otras malformaciones intestinales, como atresias (oclusión de una abertura natural).

La terapia va dirigida hacia la nutrición, cierre quirúrgico del defecto y la prevención contra infecciones. La introducción del contenido abdominal dentro de la pared abdominal es el tratamiento preferido, pero no siempre es posible.

Cuando el abdomen es muy pequeño, se coloca un saco de plástico sobre el contenido abdominal para contener las vísceras y ayudar a la reducción hasta que sea posible un cierre quirúrgico. Cuando el contenido abdominal retorna a la cavidad abdominal con la ayuda de la gravedad, la abertura se cierra quirúrgicamente. El regreso del contenido abdominal a la cavidad abdominal puede durar hasta diez días y durante este tiempo el niño suele necesitar una máquina de respiración.

Se puede insertar un catéter especial para permitir la alimentación a largo plazo a través de una vena hasta que se normalice la función intestinal, proceso que puede durar hasta 3 meses.

El pronóstico es bueno siempre que no existan anomalías severas asociadas. En general, la gastrosquisis es una anomalía aislada que no suele conllevar alteraciones cromosómicas.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2000/ms002e.pdf>

Información médica (idioma inglés):

<http://fetalsurgery.chop.edu/gastroschisis.shtml>**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Goldenhar, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 756.0

Vínculos a catálogo McKusick: 164210

**Sinónimos:**

Facio Aurículo Vertebral Espectro

Síndrome del Primer y Segundo Arco Branquial  
 Goldenhar Gorlin, Síndrome de  
 Displasia Oculo Aurículo Vertebral

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Goldenhar, es un síndrome muy raro polimalformativo congénito (que se evidencia en el nacimiento). La enfermedad se caracteriza por una amplia gama de síntomas y signos, que pueden variar mucho de un individuo a otro en función de la severidad del caso. En la mayoría de las ocasiones, la afectación es unilateral y asimétrica, de un lado más que del otro y suele afectar más al lado derecho aunque entre un 10% y un 33% de los afectados presentan alteraciones bilaterales.

Fue descrito por primera vez, en 1845, por Von Arlt, es clasificado como una entidad independiente en 1952 por Goldenhar y fue Gorlin en 1963, quien lo identificó como una displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) óculo-aurículo-vertebral.

Se desconoce la causa exacta de esta enfermedad que afecta al desarrollo del 1º y 2º arco branquial, pero se postula la existencia de un posible defecto, trauma o exposición intraútero a determinados factores ambientales. Apoyando esta teoría está el hecho de que este síndrome ocurra al parecer con mayor frecuencia en los hijos de Veteranos de la Guerra del Golfo. En pocos casos se asocia a un defecto genético.

Se trata de una enfermedad muy rara, cuya incidencia se estima en 1 de cada 25.000 nacidos vivos. Sin embargo, el trastorno genético que existe en los casos que aparecen de forma esporádica se presenta en 1 de cada 3.500 ó 5.000 recién nacidos vivos.

Afecta preferentemente a los varones con una relación V/M 3:2.

Las malformaciones suelen afectar a boca, oídos, ojos, pudiendo también localizarse en las vértebras:

- Se caracteriza por *afectación facial* con: hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de las regiones malar, maxilar, y/o mandibular del lado afectado, también puede haber debilidad e hipoplasia de la musculatura facial en el mismo lado.

Puede asociarse con agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) unilateral de la parótida (glándula salivar de gran tamaño, situada en la cara por debajo y delante del oído. Su inflamación produce la parotiditis, también conocida como paperas) y la consiguiente disminución de la secreción de esta glándula. Se acompaña de micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), hipoplasia unilateral del paladar y/o músculos de la lengua, labio leporino (fisura del labio superior) y/o paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar) presentes en el 7-15% de los pacientes, disfagia (dificultad para tragar) y apnea (ausencia o suspensión temporal de la respiración) del sueño.

- Las *anomalías auriculares* son: microtia (oreja muy pequeña, incluso reducida a diferentes apéndices) o anotia (ausencia congénita de una o ambas orejas), presencia de esbozos preauriculares fundamentalmente a nivel del trago, atresia (oclusión de una abertura natural) del canal auditivo y sordeara; son bilaterales en alrededor de un tercio de los casos.

- *Manifestaciones oculares*: Tumores epibulbares, dermoides o lipodermoides, en el 35% de los pacientes, que son masas sólidas ovaladas, de color amarillento-rosáceo, mayores de 10 mm de diámetro, uni o bilaterales, que pueden dificultar la visión. Otras anomalías oculares acompañantes son: estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), microftalmía (ojos anormalmente pequeños) o anoftalmía (falta congénita de los ojos), blefarofimosis (hendidura palpebral corta) en el 10% de los casos, estrechamiento de la fisura palpebral, anomalías de la retina, colobomas (fisura congénita en alguna parte del ojo).

- *Otras anomalías viscerales* acompañantes son:

1.- *Neurológicas*: microcefalia (cabeza anormalmente pequeña) o hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), encefalocele (salida del encéfalo a través de una abertura congénita o traumática del cráneo) occipital, malformación de Arnold Chiari, espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales) y retraso mental en el 5-15% de los pacientes.



2.- *Enfermedades cardiacas congénitas* (presentes en el 5-58% de los casos): defectos del septo ventricular, ductus arterioso persistente, tetralogía de Fallot, coartación Aortica y transposición de los grandes vasos.

3.- *Renales*: ectopia (estado de un órgano o tejido, situado fuera de su lugar habitual) y/o fusión renal, agenesia renal, riñones displásicos multiquisticos, hidronefrosis (acumulo anormal de orina en los riñones), duplicación ureteral, reflujo vesico-ureteral, infecciones recurrentes del tracto urinario.

4.- *Músculo esqueléticas*:

a.- cabeza: hipoplasia de los huesos maxilar, temporal y malar, hipoplasia o ausencia de las ramas y cóndilos mandibulares, neumatización (presencia de gas en los tejidos) reducida de la región mastoidea;

b.-vertebrales: escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), fusión de las vértebras cervicales en el 20-25% de los casos, platibasia (cráneo con base aplanada y ensanchada) y occipitalización del atlas en el 30% de los casos, anomalía de Klippel Feil, hipoplasia vertebral;

c.- otras anomalías esqueléticas: pie zambo (pie contrahecho), aplasia radial, anomalías del pulgar y anomalías costales.

El diagnóstico puede hacerse durante el embarazo mediante ecografía fetal y estudios genéticos. Posteriormente la ecografía del recién nacido así como los estudios radiológicos incluyendo escáner y la resonancia magnética nuclear permitirán concretar las malformaciones existentes, siendo las más frecuentes: agenesia y lipomas del cuerpo caloso, calcificación de la hoz del cerebro, hipoplasia del septum pellucidum y quistes dermoides intracraneales.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la microsomía hemifacial, enfermedad en la cual también existe una asimetría, pero limitada a la región cráneo facial.

Puede presentarse asociado a otros síndromes malformativos como el síndrome de CHARGE y el síndrome de Townes Brocks.

En cuanto al pronóstico, por lo general y dejando aparte los problemas derivados de las malformaciones, no suele acortar la vida ni la inteligencia, salvo que existan complicaciones.

Son imprescindibles los controles audiométricos (audiometría es la comprobación de la agudeza auditiva) precoces y periódicos y se debe hacer consejo genético.

El tratamiento suele ser de soporte y requiere una participación de un equipo multidisciplinario con pediatras, cirujanos plásticos y ortopedas, oftalmólogos, logopedas y demás especialistas implicados.

La corrección quirúrgica de las anomalías, debe indicarse precozmente, posponiendo la corrección de los defectos de la osteogénesis hasta alcanzar los dos años de edad. Las correcciones más frecuentes son canalizaciones para permitir la alimentación a través de la boca, reconstrucción del paladar o del labio, resección de los esbozos preauriculares, acortamiento o alargamiento de los huesos de la mandíbula, reconstrucciones malares, etc. La reconstrucción del oído externo puede requerir incluso tres o cuatro intervenciones.

Se discute la herencia en los casos de aparición familiar, aceptándose una heterogeneidad genética con patrones de herencia múltiple, autosómica dominante, recesiva o multifactorial, siendo el más frecuente el autosómico dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://salud.discapnet.es/discapidades+y+deficiencias/deficiencias+auditivas/sindrome+de+goldenhar+14/>

Página de afectados (idioma español):

<http://www.tsbvi.edu/Outreach/seehear/winter02/goldenhar-span.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid  
 Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid  
 Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
 Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)  
 Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
 Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Gorlin Chaudry Moss, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 233500

### **Sinónimos:**

Craniosinostosis, Hipertriosis Facial y Otras Anomalías

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Gorlin Chaudry Moss es un síndrome polimalformativo congénito (que está presente desde el nacimiento), extremadamente raro, de etiología (estudio de las causas de las enfermedades) desconocida.

Fue descrito por primera vez, en 1960, por Robert J. Gorlin, Anand P. Chaudhry y Melvin L. Moss.

Clínicamente se caracteriza por craneosinostosis (cierre prematuro de las suturas), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) medio facial, hipoplasia maxilar, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), hipoplasia del hueso nasal, mal oclusión dental, oligodontia (defecto congénito caracterizado por un número de dientes inferior al normal), hipodontia (dientes anormalmente pequeños), hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos) y una serie de malformaciones oculares: microftalmía (ojos anormalmente pequeños), incapacidad para abrir o cerrar los ojos completamente, colobomas (fisura congénita en alguna parte del ojo) de los párpados superiores, pliegues antimongoloides (el canto externo del ojo más bajo que el canto interno), nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios) horizontal, astigmatismo (defecto en la curvatura del cristalino, de forma que los rayos paralelos quedan enfocados por detrás de la retina) y opacidades corneales.

Se acompaña de sordera de conducción, hipertriosis (crecimiento excesivo del pelo), retraso del crecimiento, talla corta, sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), hipoplasia de las falanges distales (distal que está más alejado de un centro tronco o línea media) de manos y pies, malformaciones cardíacas, entre las que destaca la persistencia del ductus arterioso (conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto), hernia (protrusión de un órgano a través de un orificio) umbilical, malformaciones de los genitales externos, fundamentalmente hipoplasia de los labios mayores y retraso mental moderado o leve.

El diagnóstico de sospecha es clínico, el estudio radiográfico confirma la presencia de alteraciones esqueléticas: craneosinostosis prematuras, hipoplasia de los huesos nasal y maxilar, braquicefalia (cabeza con vértice puntiagudo) y elevación de las alas del esfenoides.

No existe un tratamiento curativo específico de la enfermedad. El tratamiento suele ser sintomático y de soporte, siendo necesaria la participación de un equipo interdisciplinario con pediatras, cirujanos plásticos, oftalmólogos y demás especialistas implicados.

Se cree que se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
 Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
 Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Granulomatosa Crónica, Enfermedad

Código CIE-9-MC: 758.81

Vínculos a catálogo McKusick: 306400 233700 233710 233690

### Sinónimos:

Disfagocitosis Crónica  
 Granulomatosis Séptica Progresiva  
 Granulomatosis Crónica Familiar  
 Enfermedad Granulomatosa Fatal de la Infancia  
 Síndrome del Neutrófilo Impotente  
 Disfagocitosis Congénita

### Descripción en lenguaje coloquial:

La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad extremadamente rara del metabolismo oxidativo de los neutrófilos y los monocitos (tipos de glóbulos blancos), caracterizada por granulomatosis (granuloma es un tumor formado por tejido conjuntivo que se forma en la curación de una herida o úlcera) extensas y una mayor propensión a tener infecciones.

Se debe a una anomalía hereditaria de las células fagocíticas (fagocitosis es el fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares) del sistema inmunológico, originada en una disfunción del NADPH oxidasa (nombre de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa, complejo enzimático de la membrana plasmática que interviene en el metabolismo celular, en reacciones de oxidación-reducción, en las que se generan radicales libres) que produce una deficiencia de la función microbicida de los fagocitos, debido a la incapacidad para producir  $H_2O_2$  y anión superóxido, lo que lleva a la presencia de infecciones recurrentes causadas por diversos tipos de bacterias y hongos.

Se estima una incidencia que oscila entre 1/200.000 y 1/1.000.000 afectando sobre todo al sexo masculino.

Los síntomas suelen comenzar alrededor del primer o segundo año de la vida, sin embargo, los casos más leves pueden comenzar durante la adolescencia e incluso en la vida adulta.

Presentan infecciones recurrentes que afectan con mayor severidad a los aparatos gastrointestinal y respiratorio, manifestándose clínicamente por adenopatías (inflamaciones de los ganglios) sobre todo a nivel del cuello, hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes), osteomielitis (inflamación simultánea del hueso y de la médula ósea), infecciones articulares, diarrea recurrente o crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo), septicemia (infección o contaminación generalizada) e infecciones de la piel más frecuentes por *S. aureus*: piodermitis (infección cutánea generalmente por estafilococos), forunculosis, impétigo (vesículo pústulas que se que se desarrollan alrededor de un pelo generalmente por estafilococo), abscesos (colección de material purulento) y granulomas (masa formada por tejido conjuntivo que se forma en la curación de una herida o úlcera) cutáneos; fistulas (comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal) perianales y rectales; úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) crónicas por fistulización de una adenitis supurada a nivel del cuello, estomatitis (inflamación de las encías) crónica, úlceras orales y una dermatitis (inflamación de la piel) similar a la atópica.

El diagnóstico de sospecha es clínico, el diagnóstico de confirmación se realiza demostrando el déficit de la capacidad oxidativa de los fagocitos, que se realiza con mayor frecuencia mediante la prueba del nitroblue tetrazolium, aunque también pueden realizarse otras técnicas como: medición directa de la producción de superóxido, reducción de ferrocitocromo u oxidación de dihidrorodamina con citometría de flujo.

Es recomendable realizar radiografía de tórax y gammagrafías ósea y hepática para evaluar la afectación de estos órganos.

El tratamiento de las infecciones agudas debe ser agresivo y con los antibióticos apropiados, determinados mediante antibiograma (resultado del estudio de sensibilidad de un microbio frente a diversos antibióticos); los abscesos de los ganglios linfáticos del cuello requieren drenaje quirúrgico.

Se discute el uso de interferón-gamma y de antibióticos preventivos para tratar de disminuir la frecuencia de las infecciones.

Aunque el tratamiento antibiótico prolongado ayuda a reducir las infecciones, la severidad de las infecciones recidivantes pulmonares suele provocar la muerte prematura.

El trasplante de médula ósea puede estar indicado, aunque debe hacerse una selección muy cuidadosa de los pacientes, ya que la inmunosupresión necesaria para prevenir el rechazo del trasplante plantea problemas; y esto ha reducido considerablemente la indicación del trasplante.

La enfermedad granulomatosa crónica presenta una gran heterogeneidad genética y se han identificado diferentes mutaciones responsables de 4 formas genéticas de la enfermedad; en el 50-65% de los casos, la mutación afecta al gen que codifica la subunidad gp91phox del complejo enzimático. Esta mutación se hereda como un rasgo recesivo ligado a X y se localiza en el brazo corto del cromosoma X (Xp21-1). El resto de los casos se deben a mutaciones de los genes que codifican las subunidades p47phox, p67phox y p22phox, localizadas en cromosomas somáticos y que se heredan con un patrón de herencia autosómico recesivo.

Las mujeres heterocigotas portadoras de mutaciones gp91phox no tienen un mayor riesgo de infecciones graves repetidas, aunque presentan mayor riesgo a padecer lupus discoide o sistémico y afecciones de la cavidad oral tales como estomatitis aftosa y queilitis granulomatosa.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001239.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.sap.org.ar/archivos/2001/arch01\\_6/498.pdf](http://www.sap.org.ar/archivos/2001/arch01_6/498.pdf)

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Ayuda GC-Amigos y Familiares de Niños con Granulomatosis Crónica  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Hajdu Cheney, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 102500

#### **Sinónimos:**

Acrosteolisis con Osteoporosis y Cambios en Cráneo y Mandíbula  
Cheney, Síndrome de  
Displasia Cráneo Esquelética  
Osteolisis Acra  
Osteodisplasia Hereditaria con Acrosteolisis  
Artro Dento Osteodisplasia

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Hajdu Cheney es una enfermedad extremadamente rara del tejido conectivo (tejido de sostén y unión de otros tejidos y partes del cuerpo) que pertenece al grupo de las acrosteolisis, éstas son un grupo heterogéneo de trastornos del hueso, caracterizadas por la reabsorción ósea. Clínicamente se caracteriza por hipocrecimiento, cara peculiar y desarrollo anormal de los huesos, articulaciones y dientes.

Fue descrito por primera vez, en 1948, por N. Hajdu y posteriormente, en 1965, W. D. Cheney completó la descripción.

Es más frecuente que las manifestaciones se inicien en la segunda década de la vida, con predominio de la enfermedad en el hombre.

Se han comunicado alrededor de 50 casos en la literatura médica.

Clínicamente se caracteriza por:

- *Aparición de lesiones ulcerosas* (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos) en palmas y plantas, conjuntamente con osteolisis (reblandecimiento y destrucción de los huesos), retraso del crecimiento y talla corta.

- *Anomalías craneofaciales*: macrocefalia (cabeza anormalmente grande), retraso del cierre de las de las fontanelas y suturas craneales, huesos wormianos (huesos pequeños muy blandos, anómalos, situados en las suturas craneales), silla turca alargada, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), platibasia (cráneo con base aplanada y ensanchada) y ausencia de senos frontales en la edad escolar; cara característica producida por dolicocefalia (cabeza alargada en sentido antero posterior), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de la región media de la cara, caída prematura de los dientes, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) corto, orejas prominentes y de implantación baja, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos) ligero, epicantus (pliegue de la piel que cubre el ángulo interno y carúncula de los ojos), telecantus (anomalía del párpado que consiste en una deformidad que aumenta la distancia del ángulo interno del ojo a la nariz), cejas gruesas, sinofridia (las cejas que crecen juntas), pestañas largas, nariz larga y tosca, narinas (orificios de la nariz) antevertidas, boca pequeña, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), caída precoz de los dientes, maloclusión dental, pabellones auriculares de implantación baja, cabello abundante y recio.

- *Anomalías esqueléticas*: osteopenia (escasez de tejido óseo), fracturas patológicas (fracturas que se producen sin causa aparente, generalmente debidas a una enfermedad ósea), inestabilidad cervical, laxitud articular, genu valgo (piernas en forma de X), dislocación de la cabeza del radio, peronés arqueados, acortamiento de los dedos de las manos y de los pies, con acropaquias (deformidad de la parte final de los dedos que adoptan forma de palillo de tambor) y acroosteolisis (reblandecimiento y destrucción de los huesos), siendo especialmente llamativa la deformación en los pulgares; cuello corto debido a las anomalías vertebrales: espacios vertebrales disminuidos, columna cervical recta, vértebras bicóncavas, aumento de los cuerpos vertebrales lumbares y cifoescoliosis (combinación de cifosis, curvatura anormal en sentido antero posterior de la columna vertebral y escoliosis, curvatura anormal en sentido lateral).

- Aumento de la sensibilidad en los pulpejos y uñas hipoplásicas, con dolor frecuente, sobre todo en las manos.

- Se acompaña de hernia (protrusión de un órgano a través de un orificio) umbilical e inguinal, hipospadias (apertura urinaria o meatus, que se puede colocar anormalmente en la superficie inferior del pene), criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto) e hirsutismo (aumento excesivo del pelo en la mujer).

El diagnóstico de sospecha es clínico y se confirma mediante estudios radiográficos, que muestran la osteolisis de las falanges terminales, con hendiduras transversales, valgo (desviación hacia dentro) en codos y rodillas relacionado con la hiperlaxitud articular, posibles fracturas patológicas y osteoporosis generalizada.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con síndromes que cursan con acropaquias:

- Osteolisis primarias y secundarias: artritis reumatoide, esclerodermia, epidermólisis bullosa y osteodistrofia renal.

- Enfermedades respiratorias: fibrosis quística de páncreas, bronquiectasias; neumopatías crónicas; cardiopatías congénitas e insuficiencia cardíaca congestiva crónica. Enfermedades metabólicas: hipotiroidismo, enfermedad de Fabry y mucopolisacaridosis.

- Enfermedades del sistema gastrointestinal: cirrosis hepática, déficit de alfa-I-antitripsina, enfer-

medad celiaca, esprue, colitis ulcerosa.

- Enfermedades hematológicas: metahemoglobinemia congénita, talasemia y linfoma intestinal.

No existe un tratamiento curativo específico de la enfermedad. El objetivo del tratamiento es controlar la osteoporosis con calcio, flúor y corticoides; y los cuidados de las fracturas espontáneas que pueden agravar el proceso.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante; aunque se han descrito casos esporádicos debidos a mutaciones espontáneas.

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Hallerman Streiff, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 756.0

Vínculos a catálogo McKusick: 234100

**Sinónimos:**

Disostosis Oculomandibular

Hallermann Streiff Francois, Síndrome de

Disencefalia de Francois, Síndrome de

Oculomandibulodisencefalia con Hipertriosis

Oculo Mandíbulo Facial, Síndrome

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Hallermann Streiff es una enfermedad hereditaria rara, caracterizada por anomalías craneofaciales distintivas incluyendo una microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), con braquicefalia (inusualmente ancha) con abombamiento frontal, una mandíbula o maxilar inferior hipoplásica (pequeña y subdesarrollada), microstomía (boca inusualmente pequeña) y una nariz "en forma de pico" característica.

Se asocian entre otras anomalías, malformaciones de los ojos y los dientes y enanismo o dwarfismo (talla excepcionalmente baja). Las anomalías oculares características incluyen microftalmia (ojos inusualmente pequeños) y catarata congénita (opacidad del cristalino, que esté presente en el nacimiento).

Otros problemas visuales pueden incluir nistagmus (movimientos rápidos, involuntarios del ojo), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto) y disminución de la agudeza visual (claridad visual disminuida) o, en algunos casos, ceguera.

Los defectos dentales pueden incluir dientes neonatales (presencia de algunos dientes en el momento del nacimiento), hipoplasia del esmalte (subdesarrollo del esmalte de diente), hipodoncia o adoncia parcial (ausencia total o parcial de los dientes) y malformación; y alineación incorrecta de ciertos dientes.

La mayoría de los casos del síndrome de Hallermann Streiff aparecen de forma esporádica (ocurren aleatoriamente, por razones desconocidas) o pueden ser el resultado de una mutación "de novo" del material genético.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=9579&desde=losmasleidos>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001615.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Hanhart, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 103300

**Sinónimos:**

Hipoglosia Hipodactilia, Síndrome de

Peromelia con Micrognatia

Aglosia Adactilia, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Hanhart es un síndrome polimalformativo congénito (que está presente desde el nacimiento), extremadamente raro, de etiología (estudio de las causas de las enfermedades) desconocida, caracterizado por hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de la lengua y peromelia (brazos y/o piernas malformados).

Se estima una incidencia de 1/20.000 recién nacidos, afectando por igual a hombres y mujeres.

Fue descrito por primera vez en 1950 por Ernst Hanhart.

Se desconoce la etiología (estudio de las causas de las enfermedades) del síndrome de Hanhart.

Clínicamente se caracteriza por retraso en el crecimiento, anomalías oro faciales: microstomía (orificio bucal pequeño), hipoglosia (retraso anómalo del desarrollo de la lengua) o aglosia (falta de la lengua), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña) retrognatia (deformidad de la mandíbula, que vista de perfil, parece desplazada hacia atrás), ausencia parcial de la mandíbula, e hipoplasia dental. Anomalías de las extremidades: ausencia de los pies, hipoplasia de los dedos, ectrodactilia (falta congénita total o parcial de uno o más dedos), hipoplasia de las uñas y oligodactilia (ausencia total o parcial de dedos de manos o pies).

Puede acompañarse de: asimetría facial, telecantus (anomalía del párpado que consiste en una deformidad que aumenta la distancia del ángulo interno del ojo a la nariz), paladar ojival (paladar en forma de bóveda), raíz nasal estrecha, anodoncia (ausencia de los dientes) u oligodoncia (defecto congénito caracterizado por un número de dientes inferior al normal), diabetes materna y parálisis de varios pares craneales, resultando afectados sobre todo el 6º y 7º y con menor frecuencia los pares craneales 3º, 5º y 12º. La afectación de éstos agrava las alteraciones de la lengua, boca y mandíbula.

Excepcionalmente presenta retraso mental moderado a severo y anomalías del aparato digestivo tales como estenosis (estrechez patológica de un conducto) anal y ano imperforado.

El síndrome de Hanhart se caracteriza por una gran variabilidad clínica; habitualmente los niños con esta enfermedad tienen algunos de los síntomas, pero no todos.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico, se deben efectuar técnicas de diagnóstico por imagen especialmente estudio radiográfico esquelético, para valorar las anomalías asociadas y radiografías de la boca que permiten visualizar además, las alteraciones de la mandíbula y de los dientes.

No existe un tratamiento curativo específico de la enfermedad. El tratamiento suele ser sintomático y de soporte, siendo necesaria la participación de un equipo interdisciplinario con pediatras, cirujanos plásticos y demás especialistas implicados.

Se cree que se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque existen casos esporádicos, de causa desconocida, debidos a mutaciones de novo, también se ha asociado a consanguinidad paterna.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.geocities.com/rodriguezlanza/marl2.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.comtf.es/pediatría/Congreso\\_AEP\\_2000/Ponencias-htm/Luis\\_Ortigosa.htm](http://www.comtf.es/pediatría/Congreso_AEP_2000/Ponencias-htm/Luis_Ortigosa.htm)

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Hay Wells, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 106260

**Sinónimos:**

Labio y Paladar Hendido, Anquiloblefaron y Defectos Ectodérmicos

Displasia Ectodérmica de Hay Wells

AEC, Síndrome

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Hay Wells, también conocido como síndrome AEC, forma parte de un grupo de enfermedades raras genéticas de la piel conocidas como displasias ectodérmicas. El nombre AEC viene del acrónimo inglés formado por Ankyloblepharon, Ectodermal defects, Cleft lip/palate (Anquiloblefaron, Defectos Ectodérmicos y Labio y Paladar Hendido).

Las displasias (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) ectodérmicas son genodermatosis (grupo de dermatosis hereditarias con trastornos metabólicos) congénitas difusas, no progresivas, que afectan la epidermis (capa superior de la piel) y uno o más de sus anejos, caracterizadas por la ausencia o la disminución del pelo, dientes uñas y glándulas sudoríparas y sebáceas, con anomalías de la nariz, pabellones auriculares y labios, que se acompañan de trastornos del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Dependiendo de las combinaciones existen más de 120 síndromes distintos, con todos los modos posibles de transmisión hereditaria. Muchos de los síndromes tienen manifestaciones clínicas que se solapan y se distinguen por la presencia o ausencia de un defecto concreto. Existen varios síndromes caracterizados por displasia ectodérmica en asociación con hendidura labial y palatina.

El síndrome de Hay Wells, es una forma rara de displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) ectodérmica hereditaria.

Descrito inicialmente por Hay y Weills en 1976, quienes acuñaron el acrónimo AEC, por el que se conoce a este síndrome polimalformativo complejo.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

1.- *faciales*: fisura palatina (cierre incompleto de la bóveda de la boca), labio leporino (fisura del labio superior), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) maxilar y malar, hipodoncia (dientes pequeños) y displasia del esmalte;

2.- *cutáneas*: la displasia ectodérmica se caracteriza por hiperpigmentación difusa, queratosis (cualquier enfermedad con aumento del desarrollo y engrosamiento del epitelio de la capa córnea de la piel) palmar y plantar, hipo o anhidrosis (trastorno caracterizado por una sudoración insuficiente), distrofia e hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de uñas y pelo escaso;

3.- *malformaciones de extremidades*: presencia de defectos en la alineación fundamentalmente sindactilia (adherencia congénita o accidental de dos o más dedos entre sí);

4.- *oculares*: anquiloblefaron (fusión de uno o ambos párpados), con blefaritis (trastorno inflamato-



rio de las pestañas y los párpados) y fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos) frecuentes;

5.- menos frecuentemente pueden presentar estenosis (estrechez patológica de un conducto) del canal auditivo externo, deformidad de las orejas, puente nasal ancho, tejido mamario ectópico (ectopía es estado de un órgano o tejido, situado fuera de su lugar habitual), hiperpigmentación en miembros superiores, atresia (oclusión de una abertura natural) de coanas, granuloma (masa formada por tejido conjuntivo que se forma en la curación de una herida o úlcera) de cuerdas vocales, hipospadias (apertura urinaria, meatus, se pueden colocar anormalmente en el superficie inferior del pene) y malformaciones cardíacas tales como comunicación interventricular y ductus arterioso persistente (persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto).

Existe una gran variedad de presentación fenotípica (fenotipo es el aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) en este síndrome, por ello y como parte del consejo genético, en los casos de labio leporino familiar, se recomienda el diagnóstico ecográfico y estudio genético prenatal, alrededor de la semana 18-20 de la gestación.

En el caso de que en la ecografía rutinaria de la 20 semana de gestación, se demuestre la presencia de labio leporino asociado a cualquier otra malformación, se aconseja realizar un cariotipo (estudio de los cromosomas), ya que el labio leporino no aislado es un marcador diagnóstico de este tipo de síndromes polimalformativos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros síndromes polimalformativos con displasia ectodérmica: síndrome de Rapp Hodgkin, síndrome EEC.

Son frecuentes en estos pacientes las infecciones de repetición tanto oculares como de cuero cabelludo. Estas infecciones parecen deberse a las malformaciones anatómicas y no a un déficit de la inmunidad.

La inteligencia suele ser normal y se adaptan razonablemente bien con corrección quirúrgica de las malformaciones faciales y de extremidades.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, de expresividad variable, por lo que las manifestaciones clínicas pueden ser muy diferentes y cualquiera de los signos clínicos descritos puede faltar, excepto los signos de displasia ectodérmica. Recientemente se ha identificado el defecto genético en el brazo largo del cromosoma 3 (3q27).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.tuotromedico.com/temas/labio\\_leporino.htm](http://www.tuotromedico.com/temas/labio_leporino.htm)

Información médica (idioma español):

[http://www.coem.org/revista/anterior/11\\_96/articulo.html](http://www.coem.org/revista/anterior/11_96/articulo.html)

### **Asociaciones:**

Asociación de Afectados de Fisura Labiopalatina de Madrid. (AFILAPA)

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Hirschprung, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 751.3

Vínculos a catálogo McKusick: 142623 600155 600156

### **Sinónimos:**

Hirschprung Adquirida, Enfermedad de

Megacolon Agangliónico

Megacolon Congénito  
Aganglionosis

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Hirschprung o megacolon agangliónico es una enfermedad rara del colon (porción principal del intestino grueso), que puede presentarse de forma congénita (que está presente en el nacimiento) o adquirirse más adelante.

Se debe al desarrollo anómalo de tejidos y órganos derivados de la cresta neural (cordón celular de origen ectodérmico que se transformará en la médula espinal).

La incidencia de la enfermedad de Hirschprung, se estima en alrededor de 1/5.000 nacidos vivos. En una gran parte de los casos la enfermedad se limita al recto o el rectosigma. Con un predominio de varones afectos de 4:1.

Anatomopatológicamente (la anatomía patológica es el estudio de la estructura y morfología de los tejidos en relación con la enfermedad) se caracteriza por la ausencia de los plexos mientéricos de una parte del intestino grueso, que conduce a una obstrucción intestinal.

La enfermedad congénita de Hirschprung clínicamente suele comenzar como un caso aislado de obstrucción intestinal, debe sospecharse cuando el neonato no expulsa el meconio (contenido intestinal del feto) dentro de las primeras 24 horas de vida, presenta un cuadro de distensión abdominal, estreñimiento y expulsión de gran cantidad de moco teñido, en ocasiones, de bilis.

La enfermedad puede ser evidente desde el nacimiento, pero también puede no evidenciarse hasta más tarde, bien adentrada la niñez.

En los niños mayores debe sospecharse si parecen cuadros importantes de gastroenteritis, acompañados de diarrea persistente y distensión abdominal. En ocasiones, el diagnóstico se realiza en niños con síntomas de estreñimiento y problemas intestinales desde el nacimiento, diagnosticándose la mayoría de los casos durante el primer año de vida.

La enfermedad adquirida de Hirschprung se desarrolla más tardíamente, en la vida adulta y se manifiesta por un recto y un colon completa e inusualmente dilatados. Esta forma de la enfermedad se asocia generalmente a otras enfermedades tales como enfermedad de Parkinson, esclerodermia, pseudo-obstrucción intestinal, enfermedad de Chagas, amiloidosis y estreñimiento inducido por drogas o fármacos o ser idiopática (de causa desconocida).

El diagnóstico de la enfermedad de Hirschprung se realiza sistemáticamente mediante estudio radiológico con enema opaco, manometría anorrectal y estudio anatomopatológico.

El tratamiento es quirúrgico, aunque la resección quirúrgica definitiva del segmento agangliónico o la decisión de efectuar una colostomía transitoria hasta que se pueda realizar la cirugía definitiva, dependerá de la edad, del peso y del estado general del niño en el momento del diagnóstico.

En la mayoría de los pacientes, una vez efectuado el tratamiento quirúrgico, no aparecen complicaciones a largo plazo. Aunque en un pequeño número pueden aparecer cuadros de estreñimiento o enterocolitis persistente e incontinencia.

En la mayoría de los casos, no hay antecedentes de historia familiar previa (95%). Aunque se han identificado casos familiares, que siguen patrones de herencia tanto autosómicos recesivos como dominantes con una expresión fenotípica muy variable.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.tupediatra.com/temas/tema202.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.encolombia.com/medicina/gastroenterologia/gastro16402invitado.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Holoprosencefalia

Código CIE-9-MC: 742.2

Vínculos a catálogo McKusick: 236100 157170 142945 142946

### **Sinónimos:**

Holoprosencefalia Alobar  
Holoprosencefalia Alobar Familiar  
Arinencefalia  
Malformación Holoprosencefálica  
Secuencia Holoprosencefálica  
Holoprosencefalia Lobar  
Holoprosencefalia Semilobar

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La holoprosencefalia es una enfermedad rara que consiste en una serie de anomalías congénitas (que está presente desde el nacimiento) cerebrales y del macizo facial, que se generan en estadios muy tempranos del desarrollo, en las primeras semanas de la vida intrauterina, cuando la placa neural se pliega sobre sí misma y forma el tubo neural. Las alteraciones cerebrales son el resultado de un fallo en la diferenciación y separación o hendidura del prosencéfalo o cerebro anterior, que dará lugar a los hemisferios cerebrales y a los ventrículos laterales, estructuras que en condiciones normales están relacionadas pero son independientes.

La holoprosencefalia se debe al fallo en la diferenciación y división del prosencéfalo, de manera que éste queda como una vesícula única incompletamente transformada en diencéfalo y telencéfalo con lóbulos y hemisferios. Esto causa defectos en el desarrollo de la línea media de la cara y en la estructura y la función del cerebro.

Se estima que afecta a 1 de cada 5.000-10.000 nacidos vivos, sin embargo, su incidencia aumenta considerablemente en los embarazos que no llegan a término, el cerebro holoprosencefálico se observa con una frecuencia enormemente superior en fetos que en recién nacidos; ello indica que muchos de los embriones con esta malformación acaban siendo abortados, siendo su frecuencia, hasta de 1 de cada 200-250 fetos. Se debe tener en cuenta que tan sólo el 38% de los fetos diagnosticados de holoprosencefalia sobreviven al parto.

Aunque la holoprosencefalia parece producirse en un período embrionario muy temprano, alrededor del día 33 de la gestación, se piensa que la influencia de la lámina terminalis continúa mucho más tiempo y su deficiente funcionamiento puede ser causa, asimismo, de fallo en la formación del cuerpo calloso hacia los 74 días de gestación e incluso más tarde, lo cual contribuye a un defecto de la migración neuronal aberrante con la producción de malformaciones cerebrales.

Cuando se afecta el desarrollo de la línea media del plano facial, se producen variaciones en las orbitas y malformaciones faciales de severidad variable.

Los niños presentan una morfología facial característica: hipotelorismo, cebocefalia (nariz achata-da con ventana nasal única), nariz corta con gran ensilladura, labio leporino (fisura del labio superior) o paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar) y, en muchos casos, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) amplio, ausencia de los incisivos, o incisivo central único microcefalia (cabeza anormalmente pequeña) e hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo).

Excepcionalmente y sólo en los casos severos los niños nacen con ciclopía (un único ojo central), probóscide (rudimento de nariz situado en la frente) o pérdida de rasgos faciales.

La holoprosencefalia va siempre asociada a una encefalopatía (término general para enfermedad del encéfalo) severa con gran retraso en el desarrollo psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), que se asocia con gran frecuencia a crisis convulsivas que, en ocasiones, pueden ser de tipo espasmos infantiles o síndrome de West y anomalías endocrinológicas. Pueden existir aunque con menor frecuencia anomalías cardia-

cas, musculoesqueléticas, genitourinarias y gastrointestinales.

La etiopatogenia (causas y mecanismos de producción de enfermedad) de la holoprosencefalia, todavía no está aclarada.

Existen diversos grados de severidad, pudiendo variar desde formas leves a formas incompatibles con la vida.

Clásicamente se subdivide en tres tipos, en base a su gravedad, características anatómicas y grado desarrollo de la corteza cerebral:

1.- *Holoprosencefalia alobar o severa*: Es la forma más grave y ocurre en dos tercios de los casos. El cerebro no se ha dividido y las anomalías son importantes. Consiste en la presencia de un ventrículo único central, sin ventrículos laterales y sin surco interhemisférico entre los lóbulos frontales. Los núcleos pálidos talámicos están fusionados en la línea media y tanto tercer ventrículo como bulbos y tractos olfatorios y ópticos están ausentes. El cerebelo puede ser displásico (displasia es el desarrollo anómalo de tejidos u órganos), mientras que protuberancia y bulbo raquídeo suelen ser normales. La encefalopatía es muy profunda y se acompaña en muchos casos de microcefalia y alteraciones muy importantes de la línea media facial, que afecta filtrum, paladar, nariz y zona interocular y que llega en los grados extremos a la ciclopía con incompatibilidad para una larga supervivencia. Un cuadro epiléptico más o menos agudo puede acompañar a esta malformación.

2.- *Holoprosencefalia semilobar o moderada*: ocurre en aproximadamente la cuarta parte de los afectados, el cerebro está parcialmente dividido y presentan un ventrículo único y diversas anomalías de severidad de grado medio. Existe una fisura interhemisférica incompleta en la zona posterior de los hemisferios por lo que lóbulos y cuernos occipitales tienen sólo alteraciones leves. No hay septum pellucidum ni cuerpo calloso y tienen sólo esbozos de lóbulos y cuernos temporales.

Se han descrito algunos casos en los que la fusión interhemisférica se lleva a cabo en la zona media, existiendo fisura interhemisférica frontal y occipital.

La presencia de la parte posterior del cuerpo calloso, que se observa en algunos casos de holoprosencefalia, es conocida como disgenesia callosa atípica. En esta forma de holoprosencefalia semilobar puede verse la fusión hemisférica en la zona anterior cerebral y el aspecto normal o casi normal de las estructuras de la mitad posterior del cerebro. Las estructuras olfatorias pueden estar formadas en algunos casos, pero no en todos.

3.- *Holoprosencefalia lobar o leve*: el cerebro se ha dividido normalmente y las anomalías son de carácter leve. Aunque la fisura interhemisférica está bien desarrollada, existe cierto grado de fusión de las estructuras cerebrales. El cerebro tiene hemisferios bien configurados y con estructuras corticales normales. El cuerpo calloso puede existir, pero es hipoplásico, mientras que el septum pellucidum puede estar presente, ausente o desplazado. Las estructuras olfatorias están formadas en casi todos los casos y los nervios ópticos suelen ser normales. Desde el punto de vista clínico, los pacientes presentan aspecto externo normal y evolucionan con retraso psicomotor moderado, alteración de la función en el eje hipotálamo-hipofisario y alteraciones visuales.

El diagnóstico de la holoprosencefalia se hace mediante el escáner y especialmente la resonancia magnética nuclear, en la que se puede apreciar la cavidad holoprosencefálica y la ausencia tanto de comisura interhemisférica, como de lobulación; el uso de secuencias tridimensionales permite una mejor visualización y clasificación de los subtipos de holoprosencefalia.

Se puede realizar el diagnóstico prenatal mediante estudio ecográfico, en estos casos se aconseja realizar estudio cromosómico fetal, por su asociación con diversas cromosomopatías (enfermedad por aberración cromosómica).

No se conoce la causa del defecto, pero pueden ser varias: cromosomopatías entre las que se ha descrito asociación a la trisomía 13, tóxicas e incluso genéticas asociándose a múltiples genes; ocasionalmente, se ha descrito holoprosencefalia con carácter familiar.

Aunque los nuevos hallazgos genéticos han aumentado el conocimiento sobre las causas y manifestaciones de esta malformación, es necesario desarrollar tratamientos más eficaces y que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

El pronóstico depende del tipo de holoprosencefalia y de la presencia de otras anomalías asociadas; los casos severos no sobreviven más allá de los primeros 6 ó 12 meses, mientras que los casos leves tienen poca sintomatología y pueden llevar una vida prácticamente normal.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.stanford.edu/group/hpe/esp/info\\_spanish.html](http://www.stanford.edu/group/hpe/esp/info_spanish.html)

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol46/46-6/46-6-18.pdf>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Holt Oram, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 142900

### **Sinónimos:**

Displasia Atrioldigital

Cardiaco Extremidades, Síndrome

Corazón Mano, Tipo Holt Oram, Síndrome

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Holt Oram es una enfermedad genética rara caracterizada por malformaciones distintas de los huesos de los pulgares y de los antebrazos (miembros superiores) y por anomalías del corazón.

Los síntomas y los signos físicos asociados al síndrome de Holt Oram pueden variar mucho según el caso. En muchos niños con la enfermedad, los pulgares pueden estar ausentes ser hipoplásicos (hipoplasia es el desarrollo incompleto o defectuoso) o trifalángico (tener un hueso adicional), pueden también tener malformaciones adicionales del miembro superiores aisladas o asociadas entre sí, tales como hipoplasia de huesos adicionales en las muñecas (ej. hueso del escafoides), malformaciones de ciertos huesos de las manos (metacarpos) e hipoplasia de los huesos de los antebrazos (radio y cúbito) y del húmero (hueso del brazo). Puede también haber malformaciones en los omóplatos y las clavículas.

La afectación de la extremidad superior es asimétrica, no habiendo afectación de las extremidades inferiores.

En la mayoría de los casos, los niños con síndrome de Holt Oram tienen anomalías cardíacas con malformaciones anatómicas estructurales del corazón y alteraciones electrocardiográficas por defectos de la conducción (transmisión anormal de los impulsos eléctricos o señales que regulan las contracciones musculares del corazón). Los defectos septal atrial y ventricular (DSAs y DSVs) son los defectos estructurales más comunes del corazón.

Los defectos septales atriales se caracterizan por una apertura anormal en el tabique (la parte fibrosa que separa los dos compartimientos superiores o atrios del corazón).

Los defectos septales ventriculares se caracterizan por una apertura anormal en el tabique que divide los dos ventrículos (compartimientos más bajos del corazón). En muchos individuos afectados con defectos de la conducción, puede haber un bloqueo cardíaco (interrupción del flujo normal de los impulsos eléctricos a través del corazón).

Las manifestaciones clínicas son muy variables, dependiendo de la naturaleza y de la combinación de los defectos del corazón y de las anomalías estructurales de la conducción, pudiendo haber desde

enfermos asintomáticos (sin ningún síntoma evidente) hasta enfermos con complicaciones serias, potencialmente peligrosas para la vida.

El síndrome de Holt Oram es una enfermedad que se hereda como un rasgo genético autosómico dominante. En aproximadamente el 60% de los casos, el síndrome de Holt Oram se hereda de un padre afectado. En el otro 40% de los casos, la enfermedad aparece de forma esporádica (es decir, de novo).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/PED/topic1021.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.mssc.edu/biology/B305/GTS/ss01/garriso/disease/disease.html>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Ictiosis Laminar

Código CIE-9-MC: 757.1

Vínculos a catálogo McKusick: 146750 242300

**Sinónimos:**

Niño Colodión

Descamación del Recién Nacido

Eritrodermia Ictiosiforme Congénita

Eritrodermia Ictiosiforme Congénita no Ampollosa

Trastorno de la Cornificación, Tipo 4

Ictiosis Laminar Recesiva

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La ictiosis laminar es una enfermedad congénita (que está presente desde el nacimiento), rara y hereditaria de la piel.

Ictiosis es el término médico que describe un grupo de enfermedades de la piel, que se caracterizan por una cornificación (acumulación excesiva de grandes cantidades de escamas o células muertas) en la capa superior de la piel. La conversión de un número excesivamente grande de células de la piel en células escamosas parece deberse a un defecto en el metabolismo de los corneocitos (un tipo determinado de células de la piel), o de la matriz rica en grasas que hay alrededor de estas células y cuya función es unir estrechamente estas células, a modo de cemento intercelular.

Se caracterizan clínicamente por escamas visibles, que adoptan diferentes patrones de distribución pudiendo ser localizadas o generalizadas e histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) por hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel), que suele estar asociada con algún grado de atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de la epidermis. En algunas variantes de la enfermedad se puede observar paraqueratosis, queratosis pilosa y atrofia de las glándulas anejas.

La gravedad de la ictiosis oscila desde una sequedad leve, aunque molesta, a una sequedad grave con descamación que puede llegar a ser desfigurante.

Las ictiosis pueden ser hereditarias y adquiridas:

1.- Las ictiosis hereditarias son raras y por lo general aparecen durante la infancia y se mantienen de por vida, siendo frecuentemente formas de afectación leve y que tienden a mejorar durante los

meses de verano, aunque también pueden existir algunas formas clínicas muy severas. Las ictiosis hereditarias se caracterizan por el gran acumulo de escamas sobre la superficie cutánea y se clasifican en función de criterios genéticos y clínicos.

2.- Las ictiosis adquiridas aparecen asociadas a otras enfermedades, sobre todo renales y pueden comenzar en cualquier época de la vida, pueden constituir una manifestación precoz de algunas enfermedades sistémicas (lepra, hipotiroidismo, linfoma, SIDA). La descamación seca puede ser fina y localizarse exclusivamente en el tronco y las piernas, o ser gruesa y difusa. La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la piel ictiósica no suele resultar diagnóstica, aunque existen excepciones, como la sarcoidosis, en la que se producen escamas gruesas en las piernas y presencia de granulomas típicos en la biopsia.

La ictiosis laminar es la forma más rara de ictiosis congénita, se manifiesta desde el nacimiento y se caracteriza por afectación generalizada de la piel con eritrodermia (enrojecimiento anormal de la piel) y aspecto seco y áspero, más evidente en las zonas de flexión, con formación de escamas pardas grandes y gruesas, cuadriladas, adheridas en su centro y libres por los bordes, que hacen grandes acumulos, al nivel del cuero cabelludo. Puede asociar ectropión (vuelta hacia fuera del párpado, quedando expuesta la conjuntiva).

El diagnóstico histológico (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) se basa en hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel) marcada, con disminución de la capa granulosa en algunas zonas y ausencia de éstas en otras. Presencia de orificios foliculares llenos de queratina y acantosis (lesión cutánea que se caracteriza por el engrosamiento del cuerpo mucoso de Malpigio, por multiplicación excesiva de las células) en algunas áreas.

Entre las medidas de soporte cutáneas, en el tratamiento de cualquier tipo de ictiosis, resulta útil reducir al mínimo los baños, emplear, sólo en los pliegues cutáneos, jabones que no contengan hexa-clorofeno dado que los pacientes presentan mayor capacidad de absorción y, por tanto, mayor riesgo de toxicidad, aplicar dos veces al día emolientes, del tipo de la vaselina simple, aceite mineral o lociones conteniendo urea o propilenglicol; esta aplicación debe hacerse sobre todo después del baño mientras la piel está todavía húmeda y los productos se deben dejar retirando el exceso mediante golpecitos con la toalla o mantenerse como mínimo 10 minutos. Otras sustancias útiles incluyen el gel de ácido salicílico al 5%, preparados con vaselina hidrofílica y agua a partes iguales, así como cremas que contengan ácido  $\alpha$ -hidroxi láctico, glicólico y/o pirúvico en diversas bases. Al igual que en las demás ictiosis, puede estar indicado el uso precoz de retinoides tópicos y en los casos excepcionalmente muy severos por vía oral.

Se transmite como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=9585>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000843.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española de Ictiosis. (ASIC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Ictiosis Ligada al Cromosoma X

Código CIE-9-MC: 757.1

Vínculos a catálogo McKusick: 308100

### **Sinónimos:**

Trastorno de la Cornificación, Tipo 2  
Esteroides Sulfatasa, Déficit de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La ictiosis ligada al cromosoma X es una enfermedad hereditaria rara de la piel, que afecta a varones. Las escamas son grandes, oscuras y pueden ser finas y se localizan preferentemente en cuello y tronco.

Ictiosis es el término médico que describe un grupo de enfermedades de la piel, que se caracterizan por una cornificación (acumulación excesiva de grandes cantidades de escamas o células muertas) en la capa superior de la piel. La conversión de un número excesivamente grande de células de la piel en células escamosas parece deberse a un defecto en el metabolismo de los corneocitos (un tipo determinado de células de la piel), o de la matriz rica en grasas que hay alrededor de estas células y cuya función es unir estrechamente estas células, a modo de cemento intercelular.

Se caracterizan clínicamente por escamas visibles, que adoptan diferentes patrones de distribución pudiendo ser localizadas o generalizadas e histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) por hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel), que suele estar asociada con algún grado de atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de la epidermis. En algunas variantes de la enfermedad se puede observar paraqueratosis, queratosis pilosa y atrofia de las glándulas anejas. La gravedad de la ictiosis oscila desde una sequedad leve, aunque molesta, a una sequedad grave con descamación que puede llegar a ser desfigurante.

Las ictiosis pueden ser hereditarias y adquiridas:

1.- Las ictiosis hereditarias son raras y por lo general aparecen durante la infancia y se mantienen de por vida, siendo frecuentemente formas de afectación leve y que tienden a mejorar durante los meses de verano, aunque también pueden existir algunas formas clínicas muy severas. Las ictiosis hereditarias se caracterizan por el gran acumulo de escamas sobre la superficie cutánea y se clasifican en función de criterios genéticos y clínicos.

2.- Las ictiosis adquiridas aparecen asociadas a otras enfermedades, sobre todo renales y pueden comenzar en cualquier época de la vida, pueden constituir una manifestación precoz de algunas enfermedades sistémicas (lepra, hipotiroidismo, linfoma, SIDA). La descamación seca puede ser fina y localizarse exclusivamente en el tronco y las piernas, o ser gruesa y difusa. La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la piel ictiósica no suele resultar diagnóstica, aunque existen excepciones, como la sarcoidosis, en la que se producen escamas gruesas en las piernas y presencia de granulomas típicos en la biopsia.

La ictiosis ligada al cromosoma X es un error innato del metabolismo caracterizado por una deficiencia de la enzima esteroide sulfatasa, que conduce a varias alteraciones bioquímicas en el metabolismo de las hormonas sexuales, incluyendo la producción disminuida de estrógenos en último periodo del embarazo.

El sulfato de colesterol puede acumularse en sangre y piel, sin afectar el funcionamiento normal de las hormonas sexuales. Las opacidades corneales pueden aparecer, pero no interfieren la visión.

Entre las medidas de soporte cutáneas, en el tratamiento de cualquier tipo de ictiosis, resulta útil reducir al mínimo los baños, emplear, sólo en los pliegues cutáneos, jabones que no contengan hexa-



clorofeno dado que los pacientes presentan mayor capacidad de absorción y, por tanto, mayor riesgo de toxicidad, aplicar dos veces al día emolientes, del tipo de la vaselina simple, aceite mineral o lociones conteniendo urea o propilenglicol; esta aplicación debe hacerse sobre todo después del baño mientras la piel está todavía húmeda y los productos se deben dejar retirando el exceso mediante golpecitos con la toalla o mantenerse como mínimo 10 minutos. Otras sustancias útiles incluyen el gel de ácido salicílico al 5%, preparados con vaselina hidrofílica y agua a partes iguales, así como cremas que contengan ácido  $\alpha$ -hidroxi láctico, glicólico y/o pirúvico en diversas bases. Al igual que en las demás ictiosis, puede estar indicado el uso precoz de retinoides tópicos y en los casos excepcionalmente muy severos por vía oral.

Se hereda como un rasgo genético recesivo, ligado al cromosoma X (Xp22.32)

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=9585>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001451.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española de Ictiosis. (ASIC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Ictiosis tipo Arlequín**

Código CIE-9-MC: 757.1

Vínculos a catálogo McKusick: 242500

**Sinónimos:**

Trastorno de la Cornificación, Tipo 6

Feto Arlequín

Trastorno de la Cornificación, Tipo Arlequín

Ictiosis Fetal

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La ictiosis tipo arlequín es una enfermedad de la piel extremadamente rara del grupo de las llamadas genodermatosis (grupo de dermatosis hereditarias con trastornos metabólicos). Es la forma de ictiosis congénita más grave, se hace evidente ya desde el nacimiento y debe su nombre al aspecto que tienen los recién nacidos con la enfermedad, que recuerda a un disfraz de arlequín.

Ictiosis es el término médico que describe un grupo de enfermedades de la piel, que se caracterizan por una cornificación (acumulación excesiva de grandes cantidades de escamas o células muertas) en la capa superior de la piel. La conversión de un número excesivamente grande de células de la piel en células escamosas parece deberse a un defecto en el metabolismo de los corneocitos (un tipo determinado de células de la piel), o de la matriz rica en grasas que hay alrededor de estas células y cuya función es unir estrechamente estas células, a modo de cemento intercelular.

Se caracterizan clínicamente por escamas visibles, que adoptan diferentes patrones de distribución pudiendo ser localizadas o generalizadas e histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) por hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel), que suele estar asociada con algún grado de atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de la epidermis. En algunas variantes de la enfermedad se puede observar paraqueratosis, queratosis pilosa y atrofia de las glándulas anejas. La gravedad de la ictiosis oscila desde una sequedad leve, aunque molesta, a una sequedad grave con descamación que puede llegar

a ser desfigurante.

Las ictiosis pueden ser hereditarias y adquiridas:

1.- Las ictiosis hereditarias son raras y por lo general aparecen durante la infancia y se mantienen de por vida, siendo frecuentemente formas de afectación leve y que tienden a mejorar durante los meses de verano, aunque también pueden existir algunas formas clínicas muy severas. Las ictiosis hereditarias se caracterizan por el gran acumulo de escamas sobre la superficie cutánea y se clasifican en función de criterios genéticos y clínicos.

2.- Las ictiosis adquiridas aparecen asociadas a otras enfermedades, sobre todo renales y pueden comenzar en cualquier época de la vida, pueden constituir una manifestación precoz de algunas enfermedades sistémicas (lepra, hipotiroidismo, linfoma, SIDA). La descamación seca puede ser fina y localizarse exclusivamente en el tronco y las piernas, o ser gruesa y difusa. La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la piel ictiósica no suele resultar diagnóstica, aunque existen excepciones, como la sarcoidosis, en la que se producen escamas gruesas en las piernas y presencia de granulomas típicos en la biopsia.

La ictiosis tipo Arlequín es una enfermedad genética rara de la piel caracterizada por escamas grandes y gruesas que aparecen en toda la piel. Asocia generalmente deformidades faciales características y a menudo anomalías en otras partes del cuerpo, especialmente en tórax.

Se debe a una alteración de la queratinización cuyo mecanismo fisiopatológico se desconoce, pero se piensa que existe una disgenesia de la capa lamelar, probablemente debida a anomalías de los lípidos cutáneos, que da lugar a una hiperqueratosis folicular masiva.

Aparecen fisuras profundas e irregulares que cubren la superficie corporal, ectropión (inversión hacia fuera de los párpados) y eclabium (inversión hacia fuera de los labios) debidos a la tracción mecánica que ejerce la piel engrosada sobre la conjuntiva y la mucosa oral, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de orejas nariz y dedos y los recién nacidos adoptan una postura semiflexionada.

Las complicaciones clínicas más importantes se producen a causa del fallo de la función de barrera que la piel tiene en condiciones normales e incluyen sepsis (infección o contaminación generalizada) y deshidratación que conducen a hipernatremia (aumento anormal de sodio en sangre) y malnutrición.

Los niños nacen con constricción marcada de tórax y abdomen con las correspondientes dificultades respiratorias y de alimentación.

El pronóstico es malo, falleciendo la mayoría a los pocos días o semanas del nacimiento.

Aunque la presentación clínica sea la misma, hallazgos histológicos (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) y de laboratorio permiten diferenciar 3 tipos de alteraciones en la morfología de los queratocitos (células productoras de queratina) y la expresión proteica de los mismos.

Es posible el diagnóstico prenatal mediante ecografía, fetoscopia (procedimiento mediante el cual se puede observar directamente al feto dentro del útero, mediante el uso de un fetoscopio introducido a través de una incisión bajo anestesia local) y amniocentesis (procedimiento obstétrico mediante el cual se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico para su posterior análisis).

Aunque se ha utilizado la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de piel fetal, realizada mediante control ecográfico, ésta es una técnica no exenta de riesgos que solamente se debe realizar en centros muy especializados y teniendo en cuenta la posibilidad de pérdida fetal que podría acontecer en un sujeto sano.

El tratamiento inicial se centra en atenuar el trastorno de la función de barrera de la piel, mediante medidas de hidratación, tratamiento antibiótico ante los signos precoces de infección y medidas de soporte respiratorio y nutricionales.

Entre las medidas de soporte cutáneas, en el tratamiento de cualquier tipo de ictiosis, resulta útil

reducir al mínimo los baños, emplear, sólo en los pliegues cutáneos, jabones que no contengan hexa-clorofeno dado que los pacientes presentan mayor capacidad de absorción y, por tanto, mayor riesgo de toxicidad, aplicar dos veces al día emolientes, del tipo de la vaselina simple, aceite mineral o lociones conteniendo urea o propilenglicol; esta aplicación debe hacerse sobre todo después del baño mientras la piel está todavía húmeda y los productos se deben dejar retirando el exceso mediante golpecitos con la toalla o mantenerse como mínimo 10 minutos. Otras sustancias útiles incluyen el gel de ácido salicílico al 5%, preparados con vaselina hidrofílica y agua a partes iguales, así como cremas que contengan ácido a-hidroxi láctico, glicólico y/o pirúvico en diversas bases.

El uso precoz de retinoides tópicos y en los casos muy severos por vía oral, parece haber mejorado la supervivencia en alrededor de un año, en los niños que sobreviven la ictiosis parece evolucionar hacia una eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa.

A diferencia de las otras ictiosis congénitas el defecto genético no ha sido identificado. Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pident=9585>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001451.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Ictiosis Vulgar**

---

Código CIE-9-MC: 757.1

Vínculos a catálogo McKusick: 146700

### **Sinónimos:**

Trastorno de la Cornificación, Tipo 1

Trastorno de la Cornificación, Tipo Vulgar

Ictiosis Simple

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La ictiosis vulgar es una enfermedad rara y hereditaria de la piel, que afecta a la queratinización o cornificación.

Ictiosis es el término médico que describe un grupo de enfermedades de la piel, que se caracterizan por una cornificación (acumulación excesiva de grandes cantidades de escamas o células muertas) en la capa superior de la piel. La conversión de un número excesivamente grande de células de la piel en células escamosas parece deberse a un defecto en el metabolismo de los corneocitos (un tipo determinado de células de la piel), o de la matriz rica en grasas que hay alrededor de estas células y cuya función es unir estrechamente estas células, a modo de cemento intercelular.

Se caracterizan clínicamente por escamas visibles, que adoptan diferentes patrones de distribución pudiendo ser localizadas o generalizadas e histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) por hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel), que suele estar asociada con algún grado de atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de la epidermis. En algunas variantes de la enfermedad se puede observar paraqueratosis, queratosis pilosa y atrofia de las glándulas anejas. La gravedad de la ictiosis oscila desde una sequedad leve, aunque molesta, a una sequedad grave con descamación que puede llegar a ser desfigurante.

Las ictiosis pueden ser hereditarias y adquiridas:

1.- Las ictiosis hereditarias son raras y por lo general aparecen durante la infancia y se mantienen de por vida, siendo frecuentemente formas de afectación leve y que tienden a mejorar durante los meses de verano, aunque también pueden existir algunas formas clínicas muy severas. Las ictiosis hereditarias se caracterizan por el gran acumulo de escamas sobre la superficie cutánea y se clasifican en función de criterios genéticos y clínicos.

2.- Las ictiosis adquiridas aparecen asociadas a otras enfermedades, sobre todo renales y pueden comenzar en cualquier época de la vida, pueden constituir una manifestación precoz de algunas enfermedades sistémicas (lepra, hipotiroidismo, linfoma, SIDA). La descamación seca puede ser fina y localizarse exclusivamente en el tronco y las piernas, o ser gruesa y difusa. La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la piel ictiósica no suele resultar diagnóstica, aunque existen excepciones, como la sarcoidosis, en la que se producen escamas gruesas en las piernas y presencia de granulomas típicos en la biopsia.

La ictiosis vulgar es el tipo más frecuente de ictiosis y la padecen el 30-40% de pacientes con dermatitis atópica.

La ictiosis vulgar se caracteriza por una hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel) leve y una ausencia o disminución en la epidermis de los gránulos de queratohialina y de la profilagrina, que son proteínas con un papel importante en la cornificación normal.

La epidermis se recubre de escamas finas que aparecen por lo general en la espalda, las palmas de las manos y las plantas de los pies, respetando las superficies flexoras de los miembros, cursando con prurito (picor).

El diagnóstico se confirma mediante biopsia y examen al microscopio electrónico, para poder diferenciarla de la dermatitis atópica, afección muy común y banal, así como de otros tipos de ictiosis.

Entre las medidas de soporte cutáneas, en el tratamiento de cualquier tipo de ictiosis, resulta útil reducir al mínimo los baños, emplear, sólo en los pliegues cutáneos, jabones que no contengan hexa-clorofeno dado que los pacientes presentan mayor capacidad de absorción y, por tanto, mayor riesgo de toxicidad, aplicar dos veces al día emolientes, del tipo de la vaselina simple, aceite mineral o lociones conteniendo urea o propilenglicol; esta aplicación debe hacerse sobre todo después del baño mientras la piel está todavía húmeda y los productos se deben dejar retirando el exceso mediante golpecitos con la toalla o mantenerse como mínimo 10 minutos.

El tratamiento sintomático adecuado durante periodos prolongados, debe instaurarse lo antes posible y siempre bajo criterio y control médico, se realiza con queratolíticos tópicos como el ácido salicílico, ácido propiónico y agentes emolientes antipruríticos y compuestos de amonio. Otras sustancias útiles incluyen preparados con vaselina hidrofílica y agua a partes iguales, así como cremas que contengan ácido a-hidroxi láctico, glicólico y/o pirúvico en diversas bases.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=9585>

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001451.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española de Ictiosis. (ASIC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Incontinencia Pigmentaria

Código CIE-9-MC: 757.33

Vínculos a catálogo McKusick: 308300 308310

### **Sinónimos:**

Bloch Siemens Sulzberger, Síndrome de  
Incontinentia Pigmenti de Bloch Siemens  
Melanoblastosis Cutánea Linear  
Incontinencia Pigmenti  
Dermatosis Pigmentaria de tipo Siemens Bloch  
Bloch Sulzberger, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La incontinentia pigmentaria es una enfermedad rara de la piel de causa congénita que se caracteriza por cursar en cuatro etapas: vesiculosa, verrugosa, pigmentada y atrófica (atrofia es la disminución de volumen y peso de un órgano), aunque esta última puede no darse. De duración variable, las diferentes etapas pueden superponerse y en ocasiones presentarse antes del nacimiento; se afectan también el pelo, las uñas y los dientes.

Fué descrita por primera vez por Sir Archibald Garrod, en 1906, pero fueron Bruno Bloch en 1926, Marion Baldur Sulzberger en 1928 y Hermann Werner en 1929 quienes publicaron la descripción completa del síndrome.

Cursa con importantes lesiones oculares: retinitis (inflamación de la retina) displásica (displasia es el desarrollo anómalo de tejidos u órganos) característica de esta enfermedad, que comienza en la infancia, suele ser de evolución progresiva, se debe a una remodelación y crecimiento anormal de los capilares sanguíneos y en ocasiones puede producir un desprendimiento, por tracción, de la retina; también pueden presentar: estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), cataratas (opacidad del cristalino), nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) del nervio óptico, desprendimiento de retina y fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) retrolental; anomalías óseas: paladar ojival (paladar en forma de bóveda), espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales) y enanismo y alteraciones del sistema nervioso central: retraso mental y psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), tetraplejía (parálisis de las cuatro extremidades) espástica (contracción involuntaria y persistente de un músculo o grupo muscular) y epilepsia.

Las manifestaciones dermatológicas comienzan con una etapa inicial o vesiculosa, que dura unos seis meses y se caracteriza por manchas congestivas, urticariformes, irregulares y lineales sobre las que se desarrollan pequeñas vesículas o ampollas cuando confluyen varias vesículas. Son más frecuentes en el tronco y las extremidades y se acompañan de una eosinofilia (aumento del número de eosinófilos en sangre) importante, que persiste durante toda la evolución de la enfermedad. Conforme ceden las vesículas, aparece la fase verrugosa con pequeñas pápulas (elevaciones pequeñas de la piel) y placas de aspecto liquenoide verrugoso, de color violeta, con distribución más o menos lineal y serpenteante en las caras de extensión y laterales de las extremidades y dorso de los dedos.

Progresivamente se va instalando la tercera etapa o pigmentada, con la aparición de manchas que parecen espirales de formas muy caprichosas de color gris pizarra, que se van haciendo cada vez más evidentes y se estabilizan alrededor del segundo año de la vida. Estas lesiones que son las más típicas de la enfermedad se conocen como "dermatosis en salpicadura". Estas manchas pueden evolucionar de diversas formas, bien estabilizándose y permaneciendo de por vida, o desapareciendo totalmente al cabo de 20 ó 30 años, o dando paso a la última fase con lesiones atróficas en placas inducidas en las zonas donde previamente estaban las manchas.

Frecuentemente presentan alopecia (caída general o parcial del cabello o del vello corporal) típica en placas, la alopecia cicatricial o pseudo pelada de Brocq y distrofia (alteración del volumen y peso de un órgano) de las uñas. En más de la mitad de los pacientes existen alteraciones dentarias muy llamativas: retraso de la dentición, anodoncia parcial y dientes cónicos.

El diagnóstico es clínico y se confirma mediante biopsia cutánea, presentando la piel lesiones características diferentes en cada fase.

Se hereda fundamentalmente como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, con este patrón de herencia la enfermedad afecta casi exclusivamente a las mujeres y sólo en casos excepcionales a los varones en los que la enfermedad es sistemáticamente mortal; pueden existir mutaciones de novo y en este caso se produce, también en el hombre, un cuadro clínico menos grave.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001461.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/derm/topic186.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## Jacobsen, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 758.5

Vínculos a catálogo McKusick: 147791

**Sinónimos:**

Cromosoma 11, Monosomía Parcial 11q

Distal 11q, Monosomía

Distal 11q, Síndrome

Delección 11q Parcial, Síndrome de la

Monosomía Parcial, del Brazo Largo del Cromosoma 11

11q Parcial, Síndrome del

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Jacobsen, es una cromosopatía (enfermedad por aberración cromosómica) extremadamente rara, caracterizada por retraso del crecimiento, retraso psicomotor (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de las actividades mentales y musculares) severo, trigonocefalia (cabeza triangular de vértice anterior, debida a la soldadura prematura de la sutura metópica) y dismorfia (forma defectuosa de un aparato u órgano) facial característica.

Los cromosomas se encuentran en el núcleo de todas las células del organismo. Llevan las características genéticas de cada individuo. Cada cromosoma tiene un brazo corto señalado como "p" y un brazo largo señalado como "q".

Los pares de cromosomas humanos se numeran del 1 al 22, con un par 23 desigual, cromosomas X e Y para los varones y dos cromosomas X para las mujeres. Las personas con una monosomía tienen un cromosoma menos en uno de los pares normales.

Fue descrito por primera vez por Jacobsen en 1973, afecta con mayor frecuencia a mujeres y hasta el momento se han descrito en la literatura menos de 100 casos.

La causa de este síndrome es una alteración estructural en el brazo largo del cromosoma 11, cromosoma 11q. La mayoría de los casos se deben a delecciones (delección es la pérdida total o parcial del material genético) terminales del cromosoma 11q, pero también se han descrito delecciones intersticia-

les, translocaciones (anomalía de la meiosis que consiste en la transferencia de un segmento de un cromosoma entero a un cromosoma de otro par) y cromosomas en anillo (causado por la rotura del cromosoma en ambos extremos y su posterior ensamblaje en forma de anillo. La cantidad de material genético perdido en los dos extremos del cromosoma puede variar).

Clínicamente se caracteriza por dismorfia craneofacial típica, con trigonocefalia debida a la sinostosis (soldadura de varios huesos) prematura de la sutura metópica (en los recién nacidos unión de las dos mitades del hueso frontal), frente prominente, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), epicanthus (pliegue de la piel que cubre el ángulo interno y carúncula de los ojos), puente nasal ancho y aplanado, labios finos, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), "boca de carpa", hendiduras palpebrales antimongoloides (el canto externo del ojo más bajo que el canto interno), narinas (orificios de la nariz) antevertidas, acortamiento del filtrum (surco vertical en el centro del labio superior), orejas y pelo de implantación baja y cuello corto; malformaciones cardíacas y oculares, anomalías de extremidades y alteraciones hematológicas: trombopenia (disminución de las plaquetas circulantes y que intervienen en la coagulación de la sangre) asociada o no a leucopenia (disminución anormal de las células blancas de la sangre) y anemia de Fanconi.

Puede acompañarse de atresia duodenal (oclusión de una abertura natural) y malformaciones renales entre las que destaca la agenesia renal.

Más raramente pueden aparecer síndrome de Feingold y también inmunodeficiencias, debidas a la disfunción de las células llamadas natural killer, que producen infecciones recurrentes durante la infancia temprana y que suelen corregirse con la edad.

Ocasionalmente se acompaña de pies zambos (pie contrahecho, en el que la deformidad altera los puntos de apoyo habituales del mismo) y leucodistrofia (degeneración de la sustancia blanca cerebral) durante los primeros años de la vida, que se ha relacionado con una mielinización retrasada y que parece disminuir con la edad.

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico y el de confirmación exige la realización de un cariotipo (estudio de los cromosomas) de alta resolución; se deben efectuar otros estudios complementarios tales como hemograma (resultado del estudio cualitativo y cuantitativo de los elementos formes de la sangre), ecografía abdominal, escáner cerebral, estudio cardiológico y estudio radiográfico, para valorar las anomalías asociadas.

Las infecciones recurrentes junto con las malformaciones cardíacas y las hemorragias determinan el pronóstico de éste síndrome, que mejora cuando los niños superan las primeras etapas de la vida.

No existe un tratamiento curativo de la enfermedad, el tratamiento se basa en el control de la anemia y de las otras anomalías hematológicas, así como del control de las infecciones de repetición. Los niños con éste síndrome se benefician de una rehabilitación motora y estimulación psicomotora, tratamientos que deben iniciarse lo más precozmente que sea posible.

La zona terminal del cromosoma 11q incluye más de 100 genes distintos, por lo que distintos puntos de rotura pueden originar en parte la gran variabilidad de los rasgos clínicos. Sin embargo, la zona de rotura más frecuente es la banda 11q23, originando la ausencia de la subbanda q24.1; ésta parece ser crítica para la expresión del síndrome de Jacobsen.

La mayor parte de los casos son esporádicos y de causa desconocida, debidos a mutaciones de novo, aunque algunos casos se deben a translocaciones familiares balanceadas. Por lo que es recomendable estudiar el cariotipo de los padres para realizar consejo genético.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=13035405>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://web.ukonline.co.uk/c.jones/11q/contents.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Johanson Blizzard, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 243800

**Sinónimos:**

Hipoplasia Alar Nasal, Hipotiroidismo y Aquilia Pancreática  
Sordera Congénita  
Displasia Ectodérmica Exocrina con Insuficiencia Pancreática

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Johanson Blizzard es una enfermedad hereditaria extremadamente rara del grupo de las displasias ectodérmicas, que se caracteriza por presentar polimorfomaciones asociadas a retraso mental.

Las displasias (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) ectodérmicas son genodermatosis (grupo de dermatosis hereditarias con trastornos metabólicos) congénitas difusas, no progresivas caracterizadas por la ausencia o la disminución del pelo, dientes, uñas y glándulas sudoríparas y sebáceas, con anomalías de la nariz, pabellones auriculares y labios que se acompañan de trastornos del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Dependiendo de las combinaciones existen más de 120 síndromes distintos, con todos los modos posibles de transmisión hereditaria. Muchos de los síndromes tienen manifestaciones clínicas que se solapan y se distinguen por la presencia o ausencia de un defecto concreto.

Fue descrita por primera vez, en 1971, por A. J. Johanson y R. M. Blizzard, completando al año siguiente I. J. Park su descripción.

Clínicamente se caracteriza por una nariz inusualmente pequeña con forma de pico debido a la aplasia o hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de las ventanas de la nariz, dientes de leche anormalmente pequeños y malformados, dientes permanentes deformes o ausentes, pelo escaso y seco y cuero cabelludo engrosado con un remolino típico en el área de la frente.

Además, los niños afectados pueden tener un peso bajo al nacer, malabsorción intestinal de las grasas por insuficiencia pancreática exocrina y retraso pondero estatural durante los primeros años de la vida, contribuyendo a la estatura corta.

Aproximadamente un tercio de los niños presentan hipotiroidismo, que contribuye tanto al retraso del crecimiento como al retraso psicomotor. En muchos casos, puede acompañarse de sordera neurossensorial bilateral congénita y alteración del habla severa. Además, aproximadamente el 60% de los niños afectados padece retraso mental de intensidad variable.

El síndrome de Johanson Blizzard se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)  
Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Joubert, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 742.2

Vínculos a catálogo McKusick: 213300

### **Sinónimos:**

Agenesia del Vermis Cerebeloso, Hiperpnea y Nistagmus  
Hiperpnea Episódica con Movimientos Anormales del Ojo  
Joubert Boltshauser, Síndrome de  
Alteración del Parenquima Cerebeloso Familiar, Tipo IV

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Joubert es una enfermedad neurológica congénita (que está presente desde el nacimiento) muy rara, que implica una malformación del mesencéfalo y del cerebelo, con agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) o hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) del vermis (una parte del cerebelo) y cisterna magna pequeña.

Fue descrito por primera vez en 1969 por Marie Joubert y en 1977 por Eugene Boltshauser y Werner Isler, desde entonces se han publicado más de 200 casos en la literatura.

Clínicamente existe una gran variabilidad de presentación, siendo muy característica la alteración respiratoria, presente en el 45% de los casos; ésta se manifiesta por alteración del patrón respiratorio durante los primeros meses de vida que puede posteriormente mejorar o desaparecer y se caracteriza por períodos de hiperpnea (respiración profunda, rápida o fatigosa) que se alternan con períodos de apnea (suspensión temporal de la respiración).

Cursa con hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), retraso mental con importantes dificultades en la expresión, que conlleva a una infravaloración de la capacidad cognitiva, apraxia (incapacidad para ejecutar actos motores voluntarios aprendidos, a pesar de que exista la capacidad física y la voluntad de hacerlo, es decir: se entiende la orden y existe una buena disposición de realizar el movimiento) oculomotora y nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios). Menos frecuentemente presentan espasmos hemifaciales, así como movimientos de protrusión de la lengua rítmicos y continuos.

Otras anomalías acompañantes son alteraciones renales principalmente riñones poliquísticos, que para algunos autores sólo están presentes en los casos asociados con distrofia (alteración del volumen y peso de un órgano) de retina. Los riñones así como el hígado pueden presentar inflamación intersticial crónica o fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso). Debe tenerse en cuenta que la función renal normal durante la infancia no excluye futuros problemas renales. La asociación de cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón) congénita es muy rara.

El diagnóstico del síndrome de Joubert se basa la clínica y los datos radiológicos.

El síndrome de Joubert se ha clasificado radiológicamente en: disgenesia de vermis ligera, moderada y severa; algunos autores sugirieron además la existencia de otros dos grupos: Joubert plus porque asocia anomalías adicionales del cerebro, cerebelo (excluyendo vermis) o del tronco cerebral y Joubert like, en las cuales están ausentes las características radiológicas del síndrome

La resonancia magnética nuclear muestra ausencia parcial o completa del vermis cerebeloso, fosa posterior normal o disminuida y ausencia de la decusación piramidal. También presentan alargamiento y estrechamiento de la unión pontomesencefálica, fosa interpeduncular profunda con engrosamiento de los pedúnculos cerebelosos superiores y fisura sagital superior por la hipoplasia y fusión incompleta de la región media del vermis. Las tres primeras alteraciones son componentes del llamado "signo de la muela", que para algunos autores es patognomónico (signo que no se encuentra más que en un estado mórbido determinado y es suficiente por sí mismo para caracterizar este estado mórbido y para establecer su diagnóstico).

Histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres

vivos) los hallazgos más frecuentes son agenesia del vermis, displasia de las estructuras de la unión pontomesencefálica y del bulbo raquídeo y fragmentación o hipoplasia de varios núcleos del mesencéfalo.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros síndromes que presentan displasia del vermis: síndrome de Dandy Walker, síndrome orofaciodigital tipo II, síndrome orofaciodigital tipo IV, síndrome de Senior Löken y COACH.

No hay un tratamiento curativo de la enfermedad, el seguimiento multidisciplinario permite organizar estrategias de apoyo y tratamiento más adecuadas, que pueden incluir el uso de respiración mecánica asistida.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.joubertsyndrome.org/JoubertFAQ's.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española del Síndrome de Joubert. (ASINJOU)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Kartagener, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.3

Vínculos a catálogo McKusick: 244400

**Sinónimos:**

Enfermedad Crónica Sinobronquial y Dextrocardia

Triada de Kartagener

Discinesia Ciliar Primaria

Siewert, Síndrome de

Situs Inversus, Bronquiectasis y Sinusitis

Cilios Inmóviles, Síndrome de

Dextrocardia, Bronquiectasias y Sinusitis

Zievert Kartagener, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Kartagener es una enfermedad genética rara, autosómica recesiva, que aparece en 1 de cada 16.000 nacidos vivos.

Se incluye en los denominados síndromes de discinesia (dificultad para los movimientos, sea cual fuere la causa) ciliar primaria, en los que se producen alteraciones estructurales o funcionales en los microtúbulos, de los cilios, responsables del movimiento de los mismos. Estas alteraciones originan un mal aclaramiento del moco de los cilios, con las consiguientes infecciones bronquiales supurativas y producción de bronquiectasias (dilatación en forma de saco, irreversible, con destrucción de la pared de los bronquios). Se alteran todas las estructuras donde existen cilios: epitelios de las vías respiratorias, senos paranasales (cavidades situadas a los lados de la nariz), trompa de Eustaquio y espermatozoides.

Desde el punto de vista clínico, típicamente combina tres síntomas mayores:

1.- situs inversus total o parcial (posición anormal de los órganos torácicos o abdominales, que se sitúan en los lados opuestos). Es una anomalía anatómica rara, que a menudo se asocia con malformaciones complejas múltiples. No existen datos concluyentes, pero parece que los trastornos que sub-

yacen en la malposición de los órganos con respecto al eje izquierda-derecha en el embrión, están relacionados con las alteraciones ciliares;

- 2.- bronquiectasias;
- 3.- sinusitis (inflamación de uno o más senos paranasales).

Pueden presentar también astenospermia (espermatozoides poco móviles o inmóviles) que en algunos casos provoca esterilidad, rinitis (inflamación de la mucosa nasal) crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo), trastornos olfatorios de grado variable incluso anosmia (disminución o pérdida completa del olfato), cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón), otitis media (inflamación de la caja del tímpano) serosa, sordera, asplenia (ausencia de bazo), malformaciones renales y de los vasos de la retina, alteraciones corneales, cefaleas (dolor de cabeza) sinusales, defectos de lateralidad (trasposición de órganos). En ocasiones se asocia con otras enfermedades como artritis reumatoide.

El diagnóstico de confirmación del síndrome de Kartagener, se hace mediante biopsia de la mucosa nasal, dónde se ponen de manifiesto las alteraciones existentes en los cilios. El examen con el microscopio electrónico permite comprobar las lesiones de esta mucosa, tanto a nivel funcional como estructural.

En ocasiones la afectación es focal y los pacientes se benefician, en este caso, de un diagnóstico precoz y un tratamiento quirúrgico.

En todo paciente con síndrome de Kartagener, que vaya a ser sometido a una intervención quirúrgica bajo anestesia general, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- Evaluación preoperatoria de la situación funcional pulmonar.
- Adecuada cobertura antibiótica.
- Identificación de la dextrocardia (desplazamiento del corazón en el hemotórax derecho).
- Máxima asepsia (método que consiste en prevenir las enfermedades infecciosas impidiendo por medios apropiados la introducción de microbios en el organismo, se diferencia de la antisepsia profiláctica en que no emplea agentes terapéuticos), debido a que puede existir alteración funcional de los neutrófilos, que favorezca el desarrollo de infecciones.
- Debe manejarse con precaución el uso de sondas nasales y de medicación anticolinérgica y anti-tusígena.

La progresión de la enfermedad depende del daño pulmonar existente.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=9050>

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol45/45-4/45-4-15.pdf>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Klinefelter, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 758.7

Vínculos a catálogo McKusick: 278850

### **Sinónimos:**

Cromosoma 47, XXY

Hipogonadismo Primario  
 Disgenesia de los Túbulos Seminíferos  
 Hipogonadismo Hipergonadotrópico

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Klinefelter es una cromosopatía (enfermedad por aberración cromosómica), que se caracteriza por la presencia de uno o más cromosomas X adicionales, la forma más frecuente o forma clásica es la 47,XXY. Se trata de la alteración más frecuente de la diferenciación sexual. Fue descrito por primera vez en 1942 por Harry Fitch Klinefelter, Edward Conrad Reinfenstein y Fuller Albright.

El síndrome de Klinefelter causa una alteración funcional de los testículos en los varones, que se conoce como hipogonadismo (hipofunción testicular). Este hipogonadismo puede ser:

- 1.- primario y que cursa con niveles elevados de gonadotropina
- 2.- secundario al déficit de hormonas gonadotrópicas hipofisarias y que cursa con niveles bajos o nulos de gonadotropina.

El síndrome de Klinefelter está presente en aproximadamente el 1% de los niños con retraso mental y es frecuente entre los niños que acuden a consultas psiquiátricas, o están ingresados en hospitales psiquiátricos; suele acompañarse de un cociente intelectual superior a 50. Alrededor de 1 de cada 1.000 nacidos varones tiene un cromosoma X adicional.

La alteración cromosómica casi siempre es consecuencia de la ausencia de división de un cromosoma X durante la meiosis (división de las células sexuales de los padres); el cromosoma X es de origen materno en el 54% de los pacientes y paterno en el 46% restante. Aunque en la mayoría de los casos la edad materna no es avanzada; se sabe que el aumento de edad materna predispone a la ausencia de división meiótica y por tanto a este síndrome.

El síndrome de Klinefelter no se suele diagnosticar hasta la pubertad, siendo hasta entonces los síntomas leves e inespecíficos. Las manifestaciones psiquiátricas o de la conducta son las manifestaciones de comienzo, los niños en general se muestran ansiosos, inmaduros, agresivos o excesivamente huraños, pudiendo realizar actos antisociales. En algunos se han observado tendencias incendiarias. Los problemas suelen surgir cuando el niño comienza a ir al colegio.

Los pacientes con síndrome de Klinefelter tienen ginecomastia (volumen anormal de las mamas en el hombre) en el 80% de los casos, un aspecto eunucoide (hombre sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios, barba, vello pubiano, genitales pequeños, etc.), talla alta, e hipogenitalismo (menor desarrollo o actividad genital). La inteligencia es normal o está levemente alterada.

El desarrollo de la pubertad puede estar retrasado. Habitualmente existe un cierto grado de déficit de andrógenos (hormonas sexuales masculinas), aunque algunos pacientes tienen una masculinización normal. Son frecuentes la azoospermia (ausencia de espermatozoides en el esperma) y la esterilidad, aunque se han descrito casos de fertilidad.

Presentan un mayor riesgo que la población normal, de padecer enfermedades pulmonares y cáncer de mama. También puede asociarse a enfermedades hematológicas malignas, entre las que destaca la leucemia.

Además de la forma clásica del síndrome de Klinefelter (47,XXY), existen otras formas en las cuales el número de cromosomas X es mayor que dos. La mayoría presentan un cariotipo cromosómico 49,XXXXY; aunque también se han identificado diferentes mosaicismos (la alteración cromosómica se puede presentar en todas las células del individuo o sólo en un porcentaje de éstas): de ellos los más graves son: 48,XXXY/49,XXXXY, 48,XXXY/49XXXXY/50,XXXXXY; y 48,XXXY/49XXXXY/50,XXXXYY.

En estas variantes no clásicas de este síndrome, las manifestaciones clínicas, incluido el retraso mental y la alteración de la virilización, son más intensas.

La variante 49,XXXXY se ha descrito en más de 100 pacientes y es suficientemente característica como para detectarse durante la infancia. Clínicamente se caracteriza por un retraso importante y son frecuentes malformaciones en las orejas, cuello corto, facies característica, hipertelorismo y aspecto

mongoloide leve; puede acompañarse de epicanto (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), nariz ancha y plana dirigida hacia arriba y boca grande y abierta. Los testículos son pequeños y a veces criptorquídicos (criptorquidia es cuando uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), el escroto es hipoplásico (desarrollo incompleto o defectuoso) y el pene es muy pequeño.

También en esta forma son frecuentes las manifestaciones clínicas sugerentes de síndrome de Down como: pliegue palmar único e hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), quinta falange corta e incurvada; acompañada de otras anomalías esqueléticas como: defectos en el ángulo de los codos y limitación de los movimientos supinadores (movimientos de rotación). En la exploración radiográfica aparecen: sinostosis (soldadura de varios huesos) y luxación (dislocación de una articulación) radio cubital, radio alargado, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) o cifosis (desviación de la columna vertebral con convexidad posterior), coxa valga (deformidad de la cadera) y retraso de la edad ósea.

Se deben realizar estudios genéticos en todos los pacientes sospechosos de sufrir un síndrome de Klinefelter, sobre todo en aquellos que presenten retraso mental, problemas psico-sociales, de aprendizaje y de adaptación escolar.

Antes de la pubertad, en la biopsia testicular se detecta un déficit o falta de células germinales. Después de la pubertad, las membranas de los túbulos seminíferos están hialinizadas (que son transparentes o como el cristal) y existe un agrupamiento típico de uno de los tipos de células del testículo: las células de Leydig, siendo características la azoospermia y la esterilidad.

El tratamiento, que es de sustitución hormonal, se hace con testosterona de acción prolongada y se debe comenzar a los 11-12 años de edad.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.lanzadera.com/xyysk>

Información médica. (Idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000382.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Klippel Feil, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 756.16

Vínculos a catálogo McKusick: 148900

### **Sinónimos:**

Sinostosis Cervical Congénita

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Klippel Feil es una enfermedad rara, congénita del grupo de las llamadas malformaciones de la charnela craneocervical (unión entre la parte superior de la columna y el cráneo), que consiste en la fusión congénita de dos o más vértebras cervicales; definida por la tríada característica, implantación baja del cabello, cuello corto y limitación de la movilidad del cuello.

Se desconoce la etiología (estudio de las causas de las enfermedades) del este síndrome pero se han asociado factores ambientales y genéticos, que provocan un defecto en el desarrollo embrionario, entre las 3 y 8 semanas de gestación, que provoca la falta de segmentación de las metámeras (también llamado somita, es el segmento resultante de la división primitiva del embrión) cervicales y como

consecuencia, los cuerpos vertebrales de la columna cervical no se separan permaneciendo fusionados.

Fue descrito por primera vez en 1912 por Maurice Klippel y André Feil.

Se distinguen tres formas clínicas, según el tipo de fusión de las vértebras:

- 1.- Síndrome de Klippel Feil *tipo I*: fusión masiva de vértebras cervicales con afectación de vértebras torácicas.
- 2.- Síndrome de Klippel Feil *tipo II*: fusión de uno o dos espacios vertebrales, asociado a otras anomalías vertebrales como hemivértebras.
- 3.- Síndrome de Klippel Feil *tipo III*: fusión de vértebras cervicales y torácicas.

Clínicamente se caracteriza por cuello corto y limitación de la movilidad del cuello por fusión de las vértebras cervicales e implantación posterior baja del cabello. Como consecuencia de la cortedad del cuello la cabeza parece estar asentada directamente sobre el tórax. La cara parece distorsionada y las orejas son de implantación baja.

La presencia de alteraciones sistémicas y esqueléticas es frecuente, se asocia con: escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) en el 60% de los casos, anomalías renales en el 35%, deformidad de Sprengel (fusión de la clavícula con las vértebras cervicales) en el 30%, hipoacusia (disminución de la capacidad auditiva, pérdida del oído) en el 30%, sincinesias (contracciones coordinadas e involuntarias que aparecen en un grupo de músculos cuando se realizan movimientos voluntarios o reflejos en otro grupo muscular) en el 20% y anomalías cardíacas en el 15% de los pacientes.

Presenta una gran variabilidad clínica, menos de 50% de los casos tienen estas características y algunos apenas tienen síntomas.

El diagnóstico de sospecha es clínico y se confirma mediante técnicas de estudio por imagen, resonancia magnética nuclear y tomografía helicoidal, que demuestran las múltiples fusiones de las vértebras cervicales y otras alteraciones óseas acompañantes: alteración discal, osteofitos (producción ósea exuberante desarrollado a expensas del periostio), siringomielia (enfermedad crónica de la médula espinal caracterizada por la presencia de cavidades centrales llenas de líquido y rodeadas de tejido fibroso) y estrechamiento de la unión craneocervical. Debe acompañarse de ecografía renal, audiometrías, pruebas de función tiroidea, etc., para descartar otras anomalías asociadas.

El tratamiento médico con analgésicos resulta útil en los casos leves, debiéndose realizar tratamiento quirúrgico corrector en los casos en que hay compromiso neurológico, o artrodesis (operación que tiene por objeto producir la anquilosis o fijación de una articulación impidiendo su movilización) profiláctica de las vértebras hiper móviles.

El síndrome de Klippel Feil presenta una gran heterogeneidad genética, habiéndose descrito casos con herencia autosómica dominante y otros con herencia autosómica recesiva, así como casos esporádicos debidos a una mutación de novo.

#### **Direcciones URL de interés:**

Página de pacientes. (Idioma inglés):

<http://members.aol.com/kfsconxpgs/educate.htm>

Página de pacientes. (Idioma español):

<http://www.angelfire.com/al2/albornoz/klippel.html>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española de Malformaciones Cráneo Cervicales. (AEMC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Klippel Trenaunay, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 149000

### **Sinónimos:**

Angio Osteohipertrofia, Síndrome de  
Elefantiasis Congénita Angiomatosa  
Hipertrofia Hemangiectásica  
Klippel Trenaunay Weber, Síndrome de  
Nevus Flammeus Osteohipertrófico  
Parkes Weber, Síndrome de  
Displasia Angiectasia Congénita

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Klippel Trenaunay, es una enfermedad rara congénita (presente en el nacimiento), que se manifiesta en la infancia o adolescencia.

Se caracteriza por: angiomas (tumor caracterizado por la hiperplasia, desarrollo excesivo de los tejidos, del tejido vascular sanguíneo) cutáneos de color vino oporto, que pueden afectar a casi todas las partes del cuerpo y que llegan a ser de gran tamaño y pueden ocasionar comunicaciones arterio-venosas entre ellos, hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) de los tejidos blandos y óseos de un miembro.

Se acompaña de varices, angiomas de órganos internos, hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes), linfangiomas (tumor caracterizado por la hiperplasia, desarrollo excesivo de los tejidos, de los vasos linfáticos) y nevus (mancha cutánea, permanente o lentamente evolutiva) de carácter flamígero o varicoso. Las lesiones de la piel pueden pasar desapercibidas en el nacimiento, haciéndose más notorias con la edad y con el crecimiento óseo normal.

También aparecen lesiones oculares del tipo de telangiectasias (dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre) de la conjuntiva, heterocromía del iris (ojos de color diferente), coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo) del iris, glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular) y estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto).

Otras lesiones son insuficiencia renal, lipodistrofia (trastorno del metabolismo de las grasas) de miembros, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), alteraciones del aparato urinario como hipospadias (apertura urinaria, meatos, se pueden colocar anormalmente en la superficie inferior del pene).

Pueden presentarse o estar ausentes lesiones neurológicas como: paraplejía (trastorno por pérdida motora o sensitiva de un nervio), crisis epilépticas, retraso mental, malformaciones intracraneales, del cordón espinal que consisten en angiomas venosos intradurales.

El diagnóstico es clínico, apoyado con estudios de neurofisiología y neuroimagen. El electroencefalograma registra asimetría y asincronía interhemisférica con ritmos lentos no reactivos hemisféricos, así como ocasionales ondas agudas en región fronto temporal ipsilateral (del mismo lado).

El escáner y la resonancia magnética nuclear evidencian la presencia de calcificaciones de la corteza cerebral. Con la aplicación de medio de contraste intravenoso es posible observar un plexo corioide hiperplásico en el lado de la hemiatrofia cerebral

Las técnicas de Doppler y sobre todo el Doppler color, nos permiten valorar las estructuras vasculares periféricas en la extremidad hipertrófica, en donde el sistema venoso profundo puede estar ausente, anormalmente desarrollado o con atresia (oclusión de una abertura natural) de las válvulas, realizándose el retorno venoso a través de venas superficiales dilatadas, tortuosas y sin válvulas funcionantes.

Aunque su etiología es desconocida, se plantea la posibilidad de un defecto en los genes 5q ó 11p.

Algunos autores consideran al síndrome de Klippel Trenaunay una entidad independiente del Síndrome de Sturge Weber, otros en cambio, asocian estos dos síndromes como parte de una misma anomalía, que afecta a diferentes regiones del organismo.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.galenored.com/profesional/reportajes/klippel.htm>

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=12222>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Laband, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 135500

**Sinónimos:**

Zimmermann Laband, Síndrome de

Zimmermann, Síndrome de

Anomalías en Dedos, Uñas, Nariz, Orejas, Fibromatosis Gingival y Esplenomegalia

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Laband es una enfermedad hereditaria extremadamente rara caracterizada por las anomalías del área craneofacial, de las manos y de los pies.

Clínicamente se caracteriza por anomalías de la cabeza, en el área craneofacial y óseas. La mayoría de estos niños presentan hiperplasia (desarrollo excesivo de los tejidos) o fibromatosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) gingival (de las encías), que puede afectar la capacidad de masticar, de tragar y de hablar; e acompaña de anomalías esqueléticas y de los tejidos blandos: dedos y uñas, nariz y orejas; con esplenomegalia (bazo anormalmente grande) e hiperlaxitud articular.

Pueden tener los dedos anormalmente largos, con ausencia de las uñas y displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) de la última falange, hallux valgus (deformidad en la que el primer dedo del pie se angula hacia los demás dedos, llegando en algunos casos a montarse por encima o por debajo de los otros dedos) y pie cavo (deformidad del pie caracterizada por la presencia de un arco exageradamente alto con hiperextensión de los dedos en las articulaciones metacarpo falángicas y flexión de las articulaciones interfalángicas y acortamiento del tendón de Aquiles); contracciones de las rodillas, de las caderas, asimetría de los miembros, hiperextensibilidad metacarpofalángica y del hombro.

También pueden presentar espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales), cifosis (desviación de la columna vertebral con convexidad posterior), escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) y anomalías vertebrales. Nariz y pabellones auriculares flexibles y gruesas, labios y lengua grandes, piel suave y aterciopelada, hirsutismo (aumento excesivo del pelo en la mujer) y ausencia o displasia de las uñas. Se acompaña de hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes). También pueden presentar epilepsia y en algunos casos retraso mental.

Hasta el momento no se han identificado defectos bioquímicos.

El síndrome de Laband se cree que se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## LADD, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 149730

### **Sinónimos:**

Lácrimo, Aurículo, Dento, Digital, Síndrome  
Malformaciones de las Extremidades, Dento, Digital, Síndrome  
Levy Hollister, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome LADD, acrónimo formado por las siglas de Lácrimo-Aurículo-Dento-Digital, es una enfermedad rara, genética hereditaria caracterizada por la presencia de anomalías congénitas múltiples: del aparato lacrimal, orejas en forma de "copa", pérdida parcial o total de la audición, alteraciones dentarias y malformaciones de los dedos de miembros superiores e inferiores.

Fue descrito por primera vez por Levy en 1967, posteriormente, Hollister en 1973, sugirió el patrón de herencia de la enfermedad.

Clínicamente se caracteriza por:

a.- *Malformaciones del aparato lacrimal*: obstrucción parcial ó total del conducto nasolacrimal, que provoca conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva del ojo) crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo), aplasia (ausencia de desarrollo) o hipoplasia (hipoplasia es el desarrollo incompleto o defectuoso), del saco lacrimal lo que se traduce en epifora (lagrimeo) persistente, dacrocistitis (inflamación del saco lacrimal) y conjuntivitis.

b.- *Malformaciones de las orejas*: orejas con helix corta y antihelix subdesarrollada lo que hace que el pabellón de las orejas sea más pequeña de lo normal y su forma recuerde a una copa, forma que se ha relacionado con sordera parcial o total de conducción o neurosensorial.

c.- *Malformaciones dentarias*: que pueden ser alteraciones en el número, forma y estructura de los dientes, tales como agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) dental, que se produce con más frecuencia en caninos, primer premolar y primer molar, dientes supernumerarios, dientes pequeños y anomalías en el esmalte dental.

d.- *Malformaciones miembros superiores e inferiores*: pulgar trifalángico, polidactilia (presencia de dedos adicionales), pulgar digitalizado, pulgares ausentes o hipoplásicos, hipoplasia o ausencia de radio, falanges hipoplásicas, sinóstosis (soldadura de los huesos) radio-cubital.

Otros síntomas menos frecuentes de la enfermedad pueden incluir: frente prominente, perfil convexo de la nariz, telecantus (anomalía del párpado que consiste en una deformidad que aumenta la distancia del ángulo interno del ojo a la nariz), mandíbula prominente, ptosis palpebral (párpados caídos), puente nasal ancho, ojos hundidos, hipoplasia del tercio medio de la cara, agenesia renal, calcificaciones renales, restricciones de la supinación / pronación, metacarpo corto o hipoplásico, dedos afilados, glándulas salivales ausentes o subdesarrolladas, lo que produce xerostomía (sequedad de boca); anomalías del sistema genitourinario y pliegues inusuales de la piel.

No existe un tratamiento curativo de la enfermedad, el tratamiento que se aplica es sintomático, debe hacerse un tratamiento odontológico integral, siempre mediante exodoncia (extracción de piezas dentarias) de los dientes supernumerarios y en las piezas afectadas se preferirá tratamiento odontológico y de ortodoncia, aunque la exodoncia se puede hacer en caso de alteración severa.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Informacion medica. (Idioma inglés):

[http://www.nvvs.nl/medisch/rjhensink\\_en.htm](http://www.nvvs.nl/medisch/rjhensink_en.htm)

Información médica. (Idioma inglés)

[http://cpmnet.columbia.edu/dept/dental/OMS/OMS\\_salivary019.html](http://cpmnet.columbia.edu/dept/dental/OMS/OMS_salivary019.html)

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
 Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
 Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## LEOPARD, Síndrome

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 151100

**Sinónimos:**

Lentiginosis Cardiomiopática  
 Lentiginosis Cardiomiopática Progresiva  
 Cardio Cutáneo, Síndrome  
 Lentiginosis Múltiple, Síndrome de la

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome LEOPARD, es una enfermedad hereditaria extremadamente rara caracterizada por lentiginosis (presencia de léntigos o máculas pigmentadas de menos de 5 mm, en la piel), hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), sordera, anomalías genitales, estenosis (estrechez patológica de un conducto) pulmonar y retraso del crecimiento.

El síndrome fue descrito inicialmente por Zeisler y Becker en 1936; posteriormente, en 1969, Gorlin lo denomina con el nombre con el que se le conoce en la actualidad. LEOPARD es el acrónimo de Lentigines Electrocardiographic Ocular hypertelorism Pulmonary stenosis Abnormalities of the genitals Retarded growth and Deafness.

Si bien se desconoce el origen de la enfermedad se cree que se relaciona con una mutación que da lugar a un fallo en la diferenciación embriológica de las células precursoras de las crestas neurales. Estas células en etapas más tardías del desarrollo originarán diferentes estructuras neurológicas, participarán en el metabolismo de sustancias como la DOPA, epinefrina y norepinefrina, implicadas en el proceso de la pigmentación cutánea y contribuirán a formar el epitelio del sistema genito urinario y las terminaciones simpáticas de los ventrículos. Las alteraciones músculoesqueléticas no pueden explicarse del mismo modo, aunque algunos autores sugieren la coexistencia de alteraciones de los tejidos mesodérmicos indiferenciados (mesodermo es el tejido embrionario, a partir del cual se forman el tejido de sostén los músculos órganos genitourinarios, sistema cardiovascular y sangre).

El síndrome LEOPARD afecta a todas las razas y la enfermedad es ligeramente más frecuente en los hombres que en las mujeres (47:30).

Clínicamente se caracteriza por la aparición de léntigos que están presentes desde el nacimiento o se desarrollan durante la infancia, son de tamaño pequeño de 2- 5 mm de diámetro, aunque en ocasiones pueden llegar a 1-1,5 cm de diámetro y de color marrón oscuro; se presentan con mayor frecuencia en cara, cuello y parte superior del tronco, pudiendo aparecer también en palmas, plantas y esclerótica del ojo.

Aunque los léntigos son la manifestación clínica más llamativa del síndrome LEOPARD y están presentes en más del 90% de los casos, su ausencia no excluye el diagnóstico. Puede acompañarse de otras lesiones dérmicas como: pecas axilares, manchas café con leche, zonas hipopigmentadas, membranas interdigitales, distrofia (alteración del volumen y peso de un órgano) de las uñas e hiperelasticidad de la piel.

En alrededor del 30% de los pacientes se observa retraso mental de grado medio.

Alrededor del 33% presentan talla corta, el 20% esta por debajo del percentil 3 (porcentaje de individuos de un grupo que ha alcanzado un valor medio determinado), que se evidencia a los pocos

meses del nacimiento.

Las alteraciones craneofaciales están presentes en el 35% de los casos, la más frecuente es el hipertelorismo que aparece en la cuarta parte de los afectados y puede acompañarse de prognatismo (protuberancia de la mandíbula), raíz nasal amplia, dismorfia (forma defectuosa de un aparato u órgano) craneal, orejas de implantación baja, anomalías dentales, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), epicanthus (dobleces adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos) y ptosis palpebral (párpados caídos).

Las anomalías neurológicas consisten en alrededor del 25% de los casos en una sordera neurosensorial, también aparecen con frecuencia convulsiones, nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios) y anosmia (disminución o pérdida completa del olfato).

Puede presentar múltiples anomalías viscerales siendo las más frecuentes:

1.- *Anomalías cardíacas*: estenosis pulmonar, cardiomiopatía obstructiva y mixomas (tumor de tejidos conectivo, constituido por células estrelladas, que pueden alcanzar un tamaño enorme); el tipo y la gravedad de estas anomalías determinan el pronóstico de la enfermedad. A pesar de la frecuencia de anomalías cardíacas muchos pacientes son asintomáticos.

2.- *Anomalías genitourinarias*: aparecen en el 26% de los casos y fundamentalmente en varones, las más frecuentes son anomalías en los genitales externos, tales como criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto) o hipospadias (apertura urinaria, meatus, se puede colocar anormalmente en el superficie inferior del pene).

3.- *Anomalías esqueléticas*: pectus excavatum (tórax en embudo), pectus carinatum (tórax en quilla), cifoescoliosis (combinación de cifosis, curvatura anormal en sentido antero posterior de la columna vertebral y escoliosis, curvatura anormal en sentido lateral), escápulas aladas, anomalías costales, sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí) y dientes supernumerarios.

La gran variabilidad clínica del síndrome hace que el diagnóstico sea difícil, especialmente en los casos de aparición esporádica, aunque en el 70% de los casos son de origen familiar.

Voron propone los siguientes criterios mínimos para el diagnóstico:

- 1.- Léntigos múltiples.
- 2.- Presencia de al menos otros dos de los siguientes:
  - a.- Otras anomalías cutáneas.
  - b.- Anomalías cardíacas o alteraciones en el electrocardiograma.
  - c.- Anomalías genitourinarias.
  - d.- Anomalías endocrinas.
  - e.- Anomalías neurológicas.
  - f.- Dismorfismo craneo facial.
  - g.- Talla corta.
  - h.- Anomalías esqueléticas.

En ausencia de léntigos se precisan para el diagnóstico 3 de los otros criterios más un familiar diagnosticado de la enfermedad.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante diferentes pruebas complementarias:

- 1.- Determinaciones de Laboratorio:

En algunos pacientes con anomalías endocrinas existen niveles bajos de las hormonas FSH, LH y TSH y niveles elevados de 17-hidroxi y 17-cetosteroides.

- 2.- Técnicas de Imagen:

- El escáner cerebral revela atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) cerebral.
- Las radiografías permiten detectar anomalías esqueléticas y también determinar la edad ósea.
- La ecografía puede ser útil para detectar anomalías estructurales del corazón y anomalías del aparato genitourinario.

- El electrocardiograma demuestra anomalías de la conducción: desviación del eje a la izquierda, alargamiento del PR y bloqueo de rama derecha.
- La audiometría o el estudio de potenciales evocados detectan la sordera.
- La biopsia del léntigo revela un aumento del número de melanocitos (células formadoras del pigmento melanina, pigmento negro o marrón oscuro que existe normalmente en el pelo, iris y la coroides del ojo) y al microscopio electrónico se comprueba gran acumulación de melanosomas (vesículas cargadas de melanina) en las células de Langerhans.

La criocirugía (método quirúrgico que emplea el frío con finalidad terapéutica, de resección o cauterización) y el láser pueden ser útiles en el tratamiento de los léntigos aislados. En algunos casos el uso de cremas con tretinoína e hidroquinona puede ser eficaz.

Se aconseja el uso de beta bloqueantes o bloqueantes de los canales del calcio, para reducir la respuesta adrenérgica en pacientes con anomalías cardíacas y de antiarrítmicos en caso de ectopia ventricular grave.

Está indicada la corrección quirúrgica de la criptorquidia, el hipospadias y de las deformidades esqueléticas graves.

Se cree que se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.sma.org.sg/smj/4207/4207cr3.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.nf.org/espanol/colombia.pdf>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Linfedema Hereditario**

Código CIE-9-MC: 757.0

Vínculos a catálogo McKusick: 153100 153200 153400

#### **Sinónimos:**

Milroy, Enfermedad de

Linfedema Primario

Meige, Enfermedad de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El linfedema hereditario o primario es una enfermedad rara hereditaria del sistema linfático que se caracteriza por la dificultad del drenaje de los vasos linfáticos.

Clínicamente se afectan fundamentalmente los miembros inferiores con intensidad variable, desde una tumefacción limitada al tobillo, hasta una hinchazón monstruosa de toda la extremidad; típicamente el edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) es crónico (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) e indoloro.

Se aprecia hinchazón, tirantez de la piel y pérdida de los pliegues de la piel en tobillos y pies.

A menudo los casos leves y en los que sólo hay afectación distal no se diagnostican.

Ante un aumento de volumen unilateral en las extremidades, sin relación con trauma o cirugía debe pensarse por orden de frecuencia en:

- 1.- trombosis venosa profunda;

- 2.- insuficiencia venosa crónica;
- 3.- linfedema primario.

El linfedema primario es más frecuente en las mujeres y puede aparecer en cualquier etapa de la vida, pero sobre todo alrededor de la pubertad.

Se distinguen tres formas clínicas de linfedema hereditario, en función de la edad de comienzo:

- 1.- Linfedema congénito o enfermedad de Milroy.
- 2.- Linfedema precoz o enfermedad de Meige, que se da entre los 10 y los 20 años.
- 3.- Linfedema tardío, que aparece después de los 35 años.

El llamado linfedema hereditario precoz, suele limitarse a los miembros inferiores, incluyendo los muslos, en tanto que la afectación de los miembros superiores es más frecuente en el linfedema congénito o Enfermedad de Milroy y en el linfedema secundario.

El linfedema más frecuente es el secundario. A nivel mundial, la causa más común, en oriente, es la filariasis y en occidente, el linfedema secundario a intervenciones quirúrgicas, aunque puede ser secundario a causas muy diversas, entre ellas algunas facomatosis pigmento vasculares.

La patogenia se basa en una microangiopatía linfática con aplasia-hipoplasia de los vasos linfáticos, lo que conlleva un drenaje linfático deficiente.

El diagnóstico, aparte de por la localización preferente y la forma de presentación, debe apoyarse en algunas ocasiones en estudios de linfografía con isótopos, linfo flebografía, resonancia magnética nuclear, escáner y ecografía. Estas pruebas, confirman el diagnóstico especialmente en las fases iniciales de la enfermedad o en los casos de etiología (estudio de las causas de las enfermedades) mixta.

Como complicaciones frecuentes del linfedema crónico de miembros inferiores aparecen celulitis (inflamación del tejido celular que puede observarse en todos los puntos en que existe este tejido, pero particularmente debajo de la piel) recurrentes y linfangiosarcoma.

Se ha descrito esta enfermedad asociada a otro tipo de alteraciones como los quistes extradurales (por fuera de la duramadre, una de las membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro), anomalías vertebrales, malformaciones cerebrovasculares, derrame pleural (acumulación de líquido en la cavidad pleural) recidivante (recidiva es la aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo), síndrome de las uñas amarillas, labio leporino e hipoacusia (disminución de la capacidad auditiva, pérdida del oído).

La mayoría de los pacientes siguen un tratamiento conservador, mediante diferentes técnicas de vendajes compresivos, fisioterapia compleja, drenajes linfáticos mediante bombeo neumático o prendas compresivas.

Desde el punto de vista del tratamiento farmacológico, las benzopironas, tomadas precozmente han demostrado su eficacia, a largo plazo, en la reabsorción del exceso de albúmina de los tejidos y por tanto del edema, con reducción gradual del volumen y mejora lenta pero progresiva de la fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso), apreciándose una reducción anual del volumen de la extremidad del 20%. Pueden tomarse por vía oral, son bien toleradas y tienen pocos efectos secundarios, por lo que se recomiendan para el tratamiento de esta enfermedad.

La reducción quirúrgica para disminuir el volumen se hace excepcionalmente. La microcirugía linfática parece ofrecer resultados prometedores.

En algunos casos, el linfedema hereditario se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nci.nih.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/linfedema/patient>

Información médica (idioma español):

<http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/500442.html>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
 Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
 Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Maffucci, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 756.4

Vínculos a catálogo McKusick: 166000

**Sinónimos:**

Discondrodiasplasia con Hemangiomas  
 Hemangiomatosis Condrodistrófica  
 Kast, Síndrome de  
 Angiomas Múltiples y Endocondromas  
 Encondromatosis con Hemangiomas Cavernosos Múltiples

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Maffucci es una enfermedad muy rara del desarrollo perteneciente al grupo de las discondroplasias (trastorno congénito, caracterizado por la proliferación del cartílago que produce alteraciones en la cortical y alteraciones en la longitud), que aparece en la niñez.

Se origina por una alteración del desarrollo del mesodermo (tejido embrionario, a partir del cual se forman el tejido de sostén los músculos órganos genitourinarios, sistema cardiovascular y sangre), lo que explica la implicación del cartílago y el tejido vascular, se caracteriza por endocondromas (hipercrecimientos benignos del cartílago), hemangiomas cutáneos (formaciones de bordes irregulares y color rojo azulado de la piel) y deformidades esqueléticas.

El síndrome de Maffucci fue descrito por primera vez en 1881 por Angelo Maffucci, afecta por igual a los dos sexos.

Clínicamente se presenta como un cuadro de predominio unilateral.

Se denomina endocondroma o condroma al tumor benigno formado por cartílago hialino maduro, que se localiza con mayor frecuencia en las falanges, huesos largos de manos y pies, siendo muy raro en los maxilares. Los condromas pueden presentarse aislados o en el seno de cuadros de endocondromatosis múltiple, estas a su vez pueden ser endocondromatosis múltiple aislada lo que se conoce como enfermedad de Ollier o asociada a hemangiomas lo que se conoce como síndrome de Maffucci.

Los hemangiomas cutáneos son lesiones de la piel como consecuencia de ectasias (dilatación de un órgano hueco o de un vaso) y tumores vasculares o acúmulo anormal de pigmento melánico en la dermis.

Los hemangiomas suelen ser del tipo capilar o cavernoso y unilaterales en la mitad de los pacientes. En la mayoría de los casos, estos hemangiomas aparecen desde el nacimiento o durante la infancia y pueden ser progresivos.

Las malformaciones esqueléticas pueden incluir piernas desproporcionadas en longitud y escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) y los huesos pueden tender a fracturarse fácilmente. En ocasiones se acompaña de enanismo.

Distincuir histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) entre un condroma y un condrosarcoma (tumor maligno mixto, que tiene tejido cartilaginoso y elementos embrionarios) de bajo grado de malignidad es muy difícil.

Existe un riesgo de asociación de tumores malignos y síndrome de Maffucci de alrededor de un 23%, siendo los condrosarcomas los más frecuentes, el 15% de ellos, pero también se han descrito astrocitomas, tumores de ovario, tumores pancreáticos, hemangiosarcoma, linfosarcoma, fibrosarcoma, osteosarcoma, adenocarcinoma biliar, adenocarcinoma hepático y leucemia linfocítica aguda.

Los angiomas raramente se malignizan, pero cuando lo hacen, se comportan de una forma más agresiva que los condromas.

El 94% de los pacientes tienen una vida normal, aunque los dos tercios de ellos requieren alguna operación quirúrgica.

Se recomienda el seguimiento periódico de estos pacientes, así como el rastreo óseo periódico, cuando se sospecha la transformación maligna.

El síndrome de Maffucci se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://neurologia.rediris.es/neurologia/casos/caso36.html>

Página de afectados (idioma español):

[http://www.ollier-maffucci.org/spanish\\_group.htm](http://www.ollier-maffucci.org/spanish_group.htm)

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Marden Walker, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 248700 600920

### **Sinónimos:**

Tejido Conectivo Tipo Marden Walker, Enfermedad del

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Marden Walker es una enfermedad rara del tejido conectivo, que se caracteriza por anomalías faciales, contracturas múltiples de evolución favorable y retraso mental.

Afecta a varones más que a mujeres en una proporción 4:1.

El cuadro clínico se caracteriza por blefarofimosis (hendidura palpebral corta), orejas de implantación baja, contracturas articulares sobre todo a nivel de falanges, codos, caderas y rodillas, que tienden a resolverse durante el primer año de vida, retraso mental e inmovilidad facial.

También puede acompañarse de hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) cerebelosa y del tronco cerebral, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), ptosis palpebral (párpados caídos), exotropía (descordinación de la mirada lateral), esotropía (tendencia anormal de los ejes visuales a converger), orejas dismórficas, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), microstomía (orificio bucal pequeño), puente nasal deprimido, aracnodactilia (manos y pies anormalmente estrechos con dedos largos) y pies equinovaros (malposición del pie que asemeja a la pata de un caballo).

Se acompaña de reducción de masas musculares, pectus excavatum (tórax en embudo) y pectus carinatum (tórax en quilla), cifoescoliosis (combinación de cifosis, curvatura anormal en sentido anterior posterior de la columna vertebral y escoliosis, curvatura anormal en sentido lateral), osteoporosis (desmineralización esquelética generalizada), cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón), microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), reflejos tendinosos disminuidos, paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), paladar ojival (paladar en forma de bóveda), con retraso del crecimiento postnatal.

Excepcionalmente puede haber: macrocefalia (cabeza inusualmente grande), apéndices preauriculares, cuello corto, microftalmía (ojos anormalmente pequeños), anomalías de las pestañas, hipertricosis (crecimiento excesivo del pelo) frontal, estenosis (anormalmente estrecha) pilórica, insuficiencia pancreática y displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) renal microquística.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):  
<http://pediatricneuro.com/alfonso/esp162.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
 Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
 Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Marfan, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.82

Vínculos a catálogo McKusick: 154700 154705

**Sinónimos:**

Aracnodactilia  
 Dolicoxenomelia  
 Hiperomotilidad Marfanoide, Síndrome de  
 Aracnodactilia Contractural

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria rara, del tejido conjuntivo que produce afectación multisistémica, que sobre todo afecta al esqueleto, los pulmones, los ojos, el corazón y los vasos sanguíneos.

Fue descrita por primera vez por Marfan en 1896. De comienzo en la infancia afecta por igual a todos los grupos étnicos. Se calcula que afecta a uno de cada cinco mil individuos en EE.UU.

Clínicamente se caracteriza por talla superior a la media y envergadura que supera a la altura y malformaciones óseas que incluyen: aracnodactilia (dedos desproporcionadamente largos y delgados), pectus carinatum (hacia afuera) o el pectus excavatum (esternón desplazado hacia dentro). Se acompaña de hiperextensibilidad de las articulaciones, genu recurvatum (curvatura hacia atrás de las piernas y rodillas), pies planos, cifoescoliosis (combinación de cifosis, curvatura anormal en sentido antero posterior de la columna vertebral y escoliosis, curvatura anormal en sentido lateral) y grasa subcutánea escasa. Son frecuentes las hernias (protrusión de un órgano a través de un orificio) y el paladar ojival (paladar en forma de bóveda).

Los pacientes con síndrome de Marfan presentan:

**Alteraciones oculares:** subluxación o luxación del cristalino (desplazamiento incompleto de su posición habitual), lo que provoca que pueda verse el cristalino luxado a través de la pupila no dilatada. Puede acompañarse de miopía (defecto en la curvatura del cristalino, de forma que los rayos paralelos quedan enfocados por delante de la retina) intensa, desprendimiento de retina espontáneo e iridodonesis (temblores del iris).

**Alteraciones cardiovasculares:** debidas a la debilidad de la capa media de la aorta, en áreas de mayor tensión hemodinámicas. Insuficiencia valvular que precede a los signos radiológicos de la dilatación aórtica, la aorta ascendente va dilatándose progresivamente o padeciendo una disección aguda que puede suceder entre los 10 y los 50 años.

Puede desarrollarse endocarditis (inflamación de la membrana que tapiza el interior de las cavidades cardíacas, llamada endocardio) bacteriana, o aparecer manifestaciones de prolapso (descenso de parte del órgano, por relajación de sus medios de fijación) o insuficiencia de la válvula mitral. Se han descrito quistes (saco cerrado debajo de la piel que puede contener un contenido líquido o semisólido) pulmonares y neumotórax (acumulación de aire en la cavidad pleural) espontáneo de repetición.

El diagnóstico es difícil, porque muchos pacientes están prácticamente asintomáticos y no presentan alteraciones bioquímicas o histológicas (histología es la parte de la anatomía que estudia los teji-



dos que forman los seres vivos) específicas; se establece por las manifestaciones cardiovasculares, oculares y esqueléticas, en un paciente con historia familiar positiva.

Es muy frecuente la presencia de síndrome de Marfan parcial, lo que se conoce como hábito marfanoide: disminución de la relación entre los segmentos superior e inferior del cuerpo, aracnodactilia, pectum excavatum, gran envergadura de los brazos, cifoescoliosis e hiperlaxitud articular; siendo el diagnóstico, en estos casos, muy difícil e incluso dudoso.

Se debe hacer el diagnóstico diferencial ya que comparten el hábito marfanoide con la homocistinuria (presencia anormal de homocistina en orina), del que se distingue por la alteración metabólica y con el síndrome MEN II B o síndrome de neuromas mucosos múltiples.

El tratamiento se basa en disminuir la tensión hemodinámica provocada por la brusquedad de la eyección ventricular, para ello se usan beta bloqueantes que enlentecen la evolución de la dilatación de la aorta y por tanto el riesgo de disección aórtica. Cuando el diámetro aórtico supera los 5 cm está indicada la cirugía correctora.

Inducir una pubertad precoz, alrededor de los 10 años, en las niñas muy altas, con estrógenos y progestágenos puede contribuir a reducir la talla final.

No es posible realizar diagnóstico prenatal y es importante realizar consejo genético.

Las mutaciones del gen que codifica la fibrilina-1, una proteína de la matriz extracelular, provocan el defecto molecular básico de la enfermedad de Marfan, que se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000418.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.cocemfe.es/servicios/guia+de+salud/sindrome+de+marfan/descrpcion.htm>

**Asociaciones:**

Asociación de Afectados del Síndrome de Marfan de España. (SIMA)

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Marshall Smith, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 602535

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Marshall Smith es una enfermedad rara del desarrollo embrionario.

Se caracteriza por maduración ósea acelerada, retraso mental y del crecimiento, frente prominente y narinas (orificios de la nariz) antevertidas. Se acompaña de: problemas de crecimiento, primera y segunda falanges de los dedos anchas, tercera falange hipoplásica (hipoplasia es el desarrollo incompleto o defectuoso), metacarpianos anchos, huesos largos finos, cara pequeña, ojos prominentes, sinofridia (las cejas que crecen juntas), escleróticas azules, puente nasal plano, nariz pequeña, anomalías de las orejas, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), microstomía (orificio bucal pequeño), paladar ojival (paladar en forma de bóveda), atresia (oclusión de una abertura natural) o estenosis (anormalmente estrecha) de coanas, laringomalacia (reblandecimiento de la laringe), malposición de la laringe, que les lleva a adoptar una postura compensadora con hiperextensión del cuello, hipertrichosis (crecimiento excesivo del pelo), hernia (protrusión de un órgano a través de un orificio) umbilical, onfalocelo (defecto de línea media en la pared abdominal anterior del abdomen, a nivel del ombligo), hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo).

Excepcionalmente presenta: escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), ductus arterioso persistente (persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto), comunicación interauricular (comunicación anormal entre las aurículas del corazón), hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) de arterias pulmonares, crecimiento estatural acelerado, craneosinostosis (cierre prematuro de los huesos del cráneo), hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) cerebral, agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) del cuerpo caloso, hipotelorismo (disminución de la separación de los ojos) o hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), esternón corto, camptodactilia (flexión permanente de uno o más dedos), clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo), criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), hidronefrosis (acumulo anormal de orina en los riñones), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de timo, inmunodeficiencia.

Se desconoce la causa de este síndrome. El pronóstico es malo y los pacientes mueren alrededor de los dos años por problemas respiratorios.

Aparece de forma esporádica o de novo.

**Asociaciones:**

Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndrome de la Infancia y Adolescencia (AHEDYSIA)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Marshall, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 757.31

Vínculos a catálogo McKusick: 154780

**Sinónimos:**

Sordera, Miopía, Catarata y Nariz en Silla de Montar, Tipo Marshall

**Descripción en lenguaje coloquial:**

Las colagenosis (enfermedad del tejido conectivo) de tipo II, son enfermedades hereditarias raras que incluyen un amplio espectro de fenotipos (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) que van desde una displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) espondiloepifisaria (que afecta a las vértebras y a las epífisis, extremos de los huesos largos) leve hasta una acondrogenesia (ausencia de formación del tejido cartilaginoso) severa.

En este grupo de alteraciones se han descrito numerosos cuadros clínicos, que se solapan, por lo que clínicamente pueden ser muy parecidos, es decir son fenotípicamente similares pero presentan alguna manifestación clínica que le confiere su particularidad. Están relacionados con el gen que codifica el procolágeno tipo II. Cada una de las enfermedades que forman el grupo se hereda como un rasgo genético autosómico dominante y tiene un defecto genético característico.

Dentro de este grupo está el síndrome de Marshall, que es una displasia esquelética, descrita por primera vez en 1958, caracterizada por hipoacusia (disminución de la sensibilidad auditiva) neurosensorial, artro oftalmopatía (afección que afecta al ojo y las articulaciones) congénita y hereditaria; fenotípicamente similar al Síndrome de Stickler, pero la hipoacusia es más frecuente y severa.

Ambos síndromes pueden deberse a una expresión variable de un mismo defecto genético y esto justifica el hecho de que algunos autores unifiquen los dos trastornos bajo el nombre de síndrome de Marshall Stickler.

Clínicamente los niños presentan además de la sordera neuro sensorial, miopía (defecto en la curvatura del cristalino, de forma que los rayos paralelos quedan enfocados por delante de la retina) severa, de más de seis dioptrías, subluxación del cristalino (desplazamiento incompleto de su posición habi-

tual, del cristalino), cataratas (opacidad del cristalino) y está descrita la presencia de hemangioma (tumor benigno formado por una masa de vasos sanguíneos) de la retina, paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), hipoplasia del macizo facial medio con coloboma nasal, displasia epifisaria (de los extremos de los huesos largos) ectodérmica anhidrótica. En algunas ocasiones puede no presentarse artropatía (nombre genérico de enfermedad articular).

La forma de comienzo, el grado de hipoacusia y la determinación de la mutación son datos útiles para diferenciarlo del síndrome de Stickler.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, de expresividad muy variable; se cree que el defecto genético está localizado en el brazo largo cromosoma 12 (12q14), cerca del gen que codifica-regula el colágeno (proteína resistente y fibrosa, que juega un papel esencial en la unión, la consolidación de las células y proporciona elasticidad a los tejidos corporales) tipo II (COL11A1).

**Asociaciones:**

- Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)
- Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos
- Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**MASA, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 303350

**Sinónimos:**

- Pulgares en adducción y Retraso Mental
- Garies Mason, Síndrome de
- Retraso Mental, Afasia, Marcha Arrastrando los Pies y Pulgares en Adducción
- Retraso Mental y Pulgares en Adducción, ligado al Cromosoma X, Síndrome de
- Pulgar en Garra Congénito con Retraso Mental

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome MASA es una enfermedad hereditaria extremadamente rara que forma parte del grupo de enfermedades conocidos como síndromes de retraso mental ligado al cromosoma X.

Las siglas MASA corresponden al acrónimo en inglés de sus fundamentales manifestaciones clínicas: Mental Retardation, Aphasia, Shuffling Gait Adduct Thumbs: retraso mental, afasia, marcha arrastrando los pies, pulgares en adducción (pulgares que se doblan hacia adentro, hacia la palma). Los trastornos en la marcha pueden deberse al deterioro en el control de movimientos voluntarios y a la paraplejía espástica (rigidez progresiva de músculos en las piernas). La aducción de los pulgares puede ser debida a la ausencia o hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de ciertos músculos (extensor largo y extensores cortos del pulgar) de la mano cercanos al pulgar.

Los síntomas y los signos físicos asociados al síndrome de MASA varían mucho según los casos. Los individuos afectados pueden no presentar todas las características principales descritas anteriormente y pueden tener también otras manifestaciones clínicas tales como dilatación de los ventrículos cerebrales e hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), talla ligeramente baja, aumento exagerado de la lordosis lumbar (curvatura anormal de la columna vertebral en sentido pósterior anterior) y otras anomalías esqueléticas.

Según la literatura médica, el retraso mental es la única característica obligatoria para todos los casos documentados de la enfermedad.

El síndrome de MASA se hereda como un rasgo genético recesivo ligado al cromosoma X. Por lo tanto, la enfermedad generalmente se expresa completamente solamente en los varones. Sin embargo, entre las mujeres heterocigotas (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes) unas parecen expresar completamente la enfermedad, en su forma típica mientras que otras pueden exhibir solamente algunos síntomas alteración de la inteligencia y pulgares en adducidos.

**Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.masainfo.de/>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Máscara de Kabuki, Síndrome de la**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 147920

**Sinónimos:**

Niikawa Kuroki, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de la máscara de Kabuki o síndrome de Niikawa Kuroki es una enfermedad rara del desarrollo, que asocia retraso mental y anomalías congénitas múltiples.

Aunque inicialmente fue descrito en pacientes de origen japonés, también puede presentarse en pacientes de raza caucásica.

El retraso mental es constante y puede ser de leve a moderado y el retraso del desarrollo se manifiesta como talla baja.

En la mayoría de los pacientes son características típicas la hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) y la dismorfia facial (rasgos faciales anómalos), consistente en epicantus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), cejas arcuatas, puente nasal ancho y deprimido, orejas grandes y malformadas y en ocasiones paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar). Alteraciones del esqueleto con dedos gordos y rechonchos y existen anomalías en los patrones dermatoglíficos (correspondientes a las huellas digitales) de los pulpejos de la piel de los dedos de las manos y de los pies, palmas y plantas, que son marcadas y prominentes, como en los fetos.

En los últimos años se han descrito en relación con la enfermedad anomalías típicas en la dentición permanente, las uñas y el cabello, por lo que se piensa que la enfermedad podría ser una forma de displasia ectodérmica; los incisivos están ausentes o tienen formas anómalas: cabezas aplanadas y en forma de destornillador y existen alteraciones típicas del cabello: tricorrexia nodosa (afección rara del cabello que se hincha, estalla y se rompe), torsión de las raíces y diámetro irregular.

Puede asociar también otras manifestaciones sistémicas como crisis convulsivas, trastornos visuales y de la audición con otitis medias de repetición, cardiopatías (término general de la enfermedad del corazón) congénitas (que está presente desde el nacimiento), atresia (oclusión de una abertura natural) biliar extra hepática y hernia (protrusión de un órgano a través de un orificio) diafragmática congénita. Se han descrito también en las series de pacientes publicadas: anomalías del tracto urinario, malabsorción (alteración de la absorción de nutrientes en el aparato digestivo), hipermovilidad articular con la producción de luxación (dislocación de una articulación), hipotiroidismo (actividad deficiente de la glándula tiroides) congénito, púrpura (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso) trombocitopénica idiopática y en un caso anemia hemolítica (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por destrucción prematura de los hematíes) autoinmune e hipogammaglobulinemia (disminución de las gammaglobulinas).

La enfermedad puede manifestarse con un amplio espectro de trastornos neuromusculares y mentales.

La existencia de paladar hendido conduce a trastornos para la alimentación que pueden llegar a ser importantes y ser necesario practicar una gastrostomía (operación que consiste en establecer una

comunicación permanente entre el estómago y la pared abdominal, para permitir mediante una sonda la absorción de alimentos cuando la porción superior del aparato digestivo está obstruida). Otras complicaciones que ensombrecen el pronóstico son la estenosis (anormalmente estrecha) de la vía aérea central y la atresia biliar extrahepática.

Se desconoce la causa de esta enfermedad.

La mayoría de los casos descritos de esta enfermedad ocurren de forma esporádica (sin ninguna razón evidente). Sin embargo, se han comunicado varios casos que se heredan como un rasgo genético autosómico dominante, de expresión variable.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol47/47-4/47-4-20.pdf>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.kabukisynndrome.com/kabuki.html>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Maullido del Gato, Síndrome del**

Código CIE-9-MC: 758.3

Vínculos a catálogo McKusick: 123450

**Sinónimos:**

5p, Síndrome

Delección Parcial del Brazo Corto del Cromosoma 5, Síndrome

Cromosoma 5, Monosomía 5p

Cri du Chat, Enfermedad del

Le Jeune, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome del maullido del gato, es una enfermedad cromosómica rara, congénita (que se evidencia en el nacimiento), caracterizada por un llanto distintivo que se asemeja al maullido de un gato y que se va modificando con el tiempo.

Los cromosomas se encuentran en el núcleo de todas las células del cuerpo. Llevan las características genéticas de cada individuo. Cada cromosoma tiene un brazo corto señalado como "p" y un brazo largo señalado como "q".

Los pares de cromosomas humanos se numeran del 1 al 22, con un par 23 desigual, cromosomas X e Y para los varones y dos cromosomas X para las mujeres. Las personas con una monosomía tienen un cromosoma menos en uno de los pares normales.

El síndrome del maullido del gato, fue descrito por primera vez por Lejeune en 1963. Se estima que tiene una frecuencia de 1/20.000-50.000 nacimientos y predomina en las niñas. Alrededor del 1% de los pacientes ingresados en instituciones con retraso mental tienen esta alteración.

Clínicamente se caracteriza por retraso mental y del crecimiento, microcefalia (cabeza inusualmente pequeña) y aspecto facial característico: hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), pliegues palpebrales antimongoloides (el canto externo del ojo más bajo que el canto interno), epicanthus (pliegue de la piel que cubre el ángulo interno y carúncula de los ojos), orejas displásicas (displasia es el desarrollo anómalo de tejidos u órganos) y de implantación baja y micrognatia (mandíbula subdesarrollada pequeña). Al nacimiento suele llamar la atención el tamaño pequeño del cráneo, que contrasta con la cara redonda y llena, el bajo peso y la hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso)

laríngea, que provoca el llanto característico de estos niños.

Menos frecuentemente presenta: convulsiones, cuello corto, raíz nasal prominente, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), maloclusión dental, estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), anomalías del iris, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) corto, encanecimiento prematuro; alteraciones de las extremidades: manos pequeñas, clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo), sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), pliegue simiesco (un solo pliegue, profundo de las palmas de las manos), otras anomalías de los dermatoglifos (dibujos formados por las crestas y los surcos de las manos y los pies), uñas hiperconvexas y deformidades de los pies. Son frecuentes las malformaciones cardíacas entre que las destaca el ductus arterioso persistente (persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto); alteraciones músculo esqueléticas: luxación (dislocación de una articulación) de cadera, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), hernia (protrusión de un órgano a través de un orificio) inguinal, diástasis (separación permanente de dos superficies articulares pertenecientes a dos huesos habitualmente paralelos) de rectos y escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal).

Son poco frecuentes: labio leporino (fisura del labio superior), paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), hipotelorismo (disminución de la separación de los ojos), exoftalmos (protrusión anormal del globo del ojo), mal rotación intestinal, megacolon (dilatación del colon transversal, superior a 6 cm), hipospadias (apertura urinaria o meatus, que se puede colocar anormalmente en la superficie inferior del pene), criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto) y anomalías renales.

El diagnóstico prenatal mediante ecografía es difícil.

La anomalía cromosómica, que confirma el diagnóstico, se evidencia en células fetales obtenidas mediante amniocentesis (procedimiento obstétrico mediante el cual se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico para su posterior análisis), o biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de corion.

La esperanza de vida está disminuida, aunque muchos alcanzan la edad adulta (alrededor de los 50 años). Suelen presentar infecciones respiratorias de repetición, otitis media y dificultades para alimentarse.

Alrededor del 80-85% de los casos son de aparición esporádica y el 10-15% restante, son hijos de portadores de una translocación siendo éstos casos más severos que los casos esporádicos.

El síndrome del maullido de gato se debe a una delección en el brazo corto del cromosoma 5 (5p15.2-5p15.3), siendo el paciente heterocigoto (individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes) para la delección, ya que el homocigoto es inviable, es decir incompatible con la vida.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001593.htm>

Página de afectados (idioma español):

<http://serbal.pntic.mec.es/~jpons4/pag1.htm#2cri>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Asociación Nacional de Afectados por el Síndrome del Maullido del Gato. (ASIMAGA)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## McCune Albright, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 756.59

Vínculos a catálogo McKusick: 174800

### **Sinónimos:**

Pubertad Precoz con Fibrosis Poliostótica y Pigmentación Anómala  
Osteítis Fibrosa Diseminada  
Displasia Fibrosa Poliostótica, Síndrome  
Albright, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de McCune Albright es un síndrome raro de disfunción endocrina múltiple, generalmente pubertad precoz (desarrollo prematuro de las características sexuales secundarias), asociada a alteraciones de la pigmentación y a una displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) fibrosa (fibrosis es la proliferación del tejido conectivo fibroso) del tejido esquelético.

Fue descrita por primera vez en 1937 por McCune y Bruch y simultáneamente por Albright, describieron un síndrome caracterizado por una triada de signos físicos, integrada por displasia fibrosa poliostótica, pigmentación en piel del tipo "café con leche" y pubertad precoz.

Aparece con igual frecuencia en ambos sexos; puede comenzar a cualquier edad, pero generalmente suele hacerlo en la primera década de la vida. La edad media de comienzo de la pubertad precoz es a los 3 años, aunque se han descrito casos de hemorragia vaginal y caracteres sexuales secundarios en niñas de 4 y 6 meses de edad.

Clínicamente algunos autores distinguen dos formas de enfermedad, según los focos de la displasia fibrosa sean único o múltiples:

1.- La *forma clásica*, de afectación poliostótica: afecta a múltiples focos, con mayor frecuencia a fémur, tibia, costillas y huesos faciales ocasionando deformidad y asimetría facial, también pueden resultar dañadas pelvis, escápulas y vértebras.

2.- La *forma monostótica*, menos frecuente: afecta a un solo foco, primariamente a la órbita.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de McCune Albright son deformidades múltiples, fracturas de repetición y dolores óseos secundarios a la displasia; lesiones hiperpigmentadas de la piel llamadas manchas café con leche, de superficie lisa, bordes irregulares y distribución segmentaria, que suelen aparecer del lado de las lesiones óseas; puede existir compresión ocasional de las estructuras nerviosas craneales por el crecimiento anómalo de los huesos orbitarios, sobre todo la compresión del nervio óptico por el crecimiento del esfenoides.

La endocrinopatía (nombre genérico de enfermedad endocrina) más frecuente es la pubertad precoz, preferentemente en las niñas, pueden presentar alteraciones de la función en otras glándulas: hipófisis, tiroides y suprarrenales que regulan el crecimiento, el desarrollo sexual y ciertas funciones metabólicas, lo que se traduce en la clínica por gigantismo y acromegalia (gigantismo congénito de las extremidades), por aumento de la velocidad de crecimiento, debido a las alteraciones hipofisarias, raquitismo y osteomalacia (reblandecimiento de los huesos).

No suelen afectarse el hígado ni el aparato cardiovascular, aunque si aparecen son muy graves y pueden llevar a la muerte.

Existen formas incompletas de la enfermedad, excepcionales y de aparición más tardía, incluso en la vida adulta, que se manifiestan a consecuencia de una fractura espontánea o por deformidad progresiva de los segmentos óseos afectados por los fibromas.

El diagnóstico clínico de sospecha se apoya en pruebas complementarias, tales como alteraciones de las hormonas LH, FSH y GnRH.

Las características radiológicas de la displasia fibrosa son la coexistencia de lesiones líticas, escle-

róticas o ambas, lo que proporciona una apariencia de vidrio deslustrado a las diferentes áreas óseas afectadas. En los huesos largos se describe un patrón en "escritura china" con hueso trabecular denso y esclerótico.

La resonancia magnética nuclear y en especial el escáner resultan útiles para definir los límites y extensión del tejido óseo displásico, siendo este último el mejor método para el seguimiento de esta enfermedad.

En el estudio histológico (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) se observa tejido fibroso con centros medulares de hueso; las células se disponen de forma concéntrica alrededor de la zona del cartílago en desarrollo.

El diagnóstico diferencial del síndrome de McCune Albright debe hacerse con las neurofibromatosis y la enfermedad de Paget y se deben descartar tumores orbitarios o de la hipófisis.

El pronóstico es favorable en cuanto a la longevidad, pero las lesiones óseas causan deformidades, que por compresión del nervio óptico producen una de las complicaciones más temidas de esta enfermedad, la ceguera y también, aunque con menor frecuencia neuritis (inflamación o degeneración de un nervio) óptica y papilitis (inflamación de la papila retiniana).

No existe por el momento tratamiento curativo para el síndrome de McCune Albright; se utilizan diferentes tipos de bifosfonatos, con los que se consigue reducir el dolor óseo y en algunas ocasiones un aumento moderado de la densidad ósea, lo que se traduce en una mejoría tanto clínica como radiológica.

Es importante establecer el diagnóstico lo más precozmente posible e instaurar el tratamiento adecuado, para prevenir las complicaciones sistémicas, óseas, pérdida de la función visual y la compresión de las diferentes estructuras nerviosas del cráneo, mejorando así la calidad de vida del paciente.

El síndrome de McCune Albright se debe a una mutación o defecto genético que ocurre aleatoriamente, de forma esporádica (sin ninguna razón evidente). En algunos de los enfermos la mutación se presenta en forma de mosaicismo (la alteración cromosómica se puede presentar en todas las células del individuo o sólo en un porcentaje de éstas), lo que explica que las manifestaciones clínicas puedan ser muy diferentes en unos casos con respecto de otros, dependiendo de las células y los tejidos específicos que se afecten. La alteración genética se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 20 (20q13.2), en el gen llamado GNAS1, implicado en la codificación de las llamadas proteínas G, que están involucradas en el desarrollo de las estructuras músculo-esqueléticas y hormonales.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001217.htm>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://pages1.inrete.it/eamas/english.html>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Meckel Gruber, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 751.0

Vínculos a catálogo McKusick: 249000 603194

#### **Sinónimos:**

Meckel, Síndrome de

Disencefalia Esplacnocística

Gruber, Síndrome de



**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Meckel Gruber es una enfermedad hereditaria rara del desarrollo embrionario, que se caracteriza por encefalocele (protrusión del encéfalo a través de una abertura congénita o traumática del cráneo) occipital, polidactilia (dedos adicionales), riñones hiperplásicos (hiperplasia es el desarrollo excesivo de los tejidos) poliquísticos y un defecto en el desarrollo del sistema biliar intrahepático, que se manifiesta por fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) hepática portal con dilatación de conductos biliares.

Su frecuencia varía entre 1/3.000 y 1/50.000 nacimientos y se presenta sobre todo en los finlandeses, de origen tártaro y en los indios guajarati; en España según datos del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) la frecuencia es de 0,105/10000 nacimientos. Muchas de las anomalías presentes en este síndrome son secuencias (anomalías secundarias a otras) debidas a defectos cerebrales como el encefalocele, etc.

Los síntomas mayores pueden incluir: deformidades congénitas del cerebro que producen retraso mental, malformaciones de manos, pies y deformidades óseas en brazos y piernas, defectos del desarrollo de los genitales en los varones y alteraciones viscerales en riñón, páncreas e hígado.

Menos frecuentemente: retraso del crecimiento intrauterino, tórax corto en forma de campana, malformaciones faciales: cara de luna, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos) o hipotelorismo (disminución de la separación de los ojos), fisuras palpebrales mongoloides (el canto externo del ojo más alto que el canto interno), puente nasal ancho y deprimido, orejas dismórficas, grandes y de implantación baja, macrostomía (orificio bucal grande), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), cuello corto, labio leporino (fisura del labio superior), paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), alteraciones oculares y de la visión: ojos hundidos, microftalmía (ojos anormalmente pequeños), anoftalmía (falta congénita de los ojos), coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo) de iris, displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) retiniana, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) del nervio óptico; deformidades del cerebro: microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), anencefalia (falta del cerebro), arrinencefalia (ausencia de bulbos olfatorios), encefalocele cerebelosos, fusión de lóbulos frontales, agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) de cuerpo caloso, cerebelo, tronco, hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo).

Alteraciones óseas: metacarpianos extras, pies equinovaros (malposición del pie que asemeja a la pata de un caballo), tibias cortas e incurvadas sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), incurvamiento de huesos largos y deformidades que afectan a múltiples vísceras: quistes hepáticos, hepatomegalia (hígado anormalmente grande), fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) pancreática, hipoplasia pulmonar, alteraciones génito urinarias: hipoplasia de riñones, uréteres y vejiga, hipoplasia de pene, criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), vagina tabicada, útero bicorne (útero de forma anormal, que adopta forma de dos cuernos), o hipoplásico, malrotación intestinal, situs inversas, comunicación interauricular (comunicación anormal entre las aurículas del corazón), comunicación interventricular (comunicación anormal entre los ventrículos del corazón), aurícula única, ausencia de válvula mitral, hipoplasia de laringe.

Excepcionalmente presentan: raquisquisis (hendidura vertebral) cervical, anomalía de Dandy Walker (hidrocefalia, acumulación de líquido en el encéfalo, por atresia, oclusión de una abertura natural, congénita de los agujeros de Magendi y de Luschka), genitales ambiguos, lengua bífida, hamartomas (malformación congénita de aspecto tumoral, debida a una mezcla anormal de tejidos) linguales, cataratas (opacidad del cristalino), ausencia de filtrum (surco vertical en el centro del labio superior), onfalocele (defecto de línea media en la pared abdominal anterior del abdomen, a nivel del ombligo), hipoplasia suprarrenal, esplenomegalia (bazo anormalmente grande), poliesplenía (presencia de varios bazoos, o bien, varias masas pequeñas de bazo que sustituyen al bazo normal), o asplenia (ausencia de bazo), ano imperforado, ausencia de uretra, ausencia de vesícula biliar, polidactilia (dedos adicionales).

El diagnóstico precoz se hace mediante ecografía y determinación de una serie de parámetros bioquímicos alterados. El pronóstico es malo y la muerte se produce en el periodo neonatal.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, existe un riesgo de repetición de un 25%

para los hermanos de afectados, habiéndose localizado la anomalía genética en el brazo largo del cromosoma 17 (17q22-q23).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/ped/topic1390.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=13041149>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Menkes, Enfermedad de

Código CIE-9-MC: 759.8

Vínculos a catálogo McKusick: 309400

**Sinónimos:**

Tricopoliodistrofia

Cabello Crespo, Enfermedad del

Cobre, ligado al cromosoma X, Déficit de

Transporte del Cobre, Enfermedad del

Cabello Acerado Enfermedad del

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Menkes es una enfermedad genética del metabolismo del cobre de comienzo prenatal (antes del nacimiento). El cobre se acumula en cantidades excesivas en el hígado, pero existe una déficit de cobre en la mayoría de los restantes tejidos del organismo. Los cambios estructurales afectan al pelo, cerebro, huesos, hígado y arterias.

El transporte del cobre está alterado en dos enfermedades, la enfermedad de Wilson y la enfermedad de Menkes.

El cobre es un metal, que forma parte de un importante número de enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química definida), la función del cobre es esencial en la transferencia de electrones en una serie de rutas metabólicas críticas del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

El metabolismo debe mantener un equilibrio entre el suficiente aporte de cobre necesario para mantener sus funciones y la eliminación del exceso que resulta tóxico para el organismo.

Clínicamente se caracteriza por repliegues de la piel, especialmente en el cuello, occipucio prominente, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), retraso del desarrollo, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), hipopigmentación, cabello descolorido, escaso y ensortijado y retraso mental profundo.

El gen que determina la enfermedad de Menkes se localiza en el cromosoma 13 y codifica la enzima transportadora de cobre ATP7A, la proteína codificada por el ATP7A se ha localizado en el aparato de Golgi (estructura celular encargada de secreción de proteínas y de la fabricación de lisosomas y peroxisomas, usados para la digestión intracelular y el metabolismo lipídico).

El tratamiento con cobre-histidina ha demostrado ser eficaz en algunos casos, en la prevención del deterioro neurológico, sobre todo si se comienza a tratar en el periodo neonatal o preferiblemente fetal. El tratamiento debe mantenerse de por vida. Siendo esta enfermedad mortal, si no se trata.

Se hereda como un rasgo genético recesivo ligado al cromosoma X q12-q13.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.sefh.es/gefp1/Histidinato%20de%20cobre.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Miller Dieker, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 742.2

Vínculos a catálogo McKusick: 247200

### **Sinónimos:**

Lisencefalia Tipo I

Miller Dieker, Lisencefalia de

Agiria Paquigiria, Síndrome de

Lisencefalia Clásica

Agiria, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Miller Dieker es una enfermedad congénita (que está presente desde el nacimiento), rara hereditaria del desarrollo del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), que conduce a alteraciones severas en la función neurológica.

Durante la formación del sistema nervioso, el sistema nervioso central inmaduro sufre un proceso que se denomina migración neuroblástica, mediante el cual las células nerviosas se desplazan, de tal forma que casi ninguna neurona del cerebro de un adulto se encuentra en el mismo sitio donde comienza a desarrollarse. El proceso de migración comienza, a las cuatro semanas de gestación y acaba alrededor del primer año de vida.

Las alteraciones de la migración neuroblástica son un grupo de malformaciones de la corteza cerebral, siendo la lisencefalia la más frecuente; aparece durante el tercer o cuarto mes de gestación y se han descrito más de 20 síndromes con lisencefalia.

La lisencefalia se caracteriza por la ausencia de circunvoluciones en la corteza cerebral, suele afectar a todo el encéfalo, incluido cerebelo; presenta diferentes grados de afección, que van desde agiria (ausencia total de las circunvoluciones cerebrales), hasta paquigiria (pocos surcos con circunvoluciones de gran tamaño). Produce retraso mental, parálisis cerebral infantil, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), convulsiones, falta de regulación de la temperatura, rechazo al alimento, apneas (ausencia o suspensión temporal de la respiración) y suele reducir la esperanza de vida.

Se distinguen diversas formas y grados de lisencefalia:

a.- *Lisencefalia tipo I*: generalmente pueden distinguirse las cuatro capas celulares en la corteza cerebral con afectación escasa o nula del cerebelo.

b.- *Lisencefalia tipo II*: corteza cerebral muy desestructurada, con polimicrogria (desarrollo escaso de las circunvoluciones cerebrales, con la corteza gruesa y mal definida), asociada a alteraciones musculares, hidrocefalia y encefalocele en diferentes grados.

Fue descrito por primera vez, en 1963, por James Q. Miller y posteriormente, en 1969, por Hans Jochen Dieker.

Clínicamente la principal manifestación del sistema nervioso central es la lisencefalia, generalmente severa, de tipo I, con frecuencia asociada a agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) total o parcial del cuerpo caloso; presentan rasgos cráneo faciales dismórficos (dis-

morfismo es la forma defectuosa de un aparato u órgano): frente prominente y estrecha, estrechamiento o hundimiento bitemporal, surco medial en la frente, nariz pequeña con narinas (orificios de la nariz) antevertidas, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) largo, labio superior prominente y micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña); debido a la grave desestructuración cerebral aparecen: retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) grave y retraso mental severo, tetraparesia (parálisis incompleta o ligera de los cuatro miembros) flácida, epilepsia rebelde al tratamiento que suele debutar como un síndrome de West.

Puede acompañarse de retraso del crecimiento, polihidramnios (aumento anormal del líquido en la cavidad amniótica) y disminución de los movimientos fetales; paladar ojival (paladar en forma de bóveda); onfalocela (defecto de línea media en la pared abdominal anterior del abdomen, a nivel del ombligo), cardiopatías (término general de la enfermedad del corazón) congénitas: ductus arterioso persistente (persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto), defectos del septo ventricular (pared del corazón que separa el ventrículo izquierdo del derecho), anomalías urogenitales: criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), es la más frecuente y suele asociarse a mal pronóstico, seno pilonidal (granuloma subcutáneo que contiene pelos, se infecta y fistuliza (fístula es la comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal) con frecuencia y tiende a recidivar (recidiva es la aparición de una enfermedad), agenesia renal e hidronefrosis (acúmulo anormal de orina en los riñones); anomalías digitales: polidactilia (presencia de dedos adicionales), clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo), camptodactilia (flexión permanente de uno o más dedos), dermatoglifos (dibujos formados por las crestas y los surcos de las manos y los pies) anormales; y anomalías oculares: anomalías del iris, telecantus (anomalía del párpado que consiste en una deformidad que aumenta la distancia del ángulo interno del ojo a la nariz), hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), blefaroptosis (caída del párpado superior) y alteraciones de la vascularización retiniana.

El diagnóstico de sospecha es clínico y el de confirmación requiere realizar estudios de diagnóstico por imagen: escáner y sobre todo resonancia nuclear magnética para confirmar las malformaciones cerebrales asociadas, que junto a los rasgos faciales dismórficos son criterios necesarios y suficientes para hacer el diagnóstico. Se ha descrito un patrón electroencefalográfico característico que puede ayudar al diagnóstico diferencial.

El estudio citogenético (estudio a nivel de la célula de los caracteres particulares de la herencia, principalmente de los cromosomas y los genes) permite el diagnóstico de la mitad de los casos; el diagnóstico prenatal puede realizarse mediante biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) corial o amniocentesis (procedimiento obstétrico mediante el cual se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico para su posterior análisis).

No existe tratamiento curativo de la enfermedad, siendo el tratamiento puramente sintomático.

El síndrome de Miller Dieker tiene mal pronóstico y la muerte suele producirse durante la infancia.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, la mayoría (84-92%) se debe a una deleción en el en el gen LIS1, localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13.3). Aunque se han identificado algunos casos de cromosoma 17 en anillo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol45/45-3/45-3-18.pdf>

### **Asociaciones:**

Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndrome de la Infancia y Adolescencia (AHEDYSIA)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## MOMO, Síndrome

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 157980

### **Sinónimos:**

Macrosomía, Obesidad, Macrocefalia y Anomalías Oculares

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome MOMO, acrónimo inglés de (Macrosomia, Obesity, Macrocrania, Ocular anomalies), es una enfermedad extremadamente rara del desarrollo, que pertenece al grupo de las malformaciones congénitas.

Descrita por primera vez en 1993 por Moretti Ferreira, los casos descritos hasta la actualidad en la literatura médica no superan la decena.

Clínicamente se caracteriza por macrosomía (gigantismo), obesidad y asociación de múltiples malformaciones que afectan sobre todo a las diferentes estructuras del macizo cráneo facial siendo las más destacadas, macrocrania o macrocefalia (cabeza anormalmente grande) y anomalías oculares entre las que destacan coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo) retiniano, nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios) e inclinación antimongoloide (el canto externo del ojo más bajo que el canto interno) de las hendiduras palpebrales. Suele acompañarse de retraso mental y del desarrollo psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) de grado variable, ceguera, irritabilidad y comportamiento esquizoide, trastornos cardiovasculares del tipo de taquicardia (latido anormalmente rápido del corazón) sinusal y retraso de la maduración ósea.

Con mucha frecuencia, aunque no se exigen para el diagnóstico, asocian otras malformaciones: braquicefalia (cabeza con disminución anómala de su diámetro occipito frontal, lo que provoca una apariencia corta y ancha de la misma), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), frente grande amplia y abombada, orejas grandes con hélix rudimentarias, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) corneal, pliegues epicanáticos (pliegue de la piel que cubre el ángulo interno y carúncula de los ojos), glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular) y buftalmia (aumento considerable del volumen del ojo); la nariz suele ser larga con las narinas antevertidas pero excepcionalmente puede presentarse con arrinia (ausencia de nariz); el filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) largo o ancho y la boca grande pero de labios finos, evertidos hacia fuera, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), maloclusión dental y taurodontia (alteración del desarrollo dental, que consiste en dientes con múltiples raíces y aumento de la pulpa, que recuerdan a los dientes de los toros y de otros rumiantes).

Cuello corto, esternón corto, con separación anómala de los pezones que pueden mostrar retracción y estar invertidos, las extremidades suelen ser normales y las uñas de pies y manos son hiperconvexas.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con otros cuadros polimalformativos, especialmente con el síndrome de Kallmann y el síndrome de Morsier.

Se cree que este síndrome se hereda de forma esporádica y se debe a una mutación de novo que se transmitiría como un rasgo genético autosómico dominante.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

[http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonski/syndrome\\_cgi?index=410](http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonski/syndrome_cgi?index=410)

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## MURCS

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 601076

### **Sinónimos:**

Defecto Ductal Mulleriano, Renal, Cervicotorácico y de las Extremidades Superiores  
 Aplasia Ductal Mulleriana, Aplasia Renal y Displasia de los Somitas Cervicotorácicos  
 Agenesia Renal y Ductal Mulleriana con Malformaciones de las Costillas y de las Extremidades Superiores  
 Displasia Mulleriana, Renal y de Somitas Cervicotorácicos

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El MURCS es una enfermedad extremadamente rara, que fue descrita por Duncan en 1979. Se ha discutido si se trata de una asociación de alta frecuencia (conjunto de múltiples anomalías, que no pueden ser catalogadas como un síndrome, que se presenta en al menos dos individuos y no se deben al azar) o de un síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias (causas y mecanismos de producción de enfermedad) relacionados).

De las tres asociaciones de alta frecuencia que aparecen en la literatura, solamente el VACTERL se ajusta a la definición. Las otras dos, CHARGE y MURCS se encuadran mejor en lo que se entiende por síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de enfermedad).

El MURCS es una enfermedad muy rara del desarrollo embrionario que afecta solamente a las mujeres y es la segunda causa de amenorrea (ausencia de períodos menstruales regulares) patológica, después del síndrome de Turner. Las siglas MURCS están formadas por el acrónimo inglés de los fundamentales órganos o estructuras embrionarias implicadas: conductos de Muller, riñón y somitas cervicotorácicos, MULLerian ducts, Renal, Cervicothoracic Somite.

En el desarrollo del embrión, los conductos de Muller darán lugar a parte del aparato genital femenino: trompas de falopio, útero, cérvix y parte de la vagina y los somitas cervicotorácicos darán lugar a vértebras cervicales y dorsales, costillas y extremidades superiores.

La enfermedad se caracteriza por la existencia de aplasia (ausencia de desarrollo) o hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de los conductos de Muller (en el 100% de los casos), hipoplasia, agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) o ectopia (órgano o tejido situado fuera de su lugar habitual) renal (en el 28% de los casos) y displasia de los somitas cervicotorácicos (en el 85% de los casos).

Presenta una gran variabilidad de expresión clínica y se desconoce la causa exacta que lo produce.

Algunas mujeres afectadas pueden también presentar anomalías físicas adicionales, tales como malformaciones del macizo craneofacial, con asimetría facial, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña) y paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar); malformaciones óseas como hipoplasia o fusión vertebral, vertebras en forma de mariposa y talla baja.

Se ha descrito algún caso con alteración de la visión por una queratitis (enfermedad con aumento del desarrollo y engrosamiento del epitelio de la capa córnea) paralítica, por afectación neurológica, que no suele responder al tratamiento habitual con lágrimas artificiales, por lo que los pacientes llegan a necesitar tarsorrafia (intervención quirúrgica para el cierre de los párpados) bilateral.

La asociación de MURCS aparece de forma esporádica o de novo, pero el hecho de que se hayan descrito varios casos en la misma familia, hace sospechar factores genéticos implicados, que se heredan como un rasgo genético autosómico dominante o un mosaicismo (la alteración cromosómica se puede presentar en todas las células del individuo o sólo en un porcentaje de éstas).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/orthoped/topic618.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://hw.healthdialog.com/kbase/nord/nord1059.htm>

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Netherton, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 757.1

Vínculos a catálogo McKusick: 256500

**Sinónimos:**

Anomalía de la Cornificación, Tipo 9

Ictiosis Linear Circumfleja

Netherton, Enfermedad de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Netherton es una enfermedad hereditaria rara de la piel. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de ictiosis generalmente del tipo linear circumfleja, eczema verdadero, también conocida como dermatitis atópica y tricolorrexis (alteraciones del tallo del pelo), la más frecuente de estas es la tricolorrexis invaginada (pelo con aspecto en caña de bambú) o la tricolorrexis nudosa o pili torti (pelos retorcidos sobre su propio eje), que se traducen en un pelo escaso, corto y que se rompe fácilmente, tanto en la cabeza, cejas y pestañas, como en el resto del vello corporal.

Debe su nombre a Netherton, quien la describió por primera vez por en 1958.

Ictiosis es el término médico que describe un grupo de enfermedades de la piel, que se caracterizan por una cornificación (acumulación excesiva de grandes cantidades de escamas o células muertas) en la capa superior de la piel. La conversión de un número excesivamente grande de células de la piel en células escamosas parece deberse a un defecto en el metabolismo de los corneocitos (un tipo determinado de células de la piel), o de la matriz rica en grasas que hay alrededor de estas células y cuya función es unir estrechamente estas células, a modo de cemento intercelular.

Se caracterizan clínicamente por escamas visibles, que adoptan diferentes patrones de distribución pudiendo ser localizadas o generalizadas e histológicamente (histología es la parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos) por hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel), que suele estar asociada con algún grado de atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de la epidermis. En algunas variantes de la enfermedad se puede observar paraqueratosis, queratosis pilosa y atrofia de las glándulas anejas. La gravedad de la ictiosis oscila desde una sequedad leve, aunque molesta, a una sequedad grave con descamación que puede llegar a ser desfigurante.

Las ictiosis pueden ser hereditarias y adquiridas:

1.- Las ictiosis hereditarias son raras y por lo general aparecen durante la infancia y se mantienen de por vida, siendo frecuentemente formas de afectación leve y que tienden a mejorar durante los meses de verano, aunque también pueden existir algunas formas clínicas muy severas. Las ictiosis hereditarias se caracterizan por el gran acumulo de escamas sobre la superficie cutánea y se clasifican en función de criterios genéticos y clínicos.

2.- Las ictiosis adquiridas aparecen asociadas a otras enfermedades, sobre todo renales y pueden

comenzar en cualquier época de la vida, pueden constituir una manifestación precoz de algunas enfermedades sistémicas (lepra, hipotiroidismo, linfoma, SIDA). La descamación seca puede ser fina y localizarse exclusivamente en el tronco y las piernas, o ser gruesa y difusa. La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de la piel ictiósica no suele resultar diagnóstica, aunque existen excepciones, como la sarcoidosis, en la que se producen escamas gruesas en las piernas y presencia de granulomas típicos en la biopsia.

La ictiosis se manifiesta en los primeros 10 días de vida y es más evidente alrededor de ojos, boca y genitales externos, empeorando con las infecciones.

Puede asociar hipernatremia (aumento anormal de sodio en sangre), deshidratación, coma, retraso de crecimiento y en ocasiones retraso mental. Las manifestaciones alérgicas más frecuentemente asociadas a la atopia son urticaria, angioedema, dermatitis atópica y asma.

Entre las medidas de soporte cutáneas, en el tratamiento de cualquier tipo de ictiosis, resulta útil reducir al mínimo los baños, emplear, sólo en los pliegues cutáneos, jabones que no contengan hexa-clorofeno dado que los pacientes presentan mayor capacidad de absorción y, por tanto, mayor riesgo de toxicidad, aplicar dos veces al día emolientes, del tipo de la vaselina simple, aceite mineral o lociones conteniendo urea o propilenglicol; esta aplicación debe hacerse sobre todo después del baño mientras la piel está todavía húmeda y los productos se deben dejar retirando el exceso mediante golpecitos con la toalla o mantenerse como mínimo 10 minutos. Otras sustancias útiles incluyen el gel de ácido salicílico al 5%, preparados con vaselina hidrofílica y agua a partes iguales, así como cremas que contengan ácido  $\alpha$ -hidroxi láctico, glicólico y/o pirúvico en diversas bases. Al igual que en las demás ictiosis, puede estar indicado el uso precoz de retinoides tópicos y en los casos excepcionalmente muy severos por vía oral.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose localizado el defecto genético en el brazo largo del cromosoma 5 (5q32).

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?piden=13100>

Información médica (idioma español):

<http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?piden=4768>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española de Ictiosis. (ASIC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Neu Laxova, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 256520

#### **Sinónimos:**

Neu, Síndrome de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Neu Laxova es una enfermedad genética extremadamente rara, letal, que pertenece al grupo de las displasias neuroectodérmicas caracterizada por contracturas, malformaciones en piel y sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Se han descrito en la literatura menos de 50 casos.



Fue descrita por primera vez, en 1971, por Neu y en 1972 por Laxova.

Clínicamente se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), ictiosis (piel escamosa), exoftalmos (protrusión anormal del globo del ojo) y edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) generalizado, pero pueden asociarse cualquier tipo de malformaciones esqueléticas de manos y pies, malformaciones cutáneas y viscerales con atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) o hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de todas las estructuras del cerebro, microgenitalismo (subdesarrollo de los órganos genitales), agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) renal, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) pulmonar y malformaciones cardíacas.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el síndrome cerebro ocular facial esquelético, síndrome de Walker Warburg, síndrome de Pena Shokeir, síndrome cerebro artro digital, síndrome de Smith Lemli Opitz y síndrome de Molinero Dieker.

La supervivencia máxima comunicada ha sido de seis semanas. Las familias con hijos diagnosticados de este síndrome suelen tener una historia de abortos múltiples.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.biomedcentral.com/1471-2393/2/1>

Información médica (idioma inglés):

[http://www.gfmer.ch/Genetic\\_diseases/Neu-Laxova\\_syndrome/Neu-Laxova\\_syndrome.htm](http://www.gfmer.ch/Genetic_diseases/Neu-Laxova_syndrome/Neu-Laxova_syndrome.htm)

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Nevus Flamígero**

Código CIE-9-MC: 757.32

Vínculos a catálogo McKusick: 163000 163100

**Sinónimos:**

Angioma en Lllamarada

Mancha de Vino de Oporto

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El nevus flamígero es una enfermedad rara del sistema venoso que pertenece al grupo de los angiomas. Los angiomas son lesiones vasculares localizadas benignas. Se les conoce también como nevus o nevo vascular y linfangioma. Se localizan preferentemente en la piel y los tejidos subcutáneos, pero pueden aparecer en cualquier lugar del organismo, incluyendo las vísceras y el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal). Los angiomas suelen ser congénitos (están presentes desde el nacimiento) o aparecer poco después del nacimiento. Algunos tienden a desaparecer espontáneamente, por lo que se les llama hemangiomas inmaduros; si persisten crean fundamentalmente problemas estéticos.

El término hemangioma procede del griego y significa literalmente: tumor de sangre. El hemangioma, tumoración benigna de origen vascular; es una malformación vascular, que afecta a 1 de cada 3 recién nacidos vivos, siendo más frecuentes en niños prematuros y de bajo peso y en los individuos de raza blanca. Tiene una frecuencia cinco veces superior en la mujer que en el varón, supuestamente por un efecto hormonal estrogénico, pues se postula que el estrógeno estimula el crecimiento celular, en número y tamaño.

El nevus flamígero se incluye dentro de los llamados hemangiomas superficiales; aproximada-

mente un 80% se presentan en áreas de cabeza y cuello, siendo su localización preferente la región de la nuca.

Este tipo de hemangiomas, que se manifiestan como una lesión plana de coloración variable entre rosada a violácea y se deben a ectasia (dilatación de un órgano hueco o de un vaso) vascular, aparecen poco después del nacimiento, se localizan entre la piel y la capa de tejido celular subcutáneo. Tienden a crecer lentamente durante los primeros meses de la vida: El primer ciclo de crecimiento, es rápido y ocurre en los primeros 2 y 4 meses y el segundo, más lento por lo general, entre los 4 y 12 meses y no suelen reabsorberse.

Las complicaciones de estos hemangiomas están en función del sitio donde se localice la lesión y del tamaño. Fundamentalmente sólo producen un problema estético por la desfiguración o deformidad.

El tratamiento es con corticoides, interferón, láser, o cirugía. Durante el primer período de crecimiento rápido, se tratan preferentemente con láser.

Si la lesión es profunda se tiende a tratar con corticoides por vía oral o intralesional. Los esteroides actúan como agentes antiinflamatorios, reduciendo el tamaño del hemangioma, se utilizan en el primer año, durante el ciclo de crecimiento lento; pueden inyectarse localmente en los angiomas pequeños y bien localizados. Si los esteroides no son eficaces se emplea Interferón, que inyectado subcutáneamente reduce el tamaño de las malformaciones vasculares. En los casos en que los corticoides no resulten eficaces se asocia tratamiento con láser.

En el caso de que sea necesario aplicar algún tipo de tratamiento se aconseja, por razones psicológicas, comenzarlo antes del periodo preescolar, para minimizar el trauma emocional.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.cspt.es/webcsptcastella/CMRAI/medicir/InfProf/FormCont/angiomesc.htm#NEVUS>

Información médica (idioma español):

<http://www.mmhs.com/clinical/peds/spanish/craniofacial/vascmalf.htm>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Noonan, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 163950

#### **Sinónimos:**

Pseudo Turner, Síndrome de

Ullrich Noonan, Síndrome de

Ullrich, Síndrome de

Pterigium Colli, Síndrome del

Fenotipo Turner con Cariotipo Normal

Turner del Varón, Síndrome de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Noonan es una enfermedad genética congénita. Se caracteriza por una amplia gama de síntomas y características físicas que pueden variar ampliamente en rango y severidad según los casos.

Las anomalías más características del síndrome de Noonan son, la estatura corta, cuello ancho, cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón) e hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), malformaciones del esternón con pectus carinatum (tórax en quilla) y excavatum

(tórax en embudo), tórax ancho, mamas separadas y bajas, pterigium (pliegue del borde externo del cuello que va desde la implantación de las orejas hasta los hombros) colli y pterigium (membrana cutánea que cruza una articulación) axilar, aspecto típico de la cara con filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) marcado, fisuras palpebrales antimongoloides, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), orejas displásicas (displasia es el desarrollo anómalo de tejidos u órganos), de implantación baja y rotadas, pliegues en la piel de la nuca, implantación baja del cabello en la zona posterior, párpados gruesos, epicantus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), exoftalmos (protrusión anormal del globo del ojo) y ptosis palpebral (párpados caídos).

Suelen presentar malformaciones del corazón e hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) o aplasia (ausencia de desarrollo) de vasos sanguíneos y linfáticos, alteraciones de las plaquetas y de los factores de la coagulación de la sangre, retraso mental leve e hipertermia maligna.

El síndrome de Noonan se transmite como un rasgo genético autosómico dominante, pero puede haber casos esporádicos.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://wellpath.uniovi.es/es/contenidos/seminario/pediatria/temas/html/tema75/clinica.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.seepcv.com/jep280699.html>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Oculo Genitolaríngeo de Opitz, Síndrome**

---

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 145410 300000

### **Sinónimos:**

Hipertelorismo con Anomalías Esofágicas e Hipospadias

Opitz, Síndrome de

Opitz Frías, Síndrome de

Hipertelorismo de Opitz e Hipospadias, Síndrome de

Hipospadias y Disfagia, Síndrome de

Hipertelorismo e Hipospadias, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome oculogenitolaríngeo de Opitz, es un conjunto formado por dos entidades, el síndrome BBB y el síndrome BBB/G, nombres formados por las iniciales de los apellidos de las primeras familias en las que se describe el síndrome. Aunque inicialmente se consideraron síndromes independientes, se han descrito las dos entidades en la misma familia, lo que indujo a su unificación definitiva. El síndrome oculogenitolaríngeo de Opitz es una enfermedad congénita, rara hereditaria del desarrollo.

Clínicamente se caracteriza por hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), e hipospadias (apertura urinaria, meatus, se pueden colocar anormalmente en el superficie inferior del pene). Se acompaña de asimetría craneal, cabello en pico de viuda, epicantus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), fisuras palpebrales mongoloides (el canto externo del ojo más alto que el canto interno) o antimongoloides (el canto externo del ojo más bajo que el canto interno) y estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pue-

den dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto); puente nasal prominente (aplanado en la variedad G), narinas (orificios de la nariz) antevertidas, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) plano, labio leporino (fisura del labio superior), paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), paladar ojival (paladar en forma de bóveda); alteraciones dentarias múltiples: dientes supernumerarios, fusionados y mal oclusión dental; alteraciones de la lengua: lengua bífida, acortamiento del frenillo sublingual; micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), orejas rotadas hacia atrás; úvula bífida anomalías de la laringe, tráquea y esófago, que pueden dar lugar a aspiración (paso del contenido gástrico al árbol bronquial), neumonías e incluso ser mortales.

Retraso mental, diástasis de rectos (separación permanente de los músculos rectos del abdomen), lipomas (tumor benigno de tejido graso), hiperlaxitud articular leve y anomalías viscerales: estenosis (anormalmente estrecha) ureteral, (protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) inguinal, escroto bífido, criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), ano imperforado, ano ectópico (órgano o tejido situado fuera de su lugar habitual), fístula (comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal) recto uretral, estenosis (anormalmente estrecha) duodenal, mesocardia (mal posición cardíaca, corazón situado en el centro del tórax), comunicación interauricular (comunicación anormal entre las aurículas del corazón), coartación (estrechez) de la aorta, ductus arterioso persistente (persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto).

Menos frecuentemente presentan malformaciones cerebrales múltiples: agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) o hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) del cuerpo calloso, anomalía de Dandy Walker (hidrocefalia, acumulación de líquido en el encéfalo, por atresia, oclusión de una abertura natural, congénita de los agujeros de Magendi y de Luschka), dilatación de ventrículos cerebrales, entropión (inversión hacia dentro de los párpados) del párpado inferior, orejas displásicas, anomalías óseas: clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo), pectus excavatum (tórax en embudo), pectus carinatum (tórax en quilla), sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí) en los pies, otras alteraciones viscerales: pulmones alobulados, hipoplasia pulmonar, divertículo de Meckel, (protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) umbilical, ausencia de vesícula biliar riñón y uréteres bífidos. Presentan hidrops (hinchazón generalizada del feto), disfunción de las plaquetas, anosmia (disminución o pérdida completa del olfato) y osteopenia (escasez de tejido óseo).

El síndrome es más grave en los varones, donde el retraso mental es de leve a moderado y se acompaña de malformaciones genitourinarias, siempre ausentes en las mujeres. Se hereda preferentemente como un rasgo genético autosómico recesivo.

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Osteogénesis Imperfecta**

Código CIE-9-MC: 756.51

Vínculos a catálogo McKusick: 166200 166240 166210 259420

#### **Sinónimos:**

Huesos de Cristal, Enfermedad de los  
Osteopsitrosis Idiopática  
Vrolik, Enfermedad de  
Lobstein, Enfermedad de  
Ekman Lobstein, Enfermedad de  
Adair Dighton, Enfermedad de  
Van der Hoeve, Síndrome de  
Osteomalacia Congénita

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad muy rara hereditaria del desarrollo de los huesos, que se caracteriza por osteopenia (escasez de tejido óseo), fracturas múltiples y deformidades esqueléticas.

Es el síndrome osteoporótico (que produce osteoporosis, desmineralización esquelética generalizada) de mayor prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) en la infancia, con una frecuencia de entre 1/30.000 a 1/60.000 nacidos vivos en función de la forma clínica. Afecta a ambos sexos y no se ha descrito predilección étnica.

La causa parece ser debida a una alteración en la síntesis del colágeno I, al nivel de las cadenas alfa, con alteraciones en los diferentes tipos de aminoácidos que participan en su síntesis, se ha identificado el defecto genético en los genes COL1A1 y COL1A2 que codifican el colágeno I, localizados en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21.31-q22) y en el brazo largo del cromosoma 7 (7q22.1).

Es un síndrome de expresión clínica muy variable, que se relaciona con diferentes alteraciones genéticas y patrones de herencia, en función de las cuales se distinguen 4 variedades o formas clínicas:

a.- *Tipo I*: Se conoce también como enfermedad de Lobstein, síndrome de Van der Hoeve, enfermedad de Adair Dighton, o enfermedad de Ekman Lobstein.

Descrita por primera vez en 1833 por Jean F. Lobstein en un adulto.

Es la forma más común y leve, afecta a 1/30.000 nacidos vivos, se caracteriza por fragilidad ósea excesiva, escleróticas de coloración azul oscuro, e hipoacusia de conducción, que se manifiesta desde la adolescencia, siendo rara su aparición antes de la primera década de la vida.

Puede manifestarse en cualquier periodo de la vida; alrededor del 10% de los lactantes afectados presentan ya algunas fracturas desde el nacimiento. Presentan talla corta y deformidades múltiples, siendo las más frecuentes: arqueamiento sobre todo de extremidades inferiores, genu valgo (piernas en forma de X), pies planos, con metatarso varo (desviación del metatarso hacia adentro), cifoescoliosis (combinación de cifosis, curvatura anormal en sentido anterior posterior de la columna vertebral y escoliosis, curvatura anormal en sentido lateral) progresiva; aparece hiperlaxitud sobre todo en pequeñas articulaciones, que va haciéndose menos marcada en los adultos; según crecen disminuye la hiperlaxitud y la frecuencia de fracturas, que en las mujeres vuelve a aumentar alrededor de la menopausia, la alteración de la audición se manifiesta progresivamente con la edad, que es constante alrededor de los 40 años. Pueden asociar dentinogénesis imperfecta.

El estudio radiológico demuestra osteoporosis generalizada, vértebras en forma de pez y deformidades fundamentalmente debidas a angulación en los puntos de fracturas antiguas, aunque existen también arqueamiento en fémur, tibia y peroné y deformidades en los huesos de los pies.

Existe un defecto en la síntesis del colágeno que afecta al procolágeno tipo I, por alteración de las cadenas alfa debida a una alteración en la glicina, que se manifiesta en cultivos de fibroblastos cutáneos.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

b.- *Tipo II*: también conocido como variedad letal con huesos arrugados o enfermedad de Vrolik, afecta a 1/60.000 nacidos vivos si bien el 50% de los fetos mueren intraútero.

Se caracteriza por bajo peso y talla al nacimiento, fracturas múltiples que pueden estar presentes desde la etapa intrauterina, huesos largos arrugados y costillas arrosariadas, con deformidades que afectan al macizo craneo facial, presentando un cráneo blando con islotes óseos palpables, hipotelorismo (disminución de la separación de los ojos) y nariz picuda.

Las extremidades son muy cortas, arqueadas y deformes con muslos anchos en ángulo recto con el tronco. La piel es fina, frágil y en ocasiones se desgarrar durante el parto, lo que resulta de utilidad para el diagnóstico. En los estudios radiológicos se demuestra osteoporosis difusa craneo facial, costillas arrosariadas y una deformidad característica de los huesos largos que aparecen arrugados en forma de acordeón.

El defecto en la síntesis del colágeno, similar al del tipo I afecta a los aminoácidos cisteína y argi-

nina en lugar de glicina y se manifiesta en cultivos de fibroblastos cutáneos.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

c.- *Tipo III*: afecta fundamentalmente al recién nacido o lactante pequeño y no suelen fallecer antes de alcanzar la edad adulta. Clínicamente son similares al tipo I aunque la coloración azul de las escleróticas, presente al nacimiento o en los primeros años de la vida, va disminuyendo con la edad.

Cursan además de con fracturas múltiples presentes desde el nacimiento, con importantes deformidades progresivas como rasgo más característico; no suele asociarse a alteraciones de la audición.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo o excepcionalmente dominante.

d.- *Tipo IV*: similar en cuanto a las manifestaciones fenotípicas a la tipo I, pero con sin escleróticas azules.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, se complementa con pruebas bioquímicas que ponen de manifiesto una actividad de la fosfatasa alcalina sérica normal o elevada y los estudios radiológicos.

Ante el hallazgo radiológico de fracturas múltiples, debe hacerse diagnóstico diferencial con el maltrato infantil, déficit nutricionales, neoplasias asociadas y otros síndromes hereditarios: síndrome de Ehlers Danlos, condrodiasplasias e hipofosfatasa, homocistinuria y enfermedad celíaca.

No existe un diagnóstico prenatal fiable para todos los tipos de osteogénesis imperfecta, si bien la práctica de ecografía, radiografía y estudios bioquímicos fetales puede resultar de ayuda para el diagnóstico de los casos más graves.

Es posible la realización de consejo genético en las familias con historia familiar positiva.

El pronóstico de la osteogénesis imperfecta varía en función de la forma clínica; la aparición de fracturas neonatales no condiciona un peor pronóstico en cuanto a deformidad o discapacidad.

El tipo II es la forma más grave, ya que suelen fallecer en los primeros meses de vida por complicaciones cardiorespiratorias.

No existe un tratamiento curativo de la enfermedad.

El tratamiento se centra en la prevención de la osteoporosis y las fracturas patológicas y en la corrección de las deformidades, mediante fisioterapia y la mayoría de las veces mediante intervenciones quirúrgicas.

En el manejo del recién nacido afectado se aconseja evitar las superficies de apoyo blandas y se recomienda el uso de colchón y almohadas duras, así como una movilización y manipulación extremadamente cuidadosas, especialmente durante la higiene.

En cuanto a las posibilidades de prevención de la osteoporosis con medicación, no se ha contrastado científicamente e independientemente de la edad, la utilidad de los suplementos de vitamina C, calcio, flúor, óxido de magnesio ni de tratamiento con esteroides anabólicos, calcitonina y fluoruros. Se han utilizado con diferente éxito ciertos bifosfonatos, ya que inhiben la reabsorción ósea.

Sobrepasado el periodo neonatal el tratamiento se basa en la inmovilización de las fracturas y la ortopedia y cirugía correctoras.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001573.htm>

Página de afectados (idioma español):

<http://osteogenesis.info/>

### **Asociaciones:**

Asociación Catalana de Osteogénesis Imperfecta

Asociación Catalana Pro Afectados O.I. (ACOI)

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación de Huesos de Cristal de España. (AHUCE)

Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndrome de la Infancia y Adolescencia (AHEDYSIA)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Pallister Hall, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 146510

### **Sinónimos:**

Hamartoblastoma Hipotalámico, Síndrome del

Hall Pallister, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Pallister Hall es una enfermedad extremadamente rara, sólo en tres casos parece haber relación genética, en el resto de los casos la enfermedad ocurre de novo sin ninguna razón evidente.

La clínica se caracteriza por hamartoma (tumor constituido por una mezcla anormal de los elementos constitutivos de un tejido) hipotalámico, polidactilia (dedos adicionales), nariz corta, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) suprarrenal, hipoplasia hipofisaria, miembros cortos, displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) de las orejas, microglosia (lengua anormalmente pequeña), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), frenillos orales, quistes (saco cerrado debajo de la piel que puede contener un contenido líquido o semisólido) en las encías, hendidura (cierre incompleto) de laringe, displasia de cartílagos traqueales, hipoplasia pulmonar, fontanelas (espacio sin osificar en el cráneo del recién nacido) amplias, hipoplasia de las uñas, sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), hipoplasia de metarpianos y falanges, ectopia (órgano o tejido situado fuera de su lugar habitual) renal, hipoplasia renal, ano imperforado, criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), hipoplasia testicular, micropenis (pene anormalmente pequeño), hipoplasia de tiroides, ductus arterioso (conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto), comunicación interventricular (comunicación anormal entre los ventrículos del corazón), defectos de las válvulas aórtica y mitral, retraso del crecimiento intrauterino, hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo).

Se puede acompañar de holoprosencefalia (espectro de malformaciones que afecta a la cara y cerebro), hendidura del paladar (cierre incompleto de la bóveda de la boca), labio hendido o leporino (hendidura anormal en el labio superior). Microftalmía (ojos anormalmente pequeños), vértebras cervicales estrechas, hipoplasia de páncreas, luxaciones (dislocaciones de articulaciones) de cadera y de rodilla, hidronefrosis (acumulo anormal de orina en los riñones) y agenesis (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) renal unilateral.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.pallisterhall.com/index.html>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.cafamily.org.uk/Direct/p07.html>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Papillon Lefevre, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 245000

### **Sinónimos:**

Queratoderma Palmoplantar con Periodontosis  
 Hiperqueratosis Palmoplantar con Periodontosis  
 Hiperqueratosis Palmo Plantar y Destrucción Concomitante Periodontal

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Papillon Léfèvre es una enfermedad hereditaria extremadamente rara caracterizada por hiperqueratosis (hipertrofia, desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel) de las palmas y las plantas, acompañada de enfermedad periodontal (término general para enfermedades de las encías) precoz, hiperhidrosis (sudoración excesiva) y caries dental.

Fue descrita por primera vez en 1924 por Papillon y Léfèvre.

Su incidencia se estima en 1-3 casos por millón de habitantes; aparece con igual frecuencia en hombres que en mujeres; asociándose a consanguinidad en la tercera parte de los casos; empeorando las lesiones durante el invierno.

Se desconoce la etiología del síndrome de Papillon Léfèvre; se ha demostrado que la quimiotaxis (propiedad de ser atraído o rechazado por algunas sustancias del protoplasma celular) de los neutrófilos (un tipo de células blancas de la sangre) y su migración espontánea están deprimidas, lo que parece sugerir que los neutrófilos puedan intervenir en la causa de la destrucción periodontal.

La bacteria que con mayor frecuencia es responsable de las caries a cualquier edad es *Actinomyces actinomycetemcomitans* seguida en la dentición primaria de: *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porfiromonas gingivalis*, *Precotella intermedia* y en la dentición permanente de: *Bacteroides gracilis*, *E. corrodens* y *F. nucleatum*.

Las manifestaciones clínicas suelen comenzar alrededor de los tres meses de edad.

Se distinguen dos formas clínicas según cual sea el síntoma inicial, si bien con mucha frecuencia aparecen formas solapadas:

a.- *Forma que debuta con hiperqueratosis palmo-plantar*: se caracteriza por prurito (picor), enrojecimiento, descamación, grietas y formación de fisuras profundas y dolorosas. Se localiza principalmente en las plantas aunque puede aparecer también en rodillas, codos, muñecas, tendón de Aquiles, tobillos, párpados, mejillas, comisura labial y espalda.

b.- *Forma que debuta con periodontosis* (destrucción de causa desconocida de la región que rodea a un diente): se caracteriza por infecciones bucales de repetición y abscesos (colección de material purulento) dentales con fuerte halitosis (mal aliento), úlceras (lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos), eritema (enrojecimiento con inflamación persistente de la piel) y sangrado de las encías, con supuración y pérdida prematura de los dientes: los dientes primarios o "dientes de leche" se caen entre los 3 y 4 años y los dientes permanentes entre 12 y 14 años.

Las dos formas del síndrome de Papillon Léfèvre se acompañan de infecciones de repetición en piel y órganos internos, que son más graves en la infancia disminuyendo de severidad con la edad.

Puede acompañarse de hiperhidrosis, hiperpigmentación de las zonas afectadas, calcificaciones en la duramadre (una de las membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro) y otras zonas cerebrales, aracnodactilia (manos y pies anormalmente estrechos con dedos largos), retraso de la edad ósea, osteoporosis (desmineralización esquelética generalizada) y retraso mental.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Las radiografías de la boca permiten visualizar importante pérdida ósea de la mandíbula con formación de bolsas en posición vertical.



La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de encías demuestra inflamación crónica del tejido gingival, con infiltración de células gigantes, destrucción de las capas epiteliales y degeneración de las fibras periodontales.

La biopsia de dientes libres de caries, demuestra agregación linfocitaria en pulpa y ausencia de destrucción de odontoblastos, con reabsorción del cemento principalmente en la parte media y apical de la raíz.

La biopsia de piel demuestra paraqueratosis, acantosis e infiltrado inflamatorio liquenoide.

Cuando se produce el drenaje espontáneo de abscesos hepáticos, pulmonares, o renales a la cavidad abdominal, pueden ser causa de muerte.

Los cuidados y la higiene bucal mejoran las condiciones periodontológicas, también se ha propuesto el uso de antibióticos y extracción de la dentición primaria; los implantes dentales ayudan a mejorar la calidad de vida.

El tratamiento con emolientes y agentes queratolíticos ayuda temporalmente a mejorar los síntomas cutáneos. Los retinoides tienen un efecto beneficioso en las lesiones cutáneas, pero no en las periodontales y no se han observado complicaciones severas o efectos colaterales con su uso continuo.

El síndrome de Papillon Léfèvre se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo. Se ha asociado este síndrome con mutaciones en el brazo largo del cromosoma 11 (11q) y en los cromosomas 12 y 17 que producen la citoqueratina.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.comaaipe.org.mx/pdf/pdf/al996d.pdf>

Información médica (idioma español):

[http://www.infocompu.com/adolfo\\_arthur/\\_papillon.htm](http://www.infocompu.com/adolfo_arthur/_papillon.htm)

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Patau, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 758.1

### **Sinónimos:**

Trisomía D, Síndrome de

Trisomía 13 Completa, Síndrome de

Cromosoma 13, Trisomía 13 Completa

Cromosoma 13, Trisomía

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La trisomía del cromosoma 13 es una enfermedad cromosómica rara caracterizada por la presencia de un cromosoma 13 adicional. Fue descrita por Patau en 1960 y en orden de frecuencia es la tercera trisomía, estimándose su prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) es de aproximadamente 0,8 por cada 10.000 nacidos vivos.

Los cromosomas se encuentran en el núcleo de todas las células del cuerpo. Llevan las características genéticas de cada individuo. Cada cromosoma tiene un brazo corto señalado como "p" y un brazo largo señalado como "q".

Los pares de cromosomas humanos se numeran del 1 al 22, con un par 23 desigual, cromosomas

X e Y para los varones y dos cromosomas X para las mujeres. Las personas con una trisomía tienen un cromosoma adicional agregado a uno de los pares normales.

La trisomía del cromosoma 13, aparece con mayor frecuencia en madres de edad avanzada y es responsable de alrededor del 1% de los abortos espontáneos. Presenta un ligero predominio del sexo femenino (1/0,8).

Clínicamente se caracteriza por un cuadro polimalformativo muy grave, retraso del crecimiento pre y postnatal, retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) y mental profundo, anomalías oculares y alteraciones genitales, especialmente en los varones.

Las malformaciones de diferentes estructuras del organismo son:

a.- *Anomalías del sistema nervioso*: retraso mental y psicomotor profundo, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña) y holoprosencefalia.

b.- *Anomalías craneales*: frente inclinada hacia atrás, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), malformación de los pabellones auriculares, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), labio leporino (fisura del labio superior) y/o fisura palatina, epicanthus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos).

c.- *Anomalías oculares*: microftalmía (ojos anormalmente pequeños), coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo) del iris e hipotelorismo (disminución de la separación de los ojos).

d.- *Cuello corto y pliegue nuca*.

e.- *Cardiopatías*: comunicación interauricular (comunicación anormal entre las aurículas del corazón), persistencia del ductus arterioso persistente (persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto) y comunicación interventricular (comunicación anormal entre las aurículas del corazón).

f.- *Anomalías del aparato genitourinario*: criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto) en los niños, útero bicorne (útero de forma anormal, que adopta forma de dos cuernos) en las niñas, hidronefrosis (acumulo anormal de orina en los riñones) y riñón poliquistico.

g.- *Anomalías de las extremidades*: polidactilia (dedos adicionales), dedos superpuestos y en flexión, uñas hiperconvexas, calcáneo prominente y pliegue simiesco (un solo pliegue, profundo de las palmas de las manos).

También se acompaña de hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de mamilas y s (protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) inguinales y umbilicales.

La etiología (estudio de las causas de las enfermedades) de la enfermedad no es bien conocida, aunque se sabe que la mayor edad paterna y fundamentalmente materna están elevadas, la mayoría de los casos se producen por la no disyunción de los cromosomas durante la meiosis (división de las células sexuales de los padres). También se han descrito casos debidos a traslocaciones y más raramente, menos del 5% de los casos, debidos a mosaicismos, en los que el cuadro clínico es de menor gravedad.

El diagnóstico de sospecha prenatal se hace mediante ecografía, al visualizarse las lesiones características: anomalías faciales, holoprosencefalia, anomalías cardíacas y renales; en aproximadamente un tercio de los casos aparece oligoamnios (escasez en la producción del líquido amniótico) o por el contrario polihidramnios (aumento anormal del líquido en la cavidad amniótica).

El diagnóstico de confirmación exige la realización de cariotipo (estudio de los cromosomas).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome de Edwards, el síndrome de Meckel, el síndrome de Pallister Hall y el síndrome de Smith Lemli Opitz.

El pronóstico es muy grave ya que raramente superan el año de vida, debido a los problemas cardiorrespiratorios.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/protocolos/genetica/4-patau.pdf>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Peters, Anomalia de**

Código CIE-9-MC: 743.44

Vínculos a catálogo McKusick: 604229 261540

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La anomalía de Peters es una enfermedad extremadamente rara, por lo general congénita (que está presente desde el nacimiento) y progresiva del desarrollo, que afecta a estructuras del ojo. Se caracteriza por la presencia de disgenesia (malformación) del segmento anterior ocular, opacidad corneal central y adherencias irido corneales. Puede cursar también con anomalías oculares del estroma posterior corneal, de la membrana de Descemet, del endotelio corneal, del cristalino y de la cámara anterior. Suele ser bilateral en el 80% de los casos. La córnea es el tejido transparente y avascular de la parte anterior del ojo, que se parece al cristal de un reloj. Sus medidas aproximadas son de unos 12 mm de diámetro en sentido horizontal por unos 10 mm en sentido vertical. Su espesor no es uniforme, ya que se adelgaza a nivel central. En el recién nacido la córnea es relativamente más grande y hasta el primer año de vida no alcanza el tamaño definitivo. La córnea consta de 5 capas: el epitelio, la membrana de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio.

El desarrollo anormal de los tejidos embrionarios de la cámara anterior ocular, origina alteraciones normalmente bilaterales, aunque no siempre simétricas que afectan a: córnea, iris, cristalino y ángulo de dicha cámara anterior, por lo que estas enfermedades se suelen asociar a glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular) secundario en el 50% de los casos. Este glaucoma se manifiesta más a menudo en la infancia o en la adolescencia en forma de glaucoma juvenil.

La anomalía de Peters fue inicialmente descrita como enfermedad por Peters en 1906. Sin embargo, en 1986 Kivlin y sus colaboradores sugieren que no representa una enfermedad en sí misma, sino que se trata de la descripción de una serie de malformaciones, que se presentan asociadas a muy diferentes síndromes, ya sean o no de origen genético, lo que se conoce como entidad morfológica.

Se distinguen dos formas fundamentales según tengan o no un origen genético:

1.- *Anomalia de Peters tipo I:* determinada genéticamente, que por lo general se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque en ocasiones aisladas pueda ser un rasgo dominante. Cursa con opacidad corneal en el eje pupilar y glaucoma secundario a malformación del ángulo irido esclero corneal en un 50% de los casos y ausencia de catarata (opacidad del cristalino). Menos frecuentemente, córnea plana, esclero córnea, microftalmía (ojos anormalmente pequeños) y defectos irido lenticulares y vitreoretinianos.

2.- *Anomalia de Peters tipo II:* enfermedad no determinada genéticamente caracterizada por opacidad corneal central, sinequias (adherencias) irido corneales y alteraciones del cristalino. Puede asociarse a otras malformaciones oculares como aniridia (ausencia congénita del iris, que se acompaña de importante disminución de la agudeza visual, transmitido de forma autosómica dominante), microftalmía y coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo) ocular.

Para su diagnóstico y diferenciación de otras causas de opacificación corneal congénita resulta útil la técnica específica llamada biomicroscopía ecográfica.

El tratamiento, si aparece glaucoma inicialmente será medicamentoso, aunque en algunos casos

habrá que acudir a la goniometría (operación quirúrgica del ángulo irido corneal) o cirugía filtrante. El examen ocular de los pacientes con síndrome de Peters que no han desarrollado glaucoma debe realizarse como mínimo con carácter anual.

Si bien se desconoce la causa exacta de esta enfermedad, entre los factores etiopatogénicos (causas y mecanismos de producción de enfermedad) se implican genes de transcripción que afectan al desarrollo embriológico del ojo.

La anomalía de Peters es una enfermedad que generalmente se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque también existen casos aislados descritos de herencia autosómica dominante en la cual el consejo genético y el diagnóstico de las anomalías sistémicas típicas son importantes como prevención de las complicaciones oculares.

La anomalía de Peters ha sido relacionada genéticamente con mutaciones en diferentes genes: el gen PAX 6 del cromosoma 11, que también se menciona en casos de aniridia, el gen RIEG1 del cromosoma 4q25 y el PITX2; estos dos últimos genes se han relacionado con el síndrome de Rieger. Estas mutaciones son responsables de diferentes fenotipos (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen), que se solapan entre sí y combinan en diferente grado.

Para un manejo correcto de esta enfermedad se necesita un adecuado diagnóstico, tratamiento adecuado a la edad y seguimiento constante de los pacientes. No se debe olvidar que también existen en la literatura casos de esta enfermedad sin relación genética.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://www.emedicine.com/oph/topic112.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndromes/syndrome390.html>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Poland, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 756.9

Vínculos a catálogo McKusick: 173800 173750

#### **Sinónimos:**

Anomalía de Poland

Secuencia de Poland

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Poland es una enfermedad del desarrollo muscular extremadamente rara, congénita (que está presente en el nacimiento), que fue descrito por primera vez por Poland en 1841.

Clínicamente se caracteriza por agenesia o hipoplasia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) del músculo pectoral mayor, el brazo aparece unido por un relieve cutáneo al tórax, la glándula mamaria del mismo lado es más pequeña y se asocia a alteraciones de los dedos de la mano del mismo lado. En la mayoría de los casos, las anomalías físicas se limitan a un lado del cuerpo. Este síndrome es un defecto muscular congénito caracterizado por ausencia unilateral del pectoral mayor, sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí) unilateral, hipoplasia o ausencia del pezón. No se ha observado en los pacientes deficiencia mental, ni transmisión genética de la enfermedad.

Se presenta con una frecuencia entre 1/20.000 y 1/32.000 nacidos. Esta anomalía está presente en el 10% de los pacientes que presentan sindactilia, de ellos el 75% pertenece al sexo masculino.

Aproximadamente el 70% de los casos, afectan al lado derecho.

Aunque la causa exacta del síndrome de Poland no se conoce, se cree que el defecto principal parece estar en el mesodermo (tejido embrionario, a partir del cual se formaran el tejido de sostén los músculos órganos genitourinarios, sistema cardiovascular y sangre), a partir del cual se desarrolla la zona pectoral hasta la parte distal del miembro superior, por disminución del flujo sanguíneo en dicha región pectoral. Esta disminución, que parece deberse a un posible defecto primario en el desarrollo de la arteria clavicolar proximal produce localmente una disminución parcial del tejido.

Clínicamente el síndrome de Poland es heterogéneo y se caracteriza por: ausencia unilateral de las porciones costal y esternal del músculo pectoral mayor, pectoral menor, cartílagos costales y simbraquidactilia (unión y cortedad de los dedos) en la mano ipsilateral (del mismo lado). Hipoplasia de la piel y del tejido celular subcutáneo, de la pared anterior del tórax e hipoplasia o aplasia del pezón. Hipotricosis (falta total o parcial del pelo) pectoral y axilar, ausencia de falanges media y distal (más alejado de un centro tronco o línea media), con sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí) entre las falanges proximales (más cerca de un centro tronco o línea media) a expensas de las partes blandas, ya que no existe sinostosis (soldadura de varios huesos) ósea. La mano afectada suele ser más pequeña que la del lado sano.

Pueden presentarse anomalías de otros músculos de la cintura escapular y es frecuente el pterigión (membrana cutánea que cruza una articulación) de axila; en algunos casos puede existir la llamada escápula elevada o deformidad de Sprengel. Puede acompañarse en un 15% de los casos del síndrome de Moebius, producido por la parálisis de los pares craneales VI y VII. Cuando el síndrome de Poland se asocia al síndrome de Moebius este tipo de malformaciones complejas recibe el nombre de síndrome o asociación de Poland Moebius. Excepcionalmente se han descrito asociaciones entre la secuencia de Poland y otras enfermedades como: atrofia muscular peroneal, neurofibromatosis de Von Recklinghausen, displasia facio aurículo vertebral, leiomiomas, dextrocardia y aplasia de los dedos de la mano.

El tratamiento consiste en apoyo psicológico y corrección quirúrgica de las malformaciones cuando sea posible.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.neurologia.com.mx/PDFs/REVISTA3-4/poland.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol48/48-2/48-2-7.pdf>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Prader Willi, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.81      Vínculos a catálogo McKusick: 176270 602117 182279 605283

**Sinónimos:**

Criptorquida, Enanismo y Retraso Mental  
Hipogonadismo, Retraso Mental, Hipogonadismo y Obesidad, Síndrome de Labhart Willi, Síndrome de Prader Labhart Willi Fancone, Síndrome de Distrofia Hipogenital con Tendencia a la Diabetes

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Prader Willi es una enfermedad rara del desarrollo embrionario. Una descripción muy detallada del mismo, se puede leer en la novela de Charles Dickens "Los papeles de Mr. Pickwick".

Se estima una frecuencia de 1/25.000 nacidos vivos, pudiendo aparecer en todas las etnias.

Fue descrito por primera vez, en 1887, por Langdon Down, quien lo llamó polisarcia.

Clínicamente se caracteriza obesidad, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), retraso mental e hipogenitalismo (menor desarrollo o actividad genital).

También pueden presentar: hipopigmentación de piel, pelo e iris, alteraciones oculares: estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), ojos almendrados, alteraciones craneofaciales con boca triangular, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), diámetro bifrontal estrecho, alteraciones músculo esqueléticas: deformidades de los pies, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), osteoporosis (desmineralización esquelética generalizada) y manifestaciones neurológicas: arreflexia (falta de reacciones reflejas), anomalías motoras, somnolencia, hipotermia, polifagia (apetito voraz), retraso del crecimiento y del desarrollo del aparato genital: criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), micropene, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de labios mayores y de clítoris.

Excepcionalmente tienen microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), hipoplasia del cartílago de la oreja, caries dental precoz, hipoplasia del esmalte dental, masticación y salivación aumentada con babeo frecuente, clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo), sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), luxación (dislocación de una articulación) de caderas, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), diabetes mellitus, convulsiones, hipertermia, leucemia (enfermedad caracterizada por el aumento del número de glóbulos blancos en la sangre) y glomerulonefritis (proceso inflamatorio que afecta al riñón).

Posiblemente todas las anomalías presentes en este síndrome derivan de un defecto en el desarrollo embrionario del hipotálamo y el mesencéfalo (partes del cerebro) y las anomalías de pigmentación podrían estar ocasionadas por una reducción de los melanocitos de la cresta neural. La hipotonía severa de la infancia puede causar problemas respiratorios y de la alimentación. Su poca sensibilidad al dolor hace que los pacientes se autolesionen con frecuencia. La hidronefrosis (acumulo anormal de orina en los riñones) y la grave anomalía facial pueden detectarse prenatalmente por ecografía y debe buscarse específicamente si existe un caso previo. La esperanza de vida está disminuida.

Se cree que se hereda como un rasgo genético autosómico dominante en el 50-92% de los casos, se ha identificado el defecto genético (locus PWS), como una deleción (pérdida total o parcial del material genético) en el brazo largo del cromosoma 15 de origen paterno, (15q11-q13). En el 40% de los casos de Síndrome de Angelman aparecen exactamente las mismas deleciones en esa misma región, pero en el cromosoma de origen materno.

**Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Somatropina (Genotonorm/Humatrope/Norditropin/Saizen/Zomacton)

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001605.htm>

Información médica (idioma inglés):

<http://www.pwsausa.org/Spanish/Preguntas.html>

**Asociaciones:**

Asociación Catalana para el Síndrome de Prader Willi. (ACSPW)

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Asociación Española para el Síndrome de Prader Willi. (AESPW)  
Asociación Española para el Síndrome de Prader Willi. (Andalucía)  
Asociación Española para el Síndrome de Prader Willi. (Asturias)  
Asociación Española para el Síndrome de Prader Willi. (Salamanca)  
Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndrome de la Infancia y Adolescencia (AHEDYSIA)  
Asociación Madrileña para el Síndrome de Prader Willi. (AMSPW)  
Asociación Valenciana para el Síndrome de Prader Willi.  
Federación Española de Padres de Autistas. (FESPAU)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Pseudoxantoma Elástico**

Código CIE-9-MC: 757.39      Vínculos a catálogo McKusick: 264800 177850 264810 177860

### **Sinónimos:**

Gronblad Strandberg, Síndrome de  
Elastosis Distrófica, Síndrome de la  
Gronblad Strandberg Touraine, Síndrome de  
Elastorrexis Sistémica

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El pseudoxantoma elástico o síndrome de Gronblad Strandberg, es una enfermedad rara hereditaria del tejido conjuntivo (tejido de sostén y unión de otros tejidos y partes del cuerpo) en el que las fibras elásticas de piel, retina y aparato cardiovascular se calcifican produciendo lesiones características.

Fue descrito por primera vez hace unos 100 años, como un cuadro de lesiones dermatológicas que se pensaba eran depósitos de colesterol llamadas xantomas.

Se estima una frecuencia de 1/100.000 individuos. Generalmente se diagnostica en el adulto entre los 40 a 50 años y es 2,5 veces más frecuente en mujeres que en hombres.

La asociación de las lesiones cutáneas y las estrías angioides se conoce con el nombre de Síndrome de Gronblad Strandberg.

Es una enfermedad de causa desconocida en la que se implican factores genéticos.

Clínicamente presenta una gran heterogeneidad de unos pacientes a otros, dependiendo del número de órganos implicados y de su grado de afectación.

Las primeras manifestaciones clínicas son frecuentemente las dermatológicas que aparecen como pequeñas placas circunscritas de color amarillento y consistencia laxa, en áreas de flexión: cuello, axilas, regiones inguinales y pliegues de los codos, son frecuentes también en la mucosas de las cavidades bucal, vaginal y rectal. Suelen progresar durante la infancia y adolescencia y estabilizarse en la edad adulta.

En el ojo, son patognomónicas (signo que no se encuentra más que en un estado mórbido determinado y es suficiente por sí mismo para caracterizar este estado mórbido y para establecer su diagnóstico) las estrías angioides y son secundarias a la rotura de la membrana elástica de Bruch y son responsables de la ceguera total producto de la esclerosis (endurecimiento patológico de los tejidos) de la retina y la degeneración macular. Se acompaña de hemorragias retinianas, moteado amarillento en la parte posterior y pigmentación reticular de la retina.

En el aparato cardiovascular se produce degeneración del tejido conjuntivo en la túnica media de los vasos, en las válvulas y en el miocardio, pero respetando los vasos coronarios; estos cambios provocan calcificaciones de los vasos, signos de arteriopatía (nombre genérico de enfermedad de las arterias) como claudicación intermitente (entumecimiento doloroso y rigidez de las piernas que obligan a pararse después de algunos instantes de iniciada la marcha y que se alivia con el reposo), angor (cri-

sis de dolores constrictivos, violentos en la región precordial, con irradiación al brazo izquierdo y sensación de muerte inminente), e hipertensión en el 15% de los casos, especialmente en mayores de 50 años y hemorragias a distintos niveles, que en el 10% de los pacientes son gastrointestinales.

La angiografía (radiografía de los vasos tras la inyección de un líquido opaco a los rayos X) retiniana es útil para detectar las lesiones retinianas características, estrías angioides, degeneración macular exudativa y la neovascularización subretiniana.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de piel o de las paredes vasculares, al microscopio óptico se detectan depósitos de calcio sobre fibras elásticas hinchadas, degeneradas y fragmentadas.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el liquen escleroso y atrófico, esclerodermia, la dermatocalacia y las cicatrices post herpes zoster.

No existe un tratamiento curativo para el pseudoxantoma elástico, el tratamiento sintomático se centra en tratar la degeneración macular y la neovascularización retiniana, mediante el uso de láser con resultados poco eficaces y que no frenan la evolución del proceso.

Algunos autores sugieren que el uso de suplementos vitamínicos del tipo A, C y E, o de zinc y selenio resulta útil para prevenir hemorragias retinianas.

Las alteraciones dermatológicas se tratan con cirugía plástica y sólo desde un punto de vista meramente cosmético. Pueden ser necesaria las transfusiones tras hemorragias gastrointestinales importantes y en casos de afectación severa de la válvula mitral puede precisarse la corrección quirúrgica.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque hay descritas formas autosómicas dominantes. El gen defectuoso se localiza en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13.1).

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.seap.es/reuniones/almagro2000/scruez/elastg4.htm>

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.pxenape.org/pxe1.html>

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Pterigion Múltiple**

Código CIE-9-MC: 740-759      Vínculos a catálogo McKusick: 605203 178110 312150 265000

#### **Sinónimos:**

Escobar, Síndrome de  
Pterigium Universal

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El pterigium (pliegue que recubre una articulación) múltiple es una enfermedad muy rara. En muchos casos la enfermedad ocurre de novo sin ninguna razón evidente (esporádico) o puede heredarse como un rasgo genético autosómico recesivo.

Clínicamente se caracteriza por pterigium múltiple en cuello y articulaciones, contracturas articulares, retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, cifoescoliosis (combinación de cifosis, curvatura anormal en sentido antero posterior de la columna vertebral y escoliosis, curvatura anormal en sentido lateral), fusión de vértebras cervicales, vértebras estrechas y altas, anomalías costales, fisuras palpebrales, ptosis palpebral (párpados caídos), epicanthus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), orejas de implantación baja, sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), camptodactilia (flexión



permanente de uno o más dedos), alteraciones de los pies, luxación (dislocación de una articulación) de la cadera, ausencia de la rotula, hendidura del paladar (cierre incompleto de la bóveda de la boca), criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), hipoplasia de labios mayores, (protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) inguinal, umbilical.

Puede acompañarse de sordera, espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales), cutis laxa (hipertrofia de la piel, con relajación de la misma y tendencia a la formación de pliegues), hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) de clítoris, comunicación interventricular (comunicación anormal entre los ventrículos del corazón), e hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) pulmonar bilateral.

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Pterigium Poplíteo, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 740-759

Vínculos a catálogo McKusick: 119500

**Sinónimos:**

Facio Genito Poplíteo, Síndrome

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de pterigium poplíteo es una enfermedad genética extremadamente rara.

Clínicamente se caracteriza por pterigium (pliegue que recubre una articulación) poplíteo, hendidura del paladar (cierre incompleto de la bóveda de la boca), criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), ausencia de labios mayores, piel sobre el primer dedo de los pies en forma piramidal, labio hendido o leporino (hendidura anormal en el labio superior), adhesiones interpalpebrales, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de los dedos y de las uñas, sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales), escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), lordosis (curvatura anormal de la columna vertebral en sentido postero anterior), (protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) inguinal, escroto bífido, hiperplasia (desarrollo excesivo de los tejidos) de clítoris, pterigium entre los muslos, se puede acompañar de ectrodactilia u oligodactilia (ausencia total o parcial de dedos de manos o pies), que le dan aspecto de pinzas de langosta, ausencia de rotula, hipoplasia de útero y micropenis (pene anormalmente pequeño).

El síndrome de pterigium poplíteo es probablemente hereditaria y parece heredarse como un rasgo genético autosómico dominante.

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Raine, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 756.59

Vínculos a catálogo McKusick: 259775

**Sinónimos:**

Displasia Letal Osteosclerótica Osea

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Raine es una enfermedad hereditaria del desarrollo extremadamente rara, que pertenece al grupo de las displasias (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) esqueléticas, caracterizada por la presencia de malformaciones congénitas múltiples, entre las que destacan: osteopetrosis (condensación ósea de intensidad y extensión variable, que llena la cavidad ósea deformando los huesos) generalizada, con displasia craneofacial y calcificaciones intracraneales.

Se conoce por displasia esquelética a una afectación ósea generalizada, que puede afectar a cualquiera de las partes fundamentales del hueso: epífisis (extremos de los huesos largos), metáfisis (cartílago de crecimiento de los huesos largos) o diáfisis (cuerpo de los huesos largos comprendido entre los dos extremos); cuando se afecta también el cartílago se habla de osteocondrodisplasias (crecimiento o desarrollo del cartílago y/o hueso anormal).

Se han identificado más de 300 displasias esqueléticas y en todas parece existir una base genética. Su clasificación resulta muy compleja y se hace basándose en diferentes aspectos, fundamentalmente en los fenotipos (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) a que da lugar, las características radiológicas, los patrones de herencia y la alteración existente a nivel molecular, cuando se conoce.

Suelen manifestarse desde el nacimiento o en las primeras etapas de la infancia y si bien se trata de enfermedades muy poco frecuentes consideradas individualmente, como grupo son más habituales ya que se presentan con una frecuencia aproximada de 1/4.000 nacimientos, existiendo un elevado número de abortos (23%) y de muertes postnatales precoces (32%).

La Nomenclatura Internacional de las enfermedades óseas constitucionales, en su última revisión, clasifica las displasias óseas en los siguientes grupos:

- 1.- Osteocondrodisplasias.
- 2.- Disóstosis.
- 3.- Osteolisis idiopática.
- 4.- Anomalías esqueléticas asociadas con aberraciones cromosómicas.
- 5.- Desórdenes primarios metabólicos.

Habitualmente estas anomalías primarias asocian estatura corta y desproporcionada, sobre todo si se afectan los huesos tubulares o la columna; lo que se conoce como condición enanoide, mientras que a la estatura corta y proporcionada se le llama enanismo.

Entre las osteocondrodisplasias propiamente dichas, la acondroplasia es la forma más frecuente de talla corta por acortamiento de miembros, que en los adultos, sin tratamiento, no supera los 150 cm.

Tipos menos frecuentes son: displasia diastrófica, displasia espónidloepifisaria congénita y pseudocondroplasia. En todas ellas existen trastornos del crecimiento sobreañadidos a la anomalía esquelética.

El síndrome de Raine fue descrito por primera vez, en 1989, por J. Raine y dos años después H M. Kingston completó la descripción del síndrome.

Se desconoce la etiología (estudio de las causas de las enfermedades) y la fisiopatología (estudio del funcionamiento del organismo o de un órgano, cuando está alterado por una enfermedad) del síndrome. Se han descrito en la literatura médica menos de diez casos.

Clínicamente se caracteriza por displasias óseas que provocan diferentes manifestaciones; osteopetrosis generalizada; alteraciones craneofaciales: microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), fontanelas grandes, cuello corto, cara dismórfica (dismorfismo es la forma defectuosa de un aparato u órgano) característica: nariz plana y corta, narinas (orificios de la nariz) antevertidas, atresia (oclusión de una abertura natural) de coanas (abertura posterior de las fosas nasales), retrognatía (deformidad de la mandíbula, que vista de perfil, parece desplazada hacia atrás), micrognatía (mandíbula anormalmente pequeña), paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), orejas de implantación baja. Alteraciones torácicas: tórax en campana y aplasia (ausencia de desarrollo) o hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) pulmonar.

Se acompaña de: distress respiratorio del recién nacido (enfermedad pulmonar aguda, caracterizada por alvéolos sin aire y ausencia de elasticidad pulmonar, con disminución del gasto cardiaco e

hipoxemia grave) secundario a la hipoplasia pulmonar, exoftalmos (protrusión anormal del globo del ojo), hipertrofia (crecimiento excesivo de un lado del cuerpo) gingival (de las encías), retraso de crecimiento intrauterino, aplasia o hipoplasia mandibular y hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes).

El diagnóstico de sospecha del síndrome es clínico y se confirma mediante estudios de imagen, el escáner muestra calcificaciones distribuidas irregularmente en el sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), sobre todo en ganglios basales y zonas periventriculares, osteosclerosis generalizada, siendo más evidente en costillas y huesos largos.

La ecografía puede resultar de utilidad para realizar el diagnóstico prenatal.

Se debe intentar hacer el diagnóstico diferencial con otras osteocondrodisplasias de mejor pronóstico y con la desmosterolosis.

No existe tratamiento curativo de la enfermedad. El tratamiento se orienta fundamentalmente al apoyo y soporte psicológico y emocional de la familia.

Los niños afectados suelen morir durante el periodo neonatal o a las pocas semanas del nacimiento por fallo respiratorio o cardíaco.

La consanguinidad de los padres en varios de los casos descritos, hace pensar que se herede como un rasgo genético autosómico recesivo y en uno de los casos descritos parece identificarse la alteración genética en el brazo corto del cromosoma 7 (7p).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.alfinal.com/Salud/raine.shtml>

**Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Rapp Hodgkin, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 129400

**Sinónimos:**

Displasia Ectodérmica Hipohidrótica, Tipo Autosómico Dominante

Displasia Ectodérmica Hipohidrótica, Tipo Rapp Hodgkin, Síndrome de la

Displasia Ectodérmica Anhidrótica con Labio Leporino y Paladar Hendido

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Rapp Hodgkin forma parte de un grupo de enfermedades raras genéticas de la piel conocidas como displasias (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) ectodérmicas.

Las displasias ectodérmicas son genodermatosis (grupo de dermatosis hereditarias con trastornos metabólicos) congénitas difusas, no progresivas caracterizadas por la ausencia o la disminución del pelo, dientes uñas y glándulas sudoríparas y sebáceas, con anomalías de la nariz, pabellones auriculares y labios que se acompañan de trastornos del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Dependiendo de las combinaciones existen más de 120 síndromes distintos, con todos los modos posibles de transmisión hereditaria. Muchos de los síndromes tienen manifestaciones clínicas que se solapan y se distinguen por la presencia o ausencia de un defecto concreto. Existen varios síndromes caracterizados por displasia ectodérmica en asociación con hendidura labial (cierre incompleto de los labios) y palatina (cierre incompleto de la bóveda del paladar).

El síndrome de Rapp Hodgkin, es una enfermedad hereditaria extremadamente rara descrita por primera vez en 1968, cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes son:

1.- *Anomalías faciales*: hendidura del paladar (cierre incompleto de la bóveda de la boca), labio hendido o leporino (hendidura anormal en el labio superior), microstomía (pequeñez anormal de la boca), oligodoncia (ausencia parcial de los dientes), dientes displásicos, frente amplia y nariz estrecha

2.- *Anomalías cutáneas*: pili torti (pelos retorcidos sobre su propio eje), pelo escaso que evoluciona hacia una alopecia (caída general o parcial del cabello o del vello corporal) en la edad adulta, hipohidrosis (disminución de las glándulas sudoríparas), distrofia de las uñas

3.- *Anomalías oculares*: fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos), blefaritis (inflamación de los párpados), agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) o atresia (oclusión de una abertura natural) del lacrimal, dacriocistitis (inflamación del saco lacrimal) crónica

4.- *Menos frecuentemente*: pueden presentar hipospadias (la apertura urinaria, meatus, se puede colocar anormalmente en la superficie inferior del pene), fisura de la úvula, atresia del canal auditivo y talla corta.

Existe una gran variedad de presentación fenotípica (fenotipo es el aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) en este síndrome, por ello y como parte del consejo genético, en los casos de labio leporino familiar, se recomienda el diagnóstico ecográfico y estudio genético prenatal, alrededor de la semana 18-20 de la gestación.

En el caso de que en la ecografía rutinaria de la 20 semana de gestación, se demuestre la presencia de labio leporino asociado a cualquier otra malformación, se aconseja realizar un cariotipo (estudio de los cromosomas), ya que el labio leporino no aislado es un marcador diagnóstico de este tipo de síndromes polimalformativos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros síndromes polimalformativos con displasia ectodérmica: síndrome de Hay Wells y síndrome EEC.

Son frecuentes en estos pacientes las infecciones de repetición tanto oculares como de vías respiratorias altas y aparato urogenital; estas infecciones parecen deberse a las malformaciones anatómicas y no a un déficit de la inmunidad.

La dacriocistitis crónica puede llegar a producir cicatrices y opacificaciones corneales, que son una de las complicaciones más discapacitantes de estos pacientes, por lo que debe realizarse una evaluación oftalmológica precoz y continuada.

La inteligencia suele ser normal y se adaptan razonablemente bien con corrección quirúrgica de las malformaciones faciales y de las extremidades.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, de expresividad variable, por lo que las manifestaciones clínicas pueden ser muy diferentes y cualquiera de los signos clínicos descritos puede faltar, excepto los signos de displasia ectodérmica y el labio leporino.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://yalenewhavenhealth.org/library/healthguide/illnessConditions/topic.asp?hwid=nord715>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Afectados de Fisura Labiopalatina de Madrid. (AFILAPA)

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Rieger, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 743.44

Vínculos a catálogo McKusick: 180500 601499

### Sinónimos:

Goniodisgenesis e Hipodoncia

Irido Goniodisgenesis con Anomalías Somáticas

### Descripción en lenguaje coloquial:

El síndrome de Rieger es una enfermedad rara, congénita (que está presente desde el nacimiento) y progresiva del desarrollo, que afecta tanto a estructuras del ojo como a otros órganos.

Se trata básicamente de una enfermedad que afecta al segmento anterior del ojo, pero presenta también alteraciones extraoculares acompañantes: faciales, dentales esqueléticas y umbilicales. No debe confundirse con la anomalía de Axenfeld Rieger en la cual se afecta exclusivamente el segmento anterior del ojo.

El desarrollo anormal de los tejidos embrionarios de la cámara anterior ocular, origina alteraciones normalmente bilaterales, aunque no siempre simétricas que afectan a: córnea, iris, cristalino y ángulo de dicha cámara anterior, por lo que estas enfermedades se suelen asociar a glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular) secundario en el 50% de los casos. Este glaucoma se manifiesta más a menudo en la infancia o en la adolescencia en forma de glaucoma juvenil.

Clínicamente se caracteriza por anomalías del iris, glaucoma, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) dental, anomalías morfológicas de las estructuras de la línea media craneo facial y dentales, atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) muscular, retraso mental y del crecimiento y anomalías del cordón umbilical.

Las manifestaciones oculares de este síndrome son: anillo de Schwalbe, iris ectópico (situación fuera de su lugar habitual de un órgano o tejido) o múltiple, catarata (opacidad del cristalino), degeneración macular, hipoplasia del nervio óptico, desprendimiento de retina e hipermetropía (anomalía de la refracción en la que los rayos luminosos paralelos convergen más allá de la retina, cuando no interviene la acomodación).

Entre las manifestaciones extraoculares de este síndrome las fundamentales son:

1.- *Anomalías faciales*: hipoplasia maxilar y mandibular, aplanamiento de la base de la nariz, e hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos).

2.- *Anomalías dentarias*: microdontia (dientes pequeños), anodoncia (falta congénita de dientes).

3.- *Anomalías umbilicales*: piel periumbilical redundante.

4.- *Anomalías óseas y articulares*: osificación irregular de la cabeza femoral y de las epífisis (extremos de los huesos largos) distales (más alejado de un centro tronco o línea media) tibial y femoral, 2º y 5º metatarsos cortos.

5.- *Anomalías cardíacas*: defecto de los tabiques interauricular e interventricular.

6.- *Hipospadias* (apertura urinaria o meatus, que se puede colocar anormalmente en la superficie inferior del pene) en los varones.

7.- *Anomalías del sistema nervioso central*: hipoacusia (disminución de la capacidad auditiva, pérdida del oído) neurosensorial, hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), calcificaciones leptomeningeas (una de las membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro) y retraso mental leve.

Otras alteraciones menos frecuentes son: deficiencia de la hormona del crecimiento y talla corta, cardiopatías (término general de la enfermedad del corazón), defecto del oído medio, deficiencia mental, albinismo (hipopigmentación o carencia del color normal) óculo-cutáneo y otros trastornos neurológicos y dermatológicos.

El tratamiento, si aparece glaucoma inicialmente será medicamentoso, aunque en algunos casos habrá que acudir a la goniomioma (operación quirúrgica del ángulo irido corneal) o cirugía filtrante. El examen ocular de los pacientes con síndrome de Rieger que no han desarrollado glaucoma debe realizarse como mínimo con carácter anual.

Si bien se desconoce la causa exacta de esta enfermedad, entre los factores etiopatogénicos (causas y mecanismos de producción de enfermedad) se implican genes de transcripción que afectan al desarrollo embriológico de la hipófisis anterior conocida como glándula pituitaria: HESX1, PITX1, PITX2, PROP1 y POU1F1. Mutaciones en cualquiera de estos tres primeros genes originan enfermedades que se manifiestan con fenotipos complejos como son: la displasia septo óptica, el síndrome de Treacher Collins y el síndrome de Rieger. En todas estas parece existir deficiencia de una o más hormonas hipofisarias.

El síndrome de Rieger es una enfermedad de herencia autosómica dominante en la cual el consejo genético y el diagnóstico de las anomalías sistémicas típicas son importantes como prevención de las complicaciones oculares.

El síndrome de Rieger ha sido relacionado genéticamente con el cromosoma 4q25 y el gen responsable, PITX2, ha sido clonado recientemente y se ha involucrado en el desarrollo de múltiples órganos y en asimetría izquierda derecha.

Se han detectado mutaciones a nivel del cromosoma 13q14 relacionadas también con el síndrome de Rieger.

Estas mutaciones son las responsables de diferentes fenotipos (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen), que se solapan entre sí y combinan en diferente grado las anomalías referidas previamente: anomalía de Axenfeld, anomalía de Rieger y síndrome de Rieger, por lo que ahora son agrupadas en una única entidad conocida como síndrome de Axenfeld Rieger.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol13\\_1\\_00/oft03100.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/oft/vol13_1_00/oft03100.htm)

Información médica (idioma español):

<http://www.oftalmo.com/sco/revista-10/sco17.htm>

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Roberts, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 755.69

Vínculos a catálogo McKusick: 268300

#### **Sinónimos:**

Hemangioma, Hipomelia e Hipotricosis Facial

Roberts SC Focomelia, Síndrome de

Pseudotalidomídico, Síndrome

Roberts y Tetrafocomelia, Síndrome de

SC Focomelia, Síndrome de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Roberts es una enfermedad genética extremadamente rara.

La clínica se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, labio hendido o leporino (hendidura anormal en el labio superior), hendidura del paladar (cierre incompleto de la bóveda de la boca), miembros cortos, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), retraso mental, hipertelorismo

(aumento de la separación de los ojos), exoftalmos (protrusión anormal del globo del ojo), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), orejas de implantación baja, hemangioma (tumor benigno formado por una masa de vasos sanguíneos) capilares (vasos que conectan arteriolas y venulas) faciales, cataratas (opacidad del cristalino), opacidad corneal, contracturas articulares, deformidades de los pies, criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), comunicación interventricular (comunicación anormal entre los ventrículos del corazón) y persistencia del ductus arterioso (conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto).

Puede acompañarse de polidactilia (dedos adicionales), ausencia de costillas, convulsiones, parálisis de nervios craneales, microftalmía (ojos anormalmente pequeños), espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales), riñones poliquísticos (que presenta muchos quistes, sacos cerrados que pueden contener un contenido líquido o semisólido), riñón en herradura, genitales ambiguos, hipospadias (apertura urinaria o meatus, que se puede colocar anormalmente en la superficie inferior del pene), comunicación interauricular (comunicación anormal entre las aurículas del corazón) y melanomas (nombre genérico de los tumores melánicos o pigmentados).

El rango y la severidad de los síntomas y de los signos físicos pueden variar de un caso a otro.

El síndrome de Roberts se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

[http://www.discoveryifi.org/Resources/Packageupload/Roberts\\_Syndrome\\_Website\\_Update\\_2002.pdf](http://www.discoveryifi.org/Resources/Packageupload/Roberts_Syndrome_Website_Update_2002.pdf)

Información médica (idioma español):

[http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonski/syndrome\\_cgi?index=488](http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonski/syndrome_cgi?index=488)

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Robinow, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 180700 268310

### **Sinónimos:**

Cara de Feto, Síndrome de la

Disostosis Acra con Anomalías Faciales y Genitales

Enanismo de Robinow

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Robinow es una enfermedad hereditaria, extremadamente rara, con una frecuencia de 1 por cada 500.000 nacimientos.

Clínicamente se caracteriza por cara que recuerda a un feto de 8 semanas, acortamiento mesomérico (relativo a la porción media de los miembros) y acromérico (relativo a los extremos de los miembros), de miembros superiores e hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) genital, dolicocefalia (cabeza alargada en sentido antero posterior), frente amplia y prominente, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), fisuras palpebrales, labio superior ancho y horizontal, barbilla pequeña, malposición de dientes, labio hendido o leporino (hendidura anormal en el labio superior), hendidura del paladar (cierre incompleto de la bóveda de la boca), retraso mental, talla corta, acortamiento de radio, cúbito, metacarpianos y falanges, falanges terminales de pulgares bífidas, manos pequeñas, edad ósea retrasada, anomalías costo vertebrales, micropenis (pene anormalmente pequeño), criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), hipoplasia de clítoris.

Puede acompañarse de esclerosis (endurecimiento patológico de los tejidos) ósea, (protrusión de

un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) inguinal, duplicación renal y comunicación interauricular (comunicación anormal entre las aurículas del corazón).

En algunos casos, el síndrome de Robinow tiene herencia autosómico dominante; en otros casos, el enfermedad puede tener un modo autosómico recesivo de herencia. La forma recesiva es más grave, aunque clínicamente son indistinguibles.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol44/44-5/44-5-31.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol48/48-2/48-2-13.pdf>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Rubinstein Taybi, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 180849

**Sinónimos:**

Rubinstein, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Rubinstein Taybi es una enfermedad genética multisistémica rara de expresión clínica variable, caracterizada por retraso mental, pulgares y primeros dedos de los pies anchos en porra o maza y facies característica, es frecuente microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), talla baja, la mayoría presentan una mueca característica cuando sonríen y una marcha rígida e inestable.

Está descrito en niños de raza blanca, negra y en japoneses. Su incidencia se estima en 1/300000 a 1/720.000 nacidos vivos.

Clínicamente se caracteriza por: retraso del crecimiento y de la edad ósea; retraso mental, su cociente intelectual varía entre 30-79, por lo que pueden llegar a leer, pero difícilmente podrán seguir estudios de grado medio, dismorfia craneofacial (anomalías características de la cabeza y la cara), incluyendo hipertelorismo (ojos muy separados), puente nasal amplio y orificios nasales anormalmente grandes, pulgares y dedos gordos de los pies anormalmente anchos y dificultades para la respiración y la deglución. Además, la mayoría de los niños afectados presentan retrasos en las etapas del desarrollo (sentarse, gatear, caminar, hablar, etc.) y retraso psicomotor (retrasos en la adquisición de habilidades que requieran coordinación de la actividad muscular y mental).

Las anomalías craneofaciales pueden incluir microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), bóveda del paladar arqueada y micrognatia (mandíbula muy pequeña), estrabismo (mirada desviada), ptosis palpebral (párpados caídos), pliegues antimongoloides (formación de pliegues por inclinación de los párpados hacia abajo) y epicanthus (pliegue adicional de la piel de cualquier lado de la nariz sobre las esquinas internas de los ojos); estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), astigmatismo (defecto en la curvatura del cristalino, de forma que los rayos paralelos quedan enfocados por detrás de la retina), clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo) del quinto dedo.

Además, muchos individuos con síndrome de Rubinstein Taybi pueden tener malformaciones del corazón, de los riñones, del aparato urogenital y del sistema esquelético. En la mayoría de los casos, la piel también se afecta, estos niños padecen con cierta frecuencia infecciones de repetición, estreñimiento y dificultades en la alimentación.



El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se realiza alrededor de los 2 años de edad. Los estudios de citogenética molecular confirman el diagnóstico en un 25% de los pacientes.

Se ha recurrido a la cirugía para mejorar la función de manos y pies, pero debe valorarse cuidadosamente ya que están descritas reacciones inusuales a la anestesia, como distress respiratorio y arritmias cardíacas.

La atención de estos pacientes debe plantearse por un equipo multidisciplinar médicos, psicólogos y educadores.

La mayoría de los casos son esporádicos. Aunque se han descrito casos de transmisión entre padres e hijos que sugieren una posible transmisión autosómica dominante.

La anomalía cromosómica se ha identificado como una microdelección en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13.3) en el gen que codifica la proteína fijadora del coactivador transcripcional CREB.

Se estima que el riesgo de recurrencia es de alrededor del 0,1 al 1% para los hermanos del afectado, pero cuando el afectado es uno de los padres, el riesgo de recurrencia se calcula en el 50% para cada gestación.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001249.htm>

Información médica (idioma español):

<http://wellpath.uniovi.es/es/contenidos/seminario/pediatria/Casos/html/046/clinica.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndrome de la Infancia y Adolescencia (AHEDYSIA)

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Russell Silver, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 108860 312780

**Sinónimos:**

Russell, Síndrome de

Silver Russell, Síndrome de

Enanismo de Russell Silver

Enanismo de Silver Russell

Silver, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Russell Silver es una enfermedad genética muy rara, caracterizada por crecimiento intrauterino retardado (retraso del crecimiento antes del nacimiento), hemihipertrofia o asimetría (crecimiento excesivo de un lado del cuerpo); y rasgos faciales característicos entre otras anomalías físicas.

El crecimiento intrauterino retardado afecta tanto al peso como a la talla. Consecuentemente, aunque lleguen al término de la edad gestacional (embarazo completo), los niños afectados pueden ser extremadamente pequeños y tener un bajo peso al nacimiento. Además, tanto el crecimiento retardado como la inmadurez en el desarrollo óseo continúan postnatalmente (después de nacimiento), por lo tanto los niños afectados presentan un severo retraso pondero estatural, para su edad.

En la mayoría de los casos (65 a 80%), la asimetría o el crecimiento excesivo de un solo lado del

cuerpo es evidente desde el nacimiento. La asimetría puede afectar a la cabeza, el tronco, los brazos y las piernas. El grado y la severidad de la asimetría pueden ser muy variables.

Los rasgos faciales característicos pueden incluir una cara triangular formada con una barbilla pequeña y puntiaguda; una frente anormalmente prominente y abombada así como escleróticas azules (una pigmentación azulada de la esclerótica o membrana externa que recubre los globos oculares), una boca extraordinariamente ancha; comisuras de la boca dirigidas hacia abajo; y micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña).

Otros hallazgos físicos asociados a esta enfermedad pueden ser la clinodactilia (arqueamiento permanente del quinto dedo); sindactilia (fusión de los dedos) a nivel de 2º y 3º dedos de los pies, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de ciertas falanges de los dedos, desarrollo de manchas color café con leche en la piel; y alteraciones nefro-urológicas.

El grado y la severidad de los síntomas que se asocian al síndrome de Russell Silver varían ampliamente según los casos.

En algunos casos el síndrome de Russell Silver se debe a una mutación, que se hereda como un rasgo genético autosómico dominante y muy excepcionalmente recesivo. Además, una forma rara de síndrome de Russell Silver se cree que puede heredarse como un rasgo genético dominante ligado al cromosoma X.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001209.htm>

Información médica (idioma español):

<http://wellpath.uniovi.es/es/contenidos/seminario/pediatria/Casos/html/034/clinica.htm>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Schinzel Giedion, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 269150

#### **Sinónimos:**

Retracción Hemifacial de Schinzel Giedion, Síndrome de la

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Schinzel Giedion es una enfermedad rara caracterizada por facies tosca, manifestaciones esqueléticas, agenesia del cuerpo calloso e hidronefrosis (acumulo anormal de orina en los riñones) congénita (que está presente desde el nacimiento). Presentan un retraso mental profundo y graves problemas de visión y audición.

Clínicamente se caracteriza por: retracción mediofacial, hirsutismo (aumento excesivo del pelo en la mujer), hidronefrosis (acumulo anormal de orina en los riñones), retraso mental.

Se acompaña de:

- Convulsiones, retraso del desarrollo postnatal (después del nacimiento).

- Alteraciones cráneo faciales: abombamiento frontal, surco interlabial profundo, base del cráneo corta, múltiples huesos wormianos (huesos pequeños muy blandos, anómalos, situados en las suturas craneales), fontanelas y suturas craneales grandes, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), exoftalmos (protrusión anormal del globo del ojo), nariz corta, narinas (orificios de la nariz) ante-

vertidas, estenosis (anormalmente estrecha) de coanas, orejas de implantación baja, erupción dental tardía, cuello corto y pliegue nucal.

- Alteraciones esqueléticas: costillas toscas, leve acortamiento mesomérico (relativo a la porción media de los miembros) de miembros, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de pubis, alteraciones de las manos y de los pies: anomalías de los dermatoglifos (dibujos formados por las crestas y los surcos de las manos y los pies), mamilas hipoplásicas, uñas hiperconvexas, hipoplasia de falanges distales, pies equinovaros (malposición del pie que asemeja a la pata de un caballo).

- Anomalías genitourinarias: hipospadias (apertura urinaria o meatus, que se puede colocar anormalmente en el superficie inferior del pene), pene corto, anomalías cardíacas: comunicación interauricular (comunicación anormal entre las aurículas del corazón).

- Con menor frecuencia pueden presentar: hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de la primera costilla, macroglosia (lengua anormalmente grande), hemangioma (tumor benigno formado por una masa de vasos sanguíneos) facial, polidactilia (dedos adicionales), útero bicorne (útero de forma anormal, que adopta forma de dos cuernos), esternón corto, hepatoblastoma (tumor maligno del hígado, formado por células embrionarias con desarrollo anárquico).

La hidronefrosis y la grave anomalía facial pueden detectarse prenatalmente por ecografía y debe buscarse específicamente si existe un caso previo.

Todos los casos descritos han muerto antes de los dos años.

Se cree que se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

<http://my.webmd.com/content/healthwise/98/24306?UID=%7BB4E00E2D-76C4-40DA-BB03-5CCEE7F9F491%7D>

Información médica (idioma inglés):

[http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonski/syndrome\\_cgi?index=578](http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonski/syndrome_cgi?index=578)

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **Seckel, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 210600

### **Sinónimos:**

Enanismo Tipo Seckel

Enanismo Nanocefálico

Enanismo Microcefálico Esencial

Harper, Síndrome de

Enanismo de Cabeza de Pájaro

Virchow Shekel, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Seckel es una enfermedad congénita (que está presente desde el nacimiento) muy rara, caracterizada por retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), dwarfismo (forma de enanismo proporcionado) y facies (cara) peculiar.

Fue descrita por primera vez como “enanismo de cabeza de pájaro” por Rudolf Virchow en 1892, posteriormente en 1960 Helmut Seckel caracterizó el síndrome tal como lo conocemos en la actualidad. Se estima una frecuencia menor de 1/10.000 recién nacidos vivos, afectando por igual a mujeres y hombres, sin que parezca presentar predominio étnico ni geográfico.

Clínicamente se caracteriza por dwarfismo, debido a que el retraso del crecimiento intrauterino continúa después del nacimiento, rasgos craneofaciales característicos: microcefalia, nariz picuda y prominente conocida como "pico-corno", ojos anormalmente grandes, cara estrecha, orejas malformadas con ausencia del lóbulo, paladar ojival (paladar en forma de bóveda) y micrognatia (mandíbula inusualmente pequeña). Las anomalías de las extremidades son: clinodactilia (arqueamiento permanente del quinto dedo) o microdactilia (pequeñez anormal de uno o más dedos debida a detención del desarrollo o ausencia congénita de alguna falange) sobre todo del 5º dedo y otras anomalías óseas.

Se acompaña de grados variables de retraso mental.

Menos frecuentemente se acompaña de craneosinostosis (cierre prematuro de los huesos del cráneo), asimetría facial, fisuras palpebrales antimongoloides (el canto externo del ojo más bajo que el canto interno), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), malposición dental, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) del esmalte dental; retraso de la maduración ósea, hipoplasia de los huesos del carpo, luxación radial (dislocación de uno de los huesos del antebrazo), displasia (malformación) de caderas, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), pliegue simiesco (un solo pliegue, profundo de las palmas de las manos) y anomalías de los dermatoglifos (dibujos formados por las crestas y los surcos de las manos y los pies); criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), hirsutismo (aumento excesivo del pelo en la mujer) e hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) del clítoris.

El diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente clínico; el estudio radiológico puede contribuir al diagnóstico ya que permite ver las alteraciones óseas que acompañan a este síndrome.

El diagnóstico prenatal mediante ecografía permite observar algunas de las malformaciones características del síndrome como la microcefalia y el retraso del crecimiento intrauterino, habitualmente severo, siendo más difícil visualizar las anomalías faciales. Los antecedentes familiares refuerzan la sospecha diagnóstica.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome de Dubowitz, fetopatía alcohólica, trisomía 18, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi y otros enanismos primarios.

No existe un tratamiento curativo específico de la enfermedad. Por lo que solo se puede hacer tratamiento sintomático.

El síndrome de Seckel parece heredarse como un rasgo genético autosómico recesivo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

[http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonki/syndrome\\_cgi?index=583](http://www.nlm.nih.gov/cgi/jablonki/syndrome_cgi?index=583)

Información médica (idioma inglés)

<http://www.bdid.com/seckel.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Simpson Golabi Behmel, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 312870 300209

### **Sinónimos:**

Simpson, Síndrome de  
Golabi Rosen, Síndrome de  
Bulldog Síndrome del  
Displasia Gigantismo, Síndrome de  
Dismorfia de Simpson, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Simpson Golabi Behmel, es un síndrome dismórfico (forma defectuosa de un aparato u órgano) congénito (que está presente desde el nacimiento) raro caracterizado por macrosomía (gigantismo) pre y postnatal, dismorfia facial, anomalías múltiples y frecuente asociación a tumores embrionarios tales como tumor de Wilms y neuroblastoma.

Fue descrito por primera vez, en 1975, por Joe Leigh Simpson y posteriormente, en 1984, Anne Marie Behmel, Mahin Golabi y Linda Rosen completaron la descripción del síndrome.

Clínicamente se caracteriza por: gigantismo neonatal, crecimiento acelerado con macrocefalia (cabeza anormalmente grande) cara basta y característica, que recuerda a la cara de un bulldog, nariz y boca anchas.

Se acompaña de: retraso mental en cerca de la mitad de los casos de grado de severidad variable, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), pectus excavatum (tórax en embudo), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), suturas craneales prominentes, macroglosia (lengua anormalmente grande), maloclusión dental, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), narinas (orificios de la nariz) antevertidas.

Anomalías de las extremidades: manos grandes y cuadradas, pulgares anchos, hexadactilia (forma de polidactilia caracterizada por la presencia de seis dedos), sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí) entre los dedos segundo y tercero de manos y pies, uñas hipoplásicas (hipoplasia es el desarrollo incompleto o defectuoso), sobre todo la del quinto dedo de la mano, pliegue simiesco (un solo pliegue, profundo de las palmas de las manos) y deformidades de los pies.

Anomalías esqueléticas: fusión de vértebras cervicales, costillas cervicales, presencia de una sexta vértebra lumbar, fosea sacra, edad ósea avanzada y escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal).

Anomalías viscerales: comunicación interventricular (comunicación anormal entre los ventrículos del corazón), ductus arterioso persistente (persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto) y arritmia cardiaca (latido irregular del corazón); riñones hipertróficos (hipertrofia es el desarrollo exagerado de un órgano), lobulados o quísticos, duplicación de la pelvis renal e hidronefrosis (acúmulo anormal de orina en los riñones) leve; criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto); malrotación intestinal, anillo pilórico y divertículo de Meckel; (protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) inguinal y umbilical.

Mamilas supernumerarias; piel gruesa y marronácea, manchas pigmentadas en la zona perioral y palatina y policitemia (proliferación anormal de las células rojas sanguíneas).

Presenta más raramente: apéndices y fosetas preauriculares, labio leporino (fisura del labio superior), paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar); convulsiones; coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo) óptico; hiperinsulinemia (niveles anormalmente elevados de insulina en sangre) por el aumento del número de islotes de Langerhans (corpúsculos globulosos del páncreas de

naturaleza endocrina compuestas principalmente de células denominadas alfa, productoras de glucagón y beta, productoras de insulina); onfalocele (defecto de línea media en la pared abdominal anterior del abdomen, a nivel del ombligo); diafragmática y limitación a la extensión de codos y rodillas.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros síndromes con macrosomía: síndrome de Beckwith Wiedemann, síndrome de Weaver, síndrome de Sotos, síndrome de Elejalde, síndrome de Perlman y síndrome de Bannayan Riley Ruvalcaba.

La ecografía puede ser útil para hacer un diagnóstico prenatal, aunque éste resulta muy difícil de realizar.

No existe tratamiento curativo específico para la enfermedad, el objetivo del tratamiento se dirige al control de los síntomas.

Presentan un mayor riesgo de padecer tumores embrionarios: sobre todo tumor de Wilms y neuroblastoma. Alrededor de la mitad de los niños fallecen durante la infancia, siendo de peor pronóstico los casos que nacen sin aumento de peso.

Se hereda como un rasgo genético recesivo ligado al cromosoma X, habiéndose localizado la mutación responsable de la enfermedad en el brazo corto del cromosoma X (Xp22-26).

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Situs Inversus**

Código CIE-9-MC: 759.3

Vínculos a catálogo McKusick: 270100

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El situs inversus es una enfermedad rara, para la cual existe una predisposición genética. Puede afectar a diferentes vísceras y parece heredarse como un rasgo genético autosómico recesivo.

Se ha descrito asociado a otras enfermedades, las más frecuentes el Síndrome de Kartagener y el síndrome de Ivemark. Se asocia con relativa frecuencia a poliesplenía (presencia de varios bazos, o bien, varias masas pequeñas de bazo que sustituyen al bazo normal) y a pacientes con atresia (oclusión de una abertura natural) biliar; estos son con mucho el subgrupo más numeroso de pacientes que requieren trasplante hepático en la edad pediátrica. La coledocistitis (cálculos en la vesícula biliar) en pacientes con situs inversus total es poco frecuente y puede plantear problemas de diagnóstico. Pinar y Rogers han descrito un nuevo síndrome en el cual el situs inversus total se combina con displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) renal bilateral y fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) multisistémica. Recientemente se ha descrito un nuevo síndrome de situs inverso con un fenotipo facio-cerebro-esquelético-cardíaco característico. En casos excepcionales se asocia a adenocarcinoma (adenoma, tumor epitelial de estructura semejante a una glándula, canceroso maligno) renal o de vejiga. El situs inversus parcial puede ser asintomático. Un situs inversus visceral puede sospecharse por la presencia de un varicocele (dilatación varicosa de las venas del cordón espermático) derecho.

El situs inversus sobre todo cuando se acompaña de cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón), puede ser diagnosticado por resonancia magnética mejor que por ecografía y esta debe ser preferentemente transesofágica.

Un situs inversus abdominal, puede suponer un riesgo para la vida, ya que en casi todos los casos, asocia defectos del corazón y del bazo.

Es aconsejable recopilar la máxima información posible antes de proceder a una intervención, de cara a elegir la técnica quirúrgica más adecuada, sobretodo si existen alteraciones gastrointestinales asociadas: atresia (oclusión de una abertura natural) del duodeno, vólvulos (defecto gastrointestinal congénito debido a una malrotación del intestino, que generalmente causa obstrucción intestinal) intestinales y páncreas anular. Dichas alteraciones y especialmente la atresia duodenal, se deben considerar siempre patológicas y no necesariamente relacionadas con el situs inversus.

El Situs inversus, hace años se consideraba una contraindicación para la cirugía o el trasplante cardíaco y la donación de órganos, debido a las dificultades técnicas existentes y derivadas de la coexistencia de anomalías asociadas viscerales y fundamentalmente vasculares. Otro tanto sucede con la cirugía laparoscópica (laparoscopia es el examen visual directo de la cavidad abdominal, por medio de un endoscopio introducido a través de la pared abdominal). En caso de que se sospeche la existencia de una apendicitis en un paciente con situs inversus total, se recomienda el diagnóstico laparoscópico, ya sea porque el dolor se refiere en la fosa iliaca derecha, en el 50% de los casos o porque la incisión quirúrgica habitual no permite una exploración completa del abdomen.

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Smith Lemli Opitz tipo I, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 270400

**Sinónimos:**

Smith Opitz Congénito, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Smith Lemli Opitz, es una enfermedad rara caracterizada por retraso mental, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), dismorfismo (forma defectuosa de un aparato u órgano) facial, anomalías de las extremidades, genitales y riñones.

Se presenta con más frecuencia en los varones, con una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de 1/40.000 nacidos vivos, de los cuales la cuarta parte son prematuros.

Clínicamente se caracteriza por:

- Retraso del crecimiento intrauterino y postnatal (después de nacimiento), microcefalia (cabeza anormalmente pequeña) leve, hipospadias (apertura urinaria, meatus, se pueden colocar anormalmente en el superficie inferior del pene), sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí) entre segundo y tercer dedo del pie, ptosis palpebral (párpados caídos), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), cataratas (opacidad del cristalino).

- Malformaciones cráneo faciales: epicantus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), puente nasal amplio, narinas (orificios de la nariz) antevertidas, orejas prominentes, de implantación baja y rotadas hacia atrás, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), cuello corto. Hemangiomas (tumor benigno formado por una masa de vasos sanguíneos) capilares (vasos sanguíneos muy pequeños) faciales, dilatación ventricular, agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) parcial del vermix cerebeloso (parte del cerebro), convulsiones, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de cuerpo callosos y de lóbulos frontales (partes del cerebro), retraso mental.

- Alteraciones músculo esqueléticas: hipotonía o hipertonia (tono anormalmente elevado del músculo) con espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo), polidactilia (dedos adicionales), pies equinovaros (malposición del pie que asemeja a la pata de un caballo), metatarsus adductus (desviación del metatarso hacia dentro), o varus (desviación del metatarso hacia fuera), clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo), pulgares de implantación proximal (más cerca de un centro tronco o línea media).

- Malformaciones viscerales: genitales ambiguos, criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), ductus arterioso persistente (persistencia anormal después del nacimiento del

conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto), comunicación interventricular (comunicación anormal entre los ventrículos del corazón), comunicación interauricular (comunicación anormal entre las aurículas del corazón), tetralogía de Fallot (estenosis pulmonar, tabique interventricular defectuoso, dextroposición de la aorta e hipertrofia, desarrollo exagerado, del ventrículo derecho), estenosis (anormalmente estrecha) de píloro, hipoplasia o displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) renal, hidronefrosis (acumulo anormal de orina en los riñones), lobulación pulmonar incompleta, paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), crestas alveolares maxilares prominentes, microglosia (lengua anormalmente pequeña).

Los niños con el síndrome de Smith Lemli Opitz, presentan dificultades para alimentarse y para crecer, son irritables y pueden tener episodios largos de llanto muy intenso.

Raramente sobreviven hasta la edad adulta y un 25% de los casos no superan los dos años de vida. El retraso mental es una constante, aunque se ha descrito un solo caso que no lo presentaba.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo.

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Stickler, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 108300 604481 184840

#### **Sinónimos:**

Oftalmoartropatía

Cambios Epifisarios y Miopía Magna

Wagner Stickler, Síndrome de

Artro Oftalmopatía

Weissenbacher Zweymuller, Síndrome de

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Stickler es una enfermedad rara que pertenece a las llamadas colagenosis del tipo II. Las colagenosis (enfermedad del tejido conectivo) de tipo II, son enfermedades hereditarias raras que incluyen un amplio espectro de fenotipos (aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) que van desde una displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) espondiloepifisaria (que afecta a las vértebras y a las epífisis, extremos de los huesos largos) leve hasta una acondrogenesia (ausencia de formación del tejido cartilaginosa) severa.

En este grupo de alteraciones se han descrito numerosos cuadros clínicos, que se solapan, por lo que clínicamente pueden ser muy parecidos, es decir son fenotípicamente similares pero presentan alguna manifestación clínica que le confiere su particularidad.

Están relacionados con el gen que codifica el procolágeno tipo II. Cada una de las enfermedades que forman el grupo se hereda como un rasgo genético autosómico dominante y tiene un defecto genético característico.

Dentro de este grupo está el síndrome de Stickler, que es una artro oftalmopatía (afección que afecta al ojo y las articulaciones) congénita (que está presente desde el nacimiento) y hereditaria, cuyas manifestaciones son muy parecidas a las del síndrome de Marshall, si bien este último difiere en la que la hipoacusia (disminución de la sensibilidad auditiva) es más frecuente y severa.

Ambos síndromes pueden deberse a una expresión variable de un mismo defecto genético y esto justifica el hecho de que algunos autores unifiquen los dos trastornos bajo el nombre de síndrome de Marshall-Stickler.

Fue descrito por primera vez, en 1965, por Gunnar B. Stickler, quien lo denominó artro-oftalmopa-



tía hereditaria progresiva.

La incidencia del síndrome de Stickler en la población se estima en 1/20.000 nacidos vivos y un 30% de los pacientes con secuencia de Robin (la asociación de micrognatia, mandíbula anormalmente pequeña y paladar hendido, cierre incompleto de la bóveda del paladar, cierre incompleto de la bóveda del paladar) padecen este síndrome. El síndrome de Stickler es la causa congénita más frecuente de desprendimiento de retina.

Los niños afectados presentan alteraciones oculares, oro faciales, auditivas y óseas:

- *Las manifestaciones oculares fundamentales son:* exoftalmos (protrusión anormal del globo del ojo), epicanthus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), miopía severa, de más de 6 dioptrías, cataratas (opacidad del cristalino), desgarro gigante bilateral de la retina, degeneración vítrea y coriorretiniana que conduce a la ceguera, glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular) y en algunas ocasiones subluxación del cristalino (desplazamiento incompleto de su posición habitual, del cristalino).

- *Entre las manifestaciones oro faciales,* además de la secuencia de Robin presentan hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) maxilar, puente nasal deprimido, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) amplio, cara aplanada y sordera.

- *Las manifestaciones articulares* más frecuentes son: pies equinovaros (malposición del pie que asemeja a la pata de un caballo), acortamiento rizomélico (de la raíz de los miembros) de miembros, metáfisis (cartilago de crecimiento de los huesos largos) ensanchadas, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal), e hipoplasia de huesos pélvicos. También pueden aparecer retraso mental, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), prolapso (descenso de parte del órgano, por relajación de sus medios de fijación) de la válvula mitral.

Se han descrito dos tipos de Síndrome de Stickler, según el tipo de afectación vitreoretiniana: El tipo I y el tipo II, sólo en el tipo I se desarrollan complicaciones generales, mientras que en el tipo II, menos frecuente, las manifestaciones son preferentemente oculares y el riesgo de tener un desprendimiento de retina es elevado.

Si las alteraciones oculares no se tratan puede aparecer ceguera. Las alteraciones articulares se acentúan con el tiempo y la esperanza de vida es normal.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, de expresividad muy variable, pero con rasgos comunes en la misma familia. Se cree que el defecto genético está localizado en el brazo largo cromosoma 12 (12q14), cerca del gen que codifica-regula el colágeno (proteína resistente y fibrosa, que juega un papel esencial en la unión, la consolidación de las células y proporciona elasticidad a los tejidos corporales) tipo II (COL2A1).

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma inglés):

<http://www.stickler.org/sjp/def.html>

Información médica (idioma español):

<http://www.sordoceguera.org/Sordoceguera/Genetica%20y%20S%EDndromes/Otros%20s%EDndromes.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Retina Madrid  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Sturge Weber, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.6

Vínculos a catálogo McKusick: 185300

### **Sinónimos:**

Angiomatosis Encefalotrigeminal  
 Angiomatosis Leptomenígea  
 Angiomatosis Menígea Capilar  
 Sturge Kalischer Weber, Síndrome de  
 Facomatosis de Sturge Weber  
 Dimitri, Enfermedad de  
 Angiomatosis Encefalofacial  
 Sturge Weber Dimitiri, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Sturge Weber es una enfermedad rara que pertenece al grupo de las facomatosis (síndrome hereditario caracterizado por la existencia de nódulos, a modo de tumores benignos en los ojos, la piel y el cerebro).

Se caracteriza fundamentalmente por: angiomas (tumor caracterizado por la hiperplasia, desarrollo excesivo de los tejidos, del tejido vascular sanguíneo) en diferentes localizaciones, calcificaciones cerebrales, crisis epilépticas y glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular).

El síndrome de Sturge Weber fue descrito por primera vez por Schirmer en 1860 y fue Sturge quien efectuó su descripción clínica completa en 1879; posteriormente Weber, en 1922, demostró las alteraciones radiográficas típicas de la enfermedad.

Afecta por igual a ambos sexos y los primeros síntomas aparecen en la lactancia o en la primera infancia. Se desconoce la incidencia aunque, según algunos autores, es dentro de las alteraciones neuroectodérmicas, la cuarta mas frecuente.

Es un síndrome de etiopatogenia (causas y mecanismos de producción de enfermedad) desconocida, aunque parece deberse a una alteración incompleta del desarrollo de la vascularización embriológica, por un error que afecta específicamente a una zona de la cresta neural (cordón celular de origen ectodérmico) que origina el tejido conectivo de la dermis facial, la coroides (membrana delgada muy vascularizada situada entre la retina y la esclerótica) ocular y la piamadre (una de las membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro).

El síndrome de Sturge Weber se puede manifestar en dos formas clínicas, una forma completa y otra incompleta.

La forma completa se caracteriza clínicamente por la presencia de múltiples angiomas en distintas localizaciones.

El más llamativo es el angioma facial plano de color rojo vinoso en forma de llamarada. Típicamente es asintomático; aparece en el 90% de los casos en un lado de la cara y dentro del territorio sensitivo del nervio trigémino, aunque también puede tener localización bilateral e incluso extrafacial.

Ipsilateral (del mismo lado) al angioma facial, existe angiomas múltiples en las leptomeninges, lo que se denomina una angiomatosis leptomenígea, que secundariamente produce en un 80-90% de los casos convulsiones focales prolongadas y frecuentes que tienden a hacerse crisis generalizadas; en más de la mitad de los casos comienzan en los primeros seis meses de vida, son de difícil control farmacológico y dependen de la extensión de la lesión cerebral.

También ipsilateral al angioma facial, entre un 25 y 50% de los casos se encuentran angiomas dentro del ojo, concretamente en la coroides, que suelen producir un glaucoma secundario y hemianopsia (visión alterada o ceguera para la mitad del campo visual) ipsilateral, que clínicamente se traduce como un deterioro progresivo de la visión, difícil de controlar incluso con tratamiento quirúrgico.

Como consecuencia de la intensidad y frecuencia de las crisis se va produciendo un deterioro neu-

rológico progresivo, presente hasta en un 70% de los pacientes, que se traduce en diferentes manifestaciones: hemiparesia (parálisis leve o incompleta de un lado del cuerpo) y hemiplejía (parálisis de un lado cuerpo) contralaterales al lado afecto y deterioro mental de severidad variable en función del grado de atrofia cerebral.

Las formas incompletas del síndrome se definen como aquellas en las que aparecen aisladamente angiomas en algunas de las siguientes localizaciones:

- 1.- Angioma facial y leptomeníngeo.
- 2.- Angioma leptomeníngeo y coroideo.
- 3.- Angioma facial y coroideo.
- 4.- Angiomatosis cerebral.

El diagnóstico de sospecha es clínico y su importancia es tal, que ante un recién nacido con un angioma facial que afecte al trigémino es obligado descartar de forma precoz la existencia de angiomatosis meníngea.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante técnicas de imagen, siendo de elección la resonancia magnética nuclear con Gadolinio, para demostrar la presencia de angiomas meníngeos y el grado de atrofia cerebral; el escáner permite objetivar las típicas calcificaciones giriformes córtico-subcorticales "en raíl de tren", que no siempre se pueden detectar mediante la RMN.

No existe un tratamiento curativo para la enfermedad, siendo el objetivo el control de las complicaciones neurológicas.

Para controlar la epilepsia y evitar en lo posible el desarrollo de retraso mental se emplean fármacos antiepilépticos. Solamente cuando las crisis resultan imposibles de controlar, puede valorarse la resección quirúrgica de los angiomas leptomeníngeos, teniendo en cuenta que se trata de una cirugía de muy elevado riesgo y severas complicaciones.

Si existe glaucoma, su tratamiento es generalmente quirúrgico y se obtienen escasos resultados; el angioma facial puede tratarse únicamente por motivos estéticos.

Algunos autores consideran al síndrome de Sturge Weber una entidad independiente del Síndrome de Klippel Trenaunay, otros en cambio asocian estos dos síndromes, como parte de una misma anomalía, que afecta a diferentes regiones del organismo.

El síndrome de Sturge Weber generalmente es de aparición esporádica, aunque hay descritos en la literatura casos heredados como un rasgo genético autosómico, tanto recesivo como dominante.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.infocompu.com/adolfo\\_arthur/sturge\\_weber.htm](http://www.infocompu.com/adolfo_arthur/sturge_weber.htm)

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**TAR, Síndrome**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 274000

**Sinónimos:**

Aplasia Radial Amegacariocítica  
Trombocitopenia y Ausencia de Radio, Síndrome de  
Trombocitopenia y Aplasia Radial, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Trombocitopenia Aplasia Radial o síndrome TAR, es una enfermedad rara que se caracteriza por trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre) congénita (que está presente desde el nacimiento) por trombopoyesis (mecanismo por el que se forman las plaquetas) ineficaz, malformaciones esqueléticas con anomalías de las extremidades, especialmente ausencia bilateral del radio y malformaciones cardíacas.

El síndrome de Trombocitopenia Aplasia Radial fue descrito por primera vez por Shaw y Oliver en 1959, pero no fue hasta 10 años más tarde cuando Hall empieza a utilizar el acrónimo con el que se le conoce en la actualidad, TAR.

Puede acompañarse de acortamiento cubital, húmero hipoplásico (hipoplasia es el desarrollo incompleto o defectuoso) y defecto del septo ventricular (pared del corazón que separa el ventrículo izquierdo del derecho), raramente se asocia con labio leporino (fisura del labio superior), paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), atresia (oclusión de una abertura natural) duodenal y estenosis (estrechez patológica de un conducto) de laringe. Excepcionalmente se ha descrito la presencia de riñón en herradura.

En ocasiones aparece retraso mental como consecuencia de hemorragia intracraneal debida a la trombocitopenia.

Durante el primer mes de vida, el pronóstico está relacionado con la gravedad de la hemorragia, oscilando la mortalidad entre el 30-40% en el primer año de vida, pero mejorando después de los dos años. Es frecuente la asociación del síndrome TAR con la intolerancia a la leche de vaca.

La fisiopatología (estudio del funcionamiento del organismo o de un órgano, cuando está alterado por una enfermedad) de la trombocitopenia no está aclarada, la trombocitopenia del TAR se asocia con una disfunción de la megacariocitopoyesis (mecanismo por el que se forman los megacariocitos) caracterizada por un bloqueo de la diferenciación celular, de megacariocitos (células de la médula ósea, precursoras de las plaquetas) a trombocitos o plaquetas en estadios tempranos, que origina una trombopenia megacariocítica. Se implican factores genéticos en la causa de la trombocitopenia, ya que el gen *c-mpl* codifica el receptor de la tromboproteína anómala.

Se estima que la frecuencia del síndrome TAR en España es de 0,42 por 100.000 recién nacidos vivos, afectando por igual a ambos sexos.

El diagnóstico del síndrome TAR puede hacerse en la semana 16 de gestación mediante el uso de diferentes técnicas: ecografía, para detectar la falta de extremidades y otras displasias esqueléticas posibles y cordocentesis (técnica que consiste en la punción con control ecográfico del cordón umbilical del feto), en la que se observa un recuento plaquetario disminuido, este puede llegar a ser incluso de unas 12-14.000 plaquetas/dl.

El tratamiento, especialmente durante el primer año de vida, se basa en la transfusión sanguínea, para evitar la hemorragia intracraneal. También está indicada la cirugía con múltiples intentos de prótesis correctoras.

Se hereda generalmente como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque se ha demostrado heterogeneidad genética.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol49/49-6/49-6-13.pdf>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Treacher Collins, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 756.0

Vínculos a catálogo McKusick: 154500

### **Sinónimos:**

Franceschetti-Zwahlen Klein, Síndrome de  
Treacher Collins Franceschetti 1, Síndrome de  
Disostosis Mandibulofacial

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Treacher Collins es una enfermedad hereditaria rara. Se trata de un síndrome poli-malformativo (que presenta múltiples malformaciones) caracterizado por anomalías craneofaciales (de la cabeza y la cara) debido a la hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de ciertas porciones del cráneo: bordes supraorbitales y arcos zigomáticos.

Fue descrito por primera vez por Thompson y Toynbee en 1846, posteriormente el oftalmólogo inglés Treacher Collins en 1900 describió las principales características del síndrome y le dió su nombre a la enfermedad.

No existen cifras exactas sobre su frecuencia, en España, datos del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) estiman una frecuencia de 0,07 por cada 10.000 nacimientos.

Las manifestaciones clínicas son: una apariencia facial muy característica con fisuras palpebrales (formación de pliegues por inclinación de los párpados hacia abajo) antimongoloides (el canto externo del ojo más bajo que el canto interno), coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo) de párpado inferior, puede haber también coloboma de iris, hipoplasia de los arcos zigomáticos y malar, la nariz es ancha y en ocasiones puede tener atresia (oclusión de una abertura natural) de las coanas, macrosotomía (orificio bucal grande), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), hipoplasia faríngea, microtia (oreja muy pequeña, incluso reducida a diferentes apéndices) más o menos severa y otras alteraciones del pabellón auricular con ausencia o atresia de conductos auditivos y sordera.

La inteligencia es usualmente normal. Sin embargo, se han descrito unos pocos casos con deficiencia mental de severidad variable; en los casos leves, algunos autores, la consideran secundaria a la sordera. La afectación es frecuentemente bilateral, pero también hay formas unilaterales.

El diagnóstico de las formas más graves se realiza al nacimiento, en cambio las formas leves son de difícil diagnóstico, incluso pueden ser diagnosticadas después de tener un hijo afectado por la forma severa.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con el síndrome de Nager y síndrome de Goldenhar.

La evolución y el pronóstico varían en función de la magnitud de la afectación. En las formas más severas con gran micrognatia pueden producirse dificultades respiratorias y la hipoplasia faríngea puede causar la muerte del neonato; el diagnóstico precoz es esencial en los casos bilaterales, para el tratamiento tanto de la sordera como de los problemas oculares. Cuando la afectación es leve el pronóstico es bueno.

La enfermedad carece de tratamiento curativo y sólo puede aplicarse tratamiento sintomático, corrección quirúrgica de las alteraciones faciales, ortodoncia y ayuda precoz para la sordera.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante en el 50% de los casos; la alteración del gen TCOF1 es la responsable del síndrome de Treacher Collins, se localiza en el brazo largo del cromosoma 5 (5q32-q33.1), de la que se han descrito más de 30 mutaciones.

El resto representan mutaciones que pueden aparecer de forma esporádica (sin ninguna causa que lo justifique); también se han descrito casos aislados de formas autosómicas recesivas.

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.treachercollinsfnd.org/tcfespn.htm>

Información médica (idioma español)

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001659.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Turner, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 758.6

**Sinónimos:**

Cromosoma X, Monosomía X  
Disgenesia gonadal (45, X)  
Disgenesia gonadal (XO)  
Monosomía X  
Morgagni Turner Albright, Síndrome de  
Enanismo Ovárico, Tipo Turner  
Aplasia Ovárica, Tipo Turner  
45, X , Síndrome de  
Pterigo Linfangiectasia  
Bonnevie Ulrich, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Turner es una cromosomopatía (enfermedad por aberración cromosómica) rara, caracterizada por talla corta, infantilismo sexual, cuello alado, cúbito valgo (desviación exagerada hacia dentro del antebrazo) y cariotipo (estudio de los cromosomas) 45,X.

Descrito por primera vez en 1938, aunque su origen cromosómico no se descubrió hasta 1959. Se produce en 1 de cada 1.500-2.500 mujeres nacidas vivas.

La frecuencia del cariotipo 45,X en el momento de la concepción es de alrededor del 13%, de ellos el 99% sufre un aborto espontáneo, lo que representa el 5-10% de todos los abortos.

Se desconoce el mecanismo de la pérdida cromosómica y el riesgo de padecer el síndrome no aumenta con la edad materna. El cromosoma X único es de procedencia materna en el 75% de los casos. Es probable que los genes implicados en el fenotipo Turner sean genes ligados al cromosoma X que escapan a la inactivación.

El cariotipo 45,X se produce en aproximadamente el 50% de los casos; alrededor del 15% son mosaicos (se dice del individuo en el que todas sus células no tienen el mismo contenido cromosómico) de 45,X y células normales (45,X/46,XX), o mosaicos 45,X/46,XJ(Xq); son menos frecuentes los anillos, 45,X/46,Xj(X); o los fragmentos, 45,X/46fra.

El Turner en mosaico es raro entre los abortos, sin embargo, las formas de Turner en mosaico son la más frecuentes de todas las alteraciones del número de cromosomas.

El ovario fetal contiene alrededor de 7 millones de oocitos (células germinales primordiales), que comienzan a desaparecer rápidamente hacia el 5º mes de gestación. En el momento del nacimiento, tan sólo hay unos 3 millones de oocitos; en el momento de la menarquia (aparición de la primera menstruación), existen 400.000 oocitos; y, en la menopausia, quedan unos 10.000 oocitos.

Este proceso se acelera en ausencia de un cromosoma X y a los 2 años de edad han desaparecido casi todos los oocitos. En los abortos 45,X, el número de oocitos es normal. Los ovarios se describen como "cintas" y tan sólo están constituidos por tejido conectivo (tejido de sostén y unión de otros tejidos y partes del cuerpo).

Clinicamente pueden ser diagnosticadas en el momento del nacimiento por la presencia de un

edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) característico en el dorso de manos y pies, así como por los pliegues laxos de piel en la nuca. Son frecuentes bajo peso y talla corta al nacer. En la infancia aparecen membranas cervicales, que le dan aspecto de cuello alado, línea más baja de implantación posterior del cabello, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), orejas prominentes, epicanthus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), paladar ojival (paladar en forma de bóveda), tórax ancho que produce la impresión de que los pezones están muy separados, cúbito valgo y convexidad excesiva de las uñas de las manos.

Durante los 3 primeros años de vida, la tasa de crecimiento es normal, aunque en los percentiles (porcentaje de individuos de un grupo que ha alcanzado un valor medio determinado) bajos; posteriormente, comienza a decrecer lo que provoca una estatura muy corta. La estatura media en la edad adulta es de 143 cm y la maduración sexual no se produce a la edad esperada.

Se asocian cardiopatías congénitas en aproximadamente un tercio de las pacientes.

Las anomalías esqueléticas más frecuentes son: acortamiento de los 4º metatarsianos y metacarpianos, disgenesia (malformación) epifisaria (epifisis son los extremos de los huesos largos) en las articulaciones de rodillas y codos, deformidad de Madelung (deformidad de la porción distal de radio y cúbito), escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) y, en las pacientes de más edad, una mineralización ósea inadecuada.

En general no se produce maduración sexual, aunque en el 10-20% de las niñas existe desarrollo de las mamas y en algún caso aislado puede haber incluso algunos períodos menstruales. Por lo general las mujeres son estériles, aunque de forma excepcional pueden quedarse embarazadas; se han descrito más de 50 embarazos en pacientes con síndrome de Turner y menstruación espontánea.

En aproximadamente el 75% de las pacientes se producen otitis (nombre dado a todas las inflamaciones agudas o crónicas del oído) medias bilaterales recurrentes. Es habitual la sordera neurosensorial, cuya frecuencia aumenta con la edad.

Aunque la inteligencia es normal, existen datos clínicos que sugieren un retraso en el desarrollo psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental). Estos son fundamentalmente problemas de integración sensitivo motora, incapacidad para andar antes de los 15 meses de edad y disfunción precoz del lenguaje. Por el contrario, en las pacientes con 45,X/46,Xj(X) se produce un retraso mental evidente, debido a que el cromosoma en anillo es incapaz de experimentar inactivación y origina dos cromosomas X funcionantes.

En la edad adulta, los déficit de percepción espacial son más frecuentes que en la población general.

Puede acompañarse de tiroiditis (inflamación de la glándula tiroides) linfocitaria (un tipo de leucocitos o glóbulos blancos de la sangre), que se sospecha por la presencia de bocio (tumoración del tiroides que produce un abultamiento en la parte anterior del cuello); enfermedad inflamatoria intestinal que se sospecha por la presencia de dolor abdominal, tenesmo (necesidad continua de orinar o defecar acompañada de sensación dolorosa o de quemazón a nivel del cuello de la vejiga o del ano) y diarrea sanguinolenta; y telangiectasias (dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre) gastrointestinales que se sospechan por la presencia de hemorragias digestivas recurrentes.

En los casos de mosaicismo 45,X/46,XX, las anomalías son más leves y menos frecuentes, salvo la estatura corta que es tan frecuente como en las pacientes 45,X y puede ser la única manifestación clínica, junto a la insuficiencia ovárica.

Un tercio de las afectadas se reconocen al nacer por el linfedema y el cuello alado, un tercio se reconocen durante la infancia por la talla baja y otro tercio no se reconocen hasta que no se evidencia el retraso puberal debido a la disgenesia gonadal.

Se aconseja realizar un análisis cromosómico en todas las niñas de corta estatura.

Una vez realizado el diagnóstico, está indicado el estudio ecográfico de:

1.- *corazón*: la malformación más frecuente es la válvula aórtica bicúspide no estenótica; otros defectos cardiacos, menos frecuentes pero más graves, son estenosis aórtica, coartación aórtica y drenaje venoso pulmonar anómalo;

2.- *riñones*: malformaciones renales en aproximadamente un tercio de los casos, que consisten en

riñón pelviano, riñón en herradura, sistema colector doble, ausencia completa de un riñón y obstrucción de la unión urétero pelviana;

3.- *ovarios*: ovarios pequeños, pero no acintados, en el 50% de las pacientes en los 4 primeros años de vida; entre los 4 y los 10 años de edad, los ovarios aparecen como cintas en el 90% de los casos.

Los niveles plasmáticos de gonadotropinas (hormonas que estimulan la actividad funcional de las glándulas sexuales), en particular de hormona folículo estimulante, están significativamente elevados durante la lactancia; hacia los 2-3 años de edad disminuyen progresivamente hasta alcanzar los niveles más bajos a los 6-8 años de edad; hacia los 10-11 años, se elevan hasta alcanzar las concentraciones del adulto castrado.

El tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante, ya sea aislada o en combinación con un esteroide anabolizante, aumenta la velocidad de crecimiento. La administración precoz, permite que muchas niñas alcancen estaturas iguales o superiores a 150 cm.

Está indicado el tratamiento sustitutivo con estrógenos, aunque se discute la edad óptima de iniciación del mismo.

La administración de Premarin, suele resultar eficaz en la inducción de la pubertad y posteriormente se mantienen ciclos con progesterona y estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo.

El apoyo psicosocial de estas niñas constituye una parte integral del tratamiento.

En los síndromes de Turner en mosaico, que contengan un rastro de cromosoma Y, es necesaria la extirpación de las gónadas, ya que el riesgo de padecer gonadoblastomas (tumor raro de las glándulas genitales de malignidad puramente local, como consecuencia del desarrollo anómalo del testículo) en estos casos, es de un 30%.

#### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Oxandrolona (Oxandrin)

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://wellpath.uniovi.es/es/contenidos/seminario/pediatria/Casos/html/002/clinica.htm>

Página de afectados (idioma español):

<http://www.xente.mundo-r.com/turner/principal.html>

#### **Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Baleares

Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Barcelona

Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Cádiz

Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Murcia

Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Sevilla

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **VACTERL**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 192350 276950 314390

#### **Sinónimos:**

VATER

VATERS



**Descripción en lenguaje coloquial:**

El VACTERL es una asociación de alta frecuencia (conjunto de múltiples anomalías, que no pueden ser catalogadas como un síndrome, que se presenta en al menos dos individuos y no se deben al azar). Se trata de una enfermedad extremadamente rara del desarrollo embrionario, que afecta a diversas estructuras y vísceras.

De las tres asociaciones de alta frecuencia que aparecen en la literatura, solamente el VACTERL se ajusta a la definición. Las otras dos, CHARGE y MURCS se encuadran mejor en lo que se entiende por síndrome (patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de enfermedad).

El VACTERL fue descrito inicialmente como asociación o síndrome VATER formado por defectos vertebrales, ano imperforado, atresia (oclusión de una abertura natural) esofágica con fístula (comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal) traqueo esofágica y polidactilia (presencia de dedos adicionales). Luego se incluyó, la displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) radial y renal.

En 1974, se asociaron los defectos cardíacos y una sola arteria umbilical, así como la deficiencia prenatal del crecimiento, siendo rasgos no casuales de este patrón de anomalías, cambiando el acrónimo por VATERS. En la década de los ochenta, se comienza a utilizar el acrónimo de VACTERL. Mas recientemente se ha asociado con hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo) manteniéndose hasta ahora como una entidad aparte.

Las siglas VACTERL están formadas por el acrónimo inglés de los fundamentales órganos o estructuras embrionarias implicadas: Vértebras, Ano, Corazón, región Traqueo Esofágica, Riñón y extremidades inferiores, en inglés, Limbs.

La lesión se produce entre las 4 y 6 semanas de gestación, afectando a la hoja mesodérmica (mesodermo es el tejido embrionario, a partir del cual se formaran el tejido de sostén los músculos órganos genitourinarios, sistema cardiovascular y sangre). Se considera una enfermedad devastadora y letal y algunos autores la han puesto en relación con el hecho de que las madres hayan tomado algún tipo de hormonas sexuales durante el primer trimestre del embarazo. Se ha observado una mayor frecuencia entre hijos de madres diabéticas. Los pacientes presentan un promedio de 7 a 8 anomalías diferentes.

Se caracteriza por anomalías vertebrales, atresia anal, cardiopatías (término general de la enfermedad del corazón) congénitas, fístula traqueo-esofágica, displasia renal y defectos de las extremidades, siendo el más característico la displasia del radio. Presentan con mucha frecuencia afectación dental y facial, por lo que algunos autores lo llaman VACTERL-DF.

Afecta preferentemente a varones en una proporción de 2,6:1. Se estima una frecuencia de alrededor de 1,6 / 10.000 nacidos vivos.

Se han descrito algunos niños con una forma clínica diferente, con patrón de herencia autosómico recesivo y que presentan como fundamental manifestación clínica añadida una hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo); contrariamente a lo que podría esperarse, su pronóstico, siempre que se resuelva la hidrocefalia mediante cirugía precoz, es favorable y los niños, aunque con un retraso psicomotor leve a moderado son capaces de integrarse, relacionarse con el medio y de progresar en el aprendizaje.

El pronóstico de la enfermedad es malo falleciendo entre el 50-85% en el primer año de vida.

No existe tratamiento curativo de la enfermedad, se utiliza un tratamiento de soporte dependiendo de la extensión y la severidad de las lesiones, corrigiéndose quirúrgicamente las lesiones, la mayoría no presenta retraso mental, por lo que merece realizar esfuerzos tanto quirúrgicos como de rehabilitación.

La asociación VACTERL aparece de forma esporádica o de novo, pero el hecho de que se hayan descrito varios casos en la misma familia, hace sospechar factores genéticos implicados, que se heredan como un rasgo genético autosómico dominante.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.sccalp.org/Boletin/2001/175/38.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.geocities.com/HotSprings/Villa/1333/vater.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Velocardiofacial, Síndrome**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 192430 188400 600237

**Sinónimos:**

Shprintzen, Síndrome de

Sedlacková, Síndrome de

Hipolasia Velofacial

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome velocardiofacial es una enfermedad genética rara que se caracteriza por: anomalías craneofaciales (malformaciones múltiples en la cabeza y la cara), cardiopatías congénitas (enfermedades del corazón que están presentes desde el nacimiento), hipotonía (tono muscular disminuido del músculo), hiperlaxitud articular, talla baja, retraso mental moderado, retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental) y de la capacidad de aprendizaje.

Fue descrito por primera vez por Shprintzen, en 1978. se estima una frecuencia de 1 por cada 4.000 recién nacidos.

Las malformaciones craneofaciales más frecuentes son: hendidura palatina (cierre incompleto de la bóveda del paladar), con insuficiencia velofaríngea que provoca la característica voz nasal, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), fisuras palpebrales pequeñas (formación de pliegues por inclinación de los párpados hacia abajo) y epicanthus (pliegue adicional de la piel de cualquier lado de la nariz sobre las esquinas internas de los ojos); una nariz prominente con una extremidad (bulbo) grande y redondeada; hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) malar (de la mejilla); y una boca pequeña y abierta.

El defecto más común del corazón asociado al síndrome velocardiofacial es defecto septal ventricular (apertura anormal en la parte fibrosa del tabique que separa los dos compartimentos inferiores del corazón o ventrículos).

Los síntomas adicionales y los resultados asociados a menudo a la enfermedad pueden incluir defectos oculares tales como cataratas (opacidad del cristalino) y anomalías de los vasos sanguíneos de la retina; dedos y manos anormalmente finos; un timo subdesarrollado o ausente (el timo es una glándula en la porción superior del pecho que desempeña un papel en la inmunorespuesta del organismo hasta la pubertad) inmunodeficiencia fundamentalmente a expensas de las células T, lo que provoca una mayor susceptibilidad a las infecciones.

El rango y la severidad de los síntomas pueden variar mucho según los casos.

El síndrome velocardiofacial se presenta en la mayoría de los casos de forma esporádica; debido a que se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, debe hacerse estudio genético para descartar posibles antecedentes familiares.

La alteración genética se localiza en el brazo largo del cromosoma 22, se asocia a una deleción de la región 22q11.2.

La delección de la región 22q11.2 es la delección humana más común con una incidencia de 1 por cada 5.000 nacidos vivos, está descrita en pacientes con cardiopatías conotruncales y esta delección se asocia también al síndrome de di George.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.nidcd.nih.gov/health/spanish/velocario\\_span.asp](http://www.nidcd.nih.gov/health/spanish/velocario_span.asp)

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol45/45-2/45-2-23.pdf>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Von Hippel Lindau, Síndrome de

---

Código CIE-9-MC: 759.6

Vínculos a catálogo McKusick: 193300

### **Sinónimos:**

Hemangioblastomatosis Cerebeloretiniana

Hippel, Enfermedad de

Hippel Lindau, Síndrome de

Lindau, Enfermedad de

Angiomatosis Retinocerebelar

Angiomatosis Retiniana

Angiofacomatosis Retiniana y Cerebelosa

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La enfermedad de Von Hippel Lindau es una enfermedad rara, hereditaria y multisistémica, caracterizada por el desarrollo, en edades tempranas, de tumores en diferentes localizaciones: oculares, renales, de glándulas suprarrenales, páncreas y sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

Fue descrita por primera vez, en 1895, por Eugene von Hippel, quien describió, que los angiomas (tumor caracterizado por la hiperplasia, desarrollo excesivo de los tejidos, del tejido vascular sanguíneo) de retina eran hereditarios y posteriormente Arvin Lindau, en 1926, sospechó que estos tumores formaban parte de una lesión más amplia del sistema nervioso central. Durante las primeras décadas del siglo XX se describieron familias cuyos afectados no sólo presentaban angiomas en la retina o el sistema nervioso central sino, además, quistes (saco cerrado debajo de la piel que puede contener un contenido líquido o semisólido) y tumores de órganos viscerales, incluyendo riñones, glándulas adrenales, páncreas y epidídimo (conjunto de vasos seminales situados por encima del testículo). Estos tumores incluyen específicamente carcinoma renal de células claras, cistoadenomas pancreáticos, tumores en los islotes pancreáticos y feocromocitomas.

En 1964 Melmon y Rosen acuñaron el término Von Hippel Lindau y propusieron una definición diagnóstica de esta enfermedad que es la siguiente: un hemangioblastoma asociado con un tumor visceral típico, o un hemangioblastoma o tumor característico vinculado con una historia familiar de Von Hippel-Lindau.

Se estima una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de 1/35.000 habitantes. Casi todos los casos se presentan antes de los 65 años, aunque la enfermedad suele diagnosticarse a una edad promedio de 26 años.

La enfermedad de Von Hippel Lindau se debe a un defecto genético. El gen Von Hippel Lindau nor-

mal actúa como “gen tumor supresor”, cuya función es suprimir la formación de tumores. Para que se forme un tumor, ambas copias del gen, una del padre y una de la madre, deben inactivarse. En un individuo que no padece la alteración hereditaria en el gen Von Hippel Lindau, es necesario que ambas copias muten para que se forme un tumor, debido a la desactivación del gen Von Hippel Lindau. En el caso de personas que heredan una copia defectuosa del gen, sólo basta desactivar la copia restante para que se forme el tumor. Por ello los tumores se forman antes y en más órganos que en las personas normales, ya que todas las células del organismo del individuo tienen una copia alterada del gen desde el nacimiento.

Los afectados presentan uno o varios tumores característicos, y/o una historia familiar concomitante. Aunque los miembros de un grupo familiar pueden desarrollar un patrón similar de tumores, la expresión de la enfermedad es característicamente variable en cada caso. Así, los parientes en primer grado pueden desarrollar tumores en diferentes órganos, en número y agresividad diversa y con complicaciones diferentes para tumores por otra parte similares. Pocos pacientes desarrollan la gama completa de manifestaciones posibles y cerca del 50% de los afectados presenta sólo una manifestación de Von Hippel Lindau. Numerosos afectados no desarrollan expresiones de la enfermedad hasta una edad avanzada.

La manifestación inicial más frecuente es la angiomatosis en la retina y los hemangioblastomas en el cerebelo, apareciendo posteriormente tumores en cerebro, médula espinal, feocromocitoma en las glándulas suprarrenales, cistoadenoma seroso microquístico en el páncreas y carcinomas de células renales. También han sido descritas lesiones angiomasosas en hígado, riñón, páncreas, pulmón, piel y epidídimo.

La enfermedad de Von Hippel Lindau se clasifica en dos tipos en función de la presencia o ausencia de feocromocitomas:

1.- tipo 1: aquellos que no presentan feocromocitomas, suponen alrededor del 80% de los casos.

2.- tipo 2 con presencia de feocromocitomas, aproximadamente un 20% de los casos, de peor pronóstico que los de tipo 1.

- tipo 2A caracterizado por la ausencia de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos.

- tipo 2B con presencia de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos, que constituye el grupo con mayor mortalidad y peor pronóstico.

La enfermedad de Von Hippel Lindau presenta una gran variabilidad clínica y los síntomas dependen del tamaño y de la localización de los tumores. Así:

Las angiomatosis en la retina pueden causar desprendimiento de retina hemorragias y eventual-mente ceguera.

Los hemangioblastomas del sistema nervioso central producen síntomas diversos como: cefalea (dolores de cabeza), inestabilidad de la marcha, vómitos, alteraciones del equilibrio y debilidad en extremidades superiores e inferiores.

Los feocromocitomas pueden ser asintomáticos o producir una gran variedad de síntomas, siendo los más frecuentes: jaquecas, sudoración, palpitaciones con o sin taquicardia (latido anormalmente rápido del corazón), nerviosismo, pérdida de peso, dolores abdominales y torácicos, náuseas, vómitos, astenia (debilitación del estado general), hipertensión arterial, hipotensión ortostática (disminución notable de la presión arterial en la posición vertical, que puede acompañarse de vértigo y lipotimia), hiperhidrosis (sudoración excesiva) y arritmias (latido irregular del corazón). Otros síntomas menos comunes son: alteraciones visuales, disnea (dificultad en la respiración), parestesias (sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad), poliuria (secreción y emisión extremadamente abundante de orina), polidipsia (sed excesiva), mareos, crisis tipo “gran mal” (variedad de epilepsia caracterizada por crisis que atacan de golpe a todo el cuerpo, con pérdida de conocimiento, caída y trastornos motores, generalmente contracturas y sacudidas rítmicas) aparente, palidez, bradicardia (latido cardíaco inusualmente lento), hematuria (presencia de sangre en la orina) indolora, disartria (dificultad para articular palabras) y temblor.

La enfermedad presenta un amplio espectro de severidad clínica, siendo el carcinoma renal de

células claras y el hemangioblastoma de cerebelo, médula espinal o tronco del encéfalo las causas de muerte en la mayoría de los casos.

El diagnóstico de sospecha de la enfermedad de Von Hippel Lindau se basa en la clínica y los antecedentes familiares y se confirma mediante estudio molecular.

La gran variedad de síntomas en los afectados dificulta el diagnóstico y cada manifestación posible de la enfermedad se detecta de manera diferente. Si el historial familiar del paciente muestra casos que permitan suponer la presencia de Von Hippel Lindau es importante iniciar los exámenes antes de la aparición de síntomas.

Se recomienda que se inicien los exámenes en niños no mayores de 6 años, empleando técnicas indoloras que no requieran radiación ni inyección de contrastes. No deben faltar exploraciones oculares y físicas, con especial atención a la tensión arterial y a la evaluación neurológica. Entre los 10 y 12 años se iniciarán exploraciones cerebrales, mediante escáner y resonancia magnética nuclear, estudios ecográficos de abdomen y determinaciones analíticas de laboratorio.

Numerosos casos demuestran que los afectados suelen vivir más tiempo y con mejor calidad de vida si mantienen una vigilancia constante y se someten a los exámenes con regularidad.

El diagnóstico diferencial hay que realizarlo fundamentalmente con la neoplasia endocrina múltiple en la que se presentan feocromocitomas acompañados de diversos tumores, pero la historia familiar de estos pacientes muestra invariablemente la presencia de cáncer medular de tiroides, lo que no ocurre con los pacientes de Von Hippel Lindau.

Actualmente se considera que el tratamiento más eficaz es la prevención de complicaciones relacionadas con crecimientos tumorales. Este enfoque precisa de un diagnóstico presintomático y un seguimiento periódico a lo largo de la vida, realizado por un equipo multidisciplinario.

El tratamiento puede incluir:

- 1.- Información genética.
- 2.- Terapia con láser de los angiomas de retina.
- 3.- Resección quirúrgica de hemangioblastomas en el sistema nervioso central.
- 4.- Resección de tumores sólidos y quistes renales.
- 5.- Seguimiento médico y resección quirúrgica de feocromocitomas, tumores de los islotes pancreáticos o adenocarcinomas del páncreas.
- 6.- Tratamiento médico de estados de depresión, ansiedad y angustia, deficiencias renales, sordeza, ceguera o déficits neurológicos.

La enfermedad de Von Hippel Lindau se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, habiéndose identificado el defecto genético en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25-26).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.sochem.cl/documentos/vhl.pdf>

Página de afectados (idioma español):

<http://www.vhl.org/spanish/spwhatis.htm>

### **Asociaciones:**

Alianza Española de Familias de Von Hippel Lindau. (VHL)

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Walker Warburg, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 236670

### Sinónimos:

Chemke, Síndrome de  
Hidrocefalia, Agiria y Displasia Retiniana  
Pagon, Síndrome de  
Disgenesia Cerebro Ocular  
Displasia Cerebro Ocular y Distrofia Muscular, Síndrome de

### Descripción en lenguaje coloquial:

El síndrome de Walker Warburg es una enfermedad congénita, rara hereditaria del desarrollo del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), que conduce a alteraciones severas en la función neurológica.

Durante la formación del sistema nervioso, el sistema nervioso central inmaduro sufre un proceso que se denomina migración neuroblástica, mediante el cual las células nerviosas se desplazan, de tal forma que casi ninguna neurona del cerebro de un adulto se encuentra en el mismo sitio donde comienza a desarrollarse. El proceso de migración comienza, a las cuatro semanas de gestación y acaba alrededor del primer año de vida.

Las alteraciones de la migración neuroblástica son un grupo de malformaciones de la corteza cerebral, siendo la lisencefalia (carencia de los dobleces normales del cerebro) la más frecuente; aparece durante el tercer o cuarto mes de gestación y se han descrito más de 20 síndromes con lisencefalia.

La lisencefalia se caracteriza por la ausencia de circunvoluciones en la corteza cerebral, suele afectar a todo el encéfalo, incluido cerebelo; presenta diferentes grados de afectación, que van desde agiria (ausencia total de las circunvoluciones cerebrales), hasta paquigiria (pocos surcos con circunvoluciones de gran tamaño). Produce retraso mental, parálisis cerebral infantil, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), convulsiones, falta de regulación de la temperatura, rechazo al alimento, apneas (ausencia o suspensión temporal de la respiración) y suele reducir la esperanza de vida.

Se distinguen diversas formas y grados de lisencefalia:

a.- *Lisencefalia tipo I*: generalmente pueden distinguirse las cuatro capas celulares en la corteza cerebral con afectación escasa o nula del cerebelo.

b.- *Lisencefalia tipo II*: Corteza cerebral muy desestructurada, con polimicrogria (desarrollo escaso de las circunvoluciones cerebrales, con la corteza gruesa y mal definida), asociada a alteraciones musculares, hidrocefalia y encefalocele en diferentes grados.

Este síndrome fue descrito por primera vez, en 1942, por A. E. Walker, posteriormente M Warburg, en 1978, añade a la descripción la hidrocefalia y las alteraciones retinales.

Es ligeramente más frecuente en los varones, con una relación varones/mujeres 3/4. Se estima una frecuencia de 7 casos por millón.

El síndrome de Walker Warburg se conoce también como síndrome HARD +/- E, que es el acrónimo inglés de las manifestaciones características (Hydrocephalus, Agyria, Retinal Dysplasia, Encephalocele): hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), agiria, también llamada lisencefalia, displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) retiniana y en alguna ocasiones encefalocele (protrusión del encéfalo a través de una abertura congénita o traumática del cráneo).

Se acompaña de microftalmía (ojos anormalmente pequeños), hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), malformaciones múltiples cerebrales: arrinencefalia (ausencia de bulbos olfatorios), polimicrogria (desarrollo escaso de las circunvoluciones cerebrales), ausencia o hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) del cuerpo calloso

y septo pelúcido, fusión de hemisferios, hipoplasia de vérmix cerebeloso, dilatación de ventrículos cerebrales (partes del cerebro), anomalía de Dandy Walker (hidrocefalia, acumulación de líquido en el encéfalo, por atresia, oclusión de una abertura natural, congénita de los agujeros de Magendi y de Luschka), neuronas heterotópicas (desplazamiento congénito de un órgano o tejido), escasa mielinización y proliferación glial y vascular; anomalías oculares: hipoplasia de iris, opacidad corneal, cataratas (opacidad del cristalino), desprendimiento de retina, hipoplasia del nervio óptico y persistencia de estructuras oculares embrionarias.

Suelen presentar convulsiones, contracturas articulares y retraso mental grave y menos frecuentemente labio leporino (fisura del labio superior), paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular), microtia (oreja muy pequeña, incluso reducida a diferentes apéndices), micropene, criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), hidronefrosis (acúmulo anormal de orina en los riñones).

La mayoría de los pacientes mueren antes de los tres meses de vida y algunos sobreviven al año.

El diagnóstico de sospecha es clínico y el de confirmación requiere realizar estudios por imagen: escáner y Resonancia Nuclear Magnética para confirmar las lesiones del sistema nervioso central.

Los criterios exigidos para el diagnóstico son:

- 1.- malformaciones de la estructura cerebral;
- 2.- compatibles con lisencefalia tipo II;
- 3.- hidrocefalia congénita;
- 4.- anomalías de la fosa posterior con o sin encefalocele;
- 5.- anomalías de la cámara ocular anterior, posterior o ambas;
- 6.- cambios distróficos musculares;

No existe tratamiento curativo de la enfermedad, siendo el tratamiento puramente sintomático. Se cree que se hereda preferentemente como un rasgo genético autosómico recesivo.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.sap.org.ar/archivos/1998/arch98\\_5/98\\_344\\_351.pdf](http://www.sap.org.ar/archivos/1998/arch98_5/98_344_351.pdf)

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Weaver, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 277590

**Sinónimos:**

Weaver Smith, Síndrome de

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Weaver es una enfermedad congénita, rara hereditaria del desarrollo. Es tres veces más frecuente en los varones.

Clínicamente se caracteriza por macrosomía (gigantismo) pre y post natal, maduración ósea acelerada, retraso mental moderado o grave, retraso psicomotor (retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental), hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), frente abombada, camptodactilia (flexión permanente de uno o más dedos).

Se acompaña de hipertonía (tono anormalmente elevado del músculo) o hipotonía (tono anormal-

mente disminuido del músculo), occipital plano, macrocefalia (cabeza inusualmente grande), fisuras palpebrales antimongoloides (el canto externo del ojo más bajo que el canto interno) orejas grandes y displásicas (displasia es el desarrollo anómalo de tejidos u órganos) de implantación baja, puente nasal deprimido, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) ancho, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), pliegue nucal, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de las uñas y anomalías óseas: cifoescoliosis (combinación de cifosis, curvatura anormal en sentido antero posterior de la columna vertebral y escoliosis, curvatura anormal en sentido lateral), costillas cortas, limitación articular de la extensión sobre todo en las grandes articulaciones: caderas, codos, rodillas, tobillos; ensanchamiento de metáfisis (cartílago de crecimiento de los huesos largos) sobre todo del fémur, anomalías epifisarias (epífisis son los extremos de los huesos largos), pulgares anchos, clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo); deformidades de los pies: pies equinovaros (malposición del pie que asemeja a la pata de un caballo), metatarsus adductus (desviación del metatarso hacia adentro), conducto arterioso persistente (persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto); hernia (protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) umbilical e inguinal y diástasis de rectos (separación permanente de los músculos rectos del abdomen), presencia de un apetito voraz sin que exista una alteración del hipotálamo que lo justifique, cabello fino, convulsiones, estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), epicantus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), ictericia (coloración amarilla anormal de la piel).

Menos frecuentemente presentan dificultades para tragar o respirar, quistes del septum pelúcido (una parte del cerebro), dilatación ventricular, atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) cerebral, vascularización cerebral anómala, asimetría craneofacial, blefarofimosis (hendidura palpebral corta), ptosis palpebral (párpados caídos), paladar ojival (paladar en forma de bóveda), pies cavos (curvatura excesiva de la planta del pie) y pliegue simiesco (un solo pliegue, profundo de las palmas de las manos) en manos y pies.

Se desconoce la causa de este síndrome.

Se desconoce el patrón de herencia, pero se cree que la mayoría de los casos aparecen de forma esporádica.

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Weill Marchesani, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 277600

#### **Sinónimos:**

Esferofagia Braquimorfia, Síndrome de  
Dismorfodistrofia Mesodérmica Congénita  
Dismorfodistrofia Mesodérmica Tipo Braquimórfica Congénita

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Weill Marchesani es una enfermedad congénita (que está presente desde el nacimiento), muy rara del desarrollo, que pertenece al grupo de los trastornos hereditarios del tejido conectivo (tejido de sostén y unión de otros tejidos y partes del cuerpo). Se caracteriza por luxación o ectopia (órgano o tejido situado fuera de su lugar habitual) del cristalino y a veces glaucoma (aumento anor-



mal de la presión intraocular) asociada a braquidactilia (acortamiento anormal de los dedos) y limitación en la movilidad articular.

Fue descrita por primera vez, en 1932, por Georges Weill y posteriormente, en 1939, Oswald Marchesani completó la descripción.

Los síntomas suelen comenzar en la infancia, siendo excepcional en menores de un año; no se ha demostrado predominio étnico, es más frecuente en la comunidad Amish de Pensilvania, probablemente por endogamia. Se estima una frecuencia de 1/100.000 nacidos vivos.

Clínicamente se caracteriza por esferofoquia (cristalino esférico), miopía (defecto en la curvatura del cristalino, de forma que los rayos paralelos quedan enfocados por delante de la retina) severa, braquicefalia (apariencia corta y ancha de la cabeza por crecimiento lateral excesivo), malposición dental, anodoncia (ausencia de los dientes) y oligodoncia (número dientes inferior al normal), braquidactilia, displasias (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) epifisarias (epífisis son los extremos de los huesos largos) y diafisarias (diáfisis es el cuerpo de los huesos largos comprendido entre los dos extremos) y retraso en la maduración ósea. Debido a las alteraciones óseas algunos casos presentan talla corta y artrosis (afecciones crónicas degenerativas, no inflamatorias de las articulaciones) precoz.

Se acompaña de luxación del cristalino hacia la cámara anterior del ojo, glaucoma agudo debido a la esferofoquia y a la luxación del cristalino, puente nasal deprimido y limitación de los movimientos de extensión de las articulaciones.

Presentan mayor incidencia de cardiopatías (término general de la enfermedad del corazón) congénitas: estenosis (anormalmente estrecha) aórtica por fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) de los músculos que sujetan la válvula y de neuropatías (término general para las afecciones nerviosas) compresivas. La inteligencia y la esperanza de vida son normales.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las otras enfermedades que presentan subluxación del cristalino: síndrome de Marfan, homocistinuria y déficit de sulfito oxidasa.

El tratamiento de elección cuando se produce glaucoma secundario al bloqueo pupilar, es la iridectomía (extirpación quirúrgica del iris) con láser, que suele realizarse de forma profiláctica en el ojo contralateral.

El glaucoma de ángulo agudo, que se produce en el 50% de los casos, ocasiona un desprendimiento de retina, que a su vez produce ceguera.

Se cree que se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, aunque también hay casos descritos con herencia autosómica dominante, habiéndose localizado el gen responsable de la enfermedad en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13.3-p13.2).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.oftalmo.com/seo/2002/07jul02/09.htm>

**Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Williams, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 194050 130160 601329 600404

**Sinónimos:**

Williams Beuren, Síndrome de  
Hipercalcemia Idiopática  
Beuren, Síndrome de  
Cara de Duendecillo con Hipercalcemia

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Williams es una enfermedad hereditaria rara del desarrollo caracterizada por la tetrada de: rasgos faciales típicos que conforman la "cara de gnomo o duendecillo", retraso mental leve a moderado, hipercalcemia (aumento anormal de calcio en sangre) y estenosis (estrechez patológica de un conducto) aórtica supravalvular.

Se estima una frecuencia de 1/20.000 nacidos vivos.

Fue descrita por primera vez, en 1961, por Williams y en 1962 por Beuren, no tiene preferencia étnica y no suele manifestarse hasta los dos o tres años de edad.

Los niños con síndrome de Williams suelen presentar alteraciones del tejido conectivo (tejido de sostén y unión de otros tejidos y partes del cuerpo) que incluyen diversas arteriopatías (nombre genérico de enfermedad de las arterias), defectos congénitos cardíacos (75%) del tipo de estenosis aórtica supravalvular, acompañada de estenosis múltiples en arterias pulmonares periféricas e hipercalcemia infantil, que puede persistir durante la edad adulta.

Clínicamente se caracteriza por: dismorfismo (forma defectuosa de un aparato u órgano) facial: con depresión bitemporal, hendiduras palpebrales cortas; hipotelorismo (disminución de la separación de los ojos); hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de la zona media de la cara; puente nasal plano, nariz bulbosa; orificios nasales antevertidos, labio superior grueso, boca grande, dientes hipoplásicos, maloclusión dentaria, bajo peso al nacer, retraso pondero estatural.

Aunque el retraso mental es leve a moderado, la impresión inicial puede ser de mayor nivel cognitivo, debido a la capacidad de expresión oral ya que tienen una gran facilidad para la adquisición del lenguaje, que contrasta con una gran dificultad para la visión espacial. Parece ser que muchos pacientes con síndrome de Williams tienen una habilidad musical superior al resto de sus capacidades generales, incluso algunos de ellos pueden llegar a tocar algún instrumento.

Poseen una audición excepcionalmente sensible y por lo tanto les molestan muy fácilmente los ruidos. La personalidad es impulsiva o sobresaliente.

Otras manifestaciones menos frecuentes son: laxitud, contracturas articulares, alteraciones de la columna vertebral, hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo), estreñimiento crónico, presencia de s (protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) inguinales, incontinencia urinaria, enuresis (micción involuntaria), nefrocalcinosis (insuficiencia renal, debida a la precipitación de fosfato cálcico en los tubos renales), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto), iris estrellado y miopía (defecto en la curvatura del cristalino, de forma que los rayos paralelos quedan enfocados por delante de la retina).

No hay tratamiento curativo. Cuando existe hipercalcemia, se debe eliminar la vitamina D y los suplementos de calcio de la dieta. Es muy importante instaurar tratamiento de apoyo precoz con programas de educación especial individualizados, terapia del lenguaje para aumentar su capacidad de expresión y dejar de emplear las frases estereotipadas y sofisticadas que usan habitualmente y terapia ocupacional. El objetivo real del tratamiento es la integración social y laboral cuando lleguen a adultos.

Prácticamente todos los casos se producen de novo. Cuando se hereda lo hace como un rasgo genético autosómico dominante. La alteración, por lo general una deleción, se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (7q11.23).

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001116.htm>

Página de afectados (idioma español):

[http://www.williams-syndrome.org/forparents/whatiswilliams\\_sp.html](http://www.williams-syndrome.org/forparents/whatiswilliams_sp.html)

**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)

Asociación del Síndrome de Williams. Madrid

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Asociación Síndrome de Williams. Alcorcón  
Asociación Síndrome de Williams. Barcelona  
Asociación Síndrome de Williams. Valencia  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Wolf Hirschhorn, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 758.3      Vínculos a catálogo McKusick: 194190 606026 602952 607083

### **Sinónimos:**

Delección Parcial del Cromosoma 4, 4p  
Delección Parcial del Brazo Corto del Cromosoma 4  
Monosomía Parcial del Cromosoma 4, 4p  
4p Parcial, Síndrome  
Wolf, Síndrome de  
Región Cromosómica Olf Hirschhorn

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Wolf Hirschhorn es una enfermedad rara del desarrollo, caracterizada por anomalías congénitas múltiples y retraso mental.

Se estima una incidencia de 1 por cada 50.000 recién nacidos.

Clínicamente se caracteriza por una cara peculiar en forma de “casco griego”, microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), asimetría craneal, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), coloboma (fisura congénita en alguna parte del ojo) bilateral, retrognatía (deformidad de la mandíbula, que vista de perfil, parece desplazada hacia atrás), boca en forma de carpa, orejas displásicas (displasia es el desarrollo anómalo de tejidos u órganos) y de implantación baja, convulsiones con inicio temprano generalmente a los 9-10 meses, cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón) congénita (que está presente desde el nacimiento): coartación (estrechez) aórtica, comunicación interauricular e interventricular, pene incurvado, hipospadias (apertura urinaria o meatus, que se puede colocar anormalmente en el superficie inferior del pene), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) o ausencia renal en menos del 10% de los casos y retraso mental.

El diagnóstico de sospecha es clínico y el de confirmación se realiza mediante técnicas de citogenética molecular.

El pronóstico es grave, alrededor de un tercio de los pacientes mueren antes de los dos años de edad, por las complicaciones broncopulmonares y cardiológicas, se han descrito pocos casos con supervivencia superior a los 10-16 años.

Los supervivientes presentan retraso mental severo y retraso del crecimiento con tendencia a infecciones broncopulmonares de repetición.

Se asocia a una delección en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). La mayoría de los casos, 85-90% son delecciones de novo.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma inglés):

[http://www.cytocell.com/pdf/files/wolf\\_whscr.pdf](http://www.cytocell.com/pdf/files/wolf_whscr.pdf)

Información médica (idioma inglés):

<http://www.wolf-hirschhorn.de/englisch/inhaltengl.htm>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Wolfram, Síndrome de

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 222300

### **Sinónimos:**

Diabetes Insípida, Diabetes Mellitus, Atrofia Óptica y Sordera

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Wolfram es una enfermedad extremadamente rara, multisistémica, congénita (que está presente desde el nacimiento) definida como la asociación de diabetes mellitus, diabetes insípida, atrofia óptica y sordera.

Se debe a una disfunción del ADN tanto nuclear como mitocondrial y afecta a los procesos de oxidación mitocondrial en cerebro, músculos, riñones, páncreas, etc.

Se estima una prevalencia (número de casos de una enfermedad en una población) de 1/100.000 habitantes, afectando por igual a hombres que a mujeres. No se han descrito casos en personas no caucásicas.

Fue descrita por primera vez, en 1858, por Von Graefe, posteriormente, en 1938, Wolfram, describió el carácter hereditario y en 1976, Pilley y Thompson sugirieron el nombre DIDMOAD, con el que se la conoce en la literatura anglosajona, acrónimo en inglés de: Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness.

El síndrome de Wolfram presenta una gran heterogeneidad clínica inter e intrafamiliar.

Las diversas manifestaciones van apareciendo secuencialmente, aunque no necesariamente todas ni en el mismo orden en cada caso.

Clínicamente se caracteriza por la asociación de diabetes mellitus leve, de comienzo juvenil y atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) bilateral del nervio óptico, caracterizada por discos ópticos pálidos claramente definidos, que provoca una pérdida progresiva de la agudeza visual, que suele desembocar en ceguera alrededor de la tercera década de la vida.

A dicha asociación se pueden añadir alguno de los siguientes hallazgos: diabetes insípida, que no suele diagnosticarse hasta que la poliuria (secreción y emisión extremadamente abundante de orina) no es muy importante, de 4-12 litros día, a pesar de tener un adecuado tratamiento para la diabetes mellitus; disminución simétrica leve de la audición, inicialmente para frecuencias altas que acaba extendiéndose a las bajas, generalmente comienza en la primera década de vida y va progresando lentamente hasta la tercera, en que suele ser intensa; anosmia (disminución o pérdida completa del olfato).

Pueden presentar signos de afectación del tronco cerebral: crisis mioclónicas (espasmo muscular rítmico e involuntario), ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares), rigidez axial, deterioro cognitivo, piramidalismo (parálisis de un lado del cuerpo, aumento de reflejos tendinosos y falta de reflejos cutáneos) y trastornos psiquiátricos; alteraciones génito urinarias: hidroureter (acumulación anormal de orina en los uréteres), incontinencia urinaria neurógena; alteraciones endocrinológicas: ginecomastia (volumen anormal de las mamas en el hombre), atrofia testicular, amenorrea (ausencia de períodos menstruales), retraso de la maduración sexual y bocio (tumoración del tiroides que produce un abultamiento en la parte anterior del cuello).

El diagnóstico de sospecha es clínico. Se confirma mediante el uso de pruebas complementarias: estudios de imagen tales como radiografías y escáner craneales para demostrar las alteraciones del sistema nervioso central: silla turca vacía, degeneración olivopontocerebelosa, etc. pielografía para demostrar las alteraciones urológicas; audiogramas estudios electrofisiológicos retinianos y estudios con angiografía para valorar las alteraciones auditivas y visuales; pruebas de laboratorio para confirmar tanto la diabetes mellitus como la diabetes insípida: presencia de glucosuria, niveles de glucemia, respuesta a la insulina, respuestas a infusiones de solución salina hipertónica, respuesta a la pitresina, etc.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras enfermedades que asocien atrofia óptica y sordera hereditaria: síndrome de Alstrom, síndrome de Refsum, síndrome de Bardet Biedl, histiocitosis X y craneofaringioma, siendo éste el tumor que causa con mayor frecuencia atrofia óptica y diabetes insípida.

El pronóstico de la enfermedad está condicionado por el inicio precoz de la rehabilitación visual y auditiva, la incontinencia urinaria y la diabetes mellitus, pudiendo algunos pacientes jóvenes y mal controlados llegar al coma diabético.

No existe un tratamiento curativo de la enfermedad. El objetivo del tratamiento se dirige al control de la diabetes mellitus, con dieta asociada o no a fármacos y si existe diabetes insípida a su control mediante la administración de vasopresina.

Se considera fundamental el inicio precoz de la rehabilitación visual y auditiva, el uso de ayudas auditivas y en algunas ocasiones la destrucción quirúrgica de las adherencias del quiasma óptico, para mejorar la capacidad visual. La cirugía puede ser necesaria en casos de uropatía.

El síndrome del Wolfram se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, en el 15% de los casos se asocia a consanguinidad paterna. El gen responsable de la enfermedad se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 4 (4p16.1).

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.wolframsyndrome.org/ESindex.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.ascofame.org.co/guiasmbc/diabet-1.pdf>

### **Asociaciones:**

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid

Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)

Asociación Nacional del Síndrome de Wolfram. (DIDMOAD)

Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)

Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **X Frágil, Síndrome**

---

Código CIE-9-MC: 759.83

Vínculos a catálogo McKusick: 309550

### **Sinónimos:**

Marcador X, Síndrome del

Retraso Mental ligado al Cromosoma X y Macroorquídea

Cromosoma X Frágil, Síndrome del

Martin Bell, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome X frágil es una enfermedad genética rara, debida a un defecto hereditario en el cromosoma X.

Los cromosomas se encuentran en el núcleo de todas las células del cuerpo. Llevan las características genéticas de cada individuo. Cada cromosoma tiene un brazo corto señalado como "p" y un brazo largo señalado como "q".

Los pares de cromosomas humanos se numeran del 1 al 22, con un par 23 desigual, cromosomas X e Y para los varones y dos cromosomas X para las mujeres.

El síndrome X frágil fue descrito en 1943 por Martin y Bell. En 1991, se descubrió el gen FMR1, que causa el síndrome X frágil, que se localiza en el locus Xq27.3.

La enfermedad ocurre con más frecuencia y severidad entre varones que entre mujeres. En los individuos con este síndrome, una mutación total en dicho gen, provoca la imposibilidad de producir la proteína que normalmente fabrica. Otras personas son portadoras es decir, tienen una premutación o pequeño defecto en el gen FMR1 pero no muestran los síntomas de la enfermedad.

Los varones portadores, transmiten la premutación a todas sus hijas pero a ninguno de sus hijos.

Cada descendiente de una mujer portadora tiene un 50% de probabilidades de heredar el gen. La premutación X Frágil puede transmitirse de forma silente durante generaciones, antes de que se manifieste el primer caso en una familia.

Esta enfermedad es la causa conocida más frecuente de retraso mental hereditario y la segunda cromosopatía después del síndrome de Down.

Se estima que la frecuencia en España es de 1 por cada 4.000 varones en la población general, una portadora por cada 800 y un portador por cada 5.000 nacidos vivos.

Clínicamente cursa con retraso mental de grado variable, aunque suele ser leve con dificultades en el aprendizaje, falta de atención, hiperactividad, con ansiedad y humor inestable o comportamientos autistas (el autismo es un fenómeno psicopatológico caracterizado por la tendencia a desinteresarse del mundo exterior y ensimismarse); en ocasiones llegan a tener un retraso psicomotor severo (adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de las actividades mentales y musculares).

Se acompaña de dismorfia (forma defectuosa de un aparato u órgano) cráneo facial, con cara alargada, orejas grandes y prominentes, pies planos, laxitud articular, especialmente en los dedos de las manos, macrogenitalismo (órganos genitales externos agrandados), estrabismo (desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto) y prolapso (descenso de parte del órgano, por relajación de sus medios de fijación) de la válvula mitral.

Aunque muchos pacientes presentan los rasgos fenotípicos (fenotipo es el aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen) característicos, el diagnóstico de confirmación es el análisis citogenético, en células sanguíneas y el análisis de ADN. En 1995 se desarrolla una técnica de laboratorio que permite identificar anticuerpos anti proteína FMRP en los linfocitos (un tipo de leucocitos o glóbulos) de la sangre. Esta técnica parece ser útil para el cribado inicial en varones con retraso mental de etiología (estudio de las causas de las enfermedades) desconocida.

En la actualidad, no hay tratamiento curativo para el síndrome X frágil. El tratamiento debe ser sintomático y abordarse por un equipo coordinado de diferentes especialistas, con importancia del tratamiento psicológico de apoyo.

Precisan educación especial para organizar la información y actuar sobre la misma de una forma efectiva. Sin embargo suelen ser capaces de imitar, conservan la memoria visual y el humor y son prácticos a la hora de resolver un problema y aprender, por lo que la reeducación se orientará preferentemente hacia los siguientes aspectos: atención, hiperactividad e impulsividad; aprendizaje; habla y lenguaje; incapacidad para procesar la información sensorial de manera efectiva; habilidades motoras escasamente desarrolladas y problemas de comportamiento.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Guanfacina (Estulic/Tenex)

### **Direcciones URL de interés:**

Página de afectados (idioma español):

<http://www.nova.es/xfragil/sin.htm>

Información médica (idioma español):

<http://www.aepap.org/faqpad/faqpad-xfra.htm>

### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Asociación Síndrome X Frágil de Andalucía. (ARFRAX)  
Asociación Síndrome X Frágil de Aragón. (ARFRAX)  
Asociación Síndrome X Frágil de Baleares. (ARFRAX)  
Asociación Síndrome X Frágil de Canarias. (ARFRAX)  
Asociación Síndrome X Frágil de Castilla-León. (ARFRAX)  
Asociación Síndrome X Frágil de Cataluña. (ARFRAX)  
Asociación Síndrome X Frágil de Extremadura. (ARFRAX)  
Asociación Síndrome X Frágil de Galicia. (ARFRAX)  
Asociación Síndrome X Frágil de La Rioja. (ARFRAX)  
Asociación Síndrome X Frágil de Madrid. (ARFRAX)  
Asociación Síndrome X Frágil de Murcia. (ARFRAX)  
Asociación Síndrome X Frágil de Valencia. (ARFRAX)  
Asociación Síndrome X Frágil del País Vasco. (ARFRAX)  
Federación Española de Padres de Autistas. (FESPAU)  
Federación Española del Síndrome X Frágil. (FMR)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Xeroderma Pigmentario**

---

Código CIE-9-MC: 757.33

Vínculos a catálogo McKusick: 278700 278780 278730 194400

### **Sinónimos:**

Kaposi, Enfermedad de (Sarcoma no Kaposi)

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El xeroderma pigmentario es un grupo de enfermedades hereditarias raras de la piel caracterizadas por una fotosensibilidad (reacción aumentada a la luz del sol) severa que provoca la formación de ampollas en la piel después de la exposición al sol. La longitud de onda de la luz ultravioleta, que oscila entre 280 y 340 nm induce una lesión en el ADN o nucleótido y en condiciones normales, las células tienen capacidad de reparar este daño del DNA inducido por la luz ultravioleta. Esta enfermedad, descrita por primera vez por Moriz Kaposi en 1870, se debe a un defecto en la escisión-reparación de nucleótidos.

Se han identificado diez variedades de la enfermedad o grupos de complementación, definidos por un defecto, distinto en cada grupo, en la capacidad de reparación, durante la división y la reproducción de células. Las alteraciones cutáneas se aprecian inicialmente en el lactante o en el niño pequeño en zonas expuestas a la luz, como cara, cuello, brazos o manos, pero pueden también aparecer en otras zonas como el cuero cabelludo.

Las lesiones cutáneas fundamentales son por sensibilidad a los rayos ultravioleta con aparición de quemaduras solares, eritema (enrojecimiento con inflamación persistente de la piel), descamación, ampollas, costras, efélides (pecas), telangiectasias (dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre), queratosis (desarrollo exagerado, de la capa córnea de la piel) y diferentes tipos de tumores como epiteliomas espino y basocelulares, melanomas y a veces sarcomas. Existe tendencia a la transformación neoplásica (tumoral) inducida por determinados virus.

Como manifestaciones oculares aparecen fotofobia (sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos), lagrimeo, blefaritis (tastorno inflamatorio de las pestañas y los párpados), queratosis (cualquier enfermedad con aumento del desarrollo y engrosamiento del epitelio de la capa córnea de la piel), cataratas (opacidad del cristalino) y finalmente ceguera. Se produce deterioro mental y sordera neurosensible en un 20% de los pacientes. En algunos casos, las ampollas dolorosas pueden aparecer inmediatamente después de contacto con luz del sol.

En la mayoría de los casos, estos síntomas pueden ser evidentes inmediatamente después del nacimiento o en los tres primeros años de vida. En otros casos, los síntomas pueden aparecer en etapas posteriores de la niñez o más raramente, en la edad adulta. Otros síntomas de xeroderma pigmentario pueden incluir decoloraciones, la debilidad y la fragilidad y marcar con una cicatriz de la piel. En algunos casos, puede asociarse con microcefalia, hipogonadismo retraso mental y enanismo y se conoce como el Síndrome de De Sanctis Cacchione.

El xeroderma pigmentario se transmite como un rasgo genético autosómico recesivo. Dada su gravedad ya que se trata de un trastorno mutilante grave y con breve supervivencia, debe proporcionarse consejo genético a las familias afectadas. A los niños afectados se les debe proteger totalmente de la exposición solar y deben utilizar ropas de protección, gafas de sol y filtros solares de amplio espectro, incluso en los casos leves. La luz directa de los fluorescentes o la luz del sol que llega a través de las ventanas deben también evitarse, pues pueden ser nocivas. La detección y extirpación precoz de los cánceres es imprescindible.

#### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Endonucleasa T4 tipo V Liposomas (Dimericine)

#### **Asociaciones:**

Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Yunis Varon, Síndrome de**

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 216340

#### **Sinónimos:**

Micrognatia y Ausencia de Pulgares  
Displasia Cleidocranial  
Afangia Distal

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Yunis Varon es una enfermedad hereditaria extremadamente rara del desarrollo embrionario, que forma parte de las llamadas displasias. Se caracteriza por una displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) cleidocraneal con micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña).

Los síntomas mayores incluyen retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) o agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) de los pulgares y de las clavículas, que da lugar a los característicos hombros estrechos.

Se acompaña de hipoplasia o agenesia de metacarpianos, metatarsianos y uñas, aplasia (ausencia de desarrollo) o hipoplasia de falanges terminales. Pelo escaso, ausencia de pestañas y cejas, nariz pequeña, narinas (orificios de la nariz) antevertidas, orejas prominentes, filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) corto, labios finos, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), ojos pequeños, sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), ausencia de osificación del esternón, luxación (dislocación de una articulación) de caderas, fontanelas amplias, hipoplasia de huesos faciales, cardiomegalia (aumento del tamaño del corazón) y cardiopatía (término general de la enfermedad del corazón).

Más raramente se acompaña de pérdida prematura de la primera dentición e hipoplasia de falanges medias.

El pronóstico es malo, los niños suelen morir en el periodo neonatal, a consecuencia de problemas de alimentación, respiratorios y cardíacos.

Parece heredarse como un rasgo genético autosómico recesivo.



**Asociaciones:**

Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)  
Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)  
Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos  
Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

**Zellweger, Síndrome de**

---

Código CIE-9-MC: 759.89

Vínculos a catálogo McKusick: 214100

**Sinónimos:**

Cerebro Hepato Renal, Síndrome

**Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Zellweger es una enfermedad extremadamente rara que pertenece al grupo de las enfermedades peroxisomales y se caracteriza por asociar alteraciones neurológicas graves con dismorfismo (forma defectuosa de un aparato u órgano) craneofacial.

Se debe a una ausencia de peroxisomas (parte de la célula responsable del acortamiento de ácidos grasos de cadena muy larga, con el fin de que la mitocondria pueda metabolizarlos completamente y de la oxidación de la cadena lateral del colesterol, necesaria para la síntesis de ácidos biliares) por una anomalía de su biogénesis en las células renales, hepáticas y fibroblastos (células procedentes de las células conjuntivas en vías de proliferación). La ausencia de peroxisomas probablemente explica las anomalías mitocondriales (parte de la célula, responsable de producir la energía) que se observan en estos pacientes, sobre todo en cerebro, hígado y músculo, que explican parte del cuadro dismorfogenético que presentan. El déficit de enzimas (sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo) peroxisómicas produce una acumulación de sustratos o una carencia de productos que explican parte del cuadro clínico. Se produce acumulación de ácido fitánico pipecólico y ácidos grasos de cadena muy larga, sobre todo ácido hecosanoico y hexacosenoico, como consecuencia de sus respectivas enzimas oxidativas, así como deficiencia de plasmalógeno debido a la ausencia de sus enzimas sintetizantes.

Se estima una frecuencia entre 1/25.000 y 1/100.000 nacidos vivos.

Clínicamente se caracteriza por: hipotonía (tono anormalmente disminuido del músculo) severa, braquicefalia (cabeza con disminución anómala de su diámetro occipito frontal, lo que provoca una apariencia corta y ancha de la misma), hepatomegalia (hígado anormalmente grande), ictericia (coloración amarilla anormal de la piel) y quistes renales, macroscópicos a nivel cortical y microscópicos a nivel glomerular y tubular.

Se acompaña de: retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, occipital aplanado, macrocefalia (cabeza anormalmente grande), fontanela anterior amplia y suturas muy abiertas, cara redonda, orejas displásicas de implantación baja, hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), párpados edematosos (edema o hinchazón consecuencia de un drenaje linfático inadecuado), fisuras palpebrales mongoloides (el canto externo del ojo más alto que el canto interno), epicantus (pliegue de la piel que cubre el ángulo interno y carúncula de los ojos), pestañas gruesas, mejillas hinchadas, narinas (orificios de la nariz) antevertidas, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), piel redundante en cuello, paladar ojival (paladar en forma de bóveda), manchas de Brushfield (pequeñas manchas, blancas o amarillentas dispuestas regularmente sobre el contorno del iris), opacidad corneal, cataratas (opacidad del cristalino), retinitis pigmentaria (acumulo anormal del pigmento de la membrana retiniana, que conduce a largo plazo a la degeneración, por inflamación crónica, de la retina), nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular); retraso mental, convulsiones, dilatación de ventrículos cerebrales, lisencefalia (carencia de circunvoluciones normales del cerebro), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) o ausencia del cuerpo caloso, displasia (desarrollo anómalo de teji-

dos u órganos) de tractos olfatorios y cerebelo, heterotopias (desplazamiento congénito de un órgano) de cerebro y cerebelo.

Presentan fibrosis (proliferación del tejido conectivo fibroso) hepática con anomalías funcionales, depósitos de hemosiderina, e hipoprotrombinemia (disminución del nivel sanguíneo de protrombina). Hipertrofia (desarrollo exagerado de un órgano) de píloro, malrotación de colon, fibrosis pancreática, riñón en herradura, fibrosis renal intersticial, proteinuria (niveles altos de proteínas en orina), aminoaciduria (niveles altos de aminoácidos en orina). Hipoplasia pulmonar, ductus arterioso persistente (persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto), comunicación interventricular (comunicación anormal entre los ventrículos del corazón), anomalías del arco aórtico, retraso de la maduración ósea, hipomineralización, huesos wormianos (huesos pequeños muy blandos, anómalos, situados en las suturas craneales), calcificaciones puntiformes en acetábulo, rotula, tiroideas y epífisis (extremos de los huesos largos), campodactilia (flexión permanente de uno o más dedos), pliegue simiesco (un solo pliegue, profundo de las palmas de las manos), hipoplasia de dermatoglifos (dibujos formados por las crestas y los surcos de las manos y los pies), desviación cubital de las manos, cúbito valgo (desviación exagerada hacia dentro del antebrazo), contracturas en flexión de rodillas y caderas, deformidades de los pies, mamilas separadas, fose-ta sacra, hipoplasia de pene, hipospadias (apertura urinaria o meatus, que se puede colocar anormalmente en la superficie inferior del pene) y criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), hipertrofia de clítoris en niñas, (protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) umbilical y diástasis (separación permanente de dos superficies articulares pertenecientes a dos huesos habitualmente paralelos) de rectos.

Excepcionalmente puede acompañarse de glosoptosis (caída de la lengua hacia atrás), anomalía de Di George, metatarsus abductus (desviación del metatarso hacia fuera) y pies en mecedora.

El diagnóstico diferencial del síndrome de Zellweger debe hacerse con enfermedades lisosomales, síndrome de Down, acidemia hipéripécólica, adrenoleucodistrofia neonatal, enfermedad de Refsum infantil, enfermedad de Leber y condrodipiasia punctata rizomélica.

El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante el cultivo de amniocitos, en el que se detectan acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga y déficit de acetil-CoA-dihidroxi-acetona-fosfato-acetiltransferasa. Al centrifugar los amniocitos se observa el sobrenadante de la enzima catalasa, al contrario que en los individuos normales en los que precipita.

Las complicaciones más frecuentes son: hemorragias, apnea (ausencia o suspensión temporal de la respiración), aspiraciones (paso del contenido gastro esofágico al árbol bronquial) e infecciones de repetición, éstas últimas agravadas por una cierta inmunodeficiencia debida a la hipoplasia del timo.

No existe un tratamiento curativo específico de la enfermedad, aunque parece ser que el suministro de ácidos grasos omega 3, de forma muy precoz, mejora las alteraciones neurológicas, frenando en gran medida el retraso psicomotor y el deterioro visual y auditivo, apreciándose una mejoría de los síntomas neurológicos.

El 70% de los pacientes mueren en los tres primeros meses de vida y casi todos antes del año, aunque se han descrito variantes más leves con una supervivencia mayor, incluso hasta la segunda década de la vida.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, habiéndose localizado el gen responsable en el brazo largo del cromosoma 7 (7q11.23).

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español)

<http://pediatricneuro.com/alfonso/esppg160.htm>

Página de afectados (idioma español):

<http://www.martinezfoundation.org//index.cfm/fuseaction/Basics.Zellwegers>

### **Asociaciones:**

Asociación Española contra la Leucodistrofia. (ALE)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)



## Ciertas Enfermedades con Origen en el Periodo Perinatal

### Bandas Amnióticas

Código CIE-9-MC: 761.2

Vínculos a catálogo McKusick: 217100

#### **Sinónimos:**

Bandas Amnióticas Congénitas  
Oligohidramnios Secundario  
Bridas Amnióticas, Secuencia de  
Bandas Amnióticas, Secuencia de  
Anomalía de Streeter

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

Las bandas o bridas amnióticas son una enfermedad fetal, rara, que sucede siempre en presencia de una alteración del líquido amniótico, que aparece en alrededor del 2-3% de los embarazos denominada oligohidramnios (escaso nivel del líquido amniótico, en la ecografía). En las mujeres con oligohidramnios, el parto suele adelantarse y son frecuentes las complicaciones derivadas.

Las bandas amnióticas son pliegues de las membranas ovulares, las cuales contienen el líquido amniótico y una de cuyas capas se llama amnios.

La disminución excesiva del líquido amniótico durante las primeras semanas del embarazo puede ocasionar malformaciones fetales congénitas. Generalmente las bandas son múltiples y con tendencia a adherirse al feto; el contacto de estas bandas amnióticas con las partes fetales puede provocar una amplia gama de anomalías.

La severidad de la enfermedad se asocia al momento del desarrollo fetal, en que comienza la disminución de líquido amniótico.

Las malformaciones observadas varían desde la constricción de un miembro hasta la amputación total del mismo, disección del abdomen, cráneo u otras estructuras. Cuando un anillo de constricción afecta una extremidad fetal, aparece un edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) severo a dicho nivel, desaparición del flujo sanguíneo en la extremidad y la autoamputación subsecuente.

La clínica es variable dependiendo de las áreas afectadas. Son frecuentes las deformidades de las extremidades, de la columna vertebral, de los pulmones, del tórax, disrupción de la pared abdominal como el onfalocele (defecto de línea media en la pared abdominal anterior del abdomen, a nivel del ombligo) y hendiduras craneofaciales asimétricas, labio leporino (fisura del labio superior), microftalmía (ojos anormalmente pequeños).

El diagnóstico siempre se realiza mediante ecografía, generalmente se ve además del oligohidramnios, membranas delgadas que cruzan el saco amniótico y se adhieren a las partes fetales. El hallazgo más frecuente es el de anillos de constricción alrededor de las extremidades fetales, con linfedema (edema o hinchazón consecuencia de un drenaje linfático inadecuado) distal (más alejado de un centro tronco o línea media) y disminución de la movilidad.

Las Bandas Amnióticas se han asociado con el denominado "Limb Body Wall Complex", anomalía caracterizada por tóraco abdominosquisis (hendidura en la pared abdominal) con evisceración de los órganos internos en el celoma (cavidad corporal del embrión en desarrollo) extraembrionario, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) severa, cordón umbilical corto y anomalías de las extremidades. Pero, se considera que el Síndrome de Bandas Amnióticas y el Limb Body Wall Complex son entidades patológicas diferentes.

El pronóstico es variable y está condicionado a la aparición temprana del oligohidramnios y al grado de severidad de las malformaciones.

El tratamiento se realiza mediante intervención quirúrgica prenatal con control ecográfico para liberar al feto de las bandas de constricción, por vía endoscópica (método de exploración de las cavidades, mediante luz exterior).

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

## **CINCA, Síndrome**

Código CIE-9-MC: 779.89

Vínculos a catálogo McKusick: 607115

### **Sinónimos:**

NOMID, Síndrome

CINCA / NOMID

Articular y Cutáneo Neurológico Infantil Crónico, Síndrome

Neonatal Multisistémica Inflamatoria, Enfermedad

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome CINCA es una enfermedad rara pediátrica extraordinariamente rara multisistémica, inflamatoria y de curso crónico. Se han descrito menos de 100 casos en el mundo. Se caracteriza por la presencia de una triada característica: rash (erupción transitoria que recuerda la de la escarlatina, rubéola, o púrpura según los casos, en el curso de ciertas enfermedades febriles no eruptivas, o como reacción de intolerancia a un medicamento) cutáneo, meningitis (inflamación de las meninges, membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro) crónica (que tiene un curso prolongado por mucho tiempo) y artropatía (nombre genérico de enfermedad articular).

Fue descrita por primera vez en Francia por Lorber en 1973.

Este síndrome conocido en Europa con el nombre de CINCA, acrónimo inglés de Articular y Cutáneo Neurológico Infantil Crónico (Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular). Sin embargo, en EE.UU. se le llama NOMID, acrónimo inglés de Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria (Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease), por lo que cada vez es más frecuente encontrar la denominación CINCA/NOMID.

Los pacientes tienen una morfología característica: talla corta, cabeza ensanchada, nariz en silla de montar y extremidades cortas y gruesas con dedos unidos

La gran frecuencia de prematuridad asociada hace pensar en una infección fetal, aunque no ha sido posible encontrar ningún agente viral responsable y sigue siendo una enfermedad de origen desconocido.

Los primeros síntomas se producen generalmente en el momento del nacimiento, excepto en unos pocos pacientes en los que las primeras manifestaciones aparecen más tardíamente durante la lactancia.

En todos los casos están fundamentalmente afectados: sistema nervioso, piel y articulaciones. El primer síntoma en aparecer es el rash cutáneo, que se caracteriza por ser una urticaria no pruriginosa (que producen picor), que varía durante el día.

Las articulaciones más comúnmente afectadas son rodillas, tobillos y pies, mientras que codos, muñecas y manos están normales.

Las manifestaciones neurológicas se deben a la meningitis crónica y son: cefaleas (dolor de cabeza), convulsiones y espasticidad (contracciones involuntarias persistentes de un músculo) de miembros inferiores, síntomas que indican la irritación meníngea. Muchos pacientes presentan atrofia cerebral y bajo cociente intelectual. Con el tiempo va apareciendo la afectación de los órganos sensoriales: inflamación ocular con atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica, pseudopapi-

ledema (inflamación anormal de la papila de modo que aparece elevada), uveítis (inflamación de la úvea, cara posterior pigmentada del iris) crónica, sordera y ronquera.

Se acompaña de fiebre, linfadenopatías (inflamación de los nódulos linfáticos) y hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes).

Radiográficamente se observan modificaciones que afectan a las epífisis (extremos de los huesos largos), metáfisis (cartílago de crecimiento de los huesos largos) y cartílagos de crecimiento, que asemejan tumoraciones óseas, que provocan una artropatía y deformidad de las grandes articulaciones. La biopsia (operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico) de piel se caracteriza por hidradenitis neutrofilica de las glándulas ecrinas (glándulas cuyo canal excretor desemboca directamente en la superficie de la piel).

El pronóstico a largo plazo no es bueno, debido a la sordera y afectación visual progresivas y al empeoramiento de las manifestaciones dependientes del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal).

En la actualidad no se conoce tratamiento eficaz de la enfermedad, no obstante el tratamiento con inmunosupresores del tipo de la azatioprina parece conseguir largas remisiones de las complicaciones.

Aunque la mayoría de los casos descritos son de aparición esporádica, se han descrito varios casos de la enfermedad en dos familias.

***Direcciones URL de interés:***

Página de afectados (idioma inglés):

[http://pw1.netcom.com/~jkbarton/nomid/Html/nomid\\_home\\_page.htm](http://pw1.netcom.com/~jkbarton/nomid/Html/nomid_home_page.htm)

***Asociaciones:***

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Embriofetopatía por Acido Valproico**

---

Código CIE-9-MC: 760.79

***Sinónimos:***

Efectos Fetales del Acido Mipróico  
Efectos Fetales del Acido Valproico  
Valproato Fetal, Síndrome del

***Descripción en lenguaje coloquial:***

La embriofetopatía por ácido valproico es una enfermedad congénita (que está presente en el nacimiento), rara y hereditaria del desarrollo, que se presenta en los fetos expuestos al ácido valproico durante el primer trimestre del embarazo. El 5-10% de los fetos expuestos durante el período susceptible desarrolla una fetopatía.

La mayoría de los fármacos anticonvulsivantes, a excepción del fenobarbital, presentan un riesgo teratogénico (que produce malformaciones) para el embrión. El ácido valproico es un fármaco anti-convulsivante de probada eficacia en ciertos tipos de epilepsias.

Clínicamente se caracteriza por espina bifida (fisura congénita de los arcos vertebrales), diámetro biparietal disminuido, epicanthus (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos), puente nasal deprimido, labio superior fino y microstomía (orificio bucal pequeño). Se acompaña de hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos), nariz pequeña, narinas (orificios de la nariz) antevertidas, comisuras bucales que apuntan hacia abajo, micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), orejas dismórficas (dismorfismo es la forma defectuosa de un aparato u órgano), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) medio facial, hidrocefalia (acumulación de líquido en el encéfalo), ausencia de la primera costilla, luxación (dislocación de una articulación) de cadera y diástasis de rec-

tos (separación permanente de los músculos rectos del abdomen).

Se producen diversas anomalías cardíacas probablemente por un flujo sanguíneo embrionario anormal: tetralogía de Fallot (estenosis pulmonar, tabique interventricular defectuoso, dextroposición de la aorta e hipertrofia, desarrollo exagerado, del ventrículo derecho), comunicación interventricular (comunicación anormal entre los ventrículos del corazón), comunicación interauricular (comunicación anormal entre las aurículas del corazón), atresia (oclusión de una abertura natural) pulmonar, ductus arterioso persistente (persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto), coartación (estrechez) de aorta, corazón izquierdo hipoplásico.

Pueden existir otras alteraciones viscerales: traqueomalacia (reblandecimiento de la tráquea), anomalías de la lobulación pulmonar, (protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) inguinal, hipospadias (apertura urinaria, meatus, se pueden colocar anormalmente en el superficie inferior del pene), criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto) y anomalías de la fusión de los conductos de Muller.

Menos frecuentemente presentan alteraciones a nivel cerebral: trigonocefalia (frente con aspecto triangular), anencefalia (falta del cerebro), encefalocele (protrusión del encéfalo a través de una abertura congénita o traumática del cráneo); labio leporino (fisura del labio superior), paladar hendido (cierra incompleto de la bóveda del paladar), anomalías de manos y pies: aracnodactilia (manos y pies anormalmente estrechos con dedos largos), polidactilia (dedos adicionales), camptodactilia (flexión permanente de uno o más dedos), clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo), hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de falanges distales, displasia (desarrollo anómalo de tejidos u órganos) de uñas, pies equinovaros (malposición del pie que asemeja a la pata de un caballo), pies cavos (curvatura excesiva de la planta del pie); displasia de esternón y anomalías de vías urinarias.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol45/45-3/45-3-11.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://mundopadres.starmedia.com/reportajes/embriofetopatias.html>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## **Fibrosis Pulmonar Intersticial del Recién Nacido**

---

Código CIE-9-MC: 770.7

### **Sinónimos:**

Wilson Mikity, Síndrome de

Displasia Bronco Pulmonar

Insuficiencia Pulmonar del Prematuro

Pulmón Burbujeante, Síndrome del

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La fibrosis pulmonar intersticial del recién nacido o displasia broncopulmonar es una enfermedad respiratoria crónica, rara, que afecta a los bronquios y los pulmones de los niños que han necesitado un respirador de presión positiva. Fue descrita por Wilson y Mikity como un síndrome pulmonar de los prematuros, en general menores de 32 semanas de gestación con un peso en el nacimiento inferior a 1.500 g y sin historia de enfermedad de la membrana hialina.

Clínicamente se caracteriza por disnea (dificultad en la respiración), taquipnea (respiración acelerada superficial) y cianosis (coloración azulada-violeta de piel y mucosas) de comienzo insidioso durante el primer mes de vida. Ocasionalmente, aparece en recién nacidos a término, en general con ante-

cedentes de aspiración (paso del contenido gástrico al árbol bronquial) de meconio (contenido intestinal del feto), tratamiento con oxígeno, o algunas infecciones virales. Los niños presentan un cuadro de enfermedad severa con tos, sibilancias (silbido más o menos agudo que acompaña al murmullo respiratorio y que incluso puede enmascararlo) y estertores (ruidos anormales que durante el acto respiratorio produce el aire al pasar al interior de los bronquios), pero la fiebre sólo aparece cuando existe una infección concomitante. Puede desarrollarse colapso de un lóbulo o de todo un pulmón; otras complicaciones son insuficiencia (fracaso funcional) cardíaca derecha, anemia crónica, osteoporosis (desmineralización esquelética generalizada) y fracturas costales.

Los síntomas suelen aumentar a lo largo de 2 a 6 semanas y se incrementa la dependencia del oxígeno, que persiste durante varios meses, a lo que sigue una resolución gradual o una insuficiencia respiratoria y cardíaca progresiva. Los niños con afectación grave, cuando se recuperan pueden sufrir un número mayor de infecciones de las vías respiratorias bajas durante el primer año de vida.

Las manifestaciones más características de este síndrome son las radiológicas. Al principio, consisten en infiltrados retículo lineales gruesos bilaterales y, a menudo, una expansión excesiva de los pulmones con pequeñas áreas de enfisema (dilatación exagerada y permanente de las vesículas pulmonares, con rotura de las paredes de las mismas) que evoluciona hacia lesiones multiquísticas. Posteriormente, los quistes aumentan de tamaño y se unen, lo que produce gradualmente a lo largo de meses o años una imagen de aspecto burbujeante hipertransparente.

El diagnóstico diferencial de este síndrome debe hacerse con fibrosis quística y neumonías causadas por citomegalovirus, pneumocystis carinii, ureaplasma urealyticum o clamidia.

El tratamiento consiste en medidas generales: oxígeno para la cianosis, broncodilatadores, diuréticos para la insuficiencia cardíaca, corrección del equilibrio ácido base, corrección de la anemia con transfusiones o eritropoyetina e incluso ventilación asistida cuando sea necesario. En caso de neumonía por clamidia o ureaplasma, puede estar indicado el tratamiento con eritromicina.

***Direcciones URL de interés:***

Información médica (idioma español):

<http://www.med.utah.edu/healthinfo/spanish/respiratory/interstit.htm>

***Asociaciones:***

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Isoinmunización Rh, Enfermedad de**

Código CIE-9-MC: 773.0

Vínculos a catálogo McKusick: 11680

***Sinónimos:***

Anemia Congénita del Recién Nacido  
Eritroblastosis Neonatal  
Anemia Hemolítica del Recién Nacido  
Hemolítica del Recién Nacido, Enfermedad  
Icterus Gravis Neonatorum  
Incompatibilidad Rh  
Eritroblastosis Fetal

***Descripción en lenguaje coloquial:***

La isoinmunización por Rh, es una enfermedad autoinmune, rara, que se origina en el periodo perinatal caracterizada por una anemia hemolítica (disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes por destrucción prematura de los hematíes), debida a una incompatibilidad entre las sangres de la madre y su feto. Esto ocurre cuando una mujer con grupo Rh negativo tiene un feto Rh positivo y esta ha sido capaz de formar anticuerpos frente al antígeno del factor Rh positivo del feto.



El factor Rh es una proteína que se encuentra en la superficie de los hematíes y que se transmite genéticamente; las siglas Rh provienen del nombre del Macaco Rhesus, que es el mono que se empleó en estas investigaciones. La mayoría de las personas producen el factor Rh y su sangre se considera Rh positiva. Si el factor Rh está ausente se dice que el individuo es Rh negativo.

En una mujer Rh negativa que se queda embarazada por primera vez y su feto es Rh positivo porque ha heredado el factor del padre, pueden pasar células del feto a la madre lo que sucede de forma habitual durante el parto; y si la cantidad de dichas células es suficiente, se originará una sensibilización frente al factor Rh positivo del feto, con producción de anticuerpos contra el mismo. En cualquier embarazo posterior con feto Rh positivo, los anticuerpos maternos ya formados tienen la capacidad de destruir los hematíes (los glóbulos rojos) de la sangre del feto.

Esta enfermedad se relaciona principalmente con el antígeno D del grupo Rh, en muy raras ocasiones la enfermedad hemolítica puede deberse a los antígenos C, E o a otros antígenos eritrocitarios.

Es fundamental recordar que la primera sensibilización puede ocurrir no sólo por un embarazo, sino por un aborto, embarazo ectópico (desarrollo del huevo fuera de la cavidad uterina), amniocentesis (procedimiento obstétrico mediante el cual se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico para su posterior análisis), etc. La gravedad aumenta con los embarazos siguientes y cada uno de los recién nacidos posteriores tiene más probabilidades de estar afectado.

Las primeras observaciones de esta enfermedad fueron hechas durante un parto gemelar, en 1609 por una comadrona francesa, pero la primera descripción de la enfermedad hemolítica del recién nacido se debe a Landsteiner y Weiner quienes en 1940 describieron el factor Rh.

Aunque sigue siendo la incompatibilidad más común entre parejas, la incidencia de esta enfermedad ha disminuido desde 1968, debido a la introducción de la Inmunoglobulina hiperinmune.

Se estima una incidencia de 6 casos por cada 100.000 nacidos vivos, aunque debido a las medidas preventivas la incidencia es cada vez más baja, siendo la enfermedad hemolítica originada por el antígeno D unas tres veces más frecuente en los individuos de raza blanca.

La intensidad de la anemia estará determinada por la magnitud de la destrucción de los hematíes y la capacidad de reposición de los mismos. Si la anemia es intensa, como mecanismo compensador, se producen una gran cantidad de glóbulos rojos inmaduros y por tanto con capacidad transportadora de oxígeno muy insuficiente.

Las manifestaciones clínicas varían en función de la severidad de la anemia y van desde los casos más leves, meramente asintomáticos o con ligera palidez y coloración amarillenta de piel y mucosas que duran sólo unos días, hasta los casos más severos con palidez intensa y hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes) secundarias. Se produce ictericia (coloración amarilla anormal de la piel) que excede las primeras 72 horas debido a que el hígado del recién nacido no puede metabolizar el exceso de bilirrubina (pigmento de la bilis) liberada por la destrucción de los hematíes.

Las manifestaciones clínicas más graves de la enfermedad dejada a su evolución son edema (acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular) o anasarca (hidropesía del tejido celular que produce una hinchazón generalizada del cuerpo y de los miembros) masiva, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) pulmonar, colapso circulatorio y muerte neonatal.

Entre las manifestaciones clínicas más severas, afortunadamente casi excepcionales hoy en día, se encuentran el Kernicterus (cuadro neurológico grave, debido a una encefalopatía bilirrubínica, que se manifiesta con ictericia severa, mal estado general, succión débil, rigidez muscular, parálisis y retraso mental) y el hídrops fetal, antiguamente llamado hidropesía fetal, que consiste en la aparición de edema generalizado del feto por afectación hepática severa, que se manifiesta como edemas, ascitis (acumulación de líquido en la cavidad peritoneal), derrame pleural e insuficiencia cardíaca.

Este cuadro clínico provoca aproximadamente en la mitad de los casos la muerte intrauterina o poco después del nacimiento.

El diagnóstico de la enfermedad intraútero se basa en la determinación del factor Rh, a principios del embarazo, siendo preciso realizar el test de Coombs indirecto en las mujeres Rh negativas, ya que permite averiguar si estas madres ya poseen anticuerpos anti-Rh; la titulación periódica de este test a lo largo de todo el embarazo, permite observar el nivel de anticuerpos existente.

La amniocentesis para la valoración de la cantidad de bilirrubina existente se realizará en los casos

en que los títulos del test de Coombs indirecto aumenten a lo largo del embarazo, o cuando la ecografía demuestre aparición de ascitis o hepatoesplenomegalia.

En casos especiales, la cordocentesis, que permite obtener sangre directamente del cordón umbilical, es necesaria para evaluar el grado de anemia fetal.

En el neonato, el diagnóstico se confirma mediante la práctica de un test de Coombs directo, que pone de manifiesto la existencia de los citados anticuerpos.

El seguimiento del feto debe hacerse mediante ecografía, que permite valorar el estado de bienestar fetal. Si el cuadro es leve se intentará respetar la evolución normal del embarazo y en caso de compromiso fetal, se valorará la posibilidad de adelantar el parto por vía vaginal o de hacer una cesárea. Los casos más severos, siempre que se diagnostiquen dentro de los plazos permitidos por la legislación vigente, pueden ser susceptibles de una interrupción del embarazo.

El niño con enfermedad hemolítica debe ser seguido periódicamente. Se deben hacer determinaciones frecuentes de hemoglobina, hematocrito y bilirrubina sérica tras el nacimiento e incluso una vez resuelta la enfermedad, pues puede presentar complicaciones como anemia tardía y colestasis (supresión o detención del flujo de bilis) y, si han precisado exanguinotransfusión (sustitución de la sangre mediante diálisis) durante el periodo neonatal, también puede aparecer trombosis (formación de coágulos en las arterias y las venas) de la vena porta. En términos generales el pronóstico suele ser mejor si la anemia y el hídrops fetal han sido resueltos antes del parto.

El tratamiento de la enfermedad debe basarse fundamentalmente en los aspectos preventivos. La prevención es fundamental, ya que prácticamente puede evitarse la enfermedad tratando a las mujeres Rh negativas, que aún no han desarrollado anticuerpos frente al factor Rh positivo. Para ello se utiliza la gammaglobulina anti D o inmunoglobulina Rh (Ig Rh), que es un producto biológico que bloquea la capacidad antigénica y hace que no se creen los anticuerpos frente a los glóbulos rojos fetales Rh positivos.

Se recomienda una inyección de gammaglobulina anti D a la 28 semana del embarazo y otra dentro de las 72 horas después del parto. El tratamiento con esta inmunoglobulina debe repetirse con cada embarazo, dado que la protección solo dura cerca de 12 semanas. También se debe aplicar después de abortos y de realizar amniocentesis.

El tratamiento preventivo no cura la enfermedad una vez que se ha presentado.

Desde el punto de vista terapéutico, lo más efectivo es tratar al paciente intraútero, por lo que están indicadas las transfusiones intrauterinas mediante cordocentesis (técnica que consiste en la punción con control ecográfico del cordón umbilical del feto) en los casos de fetos con inmadurez pulmonar, hídrops o anemia fetal, siendo en ocasiones necesario repetirlas cada 2 ó 3 semanas hasta aproximadamente la semana 35 del embarazo.

En el neonato, si existe anemia, deben realizarse transfusiones de sangre, cuya periodicidad dependerá de la severidad de cada caso y puede estar indicada la exanguinotransfusión si existen signos de anemia hemolítica grave.

#### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.internet.uson.mx/webpers/medina/rhneg.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.insp.mx/salud/43/431\\_6.pdf](http://www.insp.mx/salud/43/431_6.pdf)

#### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Rubeola Congénita

Código CIE-9-MC: 771.0

### **Sinónimos:**

Sarampión Alemán Congénito  
Rubéola Congénita, Síndrome de

### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La rubéola congénita es un síndrome congénito raro que ocurre cuando un feto se ha infectado intraútero con el virus de la rubéola. El riesgo de afectación fetal va disminuyendo a lo largo del embarazo, de tal manera que el cuadro polimalformativo aparece sólo en las 12 primeras semanas del embarazo, después las lesiones se limitan al sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), manifestándose en forma de sordera y afectación cerebral. Se previene con la vacunación de la madre al menos 3 ó 4 meses antes del embarazo.

Clínicamente se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, malformaciones cardíacas siendo las más frecuentes los defectos septales, aunque también ocurren persistencia del ductus arterioso (conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto) y estenosis (estrechamiento) de la arteria pulmonar; sordera, cataratas (opacidad del cristalino) y retinopatía (término general de la enfermedad de la retina).

Puede acompañarse también de otras anomalías, hepatoesplenomegalia (hígado y bazo anormalmente grandes), trombocitopenia (disminución de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre), púrpura (hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso), anemia hemolítica (hemólisis es la destrucción prematura de los glóbulos rojos), adenopatías (inflamaciones de los ganglios), neumonía, fontanela (espacio sin osificar en el cráneo del recién nacido) anterior amplia, miositis (inflamación del tejido muscular), miocarditis (inflamación del músculo cardíaco), microftalmía (ojos anormalmente pequeños), lesiones óseas, meningoencefalitis (inflamación simultánea del encéfalo y las meninges), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), coartación aórtica, criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), retraso psicomotor y diabetes.

Dependiendo de la gravedad de la afectación pueden producirse abortos, muertes pre y post natales y muy diversos grados de afectación progresiva, con un número importante de anomalías que se suelen detectar a partir del segundo año de vida y son muy variables, entre las que se incluyen defectos del sistema nervioso central, visuales, otológicos, dentales y endocrinos, entre estas anomalías se han descrito las siguientes: hipotiroidismo (actividad deficiente de la glándula tiroides), hipertiroidismo (actividad exagerada de la glándula tiroides), tiroiditis (inflamación de la glándula tiroides), deficiencia de la hormona del crecimiento, enfermedad de Addison, pubertad precoz, hepatitis (enfermedad inflamatoria del hígado), microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), comunicación interauricular, comunicación interventricular, estenosis (anormalmente estrecha) de la válvula aórtica, tetralogía de Fallot (estenosis pulmonar, tabique interventricular defectuoso, dextroposición de la aorta e hipertrofia, desarrollo exagerado, del ventrículo derecho), opacidad comeal, glaucoma (aumento anormal de la presión intraocular), poliquistosis (poliquístico es que presenta muchos quistes, sacos cerrados que pueden contener un contenido líquido o semisólido) renal, hipospadias (apertura urinaria o meatus, que se puede colocar anormalmente en el superficie inferior del pene), agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) renal unilateral, estenosis de la arteria renal, hidronefosis (acumulación anormal de orina en los riñones), atresia (oclusión de una abertura natural) esofágica, fístula (comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal) traqueo-esofágica, anencefalia (falta del cerebro), encefalocele (protrusión del encéfalo a través de una abertura congénita o traumática del cráneo), espina bífida (fisura congénita de los arcos vertebrales), hendidura del paladar (cierre incompleto de la bóveda de la boca), (protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) inguinal, asplenia (ausencia de bazo), nefritis (inflamación del tejido

renal), deformidades de los pies, clinodactilia (arqueamiento permanente de un dedo), braquidactilia (acortamiento anormal de los dedos), sindactilia (fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí), autismo (fenómeno psicopatológico caracterizado por la tendencia a desinteresarse del mundo exterior y ensimismarse), convulsiones, ataxia (carencia de la coordinación de movimientos musculares) y anomalías dentales.

El diagnóstico puede realizarse, prenatalmente, aislando el RNA (material genético) viral de la vello-sidad corial o del líquido amniótico mediante PCR (técnica de diagnóstico molecular). La determina-ción de IgM (Inmunoglobulinas fetales producidas como reacción a la infección) en sangre de cordón no son fiables, pues el sistema inmunológico fetal esta inmaduro y puede no producirlos.

Aunque el número de fetos afectados por la vacunación es insignificante, se recomienda evitar el embarazo en los tres meses posteriores a la vacunación.

**Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

[http://www.sap.org.ar/archivos/1999/arch99\\_1/99\\_8\\_12.pdf](http://www.sap.org.ar/archivos/1999/arch99_1/99_8_12.pdf)

Información médica (idioma español):

[http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/anales/Vol63\\_N3/s%C3%ADndrome\\_rubeola.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/anales/Vol63_N3/s%C3%ADndrome_rubeola.htm)

**Asociaciones:**

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona

Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid

Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid

Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

---

**Varicela Congénita, Síndrome de la**

Código CIE-9-MC: 771.2

**Sinónimos:**

Efectos Fetales de la Varicela

Varicela Zoster Fetal, Síndrome de

Infección Fetal por Varicela

Embriopatía de la Varicela

Fetopatía por Virus Varicela Zoster

**Descripción en lenguaje coloquial:**

La varicela congénita o embriofetopatía por el virus varicela-zoster es una enfermedad congénita extremadamente rara, que se presenta debido a la infección de la madre por este virus, durante la primera mitad del embarazo o gestación.

El hombre es el único huésped natural conocido del virus de la varicela. Gracias a la vacunación, recomendada en las niñas antes de la pubertad, se ha logrado rebajar de forma muy importante la frecuencia de esta enfermedad, ya que el feto tiene un riesgo de infectarse de sólo el 1-7%, aunque no todos los fetos infectados desarrollarán un síndrome de varicela congénita. Dado que la vacunación se hace con virus atenuados, está contraindicada durante el embarazo.

El periodo susceptible para que el feto se infecte es por lo general entre las semanas 7 y 20 de la gestación, siendo la mayoría primo infecciones, aunque en casos excepcionales son reactivaciones. Cuando la infección se produce en las tres semanas previas al parto, el feto padece una varicela congénita especialmente grave, sobre todo si se produce en los cinco días anteriores al nacimiento, en este caso la mortalidad es del 15-30%. Se da con una frecuencia 4 veces mayor en los fetos femeni-nos.

Clínicamente se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino, anomalías cerebrales múltiples, anomalías oculares, acortamientos o malformaciones de una o más extremidades y lesiones de la piel. Las alteraciones cerebrales fundamentales son atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) de la corteza cerebral y microcefalia (cabeza anormalmente pequeña), que originan retraso mental.

Los trastornos oculares fundamentales son coriorretinitis (inflamación de la coroides, que afecta también a la retina), microftalmía (ojos anormalmente pequeños), nistagmus (espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios), cataratas (opacidad del cristalino) y anomalía de Horner (caracterizada fundamentalmente por la ptosis del párpado superior). En la piel aparece una lesión hipocoloreada, de tipo cicatricial que se conoce con el nombre de "cicatriz serpenteante".

Menos frecuentemente presentan: deformidades de los pies, aplasia (ausencia de desarrollo) cerebelosa, atrofia (disminución de volumen y peso de un órgano) óptica, tortícolis, asimetría facial, microtia (oreja muy pequeña, incluso reducida a diferentes apéndices), quistes del conducto tirogloso, microstomía (orificio bucal pequeño), micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña), paladar hendido (cierre incompleto de la bóveda del paladar), insuficiencia de esfínteres, calcificaciones intracraneales, hidronefrosis (acumulo anormal de orina en los riñones) y agenesia (desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano) renal, duplicación de uréter, criptorquidia (uno o ambos testículos no pueden descender al escroto), (protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea) inguinal, hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) de timo, hipoplasia de clavícula, escoliosis (curvatura oblicua anormal de la columna dorsal) y seno pilonidal (granuloma subcutáneo que contiene pelos, se infecta y fistuliza, fístula es la comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal, con frecuencia y tiende a recurrir).

El diagnóstico prenatal es posible, realizando el aislamiento del virus mediante amniocentesis (extracción por punción de líquido amniótico). En los casos en que se observen anomalías fetales mediante ecografía se aconseja la realización de esta prueba para documentar la infección y valorar la posibilidad de interrumpir la gestación, dentro de los supuestos legales.

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.aeped.es/anales/anales96-99/suma/vol51/51-2/51-2-17.pdf>

Información médica (idioma español):

<http://www.fonendo.com/noticias/26/2001/04/3.shtml>

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Lesiones y Envenenamientos

### Hipertermia Maligna

Código CIE-9-MC: 995.86

Vínculos a catálogo McKusick: 145600 600467 154275 601887

#### **Sinónimos:**

Fiebre Maligna  
 Hiperpirexia Fulminante  
 Hipertermia Maligna Anestésica  
 Neuroléptico Maligno, Síndrome  
 Hipertérmico Central Inducido por Drogas, Síndrome  
 Delay Deniker, Síndrome de  
 Hipertermia Maligna de Esfuerzo  
 Hipertermia Maligna de Estrés  
 Hiperpirexia Maligna  
 Miopatía Farmacogénica  
 Hipertermia de la Anestesia

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

La hipertermia maligna es el nombre que se da a un grupo de enfermedades raras, hereditarias, que se caracterizan por la presencia de un síndrome hipermetabólico, con un rápido incremento de la temperatura de 39 a 42°C debido a un aumento agudo e incontrolado del metabolismo del músculo esquelético, que ocurre en pacientes genéticamente susceptibles tras la exposición a un agente desencadenante.

Fue descrita por primera vez, en 1960, por Michael Denborough, aunque ya se habían comunicado casos a principios de siglo XX.

Dentro de la denominación hipertermia maligna se incluyen los siguientes síndromes o formas clínicas:

- 1.- Hipertermia maligna anestésica.
- 2.- Síndrome neuroléptico maligno, síndrome hipertérmico central inducido por drogas o Síndrome de Delay y Deniker.
- 3.- Hipertermia maligna de esfuerzo o de estrés.

#### **1.- Hipertermia maligna anestésica:**

En esta forma clínica el síndrome hipermetabólico en pacientes genéticamente susceptibles, ocurre tras la exposición a un agente anestésico desencadenante. Se caracteriza por un incremento brusco de la temperatura en respuesta a determinados agentes anestésicos inhalados como el halotano, el ciclopropano y el metoxifluorano, o relajantes musculares como la succinilcolina.

Se estima una frecuencia de 1:14.000 actos anestésicos en niños y 1:40.000 en adultos.

La hipertermia maligna anestésica, es más frecuente en varones entre los 2 y 21 años pero puede aparecer a cualquier edad.

El anestésico desencadenante actúa a nivel del músculo esquelético, provocando una alteración de la liberación del calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico (parte de la célula con participación en la fagocitosis y en el metabolismo de los lípidos), por lo que aumenta súbitamente la concentración intracelular de calcio. Ello conduce a un estado hipermetabólico en el músculo esquelético que conlle-

va un incremento de la temperatura que, a su vez, ocasiona un incremento mayor en la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico; de esta manera se crea un círculo vicioso en el cual la situación del paciente empeora progresivamente.

La clínica tiene un comienzo agudo, tras la inducción anestésica o bien puede aparecer varias horas después de haberse iniciado la anestesia. Esta variabilidad se debe a la distinta susceptibilidad genética de los sujetos, la edad y el tiempo de exposición a los agentes desencadenantes.

La duración así como la concentración del agente inhalado parece influir en la gravedad de la crisis de hipertermia maligna. Se ha comprobado que la succinilcolina actúa potenciando la acción de los anestésicos inhalados en el episodio de hipertermia maligna, mientras que cuando se administra sin asociar a dichos agentes las crisis que produce no son mortales.

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición constante de hipertermia alcanzándose temperaturas de hasta 40-43°C, acompañada de sudoración y exantema (erupción cutánea, de color rojizo) en cabeza, cuello y tórax superior; rigidez muscular; trismus (contractura de la articulación de la mandíbula) del masetero, que dificulta la intubación; taquicardia (latido anormalmente rápido del corazón) y otras arritmias (latido irregular del corazón); hipercapnia (aumento del CO<sub>2</sub> disuelto en el plasma sanguíneo) severa; taquipnea (respiración acelerada superficial), acidosis (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) tanto respiratoria como metabólica, hipertensión arterial; manchas cianóticas (coloración anormal azulada-violeta de piel y mucosas) en la piel, mioglobinemia (niveles anormales del mioglobina presentes en la sangre) y mioglobinuria (niveles anormales del mioglobina presentes en la orina).

El diagnóstico de sospecha es clínico, siendo la prueba diagnóstica el test de la contractura cafeína-halotano, realizado en una pieza de biopsia muscular. Este test no suele efectuarse en menores de 8 años.

La hipertermia maligna es una emergencia anestésica que sin tratamiento tiene una mortalidad anestésica muy alta en pacientes jóvenes y aparentemente sanos.

El tratamiento de la hipertermia maligna anestésica consiste en suspender inmediatamente los anestésicos, hiperventilar con O<sub>2</sub> al 100% y administrar Dantroleno, para disminuir la contracción muscular. El tratamiento con Dantroleno, desde los años 80, ha disminuido llamativamente de la mortalidad, con unas posibilidades de recuperación total que se aproximan al 100%.

También debe corregirse la acidosis metabólica con bicarbonato sódico y realizar tratamiento sintomático de la arritmia, con procainamida, lidocaina, o betabloqueantes.

Pueden aparecer complicaciones tardías tales como: coagulopatías (término general para las alteraciones de la coagulación) de consumo, debidas a la hemólisis (destrucción prematura de los glóbulos rojos), insuficiencia renal aguda, edema pulmonar y necrosis (muerte de un tejido) muscular.

La hipertermia maligna se hereda como rasgo genético autosómico dominante, aunque se han descrito casos de herencia autosómica recesiva.

### 2.- Síndrome neuroléptico maligno:

Es una forma de hipertermia maligna que tiene lugar en pacientes sicóticos tratados con neurolépticos, caracterizado por hipertermia, síndrome extrapiramidal (alteración del tono muscular y de la regulación de los movimientos voluntarios y automáticos), rigidez muscular y alteración de la conciencia.

Generalmente afecta a hombres jóvenes sicóticos y aparece de 2 a 15 días después del comienzo del tratamiento con neurolépticos a dosis terapéuticas.

Los fármacos que con mayor frecuencia desencadenan este síndrome son: haloperidol, fenotiacinas, tioxantenos y flufenacina. Aunque también se han descrito casos con otros agentes como metoclopramida, reserpina y carbamazepina.

La aparición de la enfermedad está favorecida por diversos factores como deshidratación y ayuno prolongado. Estos factores alteran la actividad del receptor dopaminérgico, potenciando el bloqueo dopaminérgico de los fármacos neurolépticos, que desencadena y posiblemente prolonga el curso del síndrome neuroléptico maligno.

El cuadro clínico se caracteriza por: hipertermia superior a 40°C, alteración de la conciencia, rigidez muscular, sudoración, hipersialorrea (emisión continua de saliva), taquicardia, tensión arterial ines-

table, disnea (dificultad en la respiración), acidosis metabólica, leucocitosis (aumento de los leucocitos o glóbulos blancos de la sangre) y elevación de la CPK.

El diagnóstico se realiza por la clínica y los antecedentes de tratamiento con fármacos neurolépticos.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con enfermedades infecciosas del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal) y con la insuficiencia respiratoria aguda provocada por neurolépticos.

El tratamiento consiste en la suspensión del tratamiento con neurolépticos; tratamiento sintomático de las alteraciones respiratorias, metabólicas, renales, hemodinámica etc. tratamiento de la rigidez muscular con Dantroleno y suministrar agonistas dopaminérgicos como bromocriptina.

### 3.- *Hipertermia maligna de esfuerzo*

Es un síndrome caracterizado por hipertermia superior a 41° C, alteraciones neurológicas graves y rhabdomiólisis (rotura de las fibras musculares) que aparece después de un esfuerzo muscular intenso y ha recibido otras denominaciones como: calentamiento del ejercicio y rhabdomiólisis de esfuerzo.

Es más frecuente que la hipertermia maligna anestésica y tiene lugar en varones jóvenes, con alguna de las siguientes causas predisponentes:

- a.- Enfermedades neurológicas y psiquiátricas.
- b.- Antecedentes de hipertermia maligna anestésica.
- c.- Accidentes relacionados con el calor.
- d.- Alteraciones de la piel: ictiosis, esclerodermia, agenesia de glándulas sudoríparas.
- e.- Alteraciones del metabolismo lipídico.
- f.- Glucogenosis musculares.
- g.- Fármacos bloqueantes de receptores dopaminérgicos: fenotiacinas, butirofenonas.
- h.- Fármacos que bloquean las glándulas sudoríparas: antihistamínicos, anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos.

El cuadro clínico comienza, después de un ejercicio muscular intenso, con una fase prodrómica (signo precoz de un proceso o enfermedad en evolución) caracterizada por: calambres persistentes, cefaleas (dolores de cabeza), marcha titubeante y a veces, pérdida de conciencia. Posteriormente se instaura una fase de estado con hipertermia severa; rhabdomiólisis que produce dolor muscular y elevación de la creatinfosfoquinasa; alteraciones del sistema nervioso central (sistema formado por el encéfalo y la médula espinal), que pueden conducir al coma; distrés respiratorio (enfermedad pulmonar aguda, caracterizada por alvéolos sin aire y ausencia de elasticidad pulmonar, con disminución del gasto cardíaco e hipoxemia grave); hipotensión arterial; shock (caída grave de la presión arterial, que hace peligrar la vida); deshidratación; hipocalcemia (niveles anormalmente bajos del calcio en la sangre); acidosis (estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos) metabólica; proteinuria (niveles altos de proteínas en orina); hemoglobinuria (presencia anormal de hemoglobina en la orina); mioglobinuria (niveles anormales del mioglobina presentes en la orina); elevación de enzimas hepáticas; insuficiencia renal aguda y coagulopatía (término general para las alteraciones de la coagulación) por consumo.

Dependiendo de la intensidad de las alteraciones y de su respuesta al tratamiento podemos distinguir varias formas clínicas:

- 1- Formas sobreagudas: son mortales, se caracterizan por síndrome hemorrágico grave y coma profundo.
- 2- Formas graves: caracterizadas por alteraciones viscerales múltiples.
- 3- Formas menores: son las más frecuentes, la duración del coma generalmente es menor a una hora.

El diagnóstico se realiza por el cuadro clínico y los antecedentes personales y familiares.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con: infarto de miocardio, miocardiopatía obstructiva, sín-



cope vagal, hipoglucemia y accidente cerebrovascular agudo.

El tratamiento consiste en: mantener la vía aérea permeable; rehidratar con soluciones electrolíticas y glucosa; administración de Dantroleno para controlar las alteraciones musculares y la hipertermia; tratamiento de las alteraciones metabólicas y de los trastornos hemorrágicos y forzar la diuresis y alcalinizar la orina, para prevenir la insuficiencia renal.

### **Medicamentos Huérfanos Relacionados:**

Dantroleno (Dantrium)

### **Direcciones URL de interés:**

Información médica (idioma español):

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001315.htm>

Información médica (idioma español):

[http://www.infomed.sld.cu/revistas/cir/vol41\\_2\\_02/cir08202.htm](http://www.infomed.sld.cu/revistas/cir/vol41_2_02/cir08202.htm)

### **Asociaciones:**

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

## Síntomas, Signos y Estados Mal Definidos

---

### Gerstmann, Síndrome de

---

Código CIE-9-MC: 784.69

#### **Sinónimos:**

Desarrollo de Gerstmann, Síndrome del  
Angularis, Síndrome del  
Tétrada de Gerstmann

#### **Descripción en lenguaje coloquial:**

El síndrome de Gerstmann es una enfermedad neurológica, rara, producida por una lesión cerebral, que se caracteriza por la tétrada: agrafia (alteraciones de la capacidad de expresar ideas por la escritura), agnosia digital (imposibilidad de reconocer los dedos de la mano), acalulia (incapacidad de realizar problemas aritméticos simples) y desorientación derecha-izquierda.

El lóbulo parietal recibe, relaciona, analiza y elabora los impulsos sensoriales primarios. En las lesiones del lóbulo parietal dominante se producen fallos en los aspectos lógico-gramaticales y sintácticos del lenguaje, cálculo, reconocimiento de las distintas partes del cuerpo: distinción del lado derecho-izquierdo y parte superior-inferior.

Las funciones del lenguaje se localizan en el hemisferio dominante, sus lesiones afectan a las funciones espaciales relacionadas o mediadas por el lenguaje y a las funciones duales de tipo cruzado auditivo-visual, visual-táctil, auditivo-táctil, etc.

Fue descrito por primera vez, en 1924, por Josef Gerstmann.

Afecta fundamentalmente a adultos, aunque en niños se ha descrito una forma muy rara de este síndrome, conocida como síndrome de Gerstmann del desarrollo, donde básicamente existen dificultades en la lectura y trastornos conductuales debidos a una disfunción biparietal, sin lesión focal.

El síndrome de Gerstmann puede ser causado por cualquier tipo de lesión focal del lóbulo parietal dominante, que en los diestros es la izquierda, particularmente con lesiones que afectan al giro angular del lóbulo parietal.

Pueden existir formas parciales de este síndrome.

La etiología (estudio de las causas de las enfermedades) vascular es la más frecuente, sobre todo cuando afecta las ramas posteriores de la arteria cerebral media. También se ha relacionado con: tumores, hematomas subdurales, encefalitis herpética, leucoencefalopatía multifocal progresiva, síndrome LEOPARD y síndrome de X frágil.

Clínicamente se caracteriza por la pérdida o la ausencia de ciertas capacidades sensoriales: agrafia, acalulia, agnosia digital, afasia (trastorno, defecto o pérdida de la facultad de expresión hablada, escrita o mímica) nominal, apraxia (incapacidad para ejecutar actos motores voluntarios aprendidos, a pesar de que exista la capacidad física y la voluntad de hacerlo, es decir: se entiende la orden y existe una buena disposición de realizar el movimiento) de tipo ideatorio, alexia (ceguera adquirida para las palabras), incapacidad para la copia de dibujos, incapacidad para la ejecución de rompecabezas y para hacer una distinción entre el lado derecho y el izquierdo del propio cuerpo. Cuando la lesión afecta a la zona parietal derecha, hemisferio no dominante, se produce la hemisomatognosia (falta de reconocimiento del hemicuerpo izquierdo) y raramente del espacio que lo rodea, fenómeno que se incluye dentro de los trastornos del esquema corporal.

Esta enfermedad no debe confundirse con el síndrome de Gerstmann Sträussler Scheinker, encefalopatía espongiiforme transmisible, recientemente descrita.

El pronóstico de la enfermedad es favorable. La mayoría de los síntomas pueden mejorar, o al menos los pacientes terminan aprendiendo a manejarse con estos déficits; el empleo de calculadoras y procesadores de texto les sirven de ayuda.

No existe tratamiento curativo, el tratamiento es sólo sintomático y de soporte, resultando útiles la terapia ocupacional y el apoyo psicológico para mejorar la agrafia y la apraxia.

***Direcciones URL de interés:***

Información médica (idioma español):

[http://oaid.uab.es/nnc/html/entidades/web/13cap/c13\\_07.html#](http://oaid.uab.es/nnc/html/entidades/web/13cap/c13_07.html#)

***Asociaciones:***

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

# Medicamentos Huérfanos

---

*Elvira Bel Prieto  
Francesc Bonet Clois*

## Situación actual

---

En este apartado se aborda aquella información concerniente a la situación de los medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades raras. Estas enfermedades constituyen un problema de tipo socio-sanitario por detectarse en un número reducido de enfermos lo que dificulta la comercialización de estos productos.

Por tanto, el objetivo que nos proponemos es dar información sobre las medidas que las Administraciones Sanitarias tanto de la Unión Europea (UE) como de España ponen en marcha para paliar esta situación; las vías posibles de suministro de medicamentos: los que están calificados como huérfanos en la UE, los ya comercializados en otros países, los que se encuentran tan sólo en fase de investigación, etc.; relacionado con este último punto será importante toda aquella información que facilite la inclusión de los enfermos en los ensayos clínicos que se lleven a cabo con este tipo de medicamentos.

El 16 de diciembre de 1999 el Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea aprueban el Reglamento (CE) 141/2000, sobre medicamentos huérfanos. Considera medicamento huérfano aquel que va destinado a la prevención o tratamiento de enfermedades raras o de enfermedades graves más comunes pero que difícilmente sería comercializado por falta de perspectivas de venta una vez en el mercado. El Reglamento regula los criterios para la declaración de un medicamento como huérfano estableciéndose que será el destinado a enfermedades que afecten a menos de 5 personas entre 10.000 de la Comunidad; establece los incentivos que disfrutarán éstos medicamentos y crea el Comité de medicamentos huérfanos de la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento, como órgano consultivo en la política de los medicamentos huérfanos y que examinará las solicitudes de declaración de estos medicamentos. En abril del 2000 la Comisión aprueba el Reglamento 847/2000, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de "medicamento similar" y "superioridad clínica".

Se considera "medicamento similar" el medicamento que contiene uno o varios principios activos similares a los de un medicamento huérfano actualmente autorizado y que tiene la misma indicación terapéutica.

Por el contrario el "medicamento clínicamente superior" es el que presenta una ventaja terapéutica o diagnóstica considerable y demostrada respecto a un medicamento huérfano autorizado, en una o varias de las formas siguientes:

- 1.- mayor eficacia que la de un medicamento huérfano autorizado (evaluada por el efecto sobre un parámetro clínicamente significativo en ensayos clínicos adecuados y debidamente controlados); por lo general, se trata del mismo tipo de pruebas que las exigidas para respaldar una alegación de eficacia comparada de dos medicamentos distintos; generalmente se necesitarán ensayos clínicos comparativos directos, si bien podrán emplearse comparaciones basadas en otros parámetros, incluidos parámetros sustitutivos. En cualquier caso, deberá justificarse el enfoque metodológico;
- 2.- mayor inocuidad para una proporción importante de la población o poblaciones diana. En algu-

nas ocasiones, se necesitarán ensayos clínicos comparativos directos;

3.- casos excepcionales en que no se observa ni mayor eficacia ni mayor inocuidad, pero se demuestra que el medicamento contribuye de otra forma importante al diagnóstico o a la atención del paciente.

Una vez concedida la declaración de un medicamento como huérfano para comercializarse requerirá la autorización de comercialización de acuerdo con el Reglamento (CEE) 2309/93, que regula la autorización de medicamentos de uso humano en la Unión Europea y Reglamentos (CE) 1084/2003 y 1085/2003 y la Directiva 2001/83/CEE (modificada por Directiva 2003/63/CE) por la que se establece un Código sobre medicamentos de uso humano, así como el cumplimiento de la normativa de aplicación al derecho nacional español. Sin embargo el Reglamento de medicamentos huérfanos prevé unas condiciones especiales en la aplicación de esta normativa, como puede ser la ayuda en la elaboración de protocolos, aplicación de incentivos, exclusividad comercial, etc. La exclusividad comercial, considerada como uno de los principales incentivos que disfrutaban estos medicamentos, concede al laboratorio comercializador del medicamento un monopolio durante 10 años para el tratamiento destinado a dicha enfermedad rara y sólo se aprobará otro medicamento huérfano para la misma indicación si aporta un beneficio considerable a quienes padecen la enfermedad, es decir, se demuestra que es "clínicamente superior". Este tipo de medidas se empezó a aplicar en 1.983 en Estados Unidos con la aprobación de la "Orphan Drug" para alentar a la industria farmacéutica a la inversión para la investigación y lanzamiento de medicamentos huérfanos, pudiéndose afirmar que ha sido la pieza clave del éxito de la regulación puesto que desde su publicación ha permitido la proliferación en el mercado de este tipo de medicamentos.

## Actividades del grupo de medicamentos del IIER

---

Este grupo, coordinado por investigadores de la Universidad de Barcelona, realiza una serie de actividades cuyo objetivo básico es recabar, organizar y facilitar información relacionada con el tratamiento de las enfermedades raras, parte de esta información es la que forma parte del apartado sobre medicamentos huérfanos de esta obra.

Se destacan las siguientes áreas:

### **1.- Creación de la página web sobre legislación vigente de medicamentos huérfanos**

El objetivo de esta página ([www.ub.es/legmh](http://www.ub.es/legmh)) es recopilar y comentar la normativa que regula y afecta a los medicamentos huérfanos en la UE y en España y facilitar las consultas exponiendo la información en función de las necesidades de los diferentes colectivos.

Por ello la información se presenta dirigida a tres tipos de usuarios:

- Investigadores/Industria farmacéutica: se recopila la información legal de interés para todos aquellos que se dedican a la investigación, desarrollo y comercialización de medicamentos.
- Personal Sanitario: se selecciona la información de la normativa legal que puede interesar a los médicos, farmacéuticos y otro personal sanitario que tenga relación con este tipo de productos.
- Enfermos y cuidadores: en este grupo se seleccionan los contenidos que interesan más directamente a los enfermos y cuidadores con objeto de facilitarles al máximo su consulta.

La información dentro de cada uno de estos grupos se clasifica en diferentes temáticas como puede ser: ensayos clínicos, registro, prescripción y dispensación, uso compasivo, suministro, financiación, etc.

## **2.- Información sobre los ensayos clínicos con medicamentos huérfanos**

En la UE la Directiva 2001/83/CEE, por la que se establece un Código sobre medicamentos para uso humano, incorpora la Directiva 65/65/CEE con las modificaciones posteriores, en él se establece la necesidad de realización de ensayos clínicos previos a la autorización de especialidades farmacéutica de uso humano; la Directiva 2001/20/CE, establece los principios generales a seguir por los Estados miembros sobre la aplicación de las Buenas Prácticas Clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

En España la Ley 14/1986, General de Sanidad, exige para la autorización de medicamentos la realización de ensayos clínicos controlados. La Ley 25/1990, del Medicamento dedica su título tercero a los ensayos clínicos (actualizado por Ley 53/2002, de 30 de diciembre) y se desarrolla por Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, que establece los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, que adapta al derecho español la Directiva 2001/20/CE y que entra en vigor a partir del 1 de mayo de 2004.

La realización de un ensayo clínico conlleva la participación de una muestra de sujetos que padecen la enfermedad a la que va destinada el medicamento en investigación, pero aunque la normativa no especifica el número mínimo de sujetos hay documentos técnicos en los que se indican valores estadísticos que garantizarán el ensayo. En el caso de ensayos clínicos con medicamentos huérfanos existe la dificultad de que el número de enfermos en la mayoría de ocasiones no llega a las cifras requeridas, circunstancia que la normativa prevé y que hace que en muchas ocasiones la totalidad del colectivo que padece una enfermedad rara se vea implicado en este tipo de ensayos y por ello reclaman más información sobre la posibilidad de participación en los mismos y las consecuencias que les puede comportar. La situación es todavía más complicada si se habla de tratamientos pediátricos, puesto que las connotaciones éticas adquieren más relevancia.

Por tanto, el objetivo del grupo que ha escrito este capítulo ha sido facilitar información que pueda ser útil tanto al colectivo de enfermos como a los profesionales sanitarios, sobre ensayos clínicos con medicamentos huérfanos, con especial consideración a los estudios realizados en pediatría. En la actualidad, se está trabajando para ampliar la información con detalles sobre ensayos clínicos existentes e investigadores y centros participantes, pensamos que así se facilitará la participación de enfermos de nuestro país en ensayos clínicos de tipo multicéntrico y multiestado.

## **3.- Suministro de medicamentos**

Otro problema que denuncian los enfermos que padecen una enfermedad rara es la dificultad de abastecimiento de los tratamientos que existen. En unos casos por que aunque están comercializados, no lo están en España, en otros porque están en fase de investigación clínica y otras veces, aunque existen estudios, no está disponible la preparación, debiéndose recurrir a la elaboración como fórmulas magistrales por parte de las oficinas de farmacia y los servicios de farmacia de los hospitales.

En el primer caso, medicamentos comercializados fuera de España, ha de seguirse la vía de suministro como medicamento extranjero a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. No es un procedimiento difícil ni largo, Sanidad tiene un personal técnico dedicado a esta finalidad que actúa con la mayor celeridad posible; pero hay unas condiciones técnicas y burocráticas de las que exigirá su cumplimiento. Por tanto, se ha pensado que la información sobre esta tramitación será de utilidad a los profesionales que trabajan con este tipo de tratamientos.

La otra situación, utilización de medicamentos en investigación, es también frecuente y preocupa a los enfermos y médicos que los atienden, porque saben de la utilidad de dichos medicamentos, pero existen imperativos legales que no les permiten su adquisición y utilización de una forma directa, puesto que estos medicamentos, en principio, sólo se puede utilizar si el enfermo participa en un ensayo clínico o previa autorización de la AEMyPS como uso compasivo.

El uso compasivo, es por tanto, otro de los aspectos que se tratan indicándose los trámites a seguir en su solicitud. El procedimiento no es complejo, pero requiere una justificación bibliográfica sobre la utilidad del tratamiento. En este sentido el grupo trabaja en la recopilación de información sobre estudios y experiencias que existen sobre determinados tratamientos. Un caso particular, es el de los medicamentos clasificados como huérfanos por la EMEA y que todavía no tienen la autorización de comer-

cialización, requerirán, por tanto, la autorización de uso compasivo para su utilización, pero sin duda el disponer del calificativo de huérfanos será una referencia básica para la Administración Sanitaria en el momento de dar su autorización.

La tercera situación, en caso que no exista el medicamento y deba elaborarse como fórmula magistral, existen también unos condicionantes legales cuya finalidad es asegurar que el medicamento que llega al enfermo sea eficaz, seguro y de calidad. Ello supone que el médico no puede prescribir y el farmacéutico elaborar cualquier fórmula magistral, por tanto, el conocimiento de la situación en que se encuentran los distintos principios activos que pueden formar parte en este tipo de preparaciones va a ser fundamental para facilitar el tratamiento de los pacientes.

Se ofrece también la relación de medicamentos calificados como huérfanos de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos con la situación de comercialización en que se encuentran estos medicamentos a nivel mundial. La información se ha circunscrito a aquellos medicamentos declarados huérfanos por la EMEA, la FDA o la Agencia japonesa (OPSR); se ha elaborado con el criterio de conseguir una mayor utilidad, simplificando en lo posible la explicación del mecanismo de acción. No se recoge información de aquellos medicamentos que hayan dejado de investigarse, así como sobre los medicamentos declarados huérfanos y ya comercializados en España, excepto aquellos con una indicación huérfana no autorizada en nuestro país. La elaboración se ha centrado en los medicamentos destinados a las enfermedades consideradas raras de acuerdo con la legislación europea y especialmente en aquéllas cuyos tratamientos han sido menos investigados.

#### **4.- Financiación**

La falta de financiación de determinados medicamentos y otros productos destinados al tratamiento de enfermedades raras es otro de los problemas que preocupa a los colectivos de afectados y que en numerosas ocasiones han denunciado las asociaciones de enfermos y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). En este sentido a través de la página web de legislación vigente sobre medicamentos huérfanos se facilita una información básica sobre los aspectos que regulan la financiación y se están realizando estudios específicos que puedan permitir a las Asociaciones de afectados y a FEDER el solicitar justificadamente la inclusión de dichos medicamentos o productos en la financiación del Sistema Nacional de Salud.

Como conclusión de lo expuesto, podemos afirmar que el camino iniciado es largo, que las necesidades de los pacientes son numerosas y diversas y también lo son los problemas a los que se enfrentan los profesionales sanitarios. Por ello y con objeto de poder seguir adelante, se está trabajando junto con FEDER en un estudio de prospección sobre las necesidades terapéuticas de los enfermos que sufren este tipo de enfermedades y por otro lado, dentro de la Red REPIER, se lleva a cabo, con diversos servicios de farmacia de hospital, un estudio de costes de tratamientos de enfermedades raras pediátricas, que permitirán obtener datos que facilitarán propuestas a la Administración Sanitaria y a la Industria Farmacéutica para mejorar el tratamiento de estas enfermedades, su suministro y su financiación. Por último y con objeto de dar una pauta que facilite la decisión para establecer las prioridades en la declaración de un medicamento como huérfano, se realizará el estudio de validación de la fórmula propuesta en el trabajo publicado con Cristina Salinas titulado "Medicamentos huérfanos: propuesta para el establecimiento de un valor de prioridad para su clasificación" (Cienc Tecnol Pharm 2001; 11 (1): 19-26).

## **Tramites para la adquisición de un medicamento extranjero**

El médico que considera oportuna la prescripción de un medicamento extranjero, no comercializado en España (no existe ninguna especialidad farmacéutica en nuestro país con igual composición, forma farmacéutica, o dosificación) ha de elaborar un informe que justifique la necesidad de prescripción para aquel enfermo (podría ser el mismo que el utilizado para el uso compasivo).

Si el enfermo es de régimen ambulatorio deberá acudir para su adquisición al Centro de Referencia que le corresponda que puede ser, en función de si la Comunidad Autónoma tiene o no transferida la gestión de medicamentos extranjeros, la Consejería de Salud, la Delegación del Gobierno o un Hospital de Referencia.

Si el enfermo se encuentra hospitalizado, lo proporcionará el Servicio de Farmacia del hospital. Para lo cual, el médico presentará su informe al centro de gestión o al servicio de farmacia del hospital, según los casos, éstos realizarán la solicitud de petición de la especialidad a la Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios A continuación la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios designará el laboratorio farmacéutico o importador para que proceda a la importación de un número determinado de unidades, de la especialidad farmacéutica, quien a su vez lo suministrará al centro o servicio de farmacia del Hospital de Referencia.

Una vez que se ha autorizado la primera importación, la especialidad farmacéutica suele incorporarse a una relación de medicamentos extranjeros autorizados y el importador tiene existencias para sucesivas peticiones, por lo que las tramitaciones siguientes son muy rápidas, se puede mandar la solicitud por FAX y la Agencia traslada la petición al responsable del depósito, que sirve también inmediatamente.

Facturación : el coste del medicamento va a cargo del centro u hospital peticionario.

Si son hospitales del SNS el enfermo recibirá la medicación pero no se le factura. Si es un hospital privado sin concierto con el SNS se le cargará el importe del medicamento junto con la asistencia médica y hospitalaria.



## **Pauta para solicitar el uso compasivo de medicamentos huérfanos**

---

### **Situaciones en las que se puede solicitar un "Uso Compasivo"**

---

En tratamientos a pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, o también de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización ( Art. 38.4 y38.5 de la Ley 25/1990 de 20 de diciembre del Medicamento, modificada por ley 53/2002, de 30 de diciembre y art. 28 del RD 223/2004).

### **Pauta de actuación**

---

Solicitar el uso compasivo a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Se acompañará de la siguiente documentación:

1. Consentimiento informado por escrito del paciente y del representante legal si el paciente es menor de edad.
2. Informe Clínico.
3. Conformidad del director del centro donde se realiza el tratamiento.

En caso de uso compasivo utilizado en menores, la normativa no especifica nada sobre la notificación al Ministerio Fiscal. El Real Decreto 223/2004 indica que los ensayos clínicos en los que participen menores, el promotor deberá comunicarlo al Ministerio Fiscal, habla por tanto del ensayo clínico, pero no del consentimiento como se concretaba en la anterior reglamentación; sin embargo debe considerarse necesario, atendiendo la normativa de protección de menores.

### **Consentimiento informado por escrito del paciente**

---

El médico responsable será quien obtendrá el consentimiento informado del paciente. Para ello presentará al paciente una *hoja de información para el paciente*. Dicha hoja contendrá información referente a los siguientes aspectos del tratamiento:

- a. Objetivo del tratamiento.
- b. Tratamiento.
- c. Beneficios esperados.
- d. Incomodidades y riesgos derivados del tratamiento.
- e. Posibles acontecimientos adversos.
- f. Tratamientos alternativos disponibles (en el caso de tratamientos para Enfermedades Raras no suelen existir).
- g. Carácter voluntario de la aceptación al tratamiento.
- h. Personas que tendrán acceso a los datos y forma de mantener la confidencialidad (tal vez no es necesario en el uso compasivo).
- i. Médico responsable del tratamiento.

El consentimiento se realizará por escrito, salvo en el caso que el sujeto tenga impedimento para escribir, que se podrá realizar con carácter excepcional de forma oral y en presencia de al menos un

testigo. En los casos de pacientes menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgarán, por escrito, los padres o el representante legal, tras haber recibido y comprendido la información antes mencionada.

Cuando las condiciones del incapacitado lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento también por escrito de que acepta ser tratado con el medicamento, siempre después de haberle dado la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y realizada por personal que cuente con experiencia en el trato con menores.

Informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento

El informe y justificación pueden constituir un solo documento.

El informe ha de ser completo: Explicando bien los casos estudiados, resultados, la bibliografía sobre el tema, etc, pauta a seguir en el tratamiento con el paciente para el que se pide el uso compasivo (pueden servir de esquema los apartados que figuran en la hoja de información al paciente).

Conformidad del director del centro donde vaya a aplicarse el tratamiento.

## **Tramitación**

---

La solicitud junto con el informe clínico, el consentimiento y la autorización del director del centro es mandada a la AEM por el médico responsable, aunque muchas veces se encarga el Servicio de Farmacia del hospital, así se queda con copia y constancia de la autorización, en su caso, puesto que el medicamento se dispensará al paciente a través del servicio de farmacia.

En caso de menores o incapacitados, una vez concedida la autorización del uso compasivo, el médico responsable deberá mandar la comunicación junto con la documentación al Ministerio Fiscal.

## **Suministro de la especialidad farmacéutica**

---

a.- Especialidad farmacéutica comercializada en España con otra indicación o condición de uso. El servicio de farmacia adquirirá, una vez tenga constancia del uso compasivo y dispensará la especialidad farmacéutica.

b.- Especialidad farmacéutica no comercializada en España con otra indicación o condición de uso. Se realizará la autorización del uso compasivo para dicha indicación o condición de uso y se autorizará la importación de la especialidad farmacéutica.

## **Informe del médico responsable**

---

El médico responsable comunicará a la AEMyPS los resultados del tratamiento, así como las sospechas de reacciones adversas que puedan ser debidas a éste.

## Ensayos clínicos con medicamentos huérfanos

---

*Con especial consideración en los estudios realizados en pediatría.*

La realización de ensayos clínicos requiere el seguimiento de una serie de normas y procedimientos destinados a garantizar la máxima efectividad y seguridad para los sujetos que participan en ellos respetándose todos sus derechos. Con este objetivo los Estados regulan los ensayos clínicos basándose en las directrices que se establecen en la Unión Europea (UE) y en las declaraciones y códigos internacionales.

La Constitución Española establece los derechos y deberes fundamentales de los ciudadanos al disponer en el artículo 10:

1. *“La dignidad de la persona, los derechos inviolables que le son inherentes, el libre desarrollo de la personalidad, el respeto a la ley y a los derechos de los demás son fundamento del orden político y de la paz social.*

2. *“Las normas relativas a los derechos fundamentales y a las libertades que la Constitución reconoce se interpretarán de conformidad con la Declaración Universal de Derechos Humanos y los tratados y acuerdos internacionales sobre las mismas materias ratificados por España”.*

La Declaración Universal de los Derechos humanos de 10 de diciembre de 1948 dispone en relación con los derechos de la infancia que:

*“La maternidad y la infancia tienen derecho a cuidados y asistencia especiales. Todos los niños, nacidos de matrimonio o fuera de matrimonio, tienen derecho a igual protección social” (Artículo 25.2).*

En pediatría también debe tenerse en cuenta la Convención sobre los derechos del niño, aprobada el 20 de noviembre de 1989.

En España la realización de ensayos clínicos se ajusta a lo promulgado en las siguientes disposiciones:

La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad (LGS) (BOE del 29), exige para la autorización de medicamentos la realización de ensayos clínicos controlados (art. 95.4).

Por su parte, la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (BOE del 22), dedica su título tercero (artículos 59 a 69) ) a los ensayos clínicos y se desarrolla por RD 223/2004, de 6 de febrero, BOE del 7, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

En la UE se publica la Directiva 65/65/CEE, de 26 de enero, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre medicamentos y el Reglamento (CEE) 2309/93 del Consejo de 22 de julio, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos; se desarrollan en una serie de Directivas, con relación a los ensayos clínicos cabe citar las Directivas 75/319/CEE, de 20 de mayo de 1975, relativas a las aproximaciones de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas y 75/318/ CEE, de 20 de mayo (la cuarta parte del anexo, redactado de nuevo por la Directiva 91/507/CEE de 19 de julio; incluye la documentación clínica y regula los principios de Buena Práctica Clínica); posteriormente, la Directiva 2001/83/CEE, al establecer un Código sobre medicamentos para uso humano, incorporó el contenido de las directivas citadas que ha sido modificado en junio de 2003 por Directiva 2003/63/CE. El 4 de abril del 2001 se aprueba la Directiva 2001/20/CE de 4 de abril del 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de las buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano; en ella se establecen los principios generales a seguir por los Estados miembros, algunos de ellos ya los contemplaba la legislación española y otros

se han introducido en la modificación de la Ley del Medicamento realizada por Ley 53/2002 de 30 de diciembre y el Real Decreto 223/2004 de desarrollo de la Ley del medicamento y adaptación de la normativa europea.

## 1. Concepto

---

Se considera ensayo clínico toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o detectar las reacciones adversas y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

No están sometidos a lo establecido en el Capítulo de la Ley del Medicamento que regula los ensayos clínicos, los estudios observacionales; entendiéndose como tales el estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización). La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que estará determinada por la práctica habitual de la medicina y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea habitual en la práctica clínica y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

La Ley del medicamento, contemplando lo que establece la Directiva 2001/20/CE, define medicamento en investigación como: "forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado".

## 2. Fases

---

El ensayo clínico se puede realizar en diferentes fases denominadas I, II, III y IV.

Fase I: Constituye el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. Son estudios de farmacocinética y farmacodinámica que proporcionan información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes (sería el caso de los ensayos clínicos en pediatría) y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.

Fase II: Representa el segundo estadio en la evaluación de una nueva sustancia o medicamento en el ser humano. Se realiza en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. Tiene como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.

Fase III: Son ensayos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realiza con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.

Fase IV: Son ensayos clínicos que se realizan con un medicamento después de su comercialización. Estos ensayos podrán ser similares a los descritos en las fases I, II, III si estudian algún aspecto aún no valorado o condiciones de uso distinto de las autorizadas como podría ser una nueva indicación. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.

### 3. Elementos

---

En la realización de un ensayo clínico intervienen:

Promotor, investigador principal, monitor.

Sujeto del ensayo clínico y número de sujetos que participan en el mismo.

Producto objeto de ensayo clínico.

#### **3.1. Promotor, investigador principal, monitor**

##### **3.1.1. Promotor**

Es el individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación de un ensayo clínico y él o su representante habrá de estar establecido en uno de los Estados miembros de la Unión Europea.

Deberá firmar las solicitudes de dictamen de la autorización dirigidas al Comité Ético de Investigación Clínica y a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS).

El artículo 35 del RD 223/2004, indica que será responsable de:

- Establecer y mantener un sistema de garantía de calidad con procedimientos normalizados de trabajo por escrito.

- Firmar junto con el investigador el protocolo y cualquier modificación del mismo.

- Seleccionar el investigador.

- Designar al monitor.

- Proporcionar la compensación a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo.

- Proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos, excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador (Ver apartado correspondiente).

- Proporcionar al investigador y al Comité Ético de Investigación Clínica, de forma inmediata, cualquier información de importancia a la que tenga acceso durante el ensayo.

- Es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a quien corresponda y deberá acordar con el investigador las obligaciones en cuanto a procesamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados (Ver apartado correspondiente).

- Suministrará los medicamentos en investigación de forma gratuita (Ver apartado correspondiente) y deberá asegurarse que el centro donde se realiza el ensayo exista un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras. Excepcionalmente se podrá acordar con el centro otras vías de suministro.

- Deberá llevar registro detallado de todos los acontecimientos adversos que le sean notificados y notificarlos a las administraciones y al Comité Ético de Investigación Clínica y a los investigadores.

Solicitará el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica y la autorización de la AEMyPS.

Dispondrá de un punto de contacto donde los sujetos del ensayo puedan obtener mayor información sobre éste, que podrá delegar en el investigador.

##### **3.1.2. Investigador principal**

Es quién dirige y se responsabiliza de la realización práctica del ensayo clínico en un centro, firma junto con el promotor la solicitud y se corresponsabiliza con él. Solamente podrá actuar como investigador un médico o persona que ejerza una profesión reconocida en España para llevar a cabo las investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en atención sanitaria requerida.

En el caso de pediatría el documento CPMP/ICH/2711/99 señala que para minimizar la incomodidad y el sufrimiento del sujeto los estudios estarán diseñados y dirigidos por investigadores con experiencia en el tratamiento de pacientes pediátricos.

La Ley del Medicamento acepta que el promotor y el investigador principal concurren en la misma persona, es decir, permite que el investigador principal se convierta en promotor, pero no permite que si el promotor es un laboratorio éste sea el investigador principal porque es una persona jurídica no sanitaria.

El investigador principal se encargará de:

- Estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo clínico.
- Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación.
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta y garantizar su veracidad.
- Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor. Por tanto, en el caso que se reúna en la misma persona el promotor, deberá notificarlos a las autoridades sanitarias y al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).
- Informar regularmente al CEIC de la marcha del ensayo (no se suele cumplir).
- Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo y firmarlo.
- Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos.
- Obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de la inclusión en el ensayo.
- Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.
- Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo con su firma.

El nuevo Real Decreto define el investigador coordinador como el investigador responsable de la coordinación de los investigadores de todos los centros españoles que participan en un ensayo clínico multicéntrico.

### **3.1.3. Monitor**

Es el profesional capacitado con la necesaria competencia clínica elegido por el promotor que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando no concurren en la misma persona (art 63.2 LM y art. 2 del RD 223/2004). Si son la misma persona, la figura del monitor ha de entenderse que ha de existir igual, ya que deberá comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado y deberá visitar al investigador antes, durante y después del ensayo para comprobar el cumplimiento del protocolo. La Directiva 2001/20/CE no menciona esta figura.

## **3.2. Sujeto del ensayo clínico y número de sujetos que participan en el mismo**

En los ensayos clínicos con medicamentos huérfanos, el sujeto del ensayo clínico y el número de sujetos que participan en él presentan unas peculiaridades; al ir destinados a enfermedades poco frecuentes el número de sujetos es reducido y aunque la legislación no establece número mínimo de sujetos para la realización de un ensayo clínico, en la práctica se considera un margen de individuos para asegurar la efectividad del ensayo según la fase del mismo, margen que en algunas de las fases del ensayo clínico es imposible de cumplir con este tipo de medicamentos; para subsanar este problema la normativa de la UE y la española prevén estos casos excepcionales, si bien la autorización de la especialidad farmacéutica se dará con unas determinadas reservas o condiciones.

En muchas ocasiones en este tipo de enfermedades, los sujetos enfermos son niños por lo que se les tiene que aplicar los requisitos que se establecen para la realización de ensayos clínicos en pediatría. En estas situaciones la normativa específica:

Puede ser sujeto del ensayo la persona sana o enferma que participa en el ensayo después de haber otorgado libremente su consentimiento informado. Sin embargo en caso de menores de edad sólo podrán realizarse ensayos si guardan relación directa con alguna enfermedad que padezca el menor o bien ser de naturaleza tal que pueda ser realizado en aquellos. En el caso de incapaces y en personas con la autonomía o competencia disminuida para dar su consentimiento, la investigación también deberá guardar relación directa con alguna enfermedad que padezca el adulto incapaz, y ésta le debilite o ponga en peligro su salud (art. 5 RD223/2004)

No obstante, en los sujetos referidos en el apartado anterior, se podrá realizar un ensayo clínico sin fin terapéutico si el Comité Ético de Investigación Clínica determina que cumplen todos los siguientes preceptos (art.6 RD 223/2004):

- a.- La adopción de las medidas necesarias que garanticen que el riesgo sea mínimo.
- b.- La experiencia a la que van a ser sometidos es equivalente a la que corresponde a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social.
- c.- Del ensayo han de esperarse conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
- d.- Estos conocimientos no pueden obtenerse de otro modo.
- e.- Existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado.

De lo expuesto se ha de concluir que todas las fases del ensayo clínico en pediatría se deben realizar en grupos de enfermos, puesto que difícilmente el Comité Ético de Investigación Clínica considerará que se cumplen todos los preceptos anteriores para autorizarlo en niños no enfermos.

El documento CPMP/EWP/462/95, sobre investigación clínica de medicamentos en niños, también establece como norma general que el ensayo clínico en niños se deberá llevar a cabo cuando exista un beneficio para ellos, excepto en condiciones muy específicas (el documento remite a la Guía de buena práctica clínica documento CPMP/ICH/135/95).

El documento CPMP/ICH/2711/99, señala que la información que se pueda obtener de una población menos vulnerable no debe obtenerse de una población más vulnerable o en los pacientes que son incapaces de proporcionar el consentimiento individual. Los estudios en poblaciones pediátricas de discapacitados deben limitarse a enfermedades o estados que se dan principal o exclusivamente en estas poblaciones o en situaciones en las que la enfermedad o condición de estos pacientes pediátricos se piensa que puede alterar la disponibilidad o efectos farmacodinámicos de un medicamento.

En pediatría la edad del sujeto es un factor importante. Las decisiones de cómo estratificar los estudios y los datos por edad necesitan tomar en consideración la biología del desarrollo y la farmacología. La identificación de las edades a estudiar debe basarse en la farmacocinética del medicamento y justificarse.

El Documento CPMP/ICH/2711/99 establece una posible clasificación de los sujetos pediátricos y analiza cada uno de los grupos:

- Recién nacidos prematuros
- Recién nacidos (0-27 días)
- Bebés y niños de hasta 23 meses
- Niños de 2 a 11 años
- Adolescentes de 12 a 16-18 años según área geográfica

Sin embargo, existe un solapamiento considerable en los diferentes aspectos del desarrollo del niño (físico, cognitivo, psicosocial, etc).

El Convenio de Oviedo establece unas condiciones con objeto de proteger a las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento a un experimento (en términos generales coincide con las expuestas en el Real Decreto):

- Que no exista un método alternativo al experimento con seres humanos de eficacia comparable.

- Que los riesgos en que puede incurrir la persona no sean desproporcionados con respecto a los beneficios potenciales del experimento.
- Que el proyecto de experimento haya sido aprobado por la autoridad competente después de haber efectuado un estudio independiente acerca de su pertinencia científica, comprendida una evaluación de la importancia del objeto del experimento, así como un estudio multidisciplinar de su aceptabilidad en el plano ético.
- Que la persona que se preste a un experimento esté informada de sus derechos y las garantías que la ley prevé para su protección.
- Que los resultados previstos del experimento supongan un beneficio real y directo para su salud.
- Que el experimento no pueda efectuarse con una eficacia comparable con sujetos capaces de prestar su consentimiento al mismo.
- Que se haya dado específicamente y por escrito la autorización correspondiente.
- Que la persona no exprese su rechazo al mismo.

El Convenio también recoge la posibilidad excepcional de realizar el experimento en estos individuos aunque no suponga un beneficio directo para su salud.

No se considera ensayo clínico, la administración del medicamento en investigación a un solo paciente en el ámbito de la práctica médica habitual con el único propósito de conseguir un beneficio para el mismo, en este caso se regirá por lo dispuesto en el uso compasivo (art. 1.1 RD 223/2004) (Ver apartado uso compasivo de la misma obra).

El médico ha de ser consciente que la práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico no ampararán, en ningún caso, ensayos clínicos no autorizados, ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la autoridad sanitaria (art. 1.1 RD 223/2004).

También se excluyen del ámbito de aplicación del Real Decreto los estudios observacionales que se regirán por su propia normativa.

Se prohíben los ensayos clínicos con medicamentos de terapia génica que produzcan modificaciones en la identidad génica de la línea germinal del sujeto.

En cuanto al número de individuos que intervienen en un ensayo clínico aunque la normativa no lo regule, en la práctica se considera un margen de individuos para asegurar la efectividad del ensayo según la fase del mismo (art. 3 RD 561/1993). El documento ICH Topic E9 Guía de 5 de febrero de 1998, sobre Principios estadísticos de los ensayos clínicos introduce la forma de realizar el estudio.

A modo orientativo y sin pretender generalizar se analizan de acuerdo con el RD 561/1993 los sujetos según las fases:

Fase I: Se considera para la efectividad del ensayo entre 6 y 20 voluntarios que en pediatría serían enfermos.

Fase II: El número de pacientes necesario es entre 75 y 500 (incluso cifras superiores) para determinación de dosis y curvas dosis-respuesta, así como para valorar la seguridad a corto plazo en pacientes afectados. Este sería el caso de un medicamento ya autorizado para el que se quiere establecer la dosis pediátrica. Puede resultar difícil disponer de un número de sujetos suficiente en caso de enfermedades que se dan raramente.

Fase III: Se realiza con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados. La regla empírica utilizada es que debe estudiarse un número igual a tres veces el número de pacientes en los que se espera un hecho para estar razonablemente seguros de que el fármaco y el suceso están relacionados (Spilkert Bert, Cuatrecasas Pedro). Estas cifras no son viables cuando se está hablando de tratamientos destinados a ER, puesto que el número de afectados por patología se estima inferior a 5 por 10.000 personas. Teniendo en cuenta esta situación deberían aplicarse las excepciones que se prevé en la documentación para la autorización de una



especialidad farmacéutica. En efecto, la Orden SCO 3461/2003 de 26 de noviembre, actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993, para recoger lo que dispone la directiva 2003/63/CE, que a su vez modifica la Directiva 2001/83/CE (contempla las directivas anteriores recopiladas en ésta). La parte III del anexo II de la Orden contempla, dentro de los medicamentos especiales, los medicamentos huérfanos; indicando que se les aplicará lo dispuesto en el punto 6 parte II del anexo de la misma Orden y en el artículo 30 del Real Decreto 767/93: Cuando el solicitante puede demostrar que no puede suministrar los datos completos sobre la eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso del producto, porque los casos a los que está indicado el producto en cuestión se presentan tan raramente que el solicitante no puede razonablemente estar obligado a proporcionar las evidencias detalladas, se podrá conceder la autorización en función de determinadas obligaciones:

a.- El solicitante realizará, dentro de un plazo especificado por la autoridad competente, un programa de estudios determinado cuyos resultados constituirán la base de una nueva evaluación de la relación beneficio/riesgo.

b.- La especialidad farmacéutica de que se trate se dispensará con receta médica y, en caso necesario, sólo se autorizará su administración si se efectúa bajo estricto control médico, de ser posible en un centro hospitalario y, cuando se trate de un radiofármaco, por parte de una persona autorizada.

Actualmente en España, la mayoría de las especialidades farmacéuticas que se aplican a enfermedades poco frecuentes se clasifican como de uso hospitalario o de especial control médico.

c.- El prospecto y cualquier otra información médica indicarán que, en relación con determinados aspectos, no existen aún datos fiables sobre la especialidad farmacéutica en cuestión.

Fase IV : Estos ensayos como pueden ser similares a los descritos en las fases I, II, III se ajustarán a lo referido en cada caso.

### **3.3. Producto objeto de un ensayo clínico**

Se analizan las siguientes circunstancias:

a.- Sustancia medicinal no autorizada como especialidad farmacéutica en ningún país.

b.- Sustancia medicinal no autorizada como especialidad farmacéutica en España.

c.- Especialidad farmacéutica autorizada en España, pero que se pretenda utilizar en condiciones de uso distintas de las autorizadas.

En los dos primeros casos en España se considerará como medicamento en investigación clínica y requerirá la autorización previa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS) (art. 8.11 LM). Se deberán cumplir los siguientes requisitos:

a.- Garantizar la calidad del producto.

b.- Que es apto para la investigación clínica en las indicaciones propuestas por los estudios pre-clínicos necesarios para establecer su perfil farmacológico y toxicológico.

c.- Datos de estudios clínicos previos, si la fase de investigación lo justifica.

Los medicamentos en investigación deberán ser calificados como productos en fase de Investigación Clínica por la AEMyPS; se regula en el artículo 24 y 31 del RD 223/2004 y Circular 15/2001 de 23 de abril, de la AEM (se considera vigente mientras no se desarrolle el Real Decreto).

La documentación a presentar a la AEM es la siguiente:

a.- Solicitud.

b.- Expediente.

- Resumen de datos.

- Documentación química, farmacéutica y biológica.

- Documentación toxicológica y farmacológica.

- Documentación clínica.

c.- Plan de investigación clínica.

- Descripción global del plan de investigación.
- Resumen de los ensayos a realizar en España.
- Resultados del plan de investigación realizado, en caso de renovación del medicamento en investigación.

La Resolución de autorización de un medicamento en investigación contendrá:

a.- Indicaciones concretas.

b.- Limitaciones, plazos, condiciones, requisitos y garantías, que en su caso se establezcan.

La autorización obliga al inicio en España de, al menos, un ensayo clínico de los previstos en el plan de investigación dentro del plazo de dos años naturales a partir de la fecha de autorización.

En el caso de que el ensayo clínico se realice con vistas a un posterior registro como medicamento huérfano, los promotores que deseen solicitar la declaración de medicamento huérfano lo harán en cualquier fase del desarrollo del medicamento, antes de que se haya solicitado una autorización de comercialización (art. 2.4 Rgto (CE) 847/2000, de 27 de abril).

En el tercer caso, de especialidades farmacéuticas autorizadas en España y que se pretenda utilizar para condiciones de uso distintas de las autorizadas, se precisará un ensayo clínico en fase IV. Según las circunstancias se exigirá requisitos semejantes a la fase I, II, III.

El artículo 38.4 de la Ley del Medicamento (LM) indica que una especialidad farmacéutica no podrá ser objeto de investigación en personas, excepto en el marco de un ensayo clínico cuando se trate de demostrar indicaciones terapéuticas distintas de las autorizadas, nuevas dosificaciones o, en general, condiciones diferentes para las que sea autorizada. Se podrá utilizar en pacientes aislados como uso compasivo.

En pediatría esta situación se da en innumerables casos, puesto que suele estar autorizada la dosificación para adultos pero no para niños, lo que comporta que en algunas situaciones se esté considerando la enfermedad que padece el niño como rara, cuando en realidad la enfermedad en sí no lo es, el medicamento tampoco puede considerarse huérfano porque la enfermedad en adultos es frecuente, pero debido a la poca prevalencia en la población infantil no existen dosificaciones pediátricas. Por tanto, para autorizar esta especialidad farmacéutica con dosificación pediátrica se requerirá la realización de ensayos clínicos, a los que se pudiera aplicar la normativa de medicamentos huérfanos, por la baja prevalencia de la afectación en la población infantil.

En otras ocasiones se trata de la modificación de la forma farmacéutica. En este caso conviene tener presente que la Ley del Medicamento al definir la especialidad farmacéutica genérica, EFG, establece que las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia (Ley 137/1996 de 30 de diciembre, BOE del 31, de medidas fiscales, administrativas y del orden social, que modifica la Ley del Medicamento). Por analogía se puede interpretar igual, es decir, las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata no requerirán un nuevo ensayo clínico.

En los casos en que se presente para otra indicación, siempre que se pueda el ensayo deberá realizarse en adultos sobre todo en las primeras fases en las que se estudia seguridad y tolerancia, si bien en algunos productos esto no es posible y se realiza desde las fases iniciales el estudio en pediatría (CPMP/ICH/2711/99). En este caso el promotor en cualquier fase del estudio puede acogerse a la solicitud de medicamento huérfano, que será válida únicamente para la indicación o indicaciones huérfanas (art. 2.4. Rgto (CE) 847/2000).

#### **4. Procedimiento para la realización de los ensayos clínicos**

La realización de un ensayo clínico conlleva el cumplimiento de los siguientes requisitos básicos para asegurar la eficacia y seguridad de la investigación en humanos, algunos de los cuales se concretan con especificaciones en el caso de ensayos en pediatría:

- Elaboración y aprobación de un protocolo científico y terapéutico.
- Seguimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).
- Protección de los derechos fundamentales.

#### **4.1. Elaboración y aprobación del protocolo del ensayo clínico**

El ensayo clínico deberá seguir un método que permita evaluar los resultados del medicamento en investigación de forma que quede controlada por comparación con el mejor patrón de referencia y se ajustará al contenido del protocolo, de acuerdo con el cual se hubiera otorgado la autorización (art. 66 LM).

El documento CPMP/ICH/2711/99 establece que para minimizar sufrimiento los protocolos y la investigación deben estar diseñados específicamente para la población pediátrica (y no simplemente rehechos a partir de protocolos para adultos). Se deberán llevar a cabo en un ambiente familiar como el hospital o clínica donde los participantes reciben su tratamiento habitualmente y las instalaciones deberán estar con mobiliario, equipamiento para juegos, actividades y comida apropiadas para la edad del participante. Se deberán seguir métodos para minimizar la incomodidad de los procedimientos, por ejemplo anestesia tópica para colocar catéteres intravenosos, catéteres internos mejor que punciones en las venas para recoger muestras de sangre; recogida de algunas muestras de sangre como se especifica en los protocolos cuando se obtienen muestras clínicas de manera rutinaria.

Se entiende por protocolo el documento donde se describen los objetivos, diseño, metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. Estará redactado, al menos, en la lengua española oficial del Estado e incluirá los siguientes apartados básicos, relación de mínimos que puede ser más completa ( el RD 223/2004 no especifica nada al respecto):

Resumen.

Tipo de solicitud (se indicará el supuesto por el que se realiza el ensayo clínico, por ejemplo, ensayo clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica en nuevas condiciones de uso).  
Identificación del promotor del ensayo.

Título del ensayo clínico.

Código del protocolo (El anexo de la Circular 12/92, de 20 de julio, de la DGFP establece las normas a seguir para la asignación del código; lo recoge también la Circular 15/2001 de la AEM).

Investigador principal y dirección del centro de trabajo.

Centros en los que se prevé realizar el ensayo.

Comités Éticos de Investigación Clínica que han aprobado el ensayo.

Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización.

Fármaco experimental y control: dosis, forma farmacéutica, vía de administración, grupo terapéutico.

Fase del ensayo clínico.

Objetivo principal (eficacia, seguridad, farmacocinética, búsqueda de dosis, etcétera).

Diseño (aleatorizado, controlado, doble ciego,...).

Enfermedad o trastorno en estudio.

Variable principal de valoración.

Población de estudio y número total de pacientes.

Duración del tratamiento.

Calendario y fecha prevista de finalización.

Índice.

Información general.

Identificación del ensayo.

Código del protocolo: Clave de 15 caracteres como máximo, que será específica para cada ensayo, e idéntica para todas las versiones de un mismo protocolo. Será asignada por el promotor y

quedará reflejada con claridad junto al título en la primera página del protocolo, e irá seguida de la fecha correspondiente a la versión de que se trate.

El código será alfanumérico, aunque podrán incluirse los signos ortográficos guión (-) y barra (/). Se hará clara distinción entre ceros y oes, así como entre íes y unos. Las letras se entenderán como mayúsculas a todos los efectos.

#### Título

Tipo de ensayo clínico (por ejemplo se indicará si se refiere a una especialidad farmacéutica en otras condiciones de uso diferentes a las de su autorización).

Descripción de los productos en estudio (experimental y control).

Denominación genérica, nombre comercial y países en que está comercializado cuando proceda.

Composición cuantitativa y cualitativa de los mismos, indicando los principios activos y aquellos excipientes que sea obligatorio especificar en el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas (lidocaína, edulcorantes sintéticos, alcohol bencílico, aceite de ricino polietoxilado ("Cremophor EL"), tartracina, etanol, sulfitos, ácido bórico o boratos, lactosa, gluten, harinas, almidones o derivados de los anteriores que procedan de trigo, triticale, avena, cebada o centeno, edulcorantes naturales y aspartamo) (Circular 16/98, de 23 de julio, de la DGFP). En el anexo da relación de excipientes de declaración obligatoria). En la "Nota para la Guía de investigación clínica de medicamentos en población pediátrica" (CPMP/ICH/2711/999) se comenta la necesidad de una armonización internacional de la aceptabilidad de las formulaciones de los excipientes y de los procedimientos de validación que facilitarían que las formulaciones apropiadas estuviesen disponibles para la población pediátrica en todos los países.

Forma farmacéutica.

Características organolépticas cuando se utilice algún procedimiento de enmascaramiento. Entidad elaboradora de las muestras (conviene aclarar que si es un laboratorio el promotor será él, pero en ocasiones no es el laboratorio el promotor y quién elabora es el servicio de farmacia, en este caso son los datos del Servicio de Farmacia).

Datos relativos al promotor: El RD aclara que cuando el promotor esté ubicado fuera de España se deberán poner el nombre, dirección, teléfono y telefax, si lo hubiera, del responsable autorizado en España.

Director técnico responsable de la elaboración/control de las muestras.

Identificación del monitor.

Datos de los investigadores del ensayo: se indicará el investigador principal y colaboradores, especificándose su lugar de trabajo en cada centro.

Centros en que se realizará el ensayo: se identificará el Comité Ético de Investigación Clínica que ha informado favorablemente la realización del ensayo en cada centro. Se indicará también los centros internacionales si procede.

Duración prevista del ensayo.

Justificación y objetivos: Se ha de justificar con base a toda la información relevante y específica de que se disponga. Deben incluirse las referencias bibliográficas y datos no publicados.

De acuerdo con la justificación se concretarán el o los objetivos.

Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo.

Selección de los sujetos:

Criterios de inclusión y exclusión. En el documento CPMP/ICH/2711/1999, se aclara que debe intentarse incluir a los individuos que representen demográficamente al área geográfica y a la enfermedad estudiada, a menos que exista una razón válida para restringir la participación.

Criterios diagnósticos para las patologías en estudio (si es posible reconocidos a nivel internacional).

Número de sujetos previstos y justificación del mismo. Al tener que indicarse el método de cálculo para determinar el tamaño de la muestra y los datos empleados para ello, será necesario referenciar la excepcionalidad señalada en el RD 767/1993, por lo que se debería explicar si participan todos los casos localizados y que hayan aceptado su participación en el tratamiento.

Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y abandonos.

Tratamiento de las pérdidas prealeatorización.

Duración aproximada del periodo de reclutamiento en función del número de pacientes disponibles.

Descripción del tratamiento.

Descripción de la dosis, intervalo, vía de administración y forma de administración y duración del o de los tratamientos del ensayo. En el caso concreto de tratamiento para una enfermedad poco frecuente en la que se busca el ensayo, pero tal vez sin intención de comercializar el producto, tal vez sería conveniente especificar que el tratamiento se realizará mientras se perciban los síntomas.

Criterios para la modificación de pautas a lo largo del ensayo (tanto en los estudios de búsqueda de dosis, como en los de tolerancia o en casos de reacciones adversas o toxicidad). Este punto es importante en los estudios pediátricos en los que la enfermedad no es poco frecuente en adultos y sí en niños, por lo que se deben adaptar las dosificaciones.

Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos.

Especificación de "medicación de rescate" en los casos en que proceda.

Normas especiales de manejo de los fármacos en estudio.

En caso de tratamientos no permitidos, especificar el periodo de tiempo mínimo transcurrido desde su suspensión hasta que el sujeto pueda ser incluido en el estudio. Medidas para valorar el cumplimiento.

Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta.

Acontecimientos adversos (se comenta en apartado concreto).

Aspectos éticos (se comenta en apartado concreto)

Consideraciones prácticas

Se especificarán las responsabilidades de todos los participantes en el ensayo.

Condiciones de archivo de manejo y archivo de datos.

Identificación de muestras para investigación clínica y responsables de su suministro y conservación.

Etiquetado de las mismas (Se comenta en apartado concreto).

Análisis estadístico. Para su elaboración se seguirá la "Note for guidance on statistical principles for clinical trials (ICH Topic E9, 5 febrero 1989).

Se adjuntará en forma de anexos la siguiente información:

Anexo I. Cuaderno de recogida de datos: específico para cada ensayo clínico.

Anexo II. Manual del investigador: versión actualizada de la información preclínica y clínica relevante para el ensayo clínico sobre los productos en estudio, así como los resultados de ensayos clínicos anteriores, con datos útiles que justifiquen la naturaleza, la escala y la duración del ensayo propuesto. Cuando se trate de materias de origen humano o animal, se emplearán todos los medios disponibles antes del inicio del ensayo para garantizar que no se transmiten agentes infecciosos (RD 561/1993 y anexo directiva 2001/83/CE). Ha de suponerse que si existe información de tratamientos en adultos se deberá exponer y adecuar al estudio en pediatría.

Anexo III. Procedimientos normalizados de trabajo. Se establecerán de acuerdo con las normas de buena práctica clínica (Se verán en el próximo apartado).

Anexo IV. Memoria analítica de las muestras a utilizar. Deberá presentarse a la AEMyPS, excepto cuando los productos sean especialidad farmacéutica en nuestro país o tengan la calificación de medicamento en investigación.

El protocolo es autorizado junto con el propio ensayo clínico por la AEMyPS, previo informe del Comité Ético de Investigación Clínica.

Las modificaciones de protocolos serán notificadas a los Comités Éticos de Investigación Clínica involucrados en el mismo, a la AEM y a las Comunidades Autónomas. Las modificaciones relevantes (aquellas que suponen un aumento de riesgo para los sujetos participantes) requerirán el informe previo del Comité Ético de Investigación Clínica, la autorización de la AEMyPS y que la modificación sea justificada. El Reglamento (CE) 141/2000 prevé, en el artículo 6, que el promotor de un medicamento

huérfano puede solicitar de la Agencia Europea del Medicamento la asistencia en la elaboración de protocolos.

#### **4.2. Seguimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC)**

La Buenas Prácticas Clínicas se aprobaron por la Comisión de las Comunidades Europeas en 1990 (Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea. Addendum Julio 1990, vol III) su obligado cumplimiento se estableció en la Directiva 91/507/CEE, derogada por Directiva 2001/83/CE.

En España su exigencia se estableció en el RD 561/1993. La Directiva 2001/20/CE, como ya se ha comentado establece las bases para la aproximación de las disposiciones legales de los Estados miembros sobre las Buenas Prácticas Clínicas trasladado al derecho nacional en el RD 223/2004.

Esta normativa dispone que los ensayos clínicos deberán llevarse a cabo de acuerdo con las normas de buena práctica clínica, publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Las BPC vigentes hasta el momento contienen los principios básicos a seguir en la experimentación respecto a las siguientes cuestiones:

- Protección de los sujetos participantes en los ensayos clínicos, se introduce los requisitos para los ensayos clínicos con menores y adultos incapacitados.
- Comité ético.
- Responsabilidades específicas de las figuras que intervienen en los ensayos.
- Garantía de calidad.
- Intercambio de información.

En ellas se establecen los procedimientos normalizados de trabajo (PNT), según establecía el RD 561/1993 deberán indicar la forma detallada de la conducta a seguir en cada uno de los aspectos relacionados con la organización y todo el proceso de los ensayos clínicos. Las PNT son responsabilidad del promotor.

El RD relaciona los aspectos mínimos que regularán las PNT, en las que figurará entre otras la regulación del suministro de la medicación en estudio, registro de dispensación a los sujetos del ensayo y destino de las mismas.

El art. 40 del RD 223/2004 establece que la AEMyPS y las autoridades competentes de las comunidades autónomas, en el ámbito de sus competencias, verificarán la aplicación de la normativa vigente. Deberá respetarse:

El Reglamento (CE) nº 45/2001 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2000, DO L8, de 12 de enero de 2001, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales por las instituciones y los organismos comunitarios y a la libre circulación de estos datos. La Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, DO L 281 de 23 de noviembre, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Decisión de la Comisión de 20 de diciembre de 2001, DO L 2, de 4 de enero de 2002, con arreglo a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre la adecuación de la protección de los datos personales conferidos por la Ley canadiense Personal Information and Electronic Documents Act. Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, BOE de 14 de diciembre de 1999, de protección de datos de carácter personal. Existe Recurso de inconstitucionalidad número 1463/2000, promovido por el Defensor del pueblo, contra determinados preceptos de la Ley. Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal. 4.3. Protección de los derechos fundamentales de las personas.

Los ensayos clínicos deberán realizarse en condiciones de respeto a (LM art. 60 ):

- Los derechos fundamentales de las personas.
- Conforme a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en seres humanos.

### 4.3. Protección de los derechos fundamentales de las personas.

Los ensayos clínicos deberán realizarse en condiciones de respeto a (LM art. 60 y RD 561/1993 art 10):

- Los derechos fundamentales de las personas.
- Conforme a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en seres humanos.

#### 4.3.1. Derechos fundamentales de la persona

- La Declaración de Helsinki, adoptada en por 18ª Asamblea Médica Mundial, junio 1964, en la que se establecen las recomendaciones para orientar a los médicos que realizan investigaciones biomédicas en seres humanos.

Esta declaración ha sido enmendada en diversas ocasiones:

1975: 29ª A.M.M. , Tokio, octubre.

1983: 35ª A.M.M., Venecia, octubre.

1989: 41ª A.M.M. Hong Kong, septiembre.

1996: 48ª A.M.M. Somerset West, Sudáfrica, octubre.

2000: 52ª A.M.M. Edinburgo, Escocia, octubre.

- El Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y firmado en España el Instrumento de ratificación el 23 de julio de 1999 (BOE de 11 de noviembre).

La Ley del Medicamento (art. 60) y RD 223/2004 especifica:

1.- No podrá iniciarse ningún ensayo clínico en tanto no se disponga de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles.

2.- Los ensayos clínicos deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados.

3.- Con el fin de evitar investigaciones obsoletas o repetitivas, sólo se podrán iniciar ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de las modificaciones terapéuticas propuestas, siempre que sobre las mismas existan dudas razonables.

Conviene aclarar que en este caso la admisibilidad dependerá de la "proporcionalidad", lo que presupone ponderar el riesgo con los resultados que pretende obtenerse. En el caso de medicamentos huérfanos utilizados en pediatría ha de entenderse que el beneficio supera al riesgo ya que se destinará directamente a pacientes.

4.- El sujeto del ensayo prestará su consentimiento libremente expresado por escrito, tras haber sido informado sobre la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos del ensayo clínico. Si el sujeto del ensayo no está en condiciones de escribir podrá dar, en casos excepcionales, su consentimiento verbal en presencia de un testigo.

En el caso de personas que no puedan emitir libremente su consentimiento, éste deberá ser otorgado por su representante legal previa instrucción y exposición ante el mismo del alcance y riesgos del ensayo. Será necesario, además, la conformidad del representado si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo.

5.- Lo establecido en el apartado anterior se entenderá sin perjuicio de lo previsto en el apartado 2 del artículo 9 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, en los términos que reglamentariamente se determinen.

6.- En el caso de ensayos clínicos sin interés terapéutico particular para el sujeto de la experimentación, la contraprestación que se hubiere practicado por el sometimiento voluntario a la experiencia se percibirá en todo caso, si bien reducirá equitativamente según la participación del sujeto en la expe-

rimentación en el supuesto de que desista.

La Directiva 2001/20/CE especifica que los ensayos clínicos con menores estarán diseñados para reducir al mínimo el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible relacionado con la enfermedad y el grado de desarrollo; además el umbral de riesgo y el grado de sufrimiento han de definirse y comprobarse constantemente.

#### **4.3.1.1. Derecho a la intimidad personal**

El Derecho a la intimidad personal está reconocido en la Constitución Española (art. 18.4) y en el ámbito sanitario lo reconoce el art. 10.2 de la LGS. El RD 223/2004 señala que los ensayos clínicos deberán salvaguardar la integridad física y mental del sujeto, así como su intimidad y protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Conviene aclarar que la L O 1/1982, de 5 de mayo (BOE 14-5), que regula el derecho al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen, aclara al respecto que "no se apreciará la existencia de intromisión ilegítima en el ámbito protegido cuando estuviere expresamente autorizado por Ley o cuando el titular del derecho hubiese otorgado al efecto su consentimiento expreso". Es decir, se ha de diferenciar entre el consentimiento informado que da el sujeto o su representante para ser incluido en un ensayo clínico y el consentimiento para poder dar información del ensayo clínico exponiendo los datos personales; sin embargo si se utilizan los datos del ensayo clínico sin hacer expresa referencia a las circunstancias personales del sujeto no se requerirá el consentimiento de la información.

Se ha de tener en cuenta que el artículo 61 de la LGS prevé que los datos de la historia clínica sanitaria estarán a disposición de los enfermos y de los facultativos que directamente estén implicados en el diagnóstico y el tratamiento del enfermo, así como a efectos de inspección médica o para fines científicos, debiendo quedar plenamente garantizados el derecho del enfermo a su intimidad personal y familiar y el deber de guardar el secreto por quien, en virtud de sus competencias, tenga acceso a la historia clínica. La Ley 41/2002, de 14 de noviembre, regula estos aspectos.

La LO 15/1999, de 13 de diciembre, BOE del 14, de protección de datos de carácter personal establece que los datos de carácter personal que hagan referencia a la salud sólo podrán ser recabados, tratados y cedidos cuando, por razones de interés general, así lo disponga una ley o el afectado consienta expresamente. No obstante podrán ser objeto de tratamiento los datos de carácter personal, cuando dicho tratamiento resulte necesario para la prevención o para el diagnóstico médicos, la prestación de asistencia sanitaria o tratamientos médicos o la gestión de servicios sanitarios, siempre que dicho tratamiento de datos se realice por un profesional sanitario sujeto al secreto profesional o por otra persona sujeta asimismo a una obligación equivalente de secreto. También podrá ser objeto de tratamiento de datos personales cuando el tratamiento sea necesario para salvaguardar el interés vital del afectado o de otra persona, en el supuesto de que el afectado esté física o jurídicamente incapacitado para dar su consentimiento (art. 7). Estos principios se contemplan también en el Reglamento (CE) nº 45/2001 del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de diciembre de 2000 (DOCE L8 de 12 de enero del 2001) relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales por las instituciones y los organismos comunitarios y a la libre circulación de estos datos. Los datos de carácter personal objeto de tratamiento sólo podrán ser comunicados a un tercero para el cumplimiento de fines directamente relacionados con las funciones legítimas del cedente y del cesionario con el previo consentimiento del interesado (art. 11).

Las instituciones y los centros sanitarios públicos y privados y los profesionales correspondientes podrán proceder al tratamiento de los datos de carácter personal relativos a la salud de las personas que a ellos acudan o hayan de ser tratados en los mismos, de acuerdo con lo dispuesto en la legislación estatal o autonómica sobre sanidad (art. 8).

#### **4.3.2 Postulados éticos.**

Referente a los postulados éticos destacan dos cuestiones:



- 1.- Información a los sujetos y consentimiento de los mismos.
- 2.- Informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica.

#### **4.3.2.1. Consentimiento informado**

El sujeto deberá otorgar libremente el consentimiento informado antes de ser incluido en un ensayo clínico.

El consentimiento se expresará libremente por escrito (hasta que no se edite un nuevo modelo se utilizará el expuesto en el anexo 6, apartado 2, del RD 561/1993). Si el sujeto no está en condiciones de escribir, podrá darlo, excepcionalmente, de forma verbal en presencia de un testigo.

En el caso de personas que no puedan emitir libremente su consentimiento, éste deberá ser otorgado por su representante legal previa instrucción y exposición ante el mismo del alcance y riesgos del ensayo. Será necesario, además la conformidad del representado si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo.

En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, se aplicará por tanto, el apartado anterior; el consentimiento lo otorgará su representante legal, según modelo expuesto en el anexo 6 apartado 4 del RD 561/1993, tras haber recibido y comprendido la información mencionada.

Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga doce o más años, deberá prestar además su consentimiento (modelo del anexo 6 apartado 2 del RD 561/1993, mientras no se publique uno de nuevo) después de haber recibido la información necesaria adaptada a su nivel de entendimiento; el RD223/2004, de acuerdo con lo que dispone la directiva, indica que dicha información se llevará a cabo por personal con experiencia en el trato con los menores. El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal, previamente a la realización del ensayo. El investigador responsable firmará en la misma fecha que sea otorgado el consentimiento informado, el documento de notificación al Ministerio Fiscal (Anexo J de la Circular 15/2001 de la AEM). Dicha documentación se dirigirá al Fiscal Jefe de la Audiencia Provincial donde tenga su domicilio el menor o incapaz (Anexo K de la misma circular), acompañando una copia del consentimiento otorgado por el representante legal, y si procede, por una copia del consentimiento otorgado por el menor o por el incapaz. Deberá informarse a los mismos, el hecho de que se va a notificar la participación en el ensayo al Ministerio Fiscal. En el caso excepcional en que por urgencia de la aplicación del tratamiento no fuera posible disponer del consentimiento del sujeto o de su representante legal en el momento de su inclusión en el ensayo clínico, se informará al Comité Ético de Investigación Clínica y al promotor por el investigador, explicando las razones que han dado lugar al mismo. Esta situación estará prevista en el protocolo del ensayo y sólo será posible cuando tenga interés terapéutico particular para el paciente.

El sujeto del ensayo o su representante podrán revocar su consentimiento en cualquier momento del ensayo.

Se realizará de la siguiente forma:

El médico responsable obtendrá el consentimiento informado del representante legal y del paciente si tiene más de doce años. Para ello les presentará:

- ♦ Hoja de información. Contendrá información referente a los siguientes aspectos del tratamiento:
  - a. Objetivo.
  - b. Tratamiento.
  - c. Beneficios esperados.
  - d. Incomodidades y riesgos derivados del tratamiento.
  - e. Posibles acontecimientos adversos.
  - f. Tratamientos alternativos disponibles (en el caso de tratamientos para enfermedades raras no suelen existir).
  - g. Carácter voluntario de la aceptación del tratamiento.
  - h. Personas que tendrán acceso a los datos y forma de mantener la confidencialidad.
  - i. Médico responsable del tratamiento.

- ♦ Modelo de consentimiento del paciente si tiene más de 12 años. (Ver Apéndice VI en esta obra)
 

Yo, ..... (nombre y apellidos del paciente) Dirección y teléfono  
 He leído la hoja de información que se me ha entregado.  
 He podido hacer preguntas sobre el tratamiento.  
 He recibido suficiente información sobre el tratamiento.  
 He hablado con .... (nombre del médico responsable)  
 Comprendo que mi participación es voluntaria.  
 Que valorando lo anterior, doy libremente mi conformidad para ser tratado con el medicamento..., dadas las características de la enfermedad que padezco, para la que no se conoce en la actualidad tratamiento alternativo, eximiendo de cualquier responsabilidad a las personas o entidades que me ayudan a conseguir el medicamento.  
 En ..... a,..... de..... de  
 Fdo.....  
 DNI
- ♦ Modelo de consentimiento del representante. (Ver Apéndice VI en esta obra)
 

Nombre y apellidos del representante.....en calidad de ..... (anotar la relación existente con el paciente, si es padre, madre, etc) de ..... (nombre del paciente)  
 He leído la hoja de información que se me ha entregado.  
 He podido hacer preguntas sobre el tratamiento.  
 He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.  
 He recibido suficiente información sobre el tratamiento.  
 He hablado con ... (nombre del médico responsable).  
 Comprendo que mi representado accede al tratamiento voluntariamente.  
 En mi presencia se ha dado a ..... (nombre del paciente) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en recibir el tratamiento.  
 Doy mi conformidad con que .... (nombre del paciente) reciba el tratamiento con .... (nombre del medicamento)  
 Fecha  
 Firma del representante
- ♦ Modelo de comunicación al Ministerio Fiscal. (Ver Apéndice VI, Anexo J, en esta obra)
 

En cumplimiento de lo establecido en el artículo 12, apartado 5 del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, BOE de 13 de mayo ...:  
 Le informamos de que en el ..... (Hospital o centro) se está realizando el ensayo clínico N° de protocolo ... autorizado por AEM y PS, destinado a D. .... , menor de edad o incapaz y remitimos a ese Ministerio Fiscal copia de uno o algunos de los siguientes documentos:  
 Consentimiento otorgado por el representante legal del menor o incapaz (anexo 6, apartado 4 del RD 561/1993).  
 Consentimiento otorgado por el menor cuando tenga 12 o más años (anexo 6 apartado 2 del RD 561/1993).  
 Consentimiento otorgado por el incapaz o por el menor de 12 años en caso de que su capacidad de entendimiento lo permita (anexo 6 apartado 2 del RD 561/1993).

Fecha  
 Firma del investigador responsable  
 Ilmo Sr. Fiscal-Jefe de la Audiencia Provincial de...(Será la Audiencia provincial donde tenga su domicilio el menor o incapacitado).

En el anexo K de la Circular 15/2001 figuran las Direcciones de las Audiencias Provinciales.

Los modelos de impreso son los vigentes en el momento de la elaboración de presente capítulo y a falta de desarrollo de la normativa actual.

Se respetará el deseo de un participante de abandonar un ensayo, si bien en el documento CPMP/ICH/2711/1999, existen circunstancias en los estudios terapéuticos en los que se da la posibilidad de tenerse en cuenta la opinión del investigador y de los padres o tutores sobre la necesidad o no de continuar con el tratamiento, cuando el bienestar del paciente pediátrico pueda verse amenazado por su no participación en el ensayo.

Por otro lado el artículo 9.2 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, establece que los facultativos podrán llevar a cabo las intervenciones clínicas indispensables a favor de la salud del paciente, sin necesidad de contar con su consentimiento, en los siguientes casos:

- a.- Cuando existe riesgo para la salud pública a causa de razones sanitarias establecidas en la Ley.
- b.- Cuando existe riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del enfermo y no es posible conseguir su autorización, consultando, cuando las circunstancias lo permitan, a sus familiares o a las personas vinculadas de hecho a él.

### **4.3.2.2. Comité Ético de Investigación Clínica (LM art.64 y RD 561/1993, art.39-43)**

Ningún ensayo clínico podrá realizarse sin informe previo de un Comité Ético de Investigación Clínica, independiente de los promotores e investigadores. Estará formado, como mínimo, por un equipo interdisciplinario integrado por médicos, farmacéuticos de hospital, farmacólogos clínicos, personal de enfermería y personas ajenas a las profesiones sanitarias de las que al menos uno será jurista. Serán acreditados por la autoridad sanitaria competente de la Comunidad Autónoma que habrá de comunicarlo a la AEM y PS. Las Comunidades Autónomas son las que tienen potestad de regular las

normas de acreditación de los Comités Éticos, si bien el Real Decreto dispone unos criterios comunes para la acreditación. La nueva reglamentación específica que el protocolo de un ensayo clínico con menores o incapacitados ha de estar aprobado por un Comité ético que cuente con expertos en pediatría o que haya recabado asesoramiento sobre las cuestiones clínicas, éticas y psicosociales en el ámbito de la pediatría o del grupo de pacientes afectados.

El Comité Ético de Investigación Clínica ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios y comprobará la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuibles al ensayo clínico y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades específicas.

Evaluará la información escrita que se dará a los posibles sujetos del ensayo, o en su defecto, a su representante legal, la forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse. Realizará el seguimiento del ensayo clínico desde su inicio hasta el informe final.

En los ensayos clínicos multicéntricos se emitirá un único dictamen con independencia del número de Comités Éticos de Investigación Clínica implicados. El dictamen lo llevará a cabo el comité de referencia, que tendrá en cuenta los informes del resto de comités.

## **5. Compensaciones económicas**

---

Los sujetos participantes en ensayos clínicos sin beneficio potencial directo para el sujeto recibirán del promotor una compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica estará en relación con las características del ensayo, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico.

En el caso de ensayos clínicos en pediatría como, por lo general, han de ser por interés terapéutico no existirá la compensación económica, sin embargo la normativa prevé que en casos extraordinarios de investigaciones sin beneficio potencial directo para el sujeto en investigación en menores e incapaces no se producirá ninguna compensación económica por parte del promotor, a excepción del

reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación del sujeto en el ensayo. Lo mismo sucede en los sujetos que participan en el ensayo con un beneficio potencial directo para el sujeto en investigación (art. 3.8 y 3.9 RD 223/2004).

Como se ha comentado en otro apartado el Comité Ético de Investigación Clínica comprobará la previsión de la compensación.

De forma análoga lo contempla el documento CPMP/ICH/2711/99. El documento CPMP/EWP/462/95, de 17 de marzo, sobre investigación clínica de medicamentos en niños, aclara que se podrá rembolsar los costos, incluidos viajes y dietas.

## 6. Autorización de un ensayo clínico

Los ensayos clínicos que van a realizarse en España requieren la autorización previa del Ministerio de Sanidad y Consumo, concretamente de la Agencia Española del Medicamento (RD 520/1999, de 26 de marzo, BOE del 31, por el que se aprueban los Estatutos de la AEM y artículo 65.1 de la Ley del Medicamento y art. 15 RD 223/2004). Esta autorización se producirá, en su caso, en unidad de acto con la calificación del medicamento en investigación. Para la autorización se requerirá el informe previo del Comité Ético de Investigación Clínica acreditado (art. 64 de la LM y art. 16 RD 223/2004).

La solicitud de autorización será formulada por el promotor del estudio (o representante autorizado) mediante solicitud dirigida al Director de la AEMy PS de acuerdo con las instrucciones para la realización de ensayos clínicos, o en su caso, las directrices de la Comisión Europea, que publicará el Ministerio de Sanidad y Consumo; mientras esto no suceda se seguirá el modelo que figura en el anexo C de la Circular 15/2001 de la AEM.

El promotor solicitará por escrito el dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica en el que se acompañara la siguiente documentación:

- a) Protocolo del ensayo (anexo 1 RD 561/1993, mientras no se modifique).
- b) Manual del investigador
- c) Los documentos referentes al consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para el sujeto del ensayo
- d) Los documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
- e) Los documentos sobre la idoneidad de las instalaciones.
- f) Las cantidades y el modo en que los investigadores y sujetos pueden ser, en su caso, remunerados o indemnizados por su participación en el ensayo clínico, así como los elementos pertinentes de todo contrato previsto entre el promotor y el centro.
- g) Una copia de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta, cuando proceda.
- h) En los casos previsto en el artículo 8.3 de ausencia de seguro o de seguro de cobertura parcial, deberá acompañarse documento firmado de asunción de responsabilidad en caso de daños producidos como consecuencia del ensayo.
- i) Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del ensayo.
- j) El compromiso de los investigadores que está previsto que participen en el ensayo.

En los anexos de la Circular 15/2001 pueden encontrarse los modelos vigentes mientras no se publiquen de nuevos.

El Real Decreto 223/2004 indica los plazos a tener en cuenta.

La autorización del ensayo clínico deberá solicitarse por escrito del promotor a la AEMyPS; a la solicitud deberá acompañarse la siguiente documentación:

- a) Protocolo del ensayo.
- b) Manual del investigador.
- c) Hoja de información para los sujetos del ensayo.

d) Expediente del medicamento en investigación, cuando proceda.

e) Acreditación del pago de la tasa prevista en la Ley del Medicamento. Sin embargo al tratarse de medicamentos en investigación para una enfermedad rara ha de considerarse exento de tasa de acuerdo con la misma Ley del Medicamento.

La autorización se entenderá otorgada si en el plazo de 60 días, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, AEMyPS no comunica objeciones motivadas al solicitante siempre y cuando se haya notificado de forma previa a la AEMyPS el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección de los centros participantes en el ensayo.

En algunos casos específicos como son los ensayos clínicos con medicamentos que requieren la calificación de producto en fase de investigación clínica y los que se realizan con medicamentos de terapia génica, terapia celular somática (incluidos los de terapia xenogénica), así como todos los medicamentos que contengan organismos modificados genéticamente, requerirán la autorización por escrito previa de la AEMyPS, fijándose en estos casos los plazos para la autorización.

La prórroga de la validez de la autorización será solicitada y justificada por el promotor a la AEMyPS o al Comité Ético de Investigación Clínica, en su caso, y se tramitará en los mismos plazos y con los mismos efectos establecidos en el otorgamiento de la autorización inicial.

Conviene señalar, por su importancia en el caso de los medicamentos huérfanos, el hecho de que una vez finalizado el plazo del ensayo clínico, la continuación de la administración de los productos del ensayo clínico, mientras no estén autorizados como medicamentos para estas condiciones de uso, se regirá por las normas del uso compasivo (ver apartado Uso compasivo, de esta obra).

En el caso de que el investigador actúe como promotor que solicita la realización de un ensayo clínico con un preparado en trámite de registro o con un producto en fase de investigación clínica solicitado o concedido, podrá hacer referencia a la documentación presentada por el promotor del Medicamento en Investigación o solicitud del registro con una autorización expresa del mismo.

Es importante diferenciar lo que es la solicitud de un ensayo clínico de la solicitud de calificación de un medicamento como huérfano, puesto que son dos procesos independientes; la solicitud de la calificación de un medicamento como huérfano puede realizarse en cualquier fase del desarrollo del medicamento, pero es aconsejable que se haga al principio porque de este modo podrá acogerse a las ventajas que la normativa contempla para los medicamentos huérfanos.

El documento CPM/EP/462/1997 establece unas bases generales a tener en cuenta para que las Administraciones competentes autoricen los ensayos clínicos en pediatría.

La denegación definitiva de un ensayo clínico (art. 22 RD 223/2004) se producirá una vez se hayan examinado las alegaciones presentadas, en su caso, por el interesado; se comunicará al Comité Ético de Investigación Clínica, a las Comunidades Autónomas y al promotor, el cual podrá interponer recurso de alzada de acuerdo con la Ley de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del

Procedimiento Administrativo Común (Ley 30/1992, de 26 de noviembre, BOE del 27, modificada por Ley 4/1999, de 13 de enero, BOE del 14).

## 7. Responsabilidad en la realización del ensayo clínico

---

El artículo 1902 del Código Civil establece que quien por acción u omisión causa daño a otro, interviniendo culpa o negligencia, está obligado a reparar el daño causado.

La responsabilidad de los daños producidos por un ensayo clínico es solidaria entre el promotor, el investigador principal y el titular del hospital o centro donde se realice el ensayo clínico, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que de dicho daño directamente se deriven, siempre y cuando éste sea consecuencia del tratamiento con la sustancia o producto objeto del ensayo o de las medidas terapéuticas o diagnósticas que se adopten durante la realización del mismo.

El hecho de que sea un ensayo clínico no exime de responsabilidad, puesto que la Ley 22/1994, de 6 de julio, BOE del 7, de responsabilidad civil por los daños causados por productos defectuosos,

dispone que en el caso de medicamentos destinados al consumo humano, los sujetos responsables no podrán invocar como causa de exoneración el hecho que el estado de los conocimientos científicos y técnicos existentes en el momento de la puesta en circulación no permitía apreciar la existencia del defecto.

Conviene aclarar que la Directiva 85/374/CEE de 25 de julio (modificada por Directiva 99/34/CEE, de 10 de mayo), no recoge este supuesto Tampoco pueden alegar como causa de exoneración el hecho de que exista una autorización administrativa ni el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (art. 8.3 RD 223/2004 ).

Se valorarán los daños que afecten a la salud de las personas producidos a consecuencia del ensayo aparecidos durante la realización del mismo y en el año siguiente de la terminación del tratamiento. Transcurrido el año el sujeto del ensayo viene obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido (art. 8.4 RD 223/2004).

Se considerará objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto sometido al ensayo, así como los perjuicios económicos que de dicho menoscabo directamente se deriven, siempre que éste sea consecuencia del sometimiento al ensayo clínico.

No será objeto de resarcimiento, el daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo cuando éste sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de los efectos secundarios propios de la medicación prescrita para dicha patología, así como de la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

Para cubrir estas eventualidades no se podrá iniciar ningún ensayo clínico con medicamentos en investigación cuando sin que el promotor haya contratado un seguro de responsabilidad civil, que cubra las del promotor, investigador principal y sus colaboradores y del titular del hospital o centro donde se realice el ensayo. Si el seguro no cubre por completo los sujetos mencionados serán responsables solidarios.

El importe mínimo del seguro es de 250.000 € por sujeto sometido a ensayo clínico en concepto de indemnización a tanto alzado. Si la indemnización se fija como renta anual constante o creciente, el límite de cobertura del seguro será de al menos de 25.000 € anuales por cada sujeto sometido al ensayo, pudiéndose establecer como capital asegurado máximo o como importe máximo de la garantía financiera un sublímite por ensayo clínico y año de 2.500.000 € (art. 8.5 RD 223/2004).

Cuando el promotor y el investigador principal sean la misma persona y el ensayo clínico se realice en un centro sanitario dependiente de una Administración pública, ésta podrá adoptar las medidas que considere oportunas para facilitar la garantía de los riesgos específicos derivados del ensayo en los términos antes descritos, con objeto de fomentar la investigación.

En el caso que el ensayo clínico se realice con medicamentos autorizados en España y su utilización en el ensayo se ajuste a las condiciones de uso autorizadas y el Comité Ético de Investigación Clínica considere que las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual, no se exigirá el seguro de responsabilidad civil; es decir será en el caso de ensayos clínicos para ampliar estudios de farmacovigilancia.

En la hoja de información que se presenta al sujeto constará la compensación económica en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo.

## **8. Comunicación de efectos adversos.**

---

La comunicación de efectos o acontecimientos adversos la recoge la Directiva 2001/20/CE, adoptado en la modificación del 2002 de la Ley del Medicamento.

El investigador principal está obligado a notificar de forma inmediata al promotor del estudio los acontecimientos adversos graves o inesperados. El promotor deberá mantener un registro detallado de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados. Estos registros se presentarán a la AEMyPS cuando ésta así lo solicite.

El promotor debe comunicar sin tardanza a la AEMyPS, a los órganos competentes de las comu-

nidades autónomas donde se realice el ensayo y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación.

El anexo I de la Circular 15/2001 incluye el modelo de notificación de sospecha de reacción adversa. El nuevo Real Decreto prevé la notificación en formato electrónico.

En caso de sospechas de reacciones adversas graves inesperadas que hayan causado o puedan causar la muerte, la Directiva establece que el promotor registre y comunique lo antes posible, y en todo caso en el plazo máximo de 7 días a partir del momento del conocimiento del caso, a las autoridades competentes de todos los Estados miembros interesados, así como al Comité ético, posteriormente el promotor comunicará la información pertinente relativa a los hechos subsiguientes en un nuevo plazo de ocho días.

Cada Estado miembro se encargará de que todas las presuntas reacciones graves inesperadas de las que el Estado miembro haya tenido conocimiento se incluyan inmediatamente en una base de datos europea accesible sólo a las autoridades competentes de los estado miembros, la Agencia y la Comisión.

En el caso de medicamentos huérfanos el seguimiento de los efectos adversos con estos tratamientos una vez comercializados es más necesario puesto que el estudio se ha realizado en un número menor de enfermos; por ello la Directiva 2001/83/CE y el RD 767/1993 exigen para estos medicamentos que el titular de la autorización realice un programa de estudios determinado cuyos resultados constituirán la base de una nueva evaluación beneficio/riesgo.

El documento CPMP/ICH/2711/99 recoge la necesidad de la vigilancia tras la salida al mercado y/o los estudios de seguimiento a largo plazo para proporcionar información adicional sobre seguridad y eficacia para los subgrupos de la población pediátrica, puesto que, normalmente, la base de datos pediátrica es limitada cuando se autoriza un medicamento. Por tanto, el seguimiento de los efectos adversos de medicamentos huérfanos en pediatría es todavía más necesario que en otros tipos de medicamentos.

## 9. Muestras para investigación clínica

---

La Directiva 2001/20/CE dispone que los Estados miembros adoptarán las medidas adecuadas para que la fabricación e importación de medicamentos en investigación clínica se lleven a cabo bajo autorización y establece los principios básicos a seguir en su autorización. El artículo 31 del RD 223/2004 regula la fabricación, importación del etiquetado de los medicamentos en investigación, indicando que deberá estar autorizada por la AEMyPS para el tiempo que dure la realización del ensayo clínico. El fabricante deberá estar autorizado de acuerdo con lo que dispone el Real Decreto 1564/1992, que regula la autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y cumplir las normas de correcta fabricación. En el caso que alguna fase de la elaboración del medicamento en investigación la realice el servicio de farmacia de hospital, este servicio quedará excluido de tener dicha autorización.

El etiquetado deberá figurar al menos en lengua española oficial del Estado y adecuarse a lo establecido en el anexo 13 de las normas de correcta fabricación de medicamentos en la Unión Europea.

El promotor deberá facilitar de forma gratuita los medicamentos en investigación, llevar un registro de muestras entregadas y asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras. Aunque no lo especifique el Real Decreto ha de entenderse que el suministro se realizará a través de los servicios farmacéuticos, de acuerdo con lo que dispone el artículo 6.2 de la Ley del medicamento, que da tratamiento legal de medicamentos a los medicamentos en investigación utilizados en los ensayos clínicos. El Real Decreto sí que contempla la posibilidad de que excepcionalmente puedan acordarse con el centro otras vías de suministro.

La Circular 15/2001 aclara algunos aspectos en relación con la importación de medicamentos para ensayos clínicos, que estará vigente en lo que no contradiga al Real Decreto, mientras éste no se desarrolle.

El promotor conservará en el archivo principal del ensayo los protocolos de fabricación y control de los lotes de productos fabricados para el ensayo clínico.

Las muestras irán envasadas y acondicionadas convenientemente. Su etiquetado o rotulación permitirá, en cualquier momento, su perfecta identificación, constando como mínimo la siguiente información:

- a.- Código del protocolo.
- b.- Número de unidades y forma galénica.
- c.- Vía de administración.
- d.- Nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora.
- e.- Nombre del director técnico responsable.
- f.- Número de lote.
- g.- Fecha de caducidad, si la hubiere.
- h.- Condiciones especiales de conservación, si las hubiere.
- i.- La inscripción "Muestra para investigación clínica".

En los ensayos de carácter doble ciego, el número de lote, el nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora y el nombre del técnico responsable de las muestras no se incluirán en la etiqueta, sino en el documento que contenga la identificación del tratamiento, con el fin de no romper la igualdad entre las muestras. Cuando difieran las fechas de caducidad o las condiciones de conservación de los productos en comparación, figurará en las etiquetas la más restrictiva.

La Directiva prevé que los datos que deben figurar en el envase o acondicionamiento primario serán publicados por la Comisión en las directrices sobre prácticas correctas de fabricación de medicamentos en investigación.

---

## **10. Informes**

Se han de diferenciar dos tipos de informe:

- a) Informe final del ensayo clínico
- b) Informe periódico de seguridad

El informe final se elaborará al final del ensayo y si éste tiene una duración superior al año se deberá enviar un informe anual sobre la marcha del ensayo, en caso de interrumpirse el ensayo también se deberá presentar el informe indicando los motivos de la interrupción. Se presentará a Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas correspondientes y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados.

Los promotores deberán presentar periódicamente un informe periódico de seguridad a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas correspondientes y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados, se realizarán anualmente hasta el final del ensayo y siempre que lo soliciten las autoridades sanitarias o los comités éticos implicados. A parte de dichos informes el promotor deberá realizar un informe "ad hoc" siempre que exista un problema de seguridad relevante. El informe período de seguridad podrá ser una parte del informe anual y final correspondientes o bien ser preparado de forma independiente. En todos los casos deberán seguirse las directrices de la Comisión Europea, que publique el Ministerio de Sanidad y Consumo.

---

## **11. Responsabilidad en el archivo de la documentación**

El Real Decreto 223/2004 establece que los documentos que constituyen el archivo maestro de un ensayo clínico deberán conservarse durante el tiempo y conforme a las especificaciones establecidas



en las Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España. Hasta que no se desarrolle el mismo servirán las que establece el Real Decreto 561/1993 (art. 21).

El promotor del ensayo es el responsable del archivo de la documentación del ensayo.

El promotor o el propietario de los datos conservará la documentación que a continuación se relaciona durante el período de validez del medicamento:

- Protocolo, incluyendo su justificación, objetivo, diseño estadístico y metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectúe y gestione, así como los pormenores de los productos de investigación que se empleen.
- Los procedimientos normalizados de trabajo.
- Todos los informes escritos sobre el protocolo y los procedimientos.
- El manual del investigador.
- El cuaderno de recogida de datos de cada sujeto.
- El informe final.
- El certificado de auditoría, cuando proceda.

El informe final lo conservarán hasta cinco años después de haberse agotado el plazo de validez del medicamento (cuando se concede una especialidad farmacéutica se da la fecha de caducidad de la misma que como máximo es de cinco años desde la fecha de fabricación, por lo tanto la documentación se archivará como máximo 10 años). En el caso de medicamentos no autorizados como especialidad farmacéutica el plazo estará en función de la fecha de caducidad dada al medicamento en investigación.

El investigador es el responsable de que los códigos de identificación de los sujetos se conserven durante al menos quince años después de concluido o interrumpido el ensayo. El hospital, la institución o la consulta privada donde se haya realizado el ensayo deberá archivar las historias clínicas de los pacientes y demás datos originales que se conservarán el máximo período de tiempo que permitan dichos centros.

Los cambios que se produzcan en la posesión de los datos deberán documentarse.

Deberá asegurarse la confidencialidad de los datos y documentos contenidos en el archivo.

En caso de que las autoridades competentes soliciten la documentación archivada deberá ponerse a su disposición.

## 12. Financiación

---

El artículo 67 de la Ley del Medicamento establece que los Comités Éticos de Investigación Clínica podrán requerir información completa sobre las fuentes y cuantía de la financiación del ensayo y la distribución de los gastos.

Los gastos los clasifica en:

- Reembolso de gastos a los pacientes.
- Pagos por análisis especiales o asistencia técnica.
- Compra de aparatos.
- Pagos debidos a los hospitales o a los Centros en que se desarrolla.
- La Investigación por el empleo de sus recursos.
- Incentivos.
- Otros.

El Real Decreto 223/2004 en el artículo 30 regula los aspectos económicos del ensayo clínico. Indica que deberán quedar reflejados en el contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo clínico. Esta documentación quedará en disposición del CEIC. Las Administraciones sanitarias competentes para cada servicio de salud establecerán los requisitos comu-

nes y condiciones de financiación, así como el modelo de contrato de conformidad con los principios de coordinación que acuerde el Consejo Interterritorial del SNS.

### **13. Publicaciones**

---

La Ley del Medicamento (art. 69) y el Real Decreto 223/2004, regulan los requisitos para la publicación de los resultados de los ensayos clínicos autorizados.:

- Se deberá realizar en revistas científicas y con la mención del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.
- Se hará constar los fondos obtenidos por el autor del trabajo por o para su realización y la fuente de financiación.
- Se mantendrá el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo.
- Los resultados o conclusiones de los ensayos clínicos se comunicarán prioritariamente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario.
- No se darán a conocer de modo sensacionalista o prematuro procedimientos de eficacia todavía no determinada o exagerar ésta.
- La publicidad de medicamentos en investigación está absolutamente prohibida.

### **14. Modificaciones en las condiciones de autorización de un ensayo clínico**

---

a.- Si la modificación es relevante requiere autorización de la AEMyPS, previo informe del CEIC correspondiente. Sin embargo la reglamentación específica que si la modificación se refiere sólo a documentos específicos que deben evaluar el CEIC únicamente se requerirá el dictamen favorable de dicho Comité para su aplicación; por el contrario si la modificación se refiere a la documentación que deba ser evaluada únicamente por la AEMyPS, solamente se requerirá la autorización de ésta. Se consideran modificaciones relevantes aquellas que detallen las instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España, o las directrices de la Comisión Europea publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo. A modo orientativo se exponen las que se precisaban en la normativa vigente hasta este momento:

- Las que supongan un aumento de riesgo para los sujetos participantes.
- La ampliación del número de centros inicialmente previstos que necesitará la autorización de la AEM.

b.- ) Si la modificación no es relevante se notificará a la AEMyPS.

En el caso de ensayos multicéntricos, el informe de los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados distintos de Comité de referencia será preceptivo cuando suponga la incorporación de nuevos centros o investigadores principales al ensayo, y sólo será vinculante en los aspectos locales del ensayo. Sólo será necesario el informe del CEIC del centro o investigador que se incorpore.

### **15. Suspensión de un ensayo clínico autorizado**

---

La realización de un ensayo clínico se suspenderá por:

- Petición justificada del promotor.
- Decisión de la AEMyPS cuando se den las siguientes circunstancias (art 65.5 LM):
  - a) Se viola la Ley.
  - b) Se alteran las condiciones de autorización.
  - c) No se cumplen los principios éticos recogidos en el artículo 60 de la LM y en el RD 561/1993.

- d) Para proteger a los sujetos del ensayo.
- e) En defensa de la Salud Pública

- Las Comunidades Autónomas, por iniciativa propia o a propuesta del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, podrán realizar una suspensión cautelar del ensayo clínico cuando se cumpla alguno de los supuestos antes descritos, comunicándolo de inmediato a la AEMyPS.

## **16. Registro actualizado de medicamentos en investigación calificados como productos en fase de investigación clínica.**

---

La AEMyPS mantendrá un registro actualizado de los medicamentos en investigación calificados como productos en fase de investigación clínica, en el que se enumerarán las indicaciones concretas que pueden ser objeto de investigación clínica, así como sus limitaciones, plazos, condiciones y garantías que, en su caso, se establezcan.

## **Bibliografía recomendada**

---

M<sup>a</sup> Asunción Peiré García: Guía Práctica sobre Ensayos clínicos con medicamentos en pediatría. Ediciones SIGNO. Barcelona 2000.

BPC. Buena Práctica Clínica (Manual práctico. Normas de Buena Práctica Clínica). Biomedical Research, Biomedical Systems Group. Octubre 2002.

## Servicios sociales

---

*Patricia Muñoz Canal*

### La atención desde la Administración General del Estado

---

El abordar de nuevo las cifras de prevalencia de personas afectadas por síndromes minoritarios o enfermedades raras, resulta irrelevante desde el campo de acción de los servicios sociales, debido a que su actuación se dirige a las personas en riesgo de exclusión, sea por el motivo que fuere y representen un colectivo más o menos numeroso.

Las personas afectadas por estas enfermedades son doblemente discriminadas; por un lado muchos de los síndromes minoritarios son origen de discapacidad; por otro, dada la baja prevalencia se encuentran desasistidos por diversas razones, entre otras: conocimiento parcial que, sobre dichas enfermedades, tienen los distintos profesionales que deben intervenir en su atención, inexistencia de datos reales, de sistemas de registro y notificación de casos y escasa investigación tanto en prevención como diagnóstico o posibles tratamientos.

### El papel del IMSERSO

---

El actual Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (IMSERSO), como Entidad Gestora de la Seguridad Social fue creado, hace ya casi 25 años, por medio del Real Decreto-Ley 36/1978, de 16 de noviembre, con la misión de gestionar los servicios complementarios de las prestaciones del Sistema de la Seguridad Social.

Personas con discapacidad, además de mayores, solicitantes de asilo y refugiados y, desde 1997, inmigrantes, son los colectivos a los que el IMSERSO ha venido y viene prestando su atención.

En ese año 1997 prácticamente se da por terminado el proceso del traspaso de funciones y servicios de aquellas materias encomendadas al IMSERSO a las distintas Comunidades Autónomas que conforman el Estado español, lo que obliga a una reestructuración de la Entidad que se consolida en el Real Decreto 140/1997, de 31 de enero, transformándose el entonces Instituto Nacional de Servicios Sociales en Instituto de Migraciones y Servicios Sociales.

El 1 de marzo de 2002 se publica el Real decreto 238/2002, sobre estructura orgánica y funciones del Instituto de Migraciones y Servicios Sociales. Esta nueva estructura clarifica, por un lado, el papel que le corresponde al IMSERSO en el marco de un Estado como el español en el que las competencias sobre servicios sociales y su gestión son constitucional y estatutariamente asumidas por las distintas Comunidades Autónomas; por otro se enfatiza el carácter del Instituto como entidad de "referencia" más que de "atención o gestión directa".

En el caso de las personas con síndromes minoritarios, además de la legítima atención integral directa, competencia tanto en Sanidad, como en Educación y Servicios Sociales, de las distintas Comunidades Autónomas, a afectados y sus familias, cobran especial relevancia estas funciones de referencia del Instituto.

Garantizar la igualdad y luchar contra la discriminación supone desarrollar actividades de prevención, de asistencia, de rehabilitación, de protección económica.

Pero es evidente que todavía en nuestro país no se ha llegado a un consenso final sobre el papel

que corresponde a cada Administración y sobre cuáles son los límites de las competencias de unas respecto de otras. Sin embargo, ya en la actualidad, se empieza a implantar un modelo de intervención administrativa de base constitucional basado en el reparto de papeles entre los diferentes niveles de las Administraciones Públicas.

No obstante para el desarrollo de políticas integrales destinadas a un colectivo, se ve implicada la acción de varios Departamentos competentes en las distintas necesidades de estas personas (Sanidad, Trabajo, Educación, Servicios Sociales), con el consiguiente riesgo de descoordinación y de falta de coherencia.

Las funciones de referencia del Instituto de Migraciones y Servicios Sociales, como marco de cooperación e instrumento de promoción y apoyo, le habilitan para intervenir en acciones compartidas en ámbitos competenciales de otros Ministerios.

Es fácil entender la importancia que el adecuado cumplimiento de las mencionadas funciones tiene para el colectivo objeto de este libro.

El IMSERSO, pues, por ser Administración General, por ser Administración de la Seguridad Social y por ser Servicios Sociales participa de esas misiones de mediación, coordinación, impulso o fomento y todas sus actuaciones deberán encuadrarse y respetar las importantes estrategias a desarrollar por la Administración General del Estado y aquellas otras que son propias de los Servicios Sociales.

El verdadero reto es "trabajar con otros", como no podría ser de otra forma en Organismos que no disponen de recursos propios de atención directa al ciudadano. El IMSERSO desarrolla su actividad en el marco de la cooperación con las diversas Instituciones, públicas y no gubernamentales, que trabajan en la atención, en el caso que nos ocupa, a las personas con síndromes minoritarios afectados por discapacidad o en riesgo de padecerla, entre otros colectivos.

La obsoleta visión de los servicios sociales como algo graciable y caritativo ha pasado, desde hace años, a un modelo de tratamiento de estas especiales dificultades de las personas con discapacidad y sus familias en el marco de los derechos humanos: civiles, sociales, económicos y culturales.

Nuestra Constitución no sólo reconoció a todos los ciudadanos la igualdad ante la Ley sin que pueda prevalecer discriminación alguna (Art. 14), sino que también estableció el derecho a la igualdad de oportunidades en su artículo 9.2.

La misión de los Servicios Sociales es el desarrollo de políticas tendentes a garantizar la integración social de los grupos marginados o en riesgo de exclusión social y sin participación en igualdad de condiciones en la vida social, económica y cultural de sus comunidades de pertenencia. Para el logro de esos fines tienen encomendadas funciones de lucha contra todo tipo de discriminación (directa e indirecta) y de promoción y desarrollo de estrategias de equiparación de oportunidades.

Las garantías de la igualdad de oportunidades deben ser de dos clases:

- 1.- *Medidas de acción positiva*: centradas en tratos más favorables (normas criterios y prácticas) y apoyos complementarios (ayudas económicas, asistencia personal).
- 2.- *Medidas contra la discriminación*, centradas en la prohibición del acoso y de tratos discriminatorios y en la exigencia de accesibilidad y no discriminación en lo nuevo y reajuste razonable de lo existente.

La discriminación por razón de discapacidad se produce cuando tratamos de manera directa o indirecta a una persona con discapacidad menos favorablemente que a otra que no lo es y se encuentra en una situación análoga.

Las discriminaciones directas, que prohíbe nuestra Constitución en su artículo 14, son fácilmente identificables y el propio control social impide muchas veces que se produzcan. Entre éstas las más graves y que expresamente prohíbe la nueva Ley están las de "acoso", tratos humillantes, ofensivos, degradantes e intimidatorios.

En cuanto al concepto de "discriminación indirecta", este hace referencia a actitudes, criterios, aparentemente neutros, pero que pueden ocasionar una desventaja a una persona o grupo de personas. En el caso de las personas afectadas por enfermedades raras, serían ejemplos: la escasa investigación, el guiarse por criterios economicistas, el formar a los profesionales en función de la atención más

frecuente que se les va a demandar, el escaso número de personas que se verían beneficiadas de medidas más específicas.

Un intento de materializar las acciones del IMSERSO siguiendo los anteriores planteamientos está recogido en sus Planes de Acción de personas con discapacidad.

Dichos Planes están concebidos como marcos para la cooperación entre las distintas Administraciones Públicas y entre éstas y la iniciativa no gubernamental. A la hora de plantear la acción desde el IMSERSO insistimos primordialmente en el desarrollo de diferentes estrategias de cooperación que dan cauce precisamente a las citadas misiones estatales en su relación con los demás sistemas proveedores, con una especial preferencia por los gestionados por las Comunidades Autónomas y por las ONGs de sector más representativas.

En estos planes aparecen como principales ejes o principios fundamentales los siguientes:

- 1.- Equiparación de oportunidades: Garantía de la igualdad mediante la lucha contra la discriminación y la promoción de apoyos complementarios.
- 2.- Equidad Interterritorial: Garantía de la igualdad de estos colectivos en el acceso a los recursos básicos y en el disfrute de unos servicios de parecida calidad en todos los territorios del Estado.
- 3.- Cooperación intersectorial e interterritorial: Colaboración entre Administraciones competentes y entre organismos intervinientes sobre unas bases compartidas por todos.
- 4.- Participación social y fomento de la solidaridad: Impulso de la iniciativa no gubernamental y apoyo al movimiento asociativo, al voluntariado y al mecenazgo.
- 5.- Mediación internacional: Articulación de la participación española en Organismos Internacionales y en la Cooperación con los países en vías de desarrollo.
- 6.- Innovación y apoyo a la calidad: fomento, coordinación y desarrollo de proyecto técnicos de carácter subsidiario dirigidos a la mejora de la calidad de los Recursos.

## Competencias y funciones

En materia de discapacidad, el IMSERSO viene desarrollando:

- I. Sistema estatal de valoración y codificación de la discapacidad<sup>1</sup>. Base de datos estatal de personas con discapacidad<sup>2</sup>. Encuesta sobre Discapacidades, deficiencias y estado de salud<sup>3</sup>, 1999, realizada por el INE en colaboración con el IMSERSO y la Fundación ONCE. La Encuesta ha sido dirigida a 79.000 hogares, entrevistando a 218.000 personas. Nueva Clasificación Internacional del Funcionamiento de la discapacidad y la salud (CIF) de la OMS<sup>4</sup>. Descripción Estandarizada de Servicios para Discapacidad (DESDE)<sup>5</sup>.
- II. Programa intersectorial de rehabilitación profesional de personas con discapacidad. Modernización de los Centros de Recuperación. Promoción de servicios de intermediación especializados. Participación en los Planes de Acción para el Empleo.
- III. Atención integral a personas con discapacidad en situación de dependencia. Modernización y especialización de los Centros de Atención a Minusválidos Físicos. Convenio marco para la coordinación sociosanitaria. Cofinanciación proyectos innovadores para la atención a personas dependientes.
- IV. Sistema público de protección económica de las personas con discapacidad. Pensiones de invalidez. Subsidios y otras prestaciones. Ayudas públicas. Subvenciones y conciertos. Beneficios fiscales. Otros incentivos. El Estado a través de la Seguridad Social garantiza a las personas comprendidas en su campo de aplicación, por realizar una actividad profesional contributiva o por cumplir los requisitos exigidos en la modalidad no contributiva, la protección adecuada frente a las contingencias y en las situaciones que se contemplan en la Ley General de la Seguridad Social.

## **La Pensión no Contributiva de Invalidez**

---

Asegura a todos los ciudadanos en situación de invalidez y en estado de necesidad una prestación económica, asistencia médico-farmacéutica gratuita y servicios sociales complementarios, aunque no se haya cotizado o se haya hecho de forma insuficiente para tener derecho a una Pensión Contributiva.

Las personas que perciban una Pensión no Contributiva de Invalidez e inicien una actividad laboral por cuenta propia o ajena, recuperarán automáticamente el percibo de la pensión cuando cesen en la actividad, a cuyos efectos no se tendrán en cuenta en el cómputo anual de sus rentas las que hubieran percibido en virtud de su trabajo en el ejercicio en que se reponga el pago de la pensión.

El derecho a Pensión no Contributiva de Invalidez no impide el ejercicio de aquellas actividades laborales, sean o no lucrativas, compatibles con el estado de minusvalía o discapacidad del pensionista y que no representen un cambio en su capacidad real para el trabajo.

La Pensión no Contributiva de Invalidez es incompatible con la PNC de Jubilación, con las Pensiones Asistenciales (PAS) y con los Subsidios de Garantía de Ingresos Mínimos y por Ayuda de Tercera Persona de la Ley de Integración Social de los Minusválidos (LISMI), así como con la condición de causante de la Prestación Familiar por Hijo a Cargo Minusválido.

### **Unidad Responsable**

Subdirección General de Gestión del IMSERSO  
Avda. de la Ilustración, s/n  
28029 Madrid  
Teléfono: +34 913 638 783 Fax: +34 913 638 855  
Correo-e: areaprestaciones.imserso@mtas.es

## **El sistema especial de prestaciones establecido en la Ley de Integración Social de los Minusválidos (LISMI)**

---

Desarrollado en el Real Decreto 383/84, establece un conjunto de prestaciones económicas, destinados a la protección de las personas discapacitadas que por no desarrollar actividad laboral no están comprendidas en el campo de aplicación de la Seguridad Social.

- Subsidio de Garantía de Ingresos Mínimos (SGIM).
- Subsidio por Ayuda de Tercera Persona (SATP).
- Subsidio de Movilidad y Compensación por Gastos de Transporte (SMGT) y de prestaciones técnicas.
- Asistencia Sanitaria y Prestación Farmacéutica (ASPF).

Es una obligación del Estado y de los poderes públicos garantizar la prevención, los cuidados médicos y psicológicos, la rehabilitación adecuada y los recursos económicos para facilitar una mayor realización personal e integración laboral y social a los discapacitados físicos, psíquicos o sensoriales, proporcionando la tutela necesaria a las personas que lo necesiten.

Los Subsidios de Garantía de Ingresos Mínimos y por Ayuda de Tercera Persona quedaron suprimidos por la Disposición Transitoria Undécima del Real Decreto Legislativo 1/1994, manteniendo el derecho los beneficiarios que los tenían reconocidos, en los términos y condiciones previstos en la legislación específica que los regula. Es posible la opción entre ser titular de estos subsidios o percceptor de una Pensión no Contributiva de Invalidez, Jubilación o Hijo a Cargo Minusválido, siempre que se reúnan las condiciones exigidas para acceder a estas pensiones.

### **Unidad Responsable**

Subdirección General de Gestión del IMSERSO  
Avda. de la Ilustración, s/n. 28029 Madrid. Teléfono: +34 913 638 783 Fax: +34 913 638 855

## Convocatorias

### **Convocatoria de subvenciones de Régimen General para Entidades de pcd**

Programas de turismo y termalismo para personas con discapacidad 2003

Subvenciones a ONGs con cargo a la asignación tributaria del IRPF (0,52%)

Ayudas destinadas a la realización de proyectos I+D+I

Distinciones del IMSERSO a las mejores iniciativas de inserción laboral de trabajadores con discapacidad

**V.** Plan Nacional de Accesibilidad enmarcado en el desarrollo de la Ley de Igualdad de oportunidades, no discriminación y accesibilidad universal de las personas con discapacidad. Accesibilidad universal: Accesibilidad urbanística y arquitectónica. Accesibilidad en el transporte. Accesibilidad en las comunicaciones. Impulso del "Diseño para todos". Promoción de las Nuevas Tecnologías de la información y la comunicación en Servicios Sociales.

**VI.** Proyectos de Innovación y Desarrollo. Investigación y desarrollo de tecnologías aplicables a la discapacidad. Incorporación de las nuevas tecnologías de la información y la comunicación al cuidado y apoyo a personas con grave dependencia. Servicios sociales en línea accesibles a discapacitados.

**VII.** Creación de Centros de Excelencia y de Iniciativas Estatales de Referencia.

Elaboración de Normas Técnicas para homologación y acreditación de Centros y Servicios.

Cooperación con Universidades y Centros Experimentales. Promoción de "Buenas Prácticas".

**VIII.** Sistema estatal de información sobre discapacidad. Observatorio de la Discapacidad.

El Observatorio es un instrumento técnico de la Administración del Estado (MTAS-IMSERSO), al servicio de las Administraciones Públicas y agentes que intervienen en la atención de las personas con discapacidad.

*La finalidad es:*

- Recopilar información.
- Sistematizarla.
- Actualizarla permanentemente.
- Difundirla e intercambiarla.

*Sus objetivos son:*

- Conocer la situación del colectivo, necesidades y demandas, políticas, tendencias.
- Analizar los aspectos más relevantes del colectivo de personas con discapacidad, formulando al efecto recomendaciones y propuestas de intervención.
- Difundir entre los distintos agentes intervinientes las informaciones, estadísticas, estudios, informes, documentos y normas técnicas, experiencias innovadoras,

*Los destinatarios son:*

- Personas con discapacidad y familias, Técnicos, Gestores y Planificadores, ONGs y Órganos de Participación, Responsables políticos de las AA.PP. y Organismos Internacionales.
- El Servicio de Información sobre Discapacidad, SID<sup>6</sup>, es un servicio documental con un sistema informatizado de acceso vía internet para la obtención de información sobre discapacidad. Se configura como una red pública puesta en funcionamiento conjuntamente por el Ministerio de Trabajo y de Asuntos Sociales (Instituto de Migraciones y Servicios Sociales-IMSERSO) y la Universidad de Salamanca (Instituto Universitario de Integración en la Comunidad-INICO).

El SID pretende actuar de mediador entre la multiplicidad y dispersión de informaciones que continuamente se están generando en temas relacionados con la discapacidad. Desarrolla para ello una triple función de recopilación, sistematización y difusión de conocimientos, datos e informaciones sobre las personas y colectivos con discapacidad.



Siempre dentro del ámbito de las personas con discapacidad el IMSERSO tiene señalados como prioritarios algunos grupos específicos dentro del propio colectivo:

1. Mujeres con discapacidad.
2. Personas discapacitadas con grave dependencia.
3. Personas con grave daño cerebral.
4. Personas con enfermedad mental crónica.
5. Personas con inteligencia límite.
6. Personas con síndromes minoritarios.

Las iniciativas y programas específicos que en el momento actual el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales a través del IMSERSO viene desarrollando como prioridades de carácter funcional son:

1.- Establecimiento de un nuevo marco jurídico para las personas con discapacidad, que comprende tanto la aprobación por las Cortes en la actual legislatura de los proyectos de Ley de igualdad de oportunidades, no discriminación y accesibilidad universal de las personas con discapacidad y de protección patrimonial de las personas con discapacidad, así como la redacción del II Plan de Acción para las Personas con Discapacidad 2004-2007, cuya aprobación está prevista para este año 2003.

2.- Ligado al contenido de la Ley de Igualdad de oportunidades se aprobó en Julio de 2003 por parte del Gobierno de la Nación del I Plan Nacional de Accesibilidad (2004-2012), que, implicando a diversos agentes públicos y privados, contiene propuestas de actuación en materia de accesibilidad arquitectónica y urbanística, accesibilidad en el transporte y accesibilidad en la comunicación.

3.- Transposición de la Directiva 2000/78/CE relativa al establecimiento de un marco general para la igualdad de trato en el empleo y la ocupación y que tiene por objeto luchar contra la discriminación por razones de discapacidad, entre otras. El Gobierno español viene obligado por la citada Directiva a adoptar las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas antes de diciembre de 2003.

4.- II Plan de Empleo de Personas con Discapacidad<sup>7</sup>: El 3 de diciembre de 2002 se firma del II Plan de Empleo para las personas con discapacidad, entre el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales y el Comité Español de Representantes de Minusválidos (CERMI). El cumplimiento del Acuerdo MTAS-CERMI, para el que se ha constituido una Comisión Mixta de Seguimiento, se prevé se realice prácticamente en su integridad en 2003, procediéndose a las oportunas modificaciones legislativas y/o desarrollos reglamentarios.

5.- Bases para un modelo de Atención sociosanitaria: Muy en conexión con el concepto de Dependencia se está elaborando por los Ministerios de Trabajo y de Sanidad, unas Bases de coordinación sociosanitaria que, aprobadas conjuntamente por la Conferencia de Asuntos Sociales y el Consejo Interterritorial del Sistema de Salud, sirvan de fundamento para la extensión y generalización de los servicios sanitarios y sociales de atención primaria, atención en centros de día y atención residencial de los discapacitados en situación de dependencia.

6.- En colaboración con las Comunidades Autónomas donde van a estar ubicados, creación de tres Centros Nacionales de Referencia: el de atención sociosanitaria a las personas con enfermedad mental crónica en Valencia y el de atención sociosanitaria a las personas con enfermedad de Parkinson en Cartagena (Murcia) y el de atención a las personas con síndromes minoritarios y sus familias en Burgos.

7.- Implantación de criterios de equidad interterritorial en la distribución de fondos competencia del IMSERSO.

8.- Formalización e impulso a las comisiones de cooperación con las CC.AA.

9.- Articulación de la participación social y la cooperación intersectorial a través del Consejo Estatal de las Personas con Discapacidad. Se trata de un órgano colegiado interministerial, de carácter consultivo, adscrito al Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

Se crea por Orden de 17 de junio de 1999, en base a la adaptación de la organización y funciones de la actual estructura y competencias de la Administración General del Estado y, sobre todo, por Acuerdo suscrito entre el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales y el Consejo Español de Representantes de Minusválidos en octubre de 1997, sobre Medidas Urgentes de Fomento del Empleo para Personas con Discapacidad.

La finalidad fundamental es institucionalizar la colaboración del movimiento asociativo de las personas con discapacidad y de la Administración General del Estado, para coordinar y definir una política coherente de atención integral.

10.- Apoyo a actuaciones de cooperación al desarrollo en el marco de la Red Intergubernamental Iberoamericana de Cooperación Técnica para el desarrollo de políticas de Atención a Personas con Discapacidad y Adultos Mayores (RIICOTEC).

11.- Elaboración y difusión de estadísticas, estudios e investigaciones, informes y cuantos otros documentos se consideren de interés en el marco del Observatorio de la discapacidad.

12.- Estudios y Publicaciones.- El IMSERSO promueve estudios y publicaciones en materia de discapacidad y más en concreto sobre enfermedades minoritarias.

Pueden citarse las siguientes publicaciones en relación directa o indirecta con el problema de las personas afectadas por enfermedades raras:

- Necesidades, demandas y situación de las familias con menores (0-6años) discapacitados. Equipo de Investigación Sociológica, S.A., IMSERSO, Madrid, 1999.
- Enfermedades Raras: Situación y Demandas Sociosanitarias. Luengo Gómez, S., Aranda Jaquotot, M.T. y de la Fuente Sánchez, M. IMSERSO, Madrid, 2001.
- Apoyo a Familias. Guía de Buenas Prácticas. IMSERSO, Madrid, 1998.
- Minusval Nº 124, número monográfico dedicado a Síndromes minoritarios
- El síndrome X frágil. Fundación Nacional del X frágil de Estados Unidos, 2ª ed., IMSERSO, serie Rehabilitación. Madrid, 1999.
- El síndrome de Prader-Willi: guía para familias y profesionales. Coll Sandiumenge, M.D., Colomer Revuelta, C. y otros. Ed. IMSERSO, serie Rehabilitación. Madrid, 1999.
- El síndrome de Wagr: guía de familias. Ed. Instituto de Migraciones y Servicios Sociales, Madrid, 2002.
- Mucopolisacaridosis: Guía de familias. A. Chavas, Salud Collado Huertas, M.ª Mar Barquín López. Ed. Instituto de Migraciones y Servicios Sociales, Madrid, 2002.

Existe un compromiso con FEDER para publicar dos o tres guías prácticas sobre enfermedades raras anualmente, estando ya previstas tres más en el Programa Editorial del Instituto para 2004.

Publicaciones periódicas sobre discapacidad:

- Observatorio de la discapacidad<sup>8</sup> (Boletín de Noticias): Trimestral en formato papel y mensual en formato electrónico.
- Minusval<sup>9</sup> (Bimestral): Revista dirigida a personas con discapacidad y personas que trabajen con este colectivo.

13. Promoción y desarrollo de Actividades de formación continua, formación especializada y formación de postgrado en el marco de los Planes Anuales de Formación del IMSERSO.

14. Impulso y apoyo a iniciativas o experiencias innovadoras y desarrollo de normas técnicas que sirvan de guías de calidad para la acreditación y evaluación de Programas y Servicios.

## Marco jurídico

Se encuentra en fase de tramitación parlamentaria el nuevo *Proyecto de Ley de Igualdad de oportunidades, no discriminación y accesibilidad universal de las personas con discapacidad*<sup>10</sup> que se dirige directamente a diez millones de personas, entre personas con discapacidad (3,5 millones de personas) y sus familias.

Esta Ley, que tendrá carácter básico y que ha sido consensuada con las asociaciones representativas de las personas con discapacidad, complementará la Ley de Integración Social de los Minusválidos (LISMI) de 1982, hasta ahora el único marco normativo en políticas de discapacidad.

El proyecto establece como principios fundamentales que guiarán las políticas y decisiones públicas en relación con la discapacidad la igualdad de oportunidades, la accesibilidad universal y el diálogo civil y la participación de los discapacitados.

En este sentido, el Proyecto de Ley define con nitidez el derecho a la igualdad de oportunidades de las personas con discapacidad y prohíbe cualquier práctica que pueda suponer una desventaja particular para las personas por razón de su discapacidad.

Entre las novedades contenidas en su articulado, la nueva Ley obliga a los poderes públicos a adoptar medidas contra la discriminación y medidas de acción positiva destinadas a compensar las especiales dificultades que tienen las personas con discapacidad para su plena participación en la vida social.

La Ley establece además la obligación gradual y progresiva de que todos los entornos, productos y servicios deben ser abiertos, accesibles y practicables para todas las personas. Para ello, dispone plazos y calendarios para la realización de las adaptaciones necesarias.

Se establece, asimismo, la obligación de todas las Administraciones Públicas de promover las condiciones para una participación real y efectiva de las organizaciones representativas de las personas con discapacidad y sus familias en la elaboración y adopción de las decisiones que les conciernen, así como de incluir de modo permanente a dichas organizaciones en los órganos consultivos cuyas funciones estén directamente relacionadas con materias de interés preferente para las personas con discapacidad.

Por otra parte el proyecto prevé una reforma de la Ley de Propiedad Horizontal y establece la obligación de las comunidades de propietarios de realizar las obras de adaptación necesarias, a instancias de los propietarios de viviendas en las que residan o trabajen personas con discapacidad, siempre que el importe de tales obras no exceda de tres mensualidades ordinarias de gastos comunes.

El proyecto recoge la creación del Consejo Nacional de la Discapacidad que sustituye al actual Consejo creado en febrero de 2000; entre sus funciones destaca la de promover la igualdad de oportunidades de las personas con discapacidad.

Se fija en el proyecto un calendario para el cumplimiento de las obligaciones establecidas en materia de accesibilidad. En julio de 2003 se aprueba el Plan Nacional de Accesibilidad para el periodo 2004-2012 que contempla aportaciones financieras de la Administración del Estado, las Comunidades Autónomas, las Corporaciones Locales y las empresas privadas.

Asimismo, en el plazo de dos años desde la entrada en vigor de la Ley, el Gobierno establecerá las condiciones básicas de accesibilidad y no-discriminación que deberán reunir las oficinas públicas, los bienes y servicios a disposición del público, los productos y servicios relacionados con las nuevas tecnologías y medios de comunicación social, los medios de transporte y los espacios urbanizados y edificaciones.

### **Estatuto Patrimonial de las personas con discapacidad**

---

Dentro del paquete de medidas de carácter social destinadas al colectivo de personas con discapacidad, se encuentra en fase de tramitación parlamentaria el *Proyecto de Ley de Protección Patrimonial de las Personas con Discapacidad*<sup>11</sup>.

Esta norma contiene modificaciones del Código Civil, de la Ley de Enjuiciamiento Civil y de la Normativa Tributaria con la finalidad de aumentar la protección de las personas con discapacidad.

La Ley regula una nueva figura, la del "patrimonio especialmente protegido de las personas con discapacidad" que, una vez constituido, queda inmediata y directamente vinculado a la satisfacción de las necesidades vitales de la persona que padece esta circunstancia.

De esta forma, se atiende la preocupación de muchas familias que quieren prever la situación en que quedará su familiar con discapacidad cuando los progenitores o tutores ya no estén o ya no puedan hacerse cargo de él, sin perjuicio de que el Estado despliegue la necesaria función asistencial cuando proceda.

Un breve esbozo sobre las novedades más significativas que incluye la Ley:

- 1.- A la nueva figura de patrimonio especialmente protegido, puede acogerse la persona afectada por una minusvalía psíquica igual o superior al 33 por 100, o la afectada por una minusvalía física y sensorial igual o superior al 65 por 100.
- 2.- Los familiares y las empresas que hagan aportaciones a este patrimonio podrán deducirse hasta 8.000 € anuales. Los padres podrán atribuir la totalidad de la herencia a sus hijos con discapacidad.
- 3.- No podrán heredar de una persona con discapacidad los parientes que no le hayan prestado las atenciones debidas en vida.
- 4.- Como órgano externo de apoyo y auxilio del Ministerio Fiscal, se creará la Comisión de Protección Patrimonial de las Personas con Discapacidad, adscrita al Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales y en la que participarán representantes de la asociación más representativa de los diferentes tipos de discapacidad.
- 5.- Las Comunidades Autónomas podrán ampliar estos beneficios fiscales en el ámbito de aquellos impuestos sobre los que tienen capacidad normativa, especialmente el Impuesto sobre Sucesiones y Donaciones y el Impuesto sobre el Patrimonio.
- 6.- Regulación de la autotutela, es decir, se permite que una persona, en previsión de una futura incapacitación (por ejemplo, cuando se le diagnóstica una enfermedad degenerativa), pueda designar un tutor para sí mismo. También se permite que cualquier persona pueda solicitar al juez su propia incapacitación.
- 7.- Finalmente, se regula por primera vez en el Código Civil el contrato de alimentos, por el que una persona prestará vivienda, manutención y asistencia a otra, a cambio de un capital en bienes muebles o inmuebles. Utilizando esta fórmula, los padres de una persona con discapacidad podrán entregar a su fallecimiento un capital a una institución especializada, a cambio de que ésta atienda durante el resto de su vida a su hijo con discapacidad.

## **Acciones desde la Administración General del estado**

---

### **I Plan Nacional de Accesibilidad (2004-2012)<sup>12</sup>**

---

El Consejo de Ministros ha aprobado el 25 de julio de 2003, el I Plan Nacional de Accesibilidad 2004-2012 un instrumento previsto en la Ley de Igualdad de oportunidades, no discriminación y accesibilidad universal de las personas con discapacidad.

El Plan Nacional contiene propuestas de actuación para el período 2004-2012 en materia de accesibilidad arquitectónica y urbanística, accesibilidad en el transporte y accesibilidad en la comunicación.

Las 18 Estrategias y 54 Actuaciones distintas contempladas en el Plan pretenden alcanzar básicamente los siguientes objetivos:

- 1.- Garantizar la equidad interterritorial, en el disfrute de entornos, productos y servicios accesibles.
- 2.- Promover recursos para mejorar y difundir la accesibilidad y el Diseño para todos en los distintos territorios del Estado español.
- 3.- Intermediar entre las diversas instituciones públicas y privadas en el momento de desarrollar proyectos compartidos o de lograr objetivos comunes.

## **II Plan de Acción para las personas con discapacidad (2003-2007)**

---

Finalizado el anterior, en este año 2003 se aprobará un nuevo Plan de Acción, que recogerá los compromisos de la Administración General del Estado para el período 2003-2007 en materias tales como: Atención sociosanitaria a personas con graves discapacidades, Rehabilitación Profesional y Empleo, Accesibilidad y Nuevas Tecnologías, Servicios Sociales.

El Plan se está elaborando en colaboración con las CC.AA. y con representantes del movimiento Asociativo de personas con discapacidad. Con este II Plan de Acción se pretenden lograr cuatro grandes objetivos:

- 1.- Desarrollar un sistema de protección integral a las personas con graves discapacidades y sus familias.
- 2.- Promover la participación activa en la comunidad de las personas con discapacidad.
- 3.- Promover la igualdad de trato y la no-discriminación en el acceso y utilización de los productos y servicios ofertados al público.
- 4.- Garantizar a las personas con discapacidad el derecho a las prestaciones básicas de servicios sociales.

### **Centro Nacional de Referencia para personas con síndromes minoritarios y sus familias**

---

Aún en fase de proyecto, el Centro Nacional de Referencia para personas con síndromes minoritarios y sus familias es un recurso nacional que se crea con la finalidad de promover en todos los territorios del Estado la atención y la mejora en la calidad de vida de las personas con Síndromes Minoritarios y de sus familias cuidadoras.

Para el logro de sus fines, el Centro de Referencia en Enfermedades Minoritarias desarrollará una doble misión: Centro especializado en la atención integral directa a personas con Síndromes Minoritarios y a sus familias y Centro de referencia para la promoción y apoyo de otros recursos del Sector.

- a.- Como centro especializado en la atención integral a personas con enfermedades minoritarias y sus familias:
  - Atención y orientación personalizada e integral.
  - Atención familiar y comunitaria.
  - Servicio de estancias programadas.
  
- b.- Como centro de referencia, contará con los siguientes servicios:
  - 1.- Servicio de Información y documentación.
  - 2.- Servicio de Formación e Intercambio.
  - 3.- Servicio de Cooperación e Intercambio con el movimiento asociativo.
  - 4.- Servicio de Innovación y desarrollo.
  - 5.- Servicio de Consultoría y Asistencia Técnica.
  - 6.- Servicio de Difusión y sensibilización.

## Información general

---

### Empleo y Personas con discapacidad

---

El IMSERSO no es el organismo competente en materia de empleo para personas con discapacidad, pero es importante facilitar los datos sobre aquellos sitios en la Red en donde los usuarios pueden acceder a información y documentación en materia laboral para personas con discapacidad.

- ♦ Acuerdo entre el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales y el Comité Español de Representantes de Minusválidos (CERMI), sobre medidas para mejorar las oportunidades de empleo de las personas con discapacidad.

En la página web del IMSERSO: <http://www.seg-social.es/imserso>

en la dirección URL: [http://www.seg-social.es/imserso/discapacidad/docs/i0\\_disemp10.html](http://www.seg-social.es/imserso/discapacidad/docs/i0_disemp10.html)

- ♦ La web del Instituto Nacional de Empleo (INEM), en <http://www.inem.es> recoge amplia información estructurada en distintas secciones como Información General, Gestión, Servicio al Ciudadano o Legislación Específica, entre otras.

- ♦ El Servicio de Información sobre Discapacidad (SID), en <http://imsersodiscapacidad.usal.es> dispone de contenidos específicos que recogen un importante número de documentos e información sobre Empleo Ordinario, Protegido, con Apoyo o Cooperativas de Trabajo asociado.

- ♦ Encuesta de Población Activa, segundo trimestre de 2002, Módulo de discapacidad. Módulo de personas con discapacidad y su relación con el empleo. EPA del segundo trimestre 2002. Personas con discapacidad, formación, hogares, actividad, empleo, paro, restricciones para el trabajo, características del empleo y el desempleo, distribución geográfica. Contratos para personas con discapacidad registrados en las oficinas públicas de empleo. Esta información se puede encontrar en la WEB del Servicio de Información sobre Discapacidad (SID):

<http://www.imsersodiscapacidad.usal.es>

en la dirección URL: <http://imsersodiscapacidad.usal.es/estadisticas.asp>

- ♦ La web de Merc@dis, Mercado de empleo para personas con discapacidad, en

<http://www.mercadis.com>

proyecto promovido por la Fundación Telefónica y en el que, entre otras organizaciones participa el IMSERSO. El principal objetivo de Merc@dis es poner en marcha un sistema informático, soportado en Internet, para el intercambio de información relacionada con el trabajo y la discapacidad. Como su nombre indica, el objetivo es crear un mercado laboral para las personas con discapacidad en el que confluyan ofertas y demandas de empleo y sea posible una respuesta inmediata; facilita, además, información relacionada, tales como aspectos legales, cursos de formación o becas.

- ♦ La web de Disc@apnet, en <http://www.discapnet.es>

iniciativa promovida por la Fundación ONCE y que cuenta con la financiación del Fondo Europeo de Desarrollo Regional. En este sitio el usuario dispone, entre otras secciones, de una Bolsa de Empleo orientada a personas con algún tipo de discapacidad, habilitándose servicios tanto para los trabajadores (ofertas conforme a perfil profesional y demandas de trabajo) como para empresas (localización de trabajadores conforme a perfil y anuncio de vacantes).

## **Centro Estatal de Autonomía Personal y Ayudas Técnicas**

---

El Centro Estatal de Autonomía Personal y Ayudas Técnicas (CEAPAT) es un centro tecnológico dependiente del IMSERSO, creado mediante Orden Ministerial de 7 de abril de 1989, que tiene por objeto mejorar la calidad de vida, a través de la accesibilidad integral y desarrollos tecnológicos, de todos los ciudadanos, con especial atención a las personas con discapacidad y a las personas mayores.

El CEAPAT y sus delegaciones, en estrecha colaboración con otras entidades y asociaciones, trabaja para:

- Potenciar la accesibilidad integral evitando barreras y difundiendo diseños para todos.
- Conseguir un transporte accesible como medio fundamental para la plena participación social.
- Potenciar y difundir el acceso a la comunicación y a la información para la vida autónoma y la actividad laboral.
- Impulsar la investigación, desarrollo y utilización de ayudas técnicas para personas con discapacidad y mayores, fomentando el diseño para todos.
- Desarrollar herramientas, bases de datos, catálogos y manuales.
- Participar en foros nacionales e internacionales.

El CEAPAT dispone de una página web, en <http://www.ceapat.org>

en donde el usuario tiene a su disposición, entre otros productos, los siguientes:

- Acceso en línea al catálogo de ayudas técnicas del mercado español.
- Visita virtual a la unidad de demostración de Equipos Adaptados para personas con Discapacidad de la exposición del CEAPAT.
- Test de Accesibilidad a la Web (TAW), herramienta web para el análisis e información del grado de accesibilidad que presentan las mismas.
- Descarga del Boletín del CEAPAT y documentos de interés relacionados con las actividades del Centro; está previsto además que en un futuro próximo se pueda consultar la base de datos de la biblioteca del CEAPAT.

### **Dirección**

Centro Estatal de Autonomía Personal y Ayudas Técnicas (CEAPAT))

c/ Los Extremeños, 128018 Madrid Teléfono: +34 917 789 064

Fax: +34 917 784 117

Correo-e: [ceapat@mtas.es](mailto:ceapat@mtas.es) y [ceapat@ceapat.org](mailto:ceapat@ceapat.org)

Espacio web: <http://www.ceapat.org>

## **Centros Residenciales de Atención a Personas con discapacidad física del IMSERSO**

---

La atención y recuperación de personas que tienen reconocida la condición de minusvalía en Centros de este organismo, comprende todas aquellas medidas orientadas a procurar una asistencia adecuada y unos tratamientos especializados, ofrecidos en régimen de internado y de media pensión a personas con discapacidad física.

Existen dos tipos de Centros clasificados por el tipo de tratamiento que imparten

- 1.- *CRMF* - Formación y Rehabilitación
- 2.- *CAMF* - Asistenciales

### 1.- Los Centros de Recuperación de Minusválidos Físicos del IMSERSO (C.R.M.F)

Son instituciones que dedicadas a la tarea de facilitar la integración sociolaboral de aquellas personas que, por accidente, enfermedad, causas congénitas o adquiridas, tienen una minusvalía física y/o sensorial que les impide recibir una atención recuperadora en centros ordinarios. Existen 5 centros repartidos por la geografía nacional.

#### Objetivos:

Ofrece a las personas con minusvalías físicas y/o sensoriales en edad laboral, todos aquellos medios que hagan posible su recuperación personal y especialmente profesional que les facilite la obtención de un puesto de trabajo.

El IMSERSO cuenta con cinco Centros en distintas zonas de España:

C.R.M.F. San Fernando (Cádiz)

Pintor Fernando Vela, s/n

11100- San Fernando (Cádiz)

Tlfo. 956-487904

C.R.M.F. Salamanca

Avda. Villamayor, 79

37006 Salamanca

Tlfo. 923- 234850

C.R.M.F. Lardero (La Rioja)

Camino Viejo, 4

26140 Lardero (La Rioja)

Tlfo. 941- 448113

C.R.M.F. Madrid

Camino de Valderrivas, 113

28038 Madrid

Tlfo. 91-4781011

C.R.M.F. Albacete

Calle Jesús Del Gran Poder, 1

02006- Albacete

Tlfo. 967-21 65 61

### 2.- Centros de Atención a Minusválidos Físicos (CAMFs)

Los Centros de Atención a Minusválidos Físicos del IMSERSO son instituciones que ofrecen atención integral a las personas con discapacidad física grave que, careciendo de posibilidades de recuperación profesional e integración laboral, encuentran grandes dificultades para ser atendidos en su entorno familiar y social.

Estos Centros ofrecen tres tipos de plazas:

- Plazas residenciales de carácter fijo:

Para las personas cuyas necesidades no pueden ser cubiertas en su medio familiar o social.

- Plazas residenciales de carácter temporal:

Destinadas a las personas con discapacidad que precisen una estancia provisional en el Centro por razones personales o familiares: necesidad de descanso de la persona que les atiende, de tratamiento específico temporal, de cambio de ambiente, etc.

- Plazas en régimen de Centro de Día.

Como un recurso más de la comunidad, el Centro abre sus puertas a las personas con discapaci-



dad física que viven en la localidad o comarca, para que utilicen los servicios que precisen en régimen ambulatorio o de estancia de día.

### Objetivos:

Los Centros de Atención a Minusválidos Físicos se proponen:

- El máximo desarrollo posible de las capacidades residuales de cada persona y de sus posibilidades individuales.
- La habilitación para su autonomía personal y social en todas sus dimensiones: de movilidad, de cuidado personal, ocupacional, relacional, etc.
- Ofrecer cuantos cuidados y atención requiera cada sujeto para desenvolverse en las actividades de la vida diaria por medio de personal de apoyo y de ayudas técnicas adecuadas.

### Direcciones de los CAMF:

CAMF de Pozoblanco  
Ctra. de Circunvalación s/n  
14400 Pozoblanco (Cordoba)  
Tfno: (957) 77 16 51

CAMF de Alcuéscar  
El Prado s/n  
10160 Alcuéscar (Caceres)  
Tfno. : (927) 38 41 25

CAMF de Guadalajara  
San Isidro, 6  
19005 Guadalajara  
Tlf. (949) 21 64 69

CAMF de El Ferrol  
San Pedro de Leixa s/n  
15405 El Ferrol (A Coruña)  
Tfno. : (981) 32 27 27

CAMF de Leganés  
Avda. de Alemania s/n (Barrio Carrascal)  
28916 Leganés (Madrid)  
Tfno. : (91) 686 27 11

## Información relacionada

---

<sup>1</sup> Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre, de procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de minusvalía. Real Decreto 1169/2003, de 12 de septiembre, por el que se modifica el anexo I del Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre, de procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de minusvalía.

<sup>2</sup> Base de datos Estatal de personas con Discapacidad. IMSERSO, Madrid, 2002. Formato electrónico en: <http://www.imsersodiscapacidad.usal.es>  
en la dirección URL:  
<http://imsersodiscapacidad.usal.es/mostrarficha.asp?ID=2028&Fichero=8.1>

<sup>3</sup> Formato electrónico: en la página web del INE:  
<http://www.ine.es>  
en la siguiente dirección URL:  
<http://www.ine.es/inebase/cgi/um?M=%2Ft15%2Fp418&O=inebase&N=&L=>

**4** *Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la salud. OMS, OPS, MTAS -IMSERSO- Ed. IMSERSO, 2001. - Formato electrónico en página web del SID: <http://www.imsersodiscapacidad.usal.es>*

**5** *En imprenta*

**6** *Dirección Web: <http://imsersodiscapacidad.usal.es>*

**7** *Se puede consultar en la página web del Instituto: [www.seg-social.es/imserso/](http://www.seg-social.es/imserso/)*

**8** *Correo-e: [observatorio.imserso@mtas.es](mailto:observatorio.imserso@mtas.es)*

**9** *Tél. Suscripción: 913 638 628. - Correo-e: [minusval@mtas.es](mailto:minusval@mtas.es)*

**10** *El Proyecto puede ser consultado en la Página web del Congreso de los diputados: <http://www.congreso.es/>*

**11** *El Proyecto puede ser consultado en la Página web del Congreso de los diputados: <http://www.congreso.es/>*

**12** *El Plan puede ser consultado en la web del imserso, en la siguiente dirección URL: [http://www.seg-social.es/imserso/discapacidad/docs/ipna2004\\_2012.pdf](http://www.seg-social.es/imserso/discapacidad/docs/ipna2004_2012.pdf)*



## **Aspectos de interés**

---



---

## Movimiento asociativo

---

*Moises Abascal Alonso*  
*María José Sánchez Sánchez*

---

### Problemática del Colectivo de Afectados por ER

---

En 1999, un grupo de personas implicadas en distintas Asociaciones de Ayuda Mutua, crean FEDER, conscientes de la necesidad de unirse para reflexionar sobre los problemas comunes a estas enfermedades y la búsqueda de soluciones.

El problema fundamental es la existencia de un gran desconocimiento de las Enfermedades Raras y cómo abordarlas, hecho determinado por su rareza o baja prevalencia que condiciona la dispersión de pacientes, las dificultades diagnósticas y de seguimiento, los retrasos diagnósticos, la no investigación, no protocolos consensuados de actuación y no tratamientos específicos o de difícil acceso. Todo esto lleva al paciente a una desestabilización emocional y aislamiento.

La mayoría de éstas enfermedades son crónicas e invalidantes, modificando las circunstancias vitales del afectado, la familia y el entorno próximo. Es frecuente encontrarse con multideficiencias que hacen necesaria la atención multidisciplinar desde distintos ámbitos (sanitario, social, psicológico y laboral).

Las Asociaciones de pacientes de Enfermedades Raras tienen dificultad para ser escuchadas suficientemente en las instancias de poder, debido a que los ecos de las demandas de este colectivo se consumen con mucha frecuencia, en el complejo y lento entramado burocrático que la mayoría de las administraciones sanitarias ha dispuesto para atender a sus ciudadanos.

---

### FEDER como movimiento asociativo

---

Teniendo en cuenta ésta realidad, FEDER se ha configurado como el sitio de referencia en nuestro país para los afectados de Enfermedades Raras. En la actualidad, agrupa a 73 Asociaciones y a todos los afectados que no cuenten con Asociaciones que les representen.

Este movimiento asociativo es creciente y goza cada día de mayor fuerza. Entre todos hemos sido capaz de anuar criterios y crear una estructura fuerte que nos permite diseñar estrategias de trabajo. El hecho de que en muchas de nuestras asociaciones los enfermos sean niños, hace que los padres se sientan sumamente implicados, constituyendo un elemento motor importante.

Como colectivo estamos presentes en foros próximos a las instancias con poder de decisión, reconociendo que los actuales mecanismos de participación son claramente insuficientes.

Somos conscientes de que hemos surgido ante la necesidad de suplir las deficiencias del Sistema Nacional de Salud, como son: Carencia de Formación e Información y escasez de Recursos asistenciales y para la Investigación, pero estamos dispuestos a colaborar, siendo agentes activos de nuestra salud.

---

### Proyecto FEDER

---

La FEDER centra su actividad en distintas áreas, pero siempre en colaboración con los Profesionales Sanitarios, Administración, Investigadores e Industria Farmacéutica, buscando dar una

respuesta integral a la realidad de las enfermedades raras.

Es importante planificar un modelo de intervención para garantizar la equidad, calidad y eficiencia asistencial de estos enfermos. El afectado debe ser el punto central alrededor del cual se vertebren todas las iniciativas.

Fruto de la colaboración con las distintas instancias las Enfermedades Raras empiezan a emerger, dejan de ser las grandes olvidadas de la Sanidad Pública, conscientes de que es necesaria una decisión política firme de inversión de recursos materiales y humanos.

Las Asociaciones de Enfermedades Raras juegan un papel fundamental de reconocimiento social, de escucha y apoyo a los afectados y familiares.

### **Información:**

Por otro lado estas Asociaciones son un elemento clave en la cadena de información, contribuyendo a mejorar las relaciones médico-paciente, teniendo en cuenta que la experiencia del enfermo le hace insoslayable (el sabe lo que significa vivir con la enfermedad) y diferente (sus necesidades dictadas por la enfermedad, pueden ser diferentes a las que supone el médico). Por estas dos razones mutuamente vinculadas, el enfermo se encuentra en una posición de socio del médico. Esta experiencia debe ser comprensible y discutible entre los profesionales, sabiendo que el médico debe ser el centro de información y el coordinador de la misma.

Ante un paciente activo que suele ser demandante responsable, ya informado o con necesidades de información, es importante canalizar sus actitudes hacia negociaciones adecuadas, valorarle sus actitudes y comprobar la información que posee.

### **ISCIII:**

FEDER desde el principio ha luchado para que las familias afectadas tuvieran la mejor información y en este sentido ha apoyado todas las líneas de trabajo desarrolladas por el CISATER, centro dependiente del Instituto de Salud Carlos III.

Una de las primeras actuaciones de dicho centro fue contribuir a disminuir la desinformación general respecto de las ER mediante la implantación de un Sistema de información sobre Enfermedades Raras en Español. La plasmación en formato papel de esta base de Datos sobre Enfermedades Raras, responde a las necesidades básicas de información que afectados, familias y profesionales requieren sobre estas enfermedades.

Este Centro es referencia en nuestro país para este tipo de enfermedades, coordinando en la actualidad un estudio epidemiológico sobre enfermedades raras en el que participan las CC. AA. y otros equipos investigadores. En su seno acoge al Comité de Ética de Enfermedades Raras en el que los pacientes tienen representación.

### **IMSERSO:**

La colaboración de FEDER con el IMSERSO ha posibilitado la realización de un estudio cualitativo sobre Necesidades Extras en Enfermedades Raras, facilitando la publicación de dicho estudio. "Enfermedades Raras: Situación y Demandas Sociosanitarias" Colección Estudios e Informes. 2001.

### **Formación:**

Hemos facilitado iniciativas emprendidas en el ámbito de estas enfermedades, por algunas CC. AA., como la de Extremadura, colaborando en la organización de Cursos sobre Enfermedades Raras, dirigidos a médicos de Atención Primaria.

### **CC. AA.:**

Se han establecido Convenios de Colaboración con las Consejerías de Sanidad de Extremadura, estando en puertas con la de Andalucía.

### **EURORDIS**

La FEDER como una de las primeras alianzas de asociaciones de ER creadas en Europa y miem-

bro de pleno derecho en EURORDIS trabajamos hemos venido trabajando en dos proyectos europeos, el PARD I (ya editado en español) con el tema de " Los medicamentos huérfanos al servicio de los pacientes afectados por enfermedades raras" que fue el primer proyecto financiado por la Comisión Europea y recientemente venimos trabajando en el PARD III que trata de "las mejores prácticas en el campo de las líneas de ayuda a los afectados existentes en algunos países de Europa" en nuestro caso del SIO.

### **EMEA. Comité de Medicamentos Huérfanos. COMP**

En éste sentido hemos venido participando directamente desde Abril de 2000 como miembros de pleno derecho de éste Comité Científico para ayudar en la designación de M. Huérfanos y proponer desde nuestra experiencia y conocimiento a expertos, generalmente españoles, para que asesorasen al Comité a evaluar medicamentos en el seno del COMP en la EMEA. Actualmente formamos parte de un grupo de trabajo restringido que está puntualmente informado del resultado de cada sesión del Comité y propone medidas a los problemas que pueden presentarse.

Todas las áreas de actuación de FEDER son importantes, pero hay una que es prioritaria y es la Atención directa al afectado a través del Servicio de Información y Orientación (SIO), línea de ayuda telefónica que facilita el contacto entre afectados de la misma dolencia, promocionando así el asociacionismo. Los/as profesionales que atienden el SIO, desde una escucha activa y según las necesidades que plantee el afectado, hacen una búsqueda de recursos sanitarios, sociales o psicológicos.

Hay que tener en cuenta que el aislamiento y la falta de información es a menudo la fuente principal de angustia y la posibilidad de conocer las experiencias de otras personas que comparten el mismo problema y que han logrado adaptar su vida diaria a la enfermedad, procura un cierto consuelo y mejora la capacidad de afrontar la enfermedad. Por ello creemos que este libro que proporciona información acerca de las Asociaciones de pacientes, debería facilitar que los profesionales conozcan si hay asociaciones específicas para una determinada enfermedad.

Es necesario un reconocimiento de las organizaciones de pacientes como agente de la Política Sanitaria en cuanto que facilitan la implantación de las leyes aprobadas y fomentan una mejor comunicación entre Sociedades Científicas, Administraciones Sanitarias y Pacientes individuales.

## **Retos**

El hecho histórico, de la aprobación por el Senado de una Moción, apoyada por todos los grupos parlamentarios, instaba al gobierno a la creación del entonces denominado Instituto de Investigación de Investigación clínica y básica de Enfermedades Raras. La moción fue acompañada con una propuesta concreta de financiación, para que dicho proyecto fuera real y viable, asignando suficiente dotación presupuestaria como para no entender que fuera un mero agrupar los esfuerzos de investigación, formación, personal y Centros hasta ahora existentes, sino dejar claro que era necesario provocar un sustancial aumento de los recursos dirigidos al conjunto de estas patologías.

En el mes de noviembre de 2003 ha sido creado el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), como centro dependiente del ISCIII. El IIER aparece como un reconocimiento expreso de la problemática de las Enfermedades Raras y refleja el sentir de todos los grupos políticos respecto a que es necesario plasmar las reflexiones en actuaciones concretas. Queda abierto un escenario esperanzador para los afectados de Enfermedades Raras, aunque lamentamos que haya nacido sin el arrojío presupuestario suficiente que permita eliminar la duda palpitante en el colectivo de afectados que representamos, sobre si se pretende impulsar una estructura nueva o sólo renombrar lo hasta ahora existente.

Para la FEDER es tremendamente importante que la Administración recoja este sentir expresado, reconozca la gran importancia de las Enfermedades Raras, con cerca del 10% de población afectada por el conjunto de estas patologías y por todo esto, se emprendan cuantas acciones sean necesarias para garantizar la adecuada protección sanitaria y social a que cualquier paciente tiene derecho, sea cual sea el tipo de enfermedad que presente.





## Aspectos relacionados con la discapacidad

---

**Miguel Angel Montesinos Vales**  
**Olga Montesinos Sanchez-Girón**

### Valoración de la discapacidad en las enfermedades raras

---

Las personas que están afectadas por muchas de las enfermedades raras o minoritarias que se conocen hasta la fecha presentan frecuentemente algún tipo de discapacidad a consecuencia de las mismas, que en ocasiones puede ser de grado severo y por lo tanto debe tenerse en cuenta en un abordaje de la problemática socio-sanitaria de este colectivo.

Si bien los términos discapacidad y minusvalía suelen ser muy utilizados, no suelen conocerse en profundidad muchos de los aspectos sociales y laborales que estas calificaciones conllevan. En este libro, con un enfoque práctico se detallan todos aquellos puntos que se consideran de interés en relación con la valoración de discapacidad, siempre teniendo en cuenta que nuestros lectores serán fundamentalmente los Médicos de Atención Primaria y las Asociaciones de Afectados.

Por último se exponen, a modo de ejemplo, algunas de las valoraciones de discapacidad posible, en una serie de síndromes minoritarios.

### Discapacidades y minusvalía

---

La *discapacidad* se define como la alteración funcional provocada por secuelas de lesiones o enfermedades, congénitas o sobrevenidas y que dificulta el desenvolvimiento en el entorno.

La *minusvalía* es un término legal que se aplica a la discapacidad que alcanza el límite que en cada momento marque y tenga propuesta la ley. En la legislación vigente se aplica a toda persona que ha sido explorada y valorada por los organismos oficiales competentes y el grado de su discapacidad + los factores sociales es igual o superior al 33%.

### Clases de discapacidades y minusvalías

---

La Medicina Rehabilitadora o Rehabilitación ha de entender y atender a todos estos grupos de discapacidades y minusvalías:

♦ *Discapacidades motóricas.*

Estas son atendidas por una rama de la Medicina Rehabilitadora, la Medicina Ortopédica que se ocupa del diagnóstico, pronóstico, evaluación y tratamiento de las situaciones de discapacidad surgidas en el aparato locomotor. Estudia su biomecánica y patomecánica. Engloba a las Discapacidades osteoarticulares y las neuromusculares.

♦ *Discapacidad intelectual (psíquica).*

Es atendida por la Medicina Nosológica, una rama de la Medicina Rehabilitadora que se ocupa del diagnóstico, pronóstico, evaluación y tratamiento de las situaciones de discapacidad surgidas a nivel mental. Es el llamado retraso mental o deficiencia mental. Muy diferente de la Enfermedad Mental que es estudiada, diagnosticada y tratada por la Psiquiatría.

- ♦ Discapacidades sensoriales.

Agrupar a las discapacidades de visión y audición.

- Auditiva. Deficiencia Auditiva.
- Visual. Deficiencia Visual.

- ♦ Discapacidades expresivas.

Tendremos que distinguir dos ramas diferentes;

- Logopedia: estudia los trastornos centrales, cerebrales del lenguaje; se ocupa de los trastornos de origen central.
- Foniatría: se encarga de las alteraciones producidas en los mecanismos de emisión de la voz; se ocupa de los trastornos de origen periférico.

Se deben considerar, también:

- ♦ Discapacidades secundarias a:

- Enfermedades crónicas.
- Síndrome polimalformativo.
- Pérdida quirúrgica de órganos.

- ♦ Discapacidad mixta.

- Cuando concurren varias de las anteriores.

Tipos de discapacitados

En función del tipo y el origen de la discapacidad que presenten se clasifican los discapacitados en:

- ♦ Puros o verdaderos:

- Físicos o motóricos.
- Psíquicos ahora llamados mentales o intelectuales.
- Expresivos.
- Sensoriales: ciegos, sordos.

- ♦ Intermedios o secundarios a enfermedades del:

- Ap. Cardiorrespiratorio.
- Ap. Circulatorio.
- Ap. Genitourinario.
- Etc.

- ♦ Mixtos:

- Parálisis Cerebral; Síndrome de Down.

## **Valoración de discapacidad y de las situaciones de minusvalías.**

---

La amplitud y complejidad de la labor de valoración de los órganos técnicos oficiales de valoración de la discapacidad y de las situaciones de minusvalías se ve respaldado con la publicación, en el B.O.E. del Real Decreto 1971 de 23 de diciembre de 1999, en el que se recogen un conjunto de Baremos aprobados para realizar la Calificación del Grado de Minusvalía, que proporciona los criterios para la valoración de la discapacidad originada por las diferentes situaciones de deficiencias presentadas tras presentar una enfermedad.

Cuando se realiza una valoración hay que preguntarse primero:

¿Qué queremos valorar y para qué?.

Puede resultar de interés valorar para:

- integrar laboralmente;
- contratar un seguro de vida;
- solicitar una pensión contributiva;
- solicitar una pensión no contributiva;
- reclamar una indemnización económica por accidente de trabajo;
- ver si es o no beneficiario del seguro de dependencia, cuando salga la Ley de la dependencia.

Actualmente en España están reconocidas tres vías de valoración, pero no tienen nada que ver los tres métodos de valoración. La regla de medir es diferente en los tres.

- 1.- para solicitar la pensión contributiva mediante los equipos de valoración de incapacidades de la Seguridad Social (EVI);
- 2.- para solicitar la pensión no contributiva a través de los equipos de valoración y orientación de las diferentes CC. AA. (EVO);
- 3.- para la obtención de una indemnización por accidente de tráfico realizada por los peritos de valoración del daño corporal. Suele ser de forma privada y mediante juicio.

Para la obtención de las pensiones contributivas se procede a valorar la incapacidad laboral total o parcial de una persona de poder o no poder seguir desempeñando su puesto de trabajo habitual. La financiación de esta viene básicamente de las cotizaciones sociales de los trabajadores y empresarios. La situación a proteger es la falta de ingresos económicos por el cese de un trabajo determinado.

En la obtención de las pensiones no contributivas se valora la discapacidad que como persona tiene para realizar un tipo u otro de trabajo, son financiados con cargo a los Presupuestos Generales del Estado y la situación a proteger no se relaciona únicamente con el cese del trabajo y por tanto no percibir ingresos. Aquí la prestación económica puede cubrir un amplio abanico de motivos sociales, marginales, etc.

La solicitud de valoración para la obtención de una indemnización económica por accidente de tráfico, se valoran los gastos médicos y extramédicos que ha tenido como consecuencia del accidente de tráfico, los días de baja, los días de rehabilitación, las secuelas permanentes, etc. Todo ello se traduce a puntos y estos se cuantifican en euros.

## **¿Dónde se realiza la valoración del grado de minusvalía?**

Es competencia de los órganos correspondientes de las Comunidades Autónomas a quienes hubieran sido transferidas las funciones en materia de calificación del grado de discapacidad y minusvalía y las Direcciones Provinciales del Instituto de Migraciones y Servicios Sociales en Ceuta y Melilla, en cuyo ámbito territorial residan habitualmente el interesado.

El lugar especializado donde se efectúa el reconocimiento de grado de minusvalía es en los antes denominados Centro Base. Que en cada Comunidad Autónoma se denominan de diversas formas.

Los Centros Base constituyen los equipamientos sociales especializados en la atención básica a los discapacitados, donde se prestan los siguientes servicios:

- Información.
- Diagnóstico y Valoración de Grado de minusvalías.
- Orientación y Tratamientos.
- Apoyo y asesoramiento a la Comunidad.

El procedimiento para la consecución del Grado de Minusvalía, tras la exploración, valoración y asignación del porcentaje de discapacidad es de la siguiente forma:

♦ La persona interesada o su representante legal cumplimenta una solicitud de reconocimiento, que puede retirar en cualquiera de los ocho centros base o en los servicios sociales de su ayunta-

miento.

- ♦ Se cita para su exploración y se comprueban los informes médicos que aporte con la solicitud de reconocimiento.

- ♦ SE VALORA TODA LA PERSONA (su discapacidad motórica, se combina con la discapacidad sensorial, con la mental y con las secuelas de la/s enfermedad/es que padezca). Si esta valoración es igual o superior a 25%, se podrán sumar los factores sociales complementarios (que valora los aspectos familiares, económicos, laborales, culturales y del entorno), como máximo son 15 puntos.

- ♦ Si se llega a la puntuación de 33%, será considerada legalmente minusválida.

- ♦ Si la puntuación obtenida es de un 65% y cumple lo regulado en el artículo 144 y siguientes del Real Decreto Legislativo 1 / 1994 (B.O.E. num. 154 de 29 de junio de 1994, se solicitara la petición de Pensión no contributiva.

- ♦ Si llega a 75% y además pasa el baremo de ayuda de tercera persona, se añade a lo solicitado la ayuda de tercera persona.

### **Normas generales de valoración de la discapacidad.**

---

1.- Todo proceso patológico que origina una deficiencia, ya sea congénito o adquirido, tiene que estar diagnosticado, haber sido tratado y documentado por los organismos competentes.

2.- El diagnóstico de la enfermedad no es un criterio de valoración en sí mismo. Las pautas de valoración de la discapacidad están basadas en la severidad de las consecuencias de la enfermedad.

3.- Se entenderán como deficiencias permanentes aquellas alteraciones orgánicas o funcionales no recuperables, es decir, sin posibilidad razonable de restitución o mejoría de la estructura o de la función del órgano afectado.

En las normas de aplicación concretas de cada capítulo se fija el tiempo mínimo que ha de transcurrir entre el diagnóstico e inicio del tratamiento y el acto de valoración. Este periodo de tiempo de espera es imprescindible para que la deficiencia pueda ser considerada que esta instaurada de una forma definitiva. La duración de este tiempo de espera depende del proceso patológico de que se trate.

4.- El grado de discapacidad a que se hace referencia en los criterios para la asignación del porcentaje esta basado en la repercusión de la patología sobre las actividades de la vida diaria (Propuesta por la Asociación Médica Americana en 1994) y se clasifica en cinco clases, ordenadas de menor a mayor porcentaje, según la importancia de la deficiencia y el grado de discapacidad que origina.

5.- Las particularidades propias de la patología que afecta a cada aparato o sistema hacen necesario particularizar las pautas de valoración. Por ello, en las distintas secciones del baremo se establecen normas y criterios que rigen de forma específica para proceder a la valoración de las deficiencias contenidas en ellas y para la estimación del porcentaje de discapacidad que le corresponde.

6.- Cuando se den dos o más deficiencias en una misma persona, (incluidas en las clases II a V) podrán combinarse los porcentajes, utilizando para ello la tabla de valores que aparece en el Anexo de las tablas.

Se combinarán los porcentajes obtenidos por deficiencias de distintos aparatos o sistemas salvo que se especifique lo contrario.

Cuando se trata de deficiencias que afecta a diferentes órganos de un mismo aparato o sistema los criterios para determinar en qué supuestos deben ser combinados los porcentajes figuran en sus capítulos correspondientes.

7.- El porcentaje mínimo de valoración de la discapacidad sobre el que se podrá aplicar el baremo de factores sociales no podrá ser inferior al 25%.

Han de tenerse en cuenta las normas de carácter general para poder pasar a valorar y/o cuantificar la deficiencia.

Las patologías que cursen en brotes, se realizara la valoración en los periodos ínter críticos.

Habrà un criterio de temporalidad para la valoración de la discapacidad según la frecuencia y duración de los episodios que deberán estar claramente documentados médicamente.

En algunos sistemas es evidente la discordancia entre un pronóstico grave a medio plazo y una discapacidad mínima durante prolongados periodos de tiempo.

El paciente puede permanecer con mínima sintomatología o asintomático durante años hasta el desarrollo de una crisis. Se puede presumir que se produzca un empeoramiento de la situación clínica posterior a la fecha de valoración.

Se deberá informar al paciente de esta posibilidad y que demande una revisión si lo considera o esta peor de su situación clínica. Todo ello documentado con informes médicos actualizados en los que se reflejen las nuevas pérdidas de su capacidad.

No hay que olvidar que el grado de discapacidad (Grados 1 a 5) a que se hace referencia en los criterios para la asignación del porcentaje esta basado en la repercusión de la patología sobre las actividades de la vida diaria y se clasifica en cinco niveles de gravedad (Clases I a V).

## **Valoración de los distintos tipos de discapacidad para diferentes enfermedades.**

A continuación se exponen a modo de ejemplo, las valoraciones de las discapacidades genéricas inherentes a determinadas enfermedades raras, agrupadas en función del tipo de discapacidad que generan:

### **1.- Discapacidad sensorial**

#### **Visión**

##### **Aniridia.**

El capítulo 12 del Baremo para la Calificación del Grado de Minusvalía (Anexo I. R.D. 1971/1999), proporciona los criterios para la valoración de la discapacidad originada por las deficiencias visuales que pueden existir como consecuencia de padecer afecciones o enfermedades oculares y/o neuroftalmológicas.

Han de tenerse en cuenta las normas de carácter general para poder pasar a valorar y/o cuantificar la deficiencia visual.

Solo serán objeto de valoración los déficits visuales definitivos.

La función visual viene determinada, fundamentalmente, por la agudeza visual y el campo visual.

La agudeza visual es siempre con corrección.

Después se determinan los criterios para el diagnóstico, la valoración y cuantificación de las deficiencias de la visión.

Por último, se establece, con la tabla de conversión, el paso de la deficiencia visual a porcentaje de discapacidad.

#### **Audición**

##### **Hipoacusia neurosensorial bilateral.**

El capítulo 13 del Baremo para la Calificación del Grado de Minusvalía (Anexo I. R.D. 1971/1999), proporciona los criterios para la valoración de la discapacidad originada por la deficiencia auditiva que pueden existir como consecuencia de padecer afecciones o enfermedades ORL.

Han de tenerse en cuenta las normas de carácter general para poder pasar a valorar y/o cuantificar la deficiencia auditiva.

Solo serán objeto de valoración los déficits auditivos definitivos.

La función auditiva viene determinada, fundamentalmente, por la audiometría tonal liminar.

Después se determinan los criterios para ver el diagnóstico, la valoración y cuantificación de las deficiencias de la audición.

La cuantificación por pérdida de audición se realiza teniendo presente las frecuencias en que habitualmente se desarrolla la comunicación humana, para cada oído. El porcentaje de deficiencia debido a la pérdida de audición se fundamenta en la pérdida de audición de ambos oídos (binaural), realizada con la tabla correspondiente. Por último, se establece, con la tabla de conversión, el paso

de la deficiencia auditiva a porcentaje de discapacidad.

Este porcentaje podrá combinarse con otros que puedan existir en la persona con discapacidad objeto de valoración.

## **2.- Discapacidad física**

### **a) Angioedema familiar.**

#### ***Inmunodeficiencia no secundaria a HIV.***

El capítulo 9 del Baremo para la Calificación del Grado de Minusvalía (Anexo I. R.D. 1971/1999), proporciona los criterios para la valoración de la discapacidad originada por las deficiencias por Inmunodeficiencia no secundaria a HIV, (Apartado 9). Han de tenerse en cuenta las normas de carácter general para poder pasar a valorar y/o cuantificar la deficiencia.

Las patologías que cursen en brotes, se realizara la valoración en los periodos ínter críticos.

Habrà un criterio de temporalidad para la valoración de la discapacidad según la frecuencia y duración de los episodios que deberán estar claramente documentados médicamente.

En pocos sistemas es tan evidente como en este la discordancia entre un pronóstico grave a medio plazo y una discapacidad mínima durante prolongados periodos de tiempo.

El paciente puede permanecer oligo o asintomático durante años hasta el desarrollo de una crisis. Se puede presumir que se produzca un empeoramiento de la situación clínica posterior a la fecha de valoración.

Se deberá informar al paciente de esta posibilidad y que demande una revisión si lo considera o esta peor de su situación clínica. Todo ello documentado con informes médicos actualizados en los que se reflejen las pérdidas de su capacidad.

No hay que olvidar que el grado de discapacidad a que se hace referencia en los criterios para la asignación del porcentaje esta basado en la repercusión de la patología sobre las actividades de la vida diaria y se clasifica en cinco niveles de gravedad.

### **b) Déficits primarios inmunitarios.**

#### ***Inmunodeficiencia congénita.***

El capítulo 9 del Baremo para la Calificación del Grado de Minusvalía (Anexo I. R.D. 1971/1999), proporciona los criterios para la valoración de la discapacidad originada por las deficiencias por Inmunodeficiencia congénita (Apartados 9 y 2).

Han de tenerse en cuenta las normas de carácter general para poder pasar a valorar y/o cuantificar la deficiencia.

Las patologías que cursen en brotes, se realizara la valoración en los periodos ínter críticos.

Habrà un criterio de temporalidad para la valoración de la discapacidad según la frecuencia y duración de los episodios que deberán estar claramente documentados médicamente.

En pocos sistemas es tan evidente como en este la discordancia entre un pronóstico grave a medio plazo y una discapacidad mínima durante prolongados periodos de tiempo. El paciente puede permanecer oligo o asintomático durante años hasta el desarrollo de una crisis. Se puede presumir que se produzca un empeoramiento de la situación clínica posterior a la fecha de valoración.

Se deberá informar al paciente de esta posibilidad y que demande una revisión si lo considera o esta peor de su situación clínica.

Los enfermos sometidos a tratamientos potencialmente curativos deberán ser evaluados una vez finalicen los mismos. Durante el periodo de aplicación de tratamientos como el trasplante de medula ósea, la valoración se mantendrá hasta seis meses después de ser realizado el trasplante, procediéndose entonces a su reevaluación.

Los enfermos sometidos a tratamientos paliativos deberán tenerse en cuenta los efectos de este y podrán ser evaluados en el momento de su solicitud, sin necesidad de esperar seis meses.

Cuando la enfermedad produzca manifestaciones en otros órganos o sistemas, se combinaran los

resultados con las otras valoraciones.

No hay que olvidar que el grado de discapacidad a que se hace referencia en los criterios para la asignación del porcentaje esta basado en la repercusión de la patología sobre las actividades de la vida diaria y se clasifica en cinco niveles de gravedad.

Los criterios para la asignación del porcentaje de discapacidad atribuible a deficiencias inmunológicas crónicas congénitas pueden ser valorados por los Apartados 2 o el 9.

### **c) Distonía.**

El capítulo 3 del Baremo para la Calificación del Grado de Minusvalía (Anexo I. R.D. 1971/1999), proporciona los criterios para la valoración de la discapacidad originada por las alteraciones motoras y sensoriales sin paresia o debilidad y que pueden afectar a las actividades de la vida diaria y causar una discapacidad permanente. Entre ellas están las alteraciones del tono y la postura.

Dichas alteraciones se valoraran siguiendo los criterios descritos en las tablas 3, 4 y 5 del cap. 3.

### **d) Fibrosis quística.**

El capítulo 4 del Baremo para la Calificación del Grado de Minusvalía (Anexo I. R.D. 1971/1999), proporciona los criterios para la valoración del porcentaje de discapacidad originada por mucoviscidosis o fibrosis quística de páncreas.

El porcentaje de discapacidad asignado por la deficiencia respiratoria se combinará con el correspondiente a la afectación de otros aparatos y sistemas: gastrointestinal, endocrinológico, enfermedades metabólicas óseas, etc.

En caso de que existan neumonías de repetición, serán de aplicación los mismos criterios que los definidos para las bronquiectasias.

### **e) Esclerodermia.**

El capítulo 10 del Baremo para la Calificación del Grado de Minusvalía (Anexo I. R.D. 1971/1999), proporciona los criterios para la valoración de la discapacidad originada por las deficiencias de la piel en relación con las funciones que desempeña.

Orientación Clínica:

La enfermedad prototipo de esclerosis es la esclerodermia, en la que se distingue una forma de esclerodermia sistémica y otra cutánea.

La esclerodermia cutánea, salvo raros casos generalizados, no da lugar a discapacidad.

Si tienen repercusión estética, en la personalidad del individuo/trastornos psicológicos, estos serán valorados.

## **3.- Discapacidad física y/o mental**

### **a) Esclerosis Tuberosa.**

La esclerosis tuberosa es una enfermedad genética compleja, que puede afectar a múltiples órganos del cuerpo. Sus localizaciones mas frecuentes son la piel, el riñón y el sistema nervioso central. No siempre se expresa en todos los pacientes de igual manera. Las características clínicas de presentación son muy variables, lo que hace que en ocasiones sea laborioso de establecer la valoración.

Las manifestaciones mas frecuentes de la enfermedad son las cutáneas (capitulo 10), las crisis convulsivas (capitulo 3) que pueden aparecer a cualquier edad, pero que en la infancia se va a ver afectado su desarrollo psicomotor, manifestándose con dificultades del aprendizaje (capitulo 15), trastornos de la conducta (capitulo 16) y desarrollo de tumores benignos a nivel renal, pulmonar, oftalmológico, cardiaco y cerebral que deberán ser tratados y valorados (capitulo 11).



En general cuando se diagnostica entre los 5 y los 10 años puede establecerse un pronóstico de la enfermedad y saber cuanto puede afectar al desarrollo del niño. Esto se debe a que los problemas más importantes (epilepsia, trastornos en el aprendizaje y del comportamiento) son debidos a la presencia de tumores benignos cerebrales y dado que el cerebro deja de crecer hacia los 5 años también lo hacen estos tumores.

Por lo cual después de los 5 años estos problemas generalmente no empeoran sino que tienden a mejorar.

Más de la mitad de los afectados por esclerosis tuberosa tienen unos niveles intelectuales normales, los que se encuentren con una deficiencia intelectual serán valorados y combinados con el resto de las valoraciones.

Se recuerda que el porcentaje mínimo de valoración de la discapacidad sobre el que se podrá aplicar el baremo de factores sociales no podrá ser inferior al 25%.

### **b) Extrofia vesical.**

#### **Aparato genitourinario**

El capítulo 8 del Baremo para la Calificación del Grado de Minusvalía (Anexo I. R.D. 1971/1999), proporciona los criterios para la valoración de la discapacidad originada por las deficiencias del aparato genitourinario.

Es preciso tener en cuenta que existe la posibilidad actualmente de métodos eficaces de tratamiento que han modificado el pronóstico vital de estos pacientes. Se tendrá presente la posibilidad de mejoría tras intervenciones terapéuticas adecuadas (cirugía de vías urinarias), contemplándose la revisión.

En el supuesto de que exista indicación de tratamiento quirúrgico, el enfermo será valorado a partir de los tres o de los seis meses después de la cirugía correctora. Si fuese preciso posponer la cirugía se mantendrá la valoración que existiera previamente, debiendo ser revisada a los seis meses del acto quirúrgico.

Si el enfermo rechaza el tratamiento quirúrgico sin causa justificada, no será valorado.

### **c) Huesos de cristal.**

Es imprescindible clasificar a los afectados en diferentes tipos. Si bien es cierto que las manifestaciones clínicas de la osteogénesis imperfecta (OI) dentro de un mismo tipo varían apreciablemente de un afectado a otro y no todos ellos se manifiestan en cada persona.

A causa de la variabilidad individual de la Osteogénesis Imperfecta, la valoración dependerá de las repercusiones que tenga el afectado, que pueden ser motóricas, metabólicas, psicológicas etc.

A pesar de las restricciones que pueda tener una persona afectada de OI, esta puede llevar una vida feliz como un miembro más de la sociedad. Mucha gente puede vivir independientemente y desarrollar una actividad profesional si se les facilita su integración en el mundo laboral.

Los capítulos 2, 15 y 9 del Baremo para la Calificación del Grado de Minusvalía (Anexo I. R.D. 1971/1999), proporcionaran los criterios para la valoración de la discapacidad originada.

### **d) Nevus gigante congénito.**

Aparte del tema estético que se deberá valorar su repercusión psicológica después de un tiempo de la intervención, existe el riesgo de presentar una neoplasia de piel. También esas células cancerosas que aparecen en la piel pueden formar un tumor en el sistema nervioso central, es lo que se denomina melanosis neurocutánea de tratamiento muy limitado y causante de problemas de tipo neurológicos (hidrocefalia, retrasos del desarrollo, convulsiones, etc.).

Los capítulos 10, 15 y 16 del Baremo para la Calificación del Grado de Minusvalía (Anexo I. R.D. 1971/1999), proporcionan los criterios para la valoración de la discapacidad originada por esta patología.

**e) Síndrome de Apert.**

El síndrome de Apert se caracteriza por el cierre prematuro de las suturas y el crecimiento continuo del cerebro ocasiona que algunas áreas del cerebro pueden quedar afectadas.

También se produce un cierre prematuro de suturas faciales dando problemas de exoftalmos, mal oclusión dental, de la masticación y dificultades de deglución por fisura palatina.

Pueden también presentar: extremidades superiores cortas, sindactilia parcial o completa, ósea y/o subcutánea de manos y pies (pueden faltar dedos o aparecer unidos, fusión total o parcial).

Si bien es cierto que las manifestaciones clínicas de este síndrome dentro de un mismo tipo varían apreciablemente de un afectado a otro y no todos ellos se manifiestan en cada persona.

Los capítulos 2, 3, 12, 13, 15 y 16, del Baremo para la Calificación del Grado de Minusvalía (Anexo I. R.D. 1971/1999), proporcionan los criterios para la valoración de la discapacidad originada por este síndrome.

**f) Síndrome de Sjögren.**

Este síndrome se caracteriza por alteraciones en los sistemas músculo esquelético, digestivo, dermatológico, ginecológico, neurológico, oftalmológico, otorrinolaringológico, urológico.

Si bien es cierto que las manifestaciones clínicas de este síndrome dentro de un mismo tipo varían apreciablemente de un afectado a otro y no todos ellos se manifiestan en cada persona.

Los capítulos 2, 3, 4, 7, 8, 10, 12, 13 y 16 del Baremo para la Calificación del Grado de Minusvalía (Anexo I. R.D. 1971/1999), proporciona los criterios para la valoración de la discapacidad originada por este síndrome.

**g) Síndrome de Gilles de la Tourette.**

El síndrome se caracteriza por movimientos involuntarios bruscos y breves, suelen ser idiopáticos, aunque también pueden ser secundarios a daño cerebral.

Los capítulos 2, 3 y 16 del Baremo para la Calificación del Grado de Minusvalía (Anexo I. R.D. 1971/1999), proporcionan los criterios para la valoración de la discapacidad originada por este síndrome.



## Apéndices

### I. Glosario de enfermedades y sinónimos

11q Parcial, Síndrome de .....	613	Afalangia Distal .....	703
3-Hidroxi Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Larga, Déficit de .....	143	Afasia Adquirida con Enfermedad Convulsiva .....	332
45, X, Síndrome de .....	685	Afasia Adquirida Epiléptica .....	332
4p Parcial, Síndrome .....	698	Afasia con Trastorno Convulsivo .....	332
5p, Síndrome .....	636	Afasia Infantil Adquirida .....	332
Aarskog Scott, Síndrome de .....	499	Afectividad Orgánica, Síndrome de .....	241
Aarskog, Síndrome de .....	499	Afibrinogenemia Congénita .....	203
Aase Smith I, Síndrome de .....	500	Aftosis de Touraine .....	6
Aase Smith II, Síndrome de .....	204	Agammaglobulinemia Primaria .....	83
Aase, Síndrome de .....	500	Aganglionirosis .....	601
Abercrombie, Síndrome de .....	89	Agenesia del Vermis Cerebeloso, Hiperpnea y Nistagmus .....	616
Abétimus sódico .....	838	Agenesia Mulleriana .....	503
Acalasia .....	431	Agenesia Renal .....	504
Aceite de Colza, Enfermedad del .....	479	Agenesia Renal y Ductal Mulleriana con Malformaciones de las Costillas y de las Extremidades Superiores .....	645
Aceite Tóxico, Síndrome del .....	479	Agenesia Tímica .....	109
Acidemia Glutárica, Tipo I .....	79	Agiria Paquigiria, Síndrome de .....	642
Acidemia Glutárica, Tipo II .....	80	Agiria, Síndrome de .....	642
Acidemia Láctica y Pirúvica, con Ataxia Episódica y Debilidad .....	170	Aglosia Adactilia, Síndrome de .....	598
Acidemia Láctica y Pirúvica, Sensibles a Carbohidratos .....	170	Ague .....	36
Aciduria Homogentísica .....	85	Agille, Síndrome de .....	433
Aciduria Dicarboxilica Causada por Defecto en la Beta Oxidación de los Ácidos Grasos .....	333	Albinismo .....	84
Aciduria Glutárica Tipo I .....	79	Albinismo Oculo Cutáneo .....	212
Aciduria Glutárica tipo II .....	80	Albinismo Tipo Chediak Higashi .....	212
Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Corta, Déficit de .....	374	Albright, Síndrome de .....	638
Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Larga, Déficit de .....	333	Alcaptonuria .....	85
Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Media, Déficit de .....	154	Alcaptonuria Homogentísica Hereditaria .....	85
Aclasia Diafisaria .....	582	Alldrich, Síndrome de .....	201
Acrocefalopolisindactilia, Tipo II .....	528	Alexander, Enfermedad de .....	250
Acrocefalosindactilia Tipo I .....	510	Alfa 1 Antitripsina en Homocigosis, Déficit de .....	87
Acrocefalosindactilia V, Sub Tipo I .....	43	Alfa 1 Antitripsina, Déficit de .....	87
Acrodermatitis Infantil Liqueoide .....	459	Alfa 1,4 Glucosidasa, Déficit de .....	172
Acrodermatitis Papular Infantil .....	459	Alfa Galactosidasa A, Déficit de .....	116
Acromegalia .....	80	Alfa L Fucosidasa, Déficit de .....	127
Acromelalgia .....	391	Alfa Lipoproteína de Alta Densidad, Déficit de .....	193
Acromelalgia Hereditaria .....	391	Alfa N Acetilgalactosaminidasa, Tipo Schindler, Déficit de .....	375
Acrosteolisis con Osteoporosis y Cambios en Cráneo y Mandíbula .....	595	Alfa Neuraminidasa, Déficit de .....	188
Actividad Muscular Continua, Síndrome de .....	490	Alfa-L-Iduronidasa, Déficit de .....	140
Acumulo Lisosómico, Enfermedad de .....	130	Algodistrofia .....	480
Adair Dighton, Enfermedad de .....	651	Algoneurodistrofia .....	480
Adamantiades Behcet, Síndrome de .....	6	Allan Herndon Dudley, Síndrome de .....	504
Adams Oliver, Síndrome de .....	501	Allan Herndon, Síndrome de .....	504
Addison con Esclerosis Cerebral, Enfermedad de .....	249	Alpers Huttenlocher, Síndrome de .....	253
Addison Schilder, Enfermedad de .....	249	Alpers, Enfermedad de .....	253
Addison, Enfermedad de .....	82	Alport, Síndrome de .....	505
Adenitis del Arañazo de Gato .....	1	Alstroem, Síndrome de .....	254
Adenoma de la Corteza Adrenal .....	105	Alstrom Hallgren, Síndrome de .....	254
Adrenoleucodistrofia .....	249	Alstrom, Síndrome de .....	254
Adrenomielo neuropatía de Bronze Schilder .....	249	Alteración Alimentaria, Tipo Bulimia .....	244
AEC, Síndrome .....	599	Alteración de la Cornificación Tipo 16 .....	533
		Alteración del Parenquima Cerebeloso Familiar, Tipo IV .....	616
		Amaurosis Retiniana Congénita de Leber .....	256
		Amilo 1,6 Glucosidasa, Déficit de .....	126

## 788 Apéndice I. Glosario de enfermedades y sinónimos

Amiloide Periódico, Síndrome de .....	124	Anomalia de Poland .....	659
Amiloidosis Atípica .....	89	Anomalia de Streeter .....	707
Amiloidosis Cardiogénica .....	89	Anomalia Leucocítica con Albinismo .....	212
Amiloidosis de la Fiebre Mediterránea Familiar .....	88	Anomalías en Dedos, Uñas, Nariz, Orejas, Fibromatosis Gingival y Esplenomegalia .....	623
Amiloidosis Hereditaria .....	89	Anorexia Nerviosa .....	241
Amiloidosis Hereditaria Nefropática .....	89	Anticuerpos Antifosfolípidicos, Síndrome de .....	209
Amiloidosis Liqueñoide .....	89	Anticuerpos Contra la Membrana Basal Glomerular, Enfermedad por .....	405
Amiloidosis Macular .....	89	Anticuerpos, Déficit de .....	83
Amiloidosis Primaria Familiar .....	88	Antifosfolípidico, Síndrome .....	209
Aminoaciduria Dicarboxilica .....	79	Antitripsina, Déficit de .....	87
Aminoacilasa 2, Déficit de .....	269	Antrax Maligno .....	13
Aminotrasferasa de Aminoácidos Ramificados, Déficit de .....	90	Anxietas Tibialis .....	391
Amstelodamensis Degenerativa, Síndrome de .....	540	Aparosquis .....	590
Anderson Fabry, Enfermedad de .....	116	APECED, Síndrome .....	90
Anemia Aplásica asociada a Malformaciones Congénitas .....	205	Apepsia Histérica .....	241
Anemia Aplásica Constitucional .....	205	Aperistalsis Esofágica .....	431
Anemia Congénita Crónica Hiporregenerativa .....	204	Apert, Síndrome de .....	510
Anemia Congénita del Recién Nacido .....	711	Aplasia Congénita del Timo .....	109
Anemia de Blackfan Diamond .....	204	Aplasia Congénita Extracortical Axial .....	358
Anemia de Células en Diana .....	235	Aplasia Ductal Mulleriana, Aplasia Renal y Displasia de los Somitas Cervicotorácicos .....	645
Anemia de Cooley .....	235	Aplasia Mulleriana .....	503
Anemia de Fanconi .....	205	Aplasia Ovárica, Tipo Turner .....	685
Anemia de Fanconi, Tipo I .....	205	Aplasia Pura de la Serie Roja .....	204
Anemia Eritroblástica de la Infancia .....	235	Aplasia Radial Amegacariocítica .....	682
Anemia Eritrocítica Congénita .....	204	Aplasia Timica, Tipo Di George .....	109
Anemia Esplénica Familiar .....	130	apo C II, Déficit Familiar de .....	91
Anemia Hemolítica Adquirida Autoinmune .....	208	apo E, Déficit de .....	111
Anemia Hemolítica con Déficit de Fosfoglicerato Quinasa .....	216	Apraxia Congénita Oculomotora .....	257
Anemia Hemolítica del Recién Nacido .....	711	Apraxia Oculomotora de Cogan .....	257
Anemia Hemolítica Immune .....	208	Aracnodactilia .....	631
Anemia Hemolítica Immune por Anticuerpos Calientes .....	208	Aracnodactilia Contractural .....	631
Anemia Hemolítica Immune por Anticuerpos Fríos .....	208	Araña Vascular .....	392
Anemia Hemolítica Microangiopática .....	232	Arañazo de Gato, Síndrome del .....	1
Anemia Hemolítica no Esferocítica Hereditaria .....	209	Arbol de Navidad, Síndrome del .....	514
Anemia Hemolítica No Esferocítica, con Disminución de PK .....	229	Arco Aórtico, Síndrome del .....	394
Anemia Hemolítica por Autoanticuerpos .....	208	Arginasa, Déficit de .....	93
Anemia Hipoplásica Congénita .....	204	Arlisulfata A, Déficit de .....	340
Anemia Leucoeritroblástica .....	227	Arinencefalia .....	602
Anemia Mediterránea .....	235	Armenio, Síndrome .....	124
Anemia y Pulgar Trifalángico Congénito, Síndrome de .....	500	Arnold Chiari, Malformación de .....	511
Anencefalia .....	506	Arnold Chiari, Síndrome de .....	511
Angelitis Alérgica Granulomatosa .....	424	Arteritis Craneal .....	393
Angelitis Pulmonar .....	407	Arteritis de Células Gigantes .....	392
Angelman, Síndrome de .....	508	Arteritis de la Temporal .....	393
Angio Osteohipertrofia, Síndrome de .....	622	Arteritis de Takayasu .....	394
Angiofacomatosis Retiniana y Cerebelosa .....	690	Arteritis Granulomatosa .....	393
Angiohemofilia .....	239	Arteritis Idiopática de Takayasu .....	394
Angioma Caveroso .....	56	Articular y Cutáneo Neurológico Infantil Crónico, Síndrome .....	708
Angioma de Fresa .....	54	Artritis Blenorragica Idiopática .....	47
Angioma en Araña .....	392	Artritis Juvenil .....	482
Angioma en Llamarada .....	648	Artritis Ocronótica .....	85
Angiomas Múltiples y Endocondromas .....	629	Artritis Reumática .....	405
Angiomatosis Encefalofacial .....	681	Artritis Reumatoide con Esplenomegalia .....	489
Angiomatosis Encefalotrigeminal .....	681	Artritis Reumatoide Juvenil .....	482
Angiomatosis Leptomenígea .....	681	Artritis Uretrítica .....	47
Angiomatosis Linfoidea .....	398	Artritis Venérea .....	47
Angiomatosis Meningea Capilar .....	681	Arto Dento Osteodisplasia .....	595
Angiomatosis Retiniana .....	690	Arto Oftalmopatía .....	679
Angiomatosis Retinocerebelar .....	690	Artrogriposis Distal Tipo 2 .....	588
Angioqueratoma Corporal Difuso .....	116	Artropatía Amiloidótica Secundaria a Hemodiálisis Crónica .....	88
Angioqueratoma Difuso .....	116	Asbestosis .....	421
Angularis, Síndrome del .....	721	Asherman, Síndrome de .....	447
Anillo 14 .....	546	Aspartoacilasa, Déficit de .....	269
Aniridia .....	509	Ataxia con Acidosis Láctica, Tipo II .....	168
Anomalia de la Cornificación, Tipo 9 .....	646		
Anomalia de Migración del Segmento Anterior Ocular .....	515		

Ataxia de Friedreich .....	258	Blastomicosis de América del Norte .....	8
Ataxia Espinal Hereditaria Familiar .....	258	Blefaroespasma .....	264
Ataxia Espinocerebelar Tipo III .....	342	Blefaroespasma Esencial Benigno .....	264
Ataxia Espinocerebelosa .....	258	Blefaroespasma Secundario .....	264
Ataxia Familiar .....	258	Blefarofimosis Familiar, Síndrome de .....	521
Ataxia Hereditaria Tipo Friedreich .....	258	Blefarofimosis, Epicanto Inverso y Ptosis .....	521
Ataxia Intermitente con Déficit de Piruvato Deshidrogenasa .....	170	Blefarofimosis, Epicantus Inverso, Síndrome de .....	521
Atresia del Foramen de Luschka Magendie .....	550	Blefaroptosis, Blefarofimosis, Epicantus Inversus, Telecantus, Síndrome de .....	521
Atresia Esofágica .....	513	Blefarospasmo Idiopático y Distonía Oromandibular, Síndrome del .....	344
Atresia Yeyunal .....	514	Bloch Siemens Sulzberger, Síndrome de .....	612
Atrofia de Sudeck .....	480	Bloch Sulzberger, Síndrome de .....	612
Atrofia Muscular Bulboespinal, ligada al Cromosoma X .....	326	Bloom Torre Machacek, Síndrome de .....	523
Atrofia Muscular Espinal Infantil .....	259	Bloom, Síndrome de .....	523
Atrofia Muscular Espinal Infantil Tipo II .....	259	Bolsa Faringea, Síndrome de la .....	109
Atrofia Muscular Espinal Infantil Tipo III .....	259	Bonnevie Ulrich, Síndrome de .....	685
Atrofia Muscular Espinal Infantil, Tipo I .....	259	Botón de los Andes .....	4
Atrofia Muscular Espinal, Forma Aguda Infantil .....	259	Botulismo .....	9
Atrofia Muscular Peroneal .....	272	BPES .....	521
Atrofia Muscular Post Polio .....	44	Brachmann de Lange, Síndrome de .....	540
Ausencia Congénita de los Conos y de los Bastones .....	256	Branquio Oculo Facial, Síndrome .....	524
Ausencia de Pulsos, Enfermedad de la .....	394	Branquio Oto Renal, Síndrome .....	525
Autismo, Demencia, Ataxia y Pérdida intencionada del Uso de la Mano .....	368	Bridas Amnióticas, Secuencia de .....	707
Axenfeld Rieger, Síndrome de .....	515	Brocq Duhring, Enfermedad de .....	456
Axenfeld, Anomalia de .....	515	Brown Sequard, Síndrome de .....	267
Babesiosis .....	2	Brown, Síndrome de .....	268
Baile de San Vito .....	399	Brucelosis .....	12
Baller Gerold, Síndrome de .....	517	Brueghel, Síndrome de .....	344
Banda Beta Ancha, Enfermedad de la .....	111	Buckley, Síndrome de .....	224
Bandas Amnióticas .....	707	Budd Chiari, Síndrome de .....	396
Bandas Amnióticas Congénitas .....	707	Bulimia .....	244
Bandas Amnióticas, Secuencia de .....	707	Bulldog Síndrome del .....	676
Bannayan Riley Ruvalcaba, Síndrome de .....	518	C de Opitz, Síndrome .....	526
Bannayan Zonana, Síndrome de .....	518	C, Síndrome .....	526
Bardet Biedl, Síndrome de .....	519	Cabello Acerado Enfermedad del .....	641
Barraquer Simons, Síndrome de .....	94	Cabello Crespado, Enfermedad del .....	641
Bartonella Bacilliformis, Infección por .....	4	Cacchi Ricci, Enfermedad de .....	581
Bartonellosis .....	4	Cadena Respiratoria Mitocondrial, Complejo IV, Déficit de la .....	101
Batten Mayou, Síndrome de .....	261	Calambre del Escribano .....	296
Batten Spielmeyer Vogt, Enfermedad de .....	261	Calambre del Escribiente .....	296
Batten Vogt, Síndrome de .....	261	Calambre del Flautista .....	296
Batten, Enfermedad de .....	261	Calambre del Golfista .....	296
Batten, Enfermedad de .....	261	Calambre del Músico .....	296
Beckwith Wiedemann, Síndrome de .....	521	Calambre del Tenista .....	296
Begnez Cesar, Síndrome de .....	212	Calcificaciones Cerebrales no Arterioscleróticas .....	118
Behcet, Enfermedad de .....	6	Calcinosis de los Núcleos del Cerebro .....	118
Behr, Síndrome de .....	263	Cambios Epifisarios y Miopía Magna .....	679
Berardinelli Seip, Síndrome de .....	95	Canavan Van Bogaert Bertrand, Enfermedad de .....	269
Berardinelli, Síndrome de .....	95	Canavan, Enfermedad de .....	269
Beriberi .....	97	Cara de Duendecillo con Hipercalcemia .....	696
Berilio, Enfermedad Aguda por .....	422	Cara de Feto, Síndrome de la .....	670
Berilio, Envenenamiento por .....	422	Cara de Silbador, Síndrome de .....	588
Berilio, Granulomatosis por .....	422	Carbunco .....	13
Berilio, Neumonitis por .....	422	Cardadores de Lana, Enfermedad de los .....	13
Beriliosis .....	422	Cardiaco Extremidades, Síndrome .....	604
Bernard Homer, Síndrome de .....	274	Cardio Cutáneo, Síndrome .....	625
Bernard Soulier, Síndrome de .....	211	Cardioespasmo .....	431
Beta Ancha, Enfermedad de la .....	111	Cardiomegalia Glucogénica Difusa .....	172
Beta Glucuronidasa, Déficit de .....	191	Carnevale Krajewska, Síndrome de .....	527
Beta Talasemia en Heterozigosis .....	236	Carnevale, Síndrome de .....	527
Beta Talasemia Mayor .....	235	Carpenter, Síndrome de .....	528
Beta Talasemia Minor .....	236	Carrión, Enfermedad de .....	4
Beuren, Síndrome de .....	696	Cartilago en Queso de Gruyere, Síndrome .....	556
Bilirubin Glucuronosil Transferasa Tipo I, Déficit de .....	102	Castleman, Enfermedad de .....	397
Binswanger, Enfermedad de .....	243	Causalgia .....	480
Blastomicosis .....	8		

## 790 Apéndice I. Glosario de enfermedades y sinónimos

Cavernomas .....	56	Colitis Trombocitocítica .....	437
Cefalocele .....	577	Colitis Ulcerosa .....	437
Ceguera Funcional .....	264	Colitis Ulcerosa Crónica no Específica .....	437
Ceguera Verbal Congénita .....	246	Colitis Ulcerosa Idiopática no Específica .....	437
Ceramida Trihexosidasa, Déficit de .....	116	Columna Rígida, Síndrome de la .....	306
Ceramidasa, Déficit de .....	119	Colza, Enfermedad de la .....	479
Cerebro Costo Mandibular, Síndrome de .....	529	Complejo de Eisenmenger .....	574
Cerebro Hepato Renal, Síndrome .....	704	Complejo IV, Déficit del .....	101
Cerebrósido Sulfatasa, Déficit de .....	340	Componente de Tromboplastina Plasmática, Déficit de .....	219
Cerebrosidosis .....	130	Condritis Esternocostal .....	497
Ceroidolipofuscinosis de Comienzo en el Adulto .....	329	Condrosplasia Calcificante Congénita .....	537
Ceroidolipofuscinosis Infantil Tardía .....	323	Condrosplasia Deformante Hereditaria .....	582
Ceroidolipofuscinosis Neuronal Infantil .....	372	Condrosplasia Metafisaria de Schmid .....	536
Ceroidolipofuscinosis Neuronal Infantil Finesa .....	372	Condrosplasia Punctata .....	537
Ceroidolipofuscinosis Neuronal Juvenil .....	261	Condrosplasia Torácica Asfixiante Neonatal .....	562
Ceroidolipofuscinosis Neuronal, Tipo Adulto .....	329	Condropatía Tuberosa .....	497
Ceroidolipofuscinosis Neuronal, Tipo Infantil .....	372	Congénita de los Bastones, Enfermedad .....	352
Ceroidolipofuscinosis Tipo I .....	372	Conjuntivo Uretero Sinovial, Síndrome .....	47
Ceroidolipofuscinosis Tipo II .....	323	Conradi Hunemann Happle, Síndrome de .....	537
Ceroidolipofuscinosis Tipo III .....	261	Conradi Hunemann, Síndrome de .....	537
Ceroidolipofuscinosis Tipo IV .....	329	Conradi, Enfermedad de .....	537
Cetoaciduria de Cadena Ramificada .....	163	Corazón Mano, Tipo Holt Oram, Síndrome .....	604
Chalasodermia Generalizada .....	549	Cordón Hemiespinal, Síndrome del .....	267
Chanarin Dorfman, Enfermedad de .....	530	Corea de Sydenham .....	399
Chanarin Dorfman, Síndrome de .....	530	Corea Menor .....	399
Charcot Marie Tooth, Enfermedad de .....	272	Corea Reumática .....	399
Charcot, Enfermedad de .....	312	Cori, Enfermedad de .....	126
CHARGE, Síndrome .....	532	Cornelia de Lange, Síndrome de .....	540
Chauffard Ramon, Síndrome de .....	489	Coroiditis Geográfica .....	278
Chediak Higashi, Enfermedad de .....	212	Coroiditis Helicoidal .....	278
Chediak Higashi, Síndrome de .....	212	Coroiditis Serpiginosa .....	278
Chediak Steinbrinck Higashi, Síndrome de .....	212	Coroiditis Serpiginosa .....	278
Chemke, Síndrome de .....	693	Coroiditis Serpiginosa Geográfica .....	278
Cheney, Síndrome de .....	595	Corioidopatía Peripapilar .....	278
Chiari Budd, Síndrome de .....	396	Corioidopatía Peripapilar Geográfica Helicoidal .....	278
Chiari, Enfermedad de .....	396	Corioidopatía Serpiginosa .....	278
CHILD, Síndrome .....	533	Costello, Síndrome de .....	541
Christ Siemens Touraine, Síndrome de .....	558	Costocondritis .....	497
Christmas, Enfermedad de .....	219	Cowden, Síndrome de .....	542
Churg Strauss, Síndrome de .....	424	Cráneo Bifido .....	577
Ciguatera, Intoxicación por .....	16	Craneocele .....	577
Cilios Inmóviles, Síndrome de .....	617	Craniosinostosis y Aplasia Radial, Síndrome de .....	517
CINCA / NOMID .....	708	Craniosinostosis con Defectos del Radio .....	517
CINCA, Síndrome .....	708	Craniosinostosis, Hipertricosis Facial y Otras Anomalías .....	593
Cistina Lisina Arginina Ornitinuria .....	99	Creutzfeldt Jakob, Enfermedad de .....	17
Cistinuria .....	99	Cri du Chat, Enfermedad del .....	636
Cistinuria con Aminoaciduria Dibásica .....	99	Crigler Najjar, Síndrome de .....	102
Cistitis Intersticial .....	448	Crioglobulinemia Esencial Mixta .....	103
Citocromo C Oxidasa, Déficit de .....	101	Criptoftalmos y Sindactilia, Síndrome de .....	588
Clarkson, Enfermedad de .....	409	Criptorquida, Enanismo y Retraso Mental .....	660
Clásica del Jarabe de Arce en la Orina, Enfermedad .....	163	Cromosoma 10, Trisomía 10q2 .....	545
Claude Bernard Horner, Síndrome de .....	274	Cromosoma 10, Trisomía Distal 10q .....	545
Cleidocraneal Disostosis .....	555	Cromosoma 10, Trisomía Parcial (10q24 qter) .....	545
Clouston, Síndrome de .....	557	Cromosoma 11, Monosomía Parcial 11q .....	613
Coartación Aórtica .....	534	Cromosoma 13, Trisomía .....	656
Coartación Inversa .....	394	Cromosoma 13, Trisomía 13 Completa .....	656
Coats, Enfermedad de .....	276	Cromosoma 14 en Anillo .....	546
Cobre, ligado al cromosoma X, Déficit de .....	641	Cromosoma 15, Trisomía 15q2 .....	547
Cogan Tipo II, Síndrome de .....	257	Cromosoma 15, Trisomía Distal 15q .....	547
Cogan, Síndrome de .....	277	Cromosoma 18, Tetrasomía 18p .....	548
Cohen, Síndrome de .....	535	Cromosoma 18, Trisomía .....	570
Colagenosis Perforante Reactiva .....	455	Cromosoma 18, Trisomía 18 Completa .....	570
Colestasis con Estenosis Pulmonar Periférica .....	433	Cromosoma 21, Mosaicismo 21, Síndrome de .....	565
Colestasis Neonatal .....	87	Cromosoma 21, Traslocación 21, Síndrome de .....	565
Colitis Colagenosa .....	435	Cromosoma 47, XXY .....	618
Colitis Gravis .....	437	Cromosoma 5, Monosomía 5p .....	636
Colitis Microscópica, Tipo Colagenosa .....	435	Cromosoma 9, Trisomía 9 (pter p21 a q32), Incluida .....	544

Cromosoma 9, Trisomía 9p .....	544	Dermatomiositis .....	482
Cromosoma 9, Trisomía Completa 9p .....	544	Dermatomiositis del Adulto .....	482
Cromosoma 9, Trisomía Parcial 9p, Incluida .....	544	Dermatomiositis Juvenil .....	482
Cromosoma X Frágil, Síndrome del .....	700	Dermatomiositis sin Miosistis .....	482
Cromosoma X, Monosomía X .....	685	Dermatosis Pigmentaria de tipo Siemens Bloch .....	612
Cuerpos de Lafora, Enfermedad de los .....	279	Desarrollo de Gerstmann, Síndrome del .....	721
Curschmann Batten Steinert, Síndrome de .....	301	Descamación del Recién Nacido .....	605
Cushing, Síndrome de .....	105	Despersonalización, Síndrome de .....	245
Cutis Laxa .....	549	Devergie, Enfermedad de .....	472
Dandy Walker, Malformación de .....	550	Dextrocardia, Bronquiectasias y Sinusitis .....	617
Dandy Walker, Síndrome de .....	550	di George, Síndrome de .....	109
Darier, Enfermedad de .....	552	Diabetes Insípida Central .....	450
de Lange, Síndrome de .....	540	Diabetes Insípida Nefrogénica .....	450
Debre, Síndrome de .....	1	Diabetes Insípida Neurohipofisaria .....	450
Decarboxilasa Cetoacídótica, Déficit de .....	163	Diabetes Insípida Vasopresín Resistente .....	450
Dedos en Aspa de Molino, Síndrome de los .....	588	Diabetes Insípida Vasopresín Sensible .....	450
Defecto de Transporte Glutarato Aspartato .....	79	Diabetes Insípida, Diabetes Mellitus, Atrofia Óptica y Sordera .....	699
Defecto Ductal Mulleriano, Renal, Cervicotorácico y de las Extremidades Superiores .....	645	Diabetes Lipoatrófica Congénita .....	95
Defectos Congénitos del Cuero Cabelludo y Malformaciones por Reducción de la Porción Distal de las Piernas .....	501	Diacyclotrombopatía lib-IIIa .....	238
Defectos Costales con Micrognatia .....	529	Diarrea de las Colinas .....	442
Defectos o Ausencia de piernas, Cuero Cabelludo y Calota Craneal .....	501	Diarrea Tropical .....	442
Deficiencia Primaria de IGF-1 .....	113	Dimitri, Enfermedad de .....	681
Déficit de Debrancher .....	126	Disautonomía Familiar .....	553
Déficit de Glutaril CoA Deshidrogenasa .....	79	Disbetalipoproteinemia Familiar .....	111
Deformidad de Dandy Walker .....	550	Discapacidad Específica para la Lectura .....	246
Degeneración Corneal Marginal de Terrien .....	280	Discapacidad Primaria para la Lectura .....	246
Degeneración de la Mácula Lútea .....	282	Discinesia Ciliar Primaria .....	617
Degeneración Espinocerebelar Autosómica Dominante .....	342	Discondrodisplasia con Hemangiomas .....	629
Degeneración Espongiforme del Neuroaxis .....	269	Discromatosis Generalizada Hereditaria .....	561
Degeneración Estriatonigral Autosómica Dominante .....	342	Disencefalia de Francois, Síndrome de .....	597
Degeneración Fibrinoide de los Astrocitos .....	250	Disencefalia Esplacnocrística .....	639
Degeneración Hepatolenticular .....	200	Disfagocitosis Congénita .....	594
Degeneración Lenticular Progresiva .....	200	Disfagocitosis Crónica .....	594
Degeneración Macular .....	282	Disfibrinogenemia Congénita .....	203
Degeneración Nigroespinodental .....	342	Difonía Crónica Espasmódica .....	284
Degeneración Pálida Progresiva, Síndrome de .....	317	Disfonía Espasmódica .....	284
Degeneración Pigmentaria del Globus Pallidus, la Sustancia Negra y el Núcleo Rojo .....	317	Disfonía Espástica .....	284
Degeneración Tapetoretiniana .....	282	Disgammaglobulinemia Tipo I .....	133
Degos Kohlmeier, Enfermedad de .....	400	Disgenesia Cerebro Ocular .....	693
Degos, Enfermedad de .....	400	Disgenesia de los Túbulos Seminíferos .....	619
Degos, Síndrome de .....	400	Disgenesia gonadal (45, X) .....	685
Dejerine Sottas, Enfermedad de .....	283	Disgenesia gonadal (XO) .....	685
Delay Deniker, Síndrome de .....	717	Disinergia Esofágica .....	431
Delección 11q Parcial, Síndrome de la .....	613	Dislexia .....	246
Delección Parcial del Brazo Corto del Cromosoma 4 .....	698	Dismorfia de Simpson, Síndrome de .....	676
Delección Parcial del Brazo Corto del Cromosoma 5, Síndrome .....	636	Dismorfodistrofia Mesodérmica Congénita .....	695
Delección Parcial del Cromosoma 4, 4p .....	698	Dismorfodistrofia Mesodérmica Tipo Braquimórfica Congénita .....	695
Demencia Multi Infarto, Tipo Binswanger .....	243	Disostosis Acra con Anomalías Faciales y Genitales .....	670
Demencia Vascular, Tipo Binswanger .....	243	Disostosis Mandibulofacial .....	684
Depósito de Glucógeno Ia, Enfermedad por .....	194	Disostosis Metafisaria de Schmid .....	536
Depósito de Glucógeno Tipo IX, Enfermedad por .....	107	Disostosis Oculomandibular .....	597
Depósito de Glucógeno Tipo V, Enfermedad por .....	156	Displasia Acromesomiélica .....	555
Depósito de Glucógeno Tipo VIII, Enfermedad por .....	107	Displasia Acromesomiélica, tipo Hunter Thompson .....	555
Depósito de Glucógeno, Tipo III, Enfermedad por .....	126	Displasia Angiectasia Congénita .....	622
Depósito Lipídico, Enfermedad por .....	115	Displasia Arteriohepática .....	433
Dermatitis Ampollosa Atrofiante de Lortat Jacob .....	471	Displasia Atriodigital .....	604
Dermatitis Herpetiforme .....	456	Displasia Branquio Oto Renal .....	525
Dermatitis Infantil Severa .....	464	Displasia Bronco Pulmonar .....	710
Dermatitis Multiforme .....	456	Displasia Cerebro Ocular y Distrofia Muscular, Síndrome de .....	693
Dermatoestomatitis, Tipo Stevens Johnson .....	476	Displasia Cleidocraneal .....	555
Dermatolisis de Alibert .....	549	Displasia Cleidocranial .....	703
Dermatomegalia .....	549	Displasia Condroectodérmica .....	575
		Displasia Cráneo Esquelética .....	595
		Displasia de Kniest .....	556



## 792 Apéndice I. Glosario de enfermedades y sinónimos

Displasia Dento Oculo Osea .....	560	Distrofia Miotónica .....	301
Displasia Dérmica, Síndrome de .....	57	Distrofia Muscular con Contracturas, Tipo Dreifuss Emery .....	306
Displasia Dermo Falángica Focal .....	57	Distrofia Muscular con Micropoligiria .....	303
Displasia Ectodérmica Anhidrótica .....	558	Distrofia Muscular Congénita con Afectación del sistema nervioso central .....	303
Displasia Ectodérmica Anhidrótica con Labio Leporino y Paladar Hendido .....	666	Distrofia Muscular Congénita Progresiva con Retraso Mental .....	303
Displasia Ectodérmica de Hay Wells .....	599	Distrofia Muscular Congénita Tipo Fukuyama .....	303
Displasia Ectodérmica Exocrina con Insuficiencia Pancreática .....	615	Distrofia Muscular de Becker .....	305
Displasia Ectodérmica Hidrótica .....	557	Distrofia Muscular de Duchenne y de Becker .....	305
Displasia Ectodérmica Hipohidrótica .....	558	Distrofia Muscular de Emery Dreifuss .....	306
Displasia Ectodérmica Hipohidrótica, Tipo Autosómico Dominante .....	666	Distrofia Muscular de Landouzy Dejerine .....	307
Displasia Ectodérmica Hipohidrótica, Tipo Rapp Hodgkin, Síndrome de la .....	666	Distrofia Muscular Facio Escápulo Humeral Infantil .....	307
Displasia Ectodérmica, Tipo II .....	557	Distrofia Muscular Infantil .....	305
Displasia Ectomesodérmica .....	57	Distrofia Muscular Juvenil Benigna .....	305
Displasia Epifisaria Punctata .....	537	Distrofia Muscular Oculo Gastrointestinal .....	309
Displasia Espondiloepifisaria .....	559	Distrofia Muscular Pseudohipertrofica .....	305
Displasia Facio Genital .....	499	Distrofia Muscular Recesiva, Clásicamente ligada al Cromosoma X .....	305
Displasia Fibrosa Poliostótica, Síndrome .....	638	Distrofia Muscular Tardía .....	306
Displasia Gigantismo, Síndrome de .....	676	Distrofia Neuroaxonal Tardía Infantil .....	317
Displasia Hereditaria Onico Osea .....	586	Distrofia Neuroaxonal, Tipo Schindler .....	375
Displasia Letal Osteosclerótica Osea .....	664	Distrofia Neuronal Axonal, Tipo Schindler .....	375
Displasia Mesodérmica Focal Congénita con Afectación Osea .....	57	Distrofia Neurovascular Refleja .....	480
Displasia Mesoectodérmica .....	575	Distrofia Oculo Cerebro Renal .....	149
Displasia Metatrópica .....	556	Distrofia Pigmentosa de la Retina .....	364
Displasia Metatrópica, Tipo II .....	556	Distrofia Simpática Refleja, Síndrome de la .....	480
Displasia Mulleriana, Renal y de Somitas Cervicotorácicos .....	645	Distrofia Torácica Asfixiante .....	562
Displasia Oculo Aurículo Vertebral .....	591	Distrofia Tóraco Pélvico Falángica .....	562
Displasia Oculo Dento Digital .....	560	Distrófia Trombocitopénica Hemorrágica .....	211
Displasia Oculo Dento Osea .....	560	Distrofia Vitreoretinal .....	367
Displasia Oseo Oculo Dental .....	560	Doble Salida de Ventrículo Derecho .....	564
Displasia Osteodental .....	555	Dolicostenomelia .....	631
Displasia Torácica Asfixiante .....	562	Dolor Pélvico, Síndrome del .....	448
Disqueratosis Congénita .....	561	Dolor Regional Complicado, Síndrome del .....	480
Disqueratosis Congénita, Síndrome de la .....	561	Donohue, Síndrome de .....	144
Disqueratosis Congénita, Tipo Scoggins .....	561	Down, Síndrome de .....	565
Disqueratosis Folicular Vegetante .....	552	Duane, Síndrome de .....	310
Distal 11q, Monosomía .....	613	Dubin Johnson, Síndrome de .....	112
Distal 11q, Síndrome .....	613	Dubowitz, Síndrome de .....	567
Distomatosis Hepática .....	21	Duhring, Enfermedad de .....	456
Distonía Cervical .....	383	Duplicación 10q, Síndrome de la .....	545
Distonía Cervical Idiopática .....	383	Duplicación Distal 10q, Síndrome de la .....	545
Distonía Craneal Segmentaria .....	344	Duplicación Distal 15q .....	547
Distonía de Torsión .....	288	Duplicación Parcial 15q, Síndrome de la .....	547
Distonía de Torsión Idiopática .....	288	Eales, Enfermedad de .....	311
Distonía del Escribiente .....	296	Eaton Lambert, Síndrome de .....	330
Distonía del Flautista .....	296	Ectasia Canalicular Precalcial .....	581
Distonía del Golfista .....	296	Ectasia Tubular .....	581
Distonía del Tenista .....	296	Ectodermosis Erosiva Pluriorifical .....	476
Distonía Generalizada .....	288	Ectrodactilia, Displasia Ectodérmica y Fisura Facial, Síndrome de .....	568
Distonía Laringea .....	284	Eczema, Trombocitopenia e Inmunodeficiencia .....	201
Distonía Orofacial Bucal .....	344	Edwards, Síndrome de .....	570
Distonía Primaria .....	288	EEC, Síndrome .....	568
Distonía que Responde a la Levodopa .....	292	Efectos Fetales de la Varicela .....	715
Distonías Ocupacionales .....	296	Efectos Fetales del Acido Mipróico .....	709
Distrofia Cerebro Muscular, Tipo Fukuyama .....	303	Efectos Fetales del Acido Valpróico .....	709
Distrofia Cerebro Oculorenal .....	149	Efectos Tardíos de la Polio .....	44
Distrofia Corneal Endotelial Polimorfa Posterior .....	300	Ehlers Danlos, Síndrome de .....	571
Distrofia Cráneo Carpo Tarsal .....	588	Eisenmenger, Enfermedad de .....	574
Distrofia Endotelial de Fuchs .....	300	Eisenmenger, Síndrome de .....	574
Distrofia Facio Escápulo Humeral .....	307	Ekbom, Síndrome de .....	391
Distrofia Foveal Progresiva .....	282	Ekman Lobstein, Enfermedad de .....	651
Distrofia Hipogenital con Tendencia a la Diabetes .....	660	Elastólisis Generalizada .....	549
Distrofia Macular .....	282	Elastorrexis Sistémica .....	662
		Elastosis Distrófica, Síndrome de la .....	662

Elefantiasis Congénita Angiomatosa .....	622	Eritroblastosis Fetal .....	711
Elefantiasis Filaríasis .....	30	Eritroblastosis Neonatal .....	711
Ellis Van Creveld, Síndrome de .....	575	Eritrocitario de Fosfoglicerato Quinasa, Déficit .....	216
Embriofetopatía por Ácido Valproico .....	709	Eritrodermia Descamativa de la Infancia .....	464
Embriopatía de la Varicela .....	715	Eritrodermia Descamativa de Leiner .....	464
Enanismo Acromesomiélico .....	555	Eritrodermia Descamativa de Leiner Moussous .....	464
Enanismo de Cabeza de Pájaro .....	674	Eritrodermia Ictiosiforme con Vacuolización Leucocítica .....	530
Enanismo de Laron .....	113	Eritrodermia Ictiosiforme Congénita .....	605
Enanismo de Miembros Cortos .....	555	Eritrodermia Ictiosiforme Congénita no Ampollosa .....	605
Enanismo de Robinow .....	670	Eritrodermia Ictiosiforme Unilateral con Malformaciones Ipsilaterales de las Extremidades .....	533
Enanismo de Russell Silver .....	672	Eritroenzimopatía por déficit de Piruvato Kinasa .....	229
Enanismo de Silver Russell .....	672	Eritrogénesis Imperfecta Constitucional con Hipoplasia	
Enanismo Intrauterino .....	567	Eritroide .....	204
Enanismo Microcefálico Esencial .....	674	Eritromelalgia .....	403
Enanismo Nanocefálico .....	674	Error Innato de la Síntesis de la Urea, Tipo Arginasa .....	93
Enanismo Ovárico, Tipo Turner .....	685	Erupción Papulosa Pruriginosa Crónica de Axilas y Pubis .....	458
Enanismo Tipo Levi .....	523	Escasez Síndromica de Conductos Biliares .....	433
Enanismo Tipo Seckel .....	674	Esclerodermia .....	485
Encefalitis Crónica Localizada .....	362	Esclerosis Cerebral de Pelizaeus Merzbacher .....	358
Encefalitis Crónica y Epilepsia .....	362	Esclerosis Desmielinizante .....	314
Encefalitis de Rasmussen .....	362	Esclerosis Difusa Cerebral .....	340
Encefalitis del Verano .....	19	Esclerosis Lateral Amiotrófica .....	312
Encefalitis Japonesa .....	19	Esclerosis Lateral Amiotrófica con Cuerpos de Poligucosano .....	312
Encefalitis Japonesa B .....	19	Esclerosis Mielinoclástica Difusa .....	249
Encefalitis Japonesa del Verano .....	19	Esclerosis Múltiple .....	314
Encefalitis Periaxial Difusa .....	249	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva .....	314
Encefalitis Rusa Otoñal .....	19	Esclerosis Sistémica .....	485
Encefalocele .....	577	Esclerosis Sistémica Progresiva .....	485
Encefalomielopatía Necrosante de Leigh .....	335	Esclerosis Sistémica Progresiva Familiar .....	485
Encefalopatía Arteriosclerótica Subcortical .....	243	Escobar, Síndrome de .....	663
Encefalopatía de Binswanger .....	243	Escroto en Bufanda, Síndrome de .....	499
Encefalopatía Espongiforme Subaguda .....	17	Esfero-fagia Braquimorfía, Síndrome de .....	695
Encefalopatía Mioclónica Infantil con Opsocloro .....	328	Esfingolipidosis .....	130
Encefalopatía Mioclónica, Tipo Kinsbourne .....	328	Esfingolipidosis de Tay Sachs .....	381
Encefalopatía Necrosante de Leigh .....	335	Esofagitis Crónica y Úlcera Péptica, Síndrome de .....	440
Encefalopatía Necrosante Subaguda .....	335	Esófago de Barrett .....	440
Encefalopatía Necrotizante de Leigh por Déficit de Piruvato Carboxilasa .....	168	Espasmo del Escribiente .....	296
Encefalopatía Opsoclónica .....	328	Espasmos Habituales .....	247
Encefalopatía Subcortical de Binswanger .....	243	Espasmos Profesionales .....	296
Encondromatosis con Hemangiomas		Espangiosis Medular Renal .....	581
Cavernosos Múltiples .....	629	Esprue Tropical .....	442
Enfermedad Crónica Sinobronquial y Dextrocardia .....	617	Esteroides Sulfatasa, Déficit de .....	607
Enfermedad del Semilunar .....	491	Estren Dameshek, Variante de .....	205
Enfermedad Desmielinizante .....	314	Exonfalos, Macroglusia y Gigantismo, Síndrome de .....	521
Enfermedad Granulomatosa Fatal de la Infancia .....	594	Exostosis Múltiple .....	582
Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo .....	484	Exostosis Múltiple Cartilaginosa .....	582
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Familiar .....	87	Exostosis Múltiple Hereditaria .....	582
Enfisema Familiar .....	87	Extrofia Vesical .....	584
Enfisema Hereditario .....	87	Fabry, Enfermedad de .....	116
Envejecimiento Precoz, Síndrome del .....	197	Facio Aurículo Vertebral Espectro .....	590
Envejecimiento Prematuro .....	197	Facio Cutáneo Esquelético, Síndrome .....	541
Eosinofilia Tropical Malaya .....	30	Facio Dígito Genital, Síndrome .....	499
Epidermólisis Ampollosa .....	579	Facio Genito Poplíteo, Síndrome .....	664
Epidermólisis Ampollosa Distrófica .....	579	Facomatosis de Recklinghausen .....	73
Epidermólisis Ampollosa Juntural .....	579	Facomatosis de Sturge Weber .....	681
Epidermólisis Ampollosa Simple .....	579	Factor Antihemofílico, Déficit de .....	217
Epidermólisis Bullosa .....	579	Factor Estabilizante de la Fibrina, Déficit de .....	215
Epifisis Punteada .....	537	Factor Hageman, Déficit del .....	214
Epilepsia del Sueño .....	355	Factor IX, Déficit de .....	219
Epilepsia Mioclónica Progresiva .....	279	Factor Laki Lorand, Déficit del .....	215
Epilepsia, Hemiplejía y Retraso Mental .....	362	Factor Receptor de Von Willebrand, Déficit de .....	211
Erdheim Chester, Enfermedad de .....	115	Factor VIII, Déficit del .....	217
Eritema Multiforme Bulloso .....	476	Factor XII, Déficit del .....	214
Eritema Multiforme Exudativo .....	476	Factor XIII, Déficit de .....	215
Eritema Polimorfo, Tipo Stevens Johnson .....	476	Fahr, Enfermedad de .....	118
Eritemalgia .....	403		

## 794 Apéndice I. Glosario de enfermedades y sinónimos

Familiar de Alfalipoproteína, Déficit .....	193	Fogo Selvagem (Fuego Salvaje) .....	469
Farber Uzman, Síndrome de .....	119	Foliculitis Perforante .....	457
Farber, Enfermedad de .....	119	Folling, Síndrome de .....	120
Fasciolosis .....	21	Fong, Enfermedad de .....	586
Fascitis Eosinofílica .....	488	Forbes, Enfermedad de .....	126
Feingold, Síndrome de .....	585	Forma Cerebral Metacromática Difusa .....	340
Feissinger Leroy Reiter, Síndrome de .....	47	Forma del Adulto de la Ceroidlipofuscinosis .....	329
Felty, Síndrome de .....	489	Fosfoglicerol Quinasa, Déficit de .....	216
Feminización Testicular .....	186	Fosforilasa Quinasa, Déficit Hepático de .....	107
Feminización Testicular Incompleta .....	186	Fox Fordyce, Enfermedad de .....	458
Fenilalanin Hidroxilasa, Déficit de .....	120	Franceschetti-Zwahlen Klein, Síndrome de .....	684
Fenilalaninemia .....	120	Fraser, Síndrome de .....	588
Fenilcetonuria .....	120	Freeman Sheldon, Síndrome de .....	588
Fenilcetonuria Clásica .....	120	Friedreich, Enfermedad de .....	258
Fenotipo Turner con Cariotipo Normal .....	649	Fritsch, Síndrome de .....	447
Feocromocitoma .....	121	Frucosa 1 Fosfato Aldolasa, Déficit de .....	141
Ferocalcinosi Cerebrovascular .....	118	Fructosemia .....	141
Feto Arlequín .....	608	Fuchs, Enfermedad de .....	300
Fetopatía por Virus Varicela Zoster .....	715	Fucosidosis .....	127
Fibrinasa, Déficit de .....	215	Fukuyama, Enfermedad de .....	303
Fibrinolígasa, Déficit de .....	215	G6PD, Déficit de .....	216
Fibroblastoma Perineural .....	72	Galactosa 1 Fosfato Uridil Transferasa, Déficit de .....	128
Fibroquística Pancreática, Enfermedad .....	122	Galactosemia .....	128
Fibrosis Pancreática .....	122	Galactosido Beta Galactosidasa, Déficit de .....	338
Fibrosis Pulmonar Intersticial del Recién Nacido .....	710	Galactosil Ceramidasa, Déficit de .....	338
Fibrosis Quística .....	122	Gammaglobulinas, Déficit de .....	83
Fibrosis Retroperitoneal Idiopática .....	451	Gamstorp Wohlfart, Síndrome de .....	490
Fiebre Aguda Verrucosa .....	4	Gangliosidosis Cerebral con Degeneración Infantil Cerebromacular .....	381
Fiebre Amarilla .....	23	Gargolismo .....	140
Fiebre Caprina .....	12	Garies Mason, Síndrome de .....	634
Fiebre de Bang .....	12	Gasser, Síndrome de .....	224
Fiebre de Chipre .....	12	Gastroenteritis Eosinofílica .....	444
Fiebre de Dandy .....	25	Gastroquiasis .....	590
Fiebre de Dengue .....	25	Gaucher Schlagenhauser, Enfermedad de .....	130
Fiebre de Foshay Mollaret .....	1	Gaucher, Enfermedad de .....	130
Fiebre de Gibraltar .....	12	Gehrig, Enfermedad de .....	312
Fiebre de la Jungla .....	36	Gelineau, Síndrome de .....	355
Fiebre de la Oroya .....	4	Gerhardt, Enfermedad de .....	403
Fiebre de las Garrapatas de las Montañas Rocosas .....	27	Gerstmann, Síndrome de .....	721
Fiebre de las Montañas Rocosas .....	27	Gianotti Crosti, Enfermedad de .....	459
Fiebre de los Siete Días, Tipo Dengue .....	25	Gianotti Crosti, Síndrome de .....	459
Fiebre de Malta .....	12	Gigantismo Acromegaloide .....	95
Fiebre de Pontiac .....	426	Gigantismo Cerebral .....	192
Fiebre de Trauma .....	12	Gilbert Dreyfus, Síndrome de .....	186
Fiebre del Agua Roja .....	2	Gilchrist, Enfermedad de .....	8
Fiebre del Arañazo de Gato .....	1	Gilles de la Tourette, Síndrome de .....	247
Fiebre del Colorado .....	27	Glanzmann Naegeli, Síndrome de .....	238
Fiebre Grave de Carrión .....	4	Glanzmann, Enfermedad de .....	238
Fiebre Hemorrágica de Dengue .....	25	Glicoproteína Neuraminidasa, Déficit de .....	188
Fiebre Maligna .....	717	Glicoproteína Deficiente en Carbohidrato, Síndrome de .....	132
Fiebre Maligna de las Quebradas .....	4	Glicoproteína Plaquetaria Ib, Déficit de la .....	211
Fiebre Maligna Verrucosa .....	4	Glicoproteína Plaquetaria Ib, Polimorfismo de la .....	211
Fiebre Mediterránea Familiar .....	124	Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva con Hemorragia Pulmonar .....	405
Fiebre Melitensis .....	12	Glucocerebrosidasa, Déficit de .....	130
Fiebre Ondulante .....	12	Glucocerebrosidosis .....	130
Fiebre por Actividad Muscular Continua, Síndrome de la .....	490	Glucogenosis Cardíaca .....	172
Fiebre Q .....	28	Glucogenosis Generalizada .....	172
Fiebre Reumática .....	405	Glucogenosis Hepatorrenal .....	194
Fiebre Reumática Aguda .....	405	Glucogenosis Tipo Ia .....	194
Fiebre Sudoralis .....	12	Glucogenosis Tipo III .....	126
Fiebre Verrucosa de Guaitara .....	4	Glucogenosis Tipo V .....	156
Filariasis .....	30	Glucogenosis Tipo VIII .....	107
Filariasis de Bancroftian .....	30	Glucogenosis, Tipo II .....	172
Filariasis Malayí .....	30	Glucosa 6 Fosfatasa, Déficit de .....	194
Fistula Traqueoesofágica .....	443	Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa, Déficit de .....	216
Fitosterolemia .....	189		
Flatau Schilder, Enfermedad de .....	249		

Glucosidasa Lisosomal, Déficit de .....	172	Hemiseción Medular .....	267
Gobulina Antihemofílica, Déficit de .....	217	Hemofilia A .....	217
Golabi Rosen, Síndrome de .....	676	Hemofilia B .....	219
Goldenhar Gorlin, Síndrome de .....	591	Hemofilia C .....	221
Goldenhar, Síndrome de .....	590	Hemofilia Clásica .....	217
Goldflam, Enfermedad de .....	350	Hemofilia Vascular .....	239
Goltz Gorlin, Síndrome de .....	57	Hemoglobina Lepore, Síndrome de la .....	235
Goltz, Síndrome de .....	57	Hemoglobinuria Paroxística Nocturna .....	222
Goniodisgenesis e Hipodancia .....	668	Hemolítica del Recién Nacido, Enfermedad .....	711
Goodpasture, Síndrome de .....	405	Hemolítico Urémico, Síndrome .....	224
Gorlin Chaudry Moss, Síndrome de .....	593	Hemorragia Pulmonar por Glomerulonefritis .....	405
Gota Juvenil, Coreoatetosis y Retraso Mental, Síndrome .....	146	Herpes del Iris, Tipo Stevens Johnson .....	476
Grafospasmo .....	296	Hidrocefalia Interna, Tipo Dandy Walker .....	550
Granuloma Eosinófilo de los Linfonódulos y Tejidos Blandos .....	463	Hidrocefalia no Comunicante, Tipo Dandy Walker .....	550
Granuloma Linfocítico Eosinófilo .....	463	Hidrocefalia, Agiria y Displasia Retiniana .....	693
Granulomatosa Crónica, Enfermedad .....	594	Hidrofobia .....	46
Granulomatosis Alérgica .....	424	Hidromielia .....	377
Granulomatosis Alérgica y Anguitis .....	424	Hidroxilasa Tipo I, Déficit de .....	134
Granulomatosis Crónica Familiar .....	594	Hígado Graso con Encefalopatía .....	371
Granulomatosis de Wegener .....	407	Hiper Ig E, Síndrome de .....	224
Granulomatosis Linfomatosa .....	407	Hiper IgM, Síndrome de .....	133
Granulomatosis Lipídica .....	115	Hiperamoniemia por Déficit de Omitín Transcarbamilasa .....	166
Granulomatosis Pulmonar de Wegener .....	407	Hiperamoniemia, Tipo II .....	166
Granulomatosis Respiratoria Necrotizante .....	407	Hiperarginemia .....	93
Granulomatosis Séptica Progresiva .....	594	Hiperbilirrubinemia Conjugada .....	112
Greenfield, Enfermedad de .....	340	Hiperbilirrubinemia, Tipo II .....	112
Gronblad Strandberg Touraine, Síndrome de .....	662	Hipercalcemia Idiopática .....	696
Gronblad Strandberg, Síndrome de .....	662	Hipercondrolismo .....	105
Gruber, Síndrome de .....	639	Hiperplexia Congénita .....	318
Guillain Barre, Síndrome de .....	316	Hiperesplexia Congénita .....	318
Gunther, Enfermedad de .....	180	Hiperfenilalaninemia .....	120
Hailey Hailey, Enfermedad de .....	470	Hiperfunción Glucocorticoide .....	105
Hajdu Cheney, Síndrome de .....	595	Hiperimmunoglobulinemia E Estafilocócica .....	224
Hall Pallister, Síndrome de .....	654	Hiperimmunoglobulinemia E por Infección Recurrente, Síndrome de .....	224
Hallerman Streiff, Síndrome de .....	597	Hiperlipemia Primaria Tipo III .....	111
Hallermann Streiff Francois, Síndrome de .....	597	Hipermotilidad Marfanóide, Síndrome de .....	631
Hallervorden Spatz, Enfermedad de .....	317	Hiperpermeabilidad Capilar Generalizada, Síndrome de .....	409
Hallgren Alstrom, Síndrome de .....	254	Hiperpirexia Fulminante .....	717
Hallgren, Síndrome de .....	387	Hiperpirexia Maligna .....	717
Hamartoblastoma Hipotalámico, Síndrome del .....	654	Hiperpituitarismo .....	80
Hamartoma de los Ganglios Linfáticos .....	397	Hiperplasia Angiofolicular de los Ganglios Linfáticos .....	397
Hamartoma Múltiple, Síndrome de .....	542	Hiperplasia Angioliñoide con Eosinofilia .....	461
Hamartomatosis Múltiple, Síndrome de .....	542	Hiperplasia Gigante de los Ganglios Linfáticos .....	397
Hanhart, Síndrome de .....	598	Hiperplasia Suprarrenal Congénita .....	134
Hansen, Enfermedad de .....	34	Hiperpnea Episódica con Movimientos Anormales del Ojo .....	616
Harada, Síndrome de .....	389	Hiperqueratosis Palmo Plantar y Destrucción Concomitante Periodontal .....	655
Harper, Síndrome de .....	674	Hiperqueratosis Palmoplantar con Periodontosis .....	655
Harrington, Síndrome de .....	109	Hiperquilomicronemia Familiar .....	147
Hay Wells, Síndrome de .....	599	Hipertelorismo con Anomalias Esofágicas e Hipospadias .....	650
Hemangioblastomatosis Cerebeloretiniana .....	690	Hipertelorismo de Opitz e Hipospadias, Síndrome de .....	650
Hemangioidoteliooma .....	54	Hipertelorismo e Hipospadias, Síndrome de .....	650
Hemangioma .....	53	Hipertermia de la Anestesia .....	717
Hemangioma Capilar .....	54	Hipertermia Maligna .....	717
Hemangioma Caveroso .....	56	Hipertermia Maligna Anestésica .....	717
Hemangioma Familiar .....	56	Hipertermia Maligna de Esfuerzo .....	717
Hemangioma Superficial .....	54	Hipertermia Maligna de Estrés .....	717
Hemangioma, Hipomelia e Hipotricosis Facial .....	669	Hipertérmico Central Inducido por Drogas, Síndrome .....	717
Hemangiomatosis Condroidistrófica .....	629	Hipertrofia de las Pantorrillas con Atrofia Muscular Espinal .....	326
Hematuria Benigna Recurrente .....	452	Hipertrofia de las Pantorrillas con Atrofia Muscular Espinal Benigna .....	326
Hematuria Esencial .....	452	Hipertrofia Hemangiectásica .....	622
Hematuria Familiar Benigna .....	452	Hiperuricemia Hereditaria y Coreoatetosis .....	146
Hematuria Recurrente Familiar .....	452	Hiperuricemia y Oligofrenia, Síndrome .....	146
Hematuria, Nefropatía, Sordera .....	505	Hiperuricemia, Coreoatetosis y Automutilación, Síndrome de .....	146
Hemidisplasia Congénita con Ictiosis Eritrodérmica y Defectos de las Extremidades .....	533		
Hemidisplasia Unilateral .....	533		

## 796 Apéndice I. Glosario de enfermedades y sinónimos

Hipoactividad Paratiroidea .....	138	Idiicia Amaurótica Infantil Tardia .....	323
Hipofunción Adrenocortical .....	82	Idiicia Amaurótica Juvenil .....	261
Hipofunción Corticosuprarrenal Primaria Crónica .....	82	Idiicia Familiar Amaurótica del Adulto .....	329
Hipoglicosilación Tipo I, Síndrome de .....	132	Immunoglobulinas, Déficit de .....	83
Hipoglosia Hipodactilia, Síndrome de .....	598	Imperforación del Conducto Nasolacrimal .....	
Hipoglucemia con Macroglosia .....	521	y Envejecimiento Prematuro .....	524
Hipoglucemia no Cetótica por Déficit .....		Incompatibilidad Rh .....	711
de 3-Hidroxi Acil CoA Deshidrogenasa de Cadena Larga ...	143	Incontinencia Pigmentaria .....	612
Hipoglucemia no Cetótica por Déficit de Acil CoA .....		Incontinencia Pigmenti .....	612
Deshidrogenasa de Cadena Larga .....	333	Incontinentia Pigmenti Achromians .....	462
Hipoglucemia no Cetótica por Déficit de Acil CoA .....		Incontinentia Pigmenti de Bloch Siemens .....	612
Deshidrogenasa de Cadena Media .....	154	Infección Fetal por Varicela .....	715
Hipogonadismo Hipergonadotrópico .....	619	Infección por Bunyavirus .....	23
Hipogonadismo Primario .....	619	Infiltración Linfocítica de Jessner Kanof .....	465
Hipoplasia Velofacial .....	689	Infiltrado Linfocítico Benigno de la Piel .....	465
Hipomelanosis de Ito .....	462	Inmunodeficiencia con Aumento de IgM .....	133
Hipoparatiroidismo .....	138	Inmunodeficiencia Tipo 3 .....	133
Hipoplasia Adrenal .....	82	Inmunodeficiencia Tipo Wiskott Aldrich .....	201
Hipoplasia Alar Nasal, Hipotiroidismo y Aquilia Pancreática .....	615	Insensibilidad Parcial a los Andrógenos, Síndrome de .....	186
Hipoplasia Dérmica Focal .....	57	Insomnio Familiar Fatal .....	32
Hipoplasia Ductal con Hepatopatía .....	433	Insuficiencia Adrenocortical .....	82
Hipoplasia Tímica, Tipo Di George .....	109	Insuficiencia Adrenocortical Crónica .....	82
Hipospadias y Disfagia, Síndrome de .....	650	Insuficiencia Adrenocortical Primaria .....	82
Hipotensión Ortostática Idiopática .....	376	Insuficiencia Autónoma Idiopática .....	376
Hipotonía, Retraso Mental, Hipogonadismo .....		Insuficiencia Autonómica Progresiva .....	
y Obesidad, Síndrome de .....	660	con Atrofia Sistémica Múltiple .....	376
Hipoxantina Guanil Fosforibosil Transferasa, Déficit de .....	146	Insuficiencia Pulmonar del Prematuro .....	710
Hippel Lindau, Síndrome de .....	690	Intolerancia a los Disacáridos .....	153
Hippel, Enfermedad de .....	690	Intolerancia a las Carbohidratos Complejos .....	153
Hirschprung Adquirida, Enfermedad de .....	600	Intolerancia Congénita a la Sacrosa .....	153
Hirschprung, Enfermedad de .....	600	Intolerancia Hereditaria a la Fructosa .....	141
Histiocitosis Esclerosante Poliostótica .....	115	Intolerancia Hidrocarbonada a la Glucosa Galactosa .....	153
Histiocitosis Lipídica .....	161	Irideremia .....	509
Holoprosencefalia .....	602	Irido Goniodisgenesis con Anomalias Somáticas .....	668
Holoprosencefalia Alobar .....	602	Isaacs Mertens, Síndrome de .....	490
Holoprosencefalia Alobar Familiar .....	602	Isaacs, Síndrome de .....	490
Holoprosencefalia Lobar .....	602	Isoinmunización Rh, Enfermedad de .....	711
Holoprosencefalia Semilobar .....	602	Isquemia Braquiocefálica .....	394
Holt Oram, Síndrome de .....	604	Jacobsen, Síndrome de .....	613
Horner, Síndrome de .....	274	Jakob Creutzfeld, Enfermedad de .....	17
Horton, Enfermedad de .....	392	Jakob, Enfermedad de .....	17
Huesos de Cristal, Enfermedad de los .....	651	Jansky Bielschowsky, Enfermedad de .....	323
Hulushi Behcet, Síndrome de .....	6	Jeune, Síndrome de .....	562
Hunner, Placa de .....	448	Job Buckley, Síndrome de .....	224
Hunner, Ulcera de .....	448	Job, Síndrome de .....	224
Hunter, Síndrome de .....	139	Johanson Blizzard, Síndrome de .....	615
Huntington, Corea de .....	320	Joseph, Enfermedad de .....	342
Huntington, Enfermedad de .....	320	Joubert Boltshauser, Síndrome de .....	616
Hurler, Enfermedad de .....	140	Joubert, Síndrome de .....	616
Hurler, Síndrome de .....	140	Kahler, Enfermedad de .....	68
Ictericia Espiroquetal .....	49	Kaposi, Enfermedad de (Sarcoma no Kaposi) .....	702
Ictericia Idiopática Crónica .....	112	Kartagener, Síndrome de .....	617
Ictericia Infeciosa .....	49	Kast, Síndrome de .....	629
Ictericia Leptospiral .....	49	Kawasaki, Enfermedad de .....	410
Icterus Gravis Neonatorum .....	711	Kearns Sayre, Síndrome de .....	325
Ictiosis de Chanarin Dorfman, Síndrome de la .....	530	Kennedy, Enfermedad de .....	326
Ictiosis Fetal .....	608	Kienbock, Enfermedad de .....	491
Ictiosis Folicular .....	474	Kikuchi Fujimoto, Enfermedad de .....	225
Ictiosis Laminar .....	605	Kikuchi, Enfermedad de .....	225
Ictiosis Laminar Recessiva .....	605	Kimura, Enfermedad de .....	463
Ictiosis Ligada al Cromosoma X .....	607	Kinsbourne, Síndrome de .....	328
Ictiosis Linear Circumfleja .....	646	Klinefelter, Síndrome de .....	618
Ictiosis Simple .....	610	Klippel Feil, Síndrome de .....	620
Ictiosis tipo Arlequín .....	608	Klippel Trenaunay Weber, Síndrome de .....	622
Ictiosis Vulgar .....	610	Klippel Trenaunay, Síndrome de .....	622
Idiicia Amaurótica Familiar .....	381	Kok, Enfermedad de .....	318
Idiicia Amaurótica Familiar Infantil .....	381	Krabbe, Enfermedad de .....	338

Kufs, Enfermedad de .....	329	Linfedema Hereditario .....	627
Kugelberg Welander, Enfermedad de .....	259	Linfedema Primario .....	627
Laband, Síndrome de .....	623	Linfedema y Uñas Amarillas .....	478
Labhart Willi, Síndrome de .....	660	Linfo Mucocutáneo, Síndrome .....	410
Labio Leporino y Hemangioma Quístico Branquial, Síndrome de .....	524	Linfocitosis de Jessner .....	465
Labio y Paladar Hendido, Anquiloblefaron y Defectos Ectodérmicos .....	599	Linfogranuloma Hiperplásico Eosinófilo .....	463
Lácrimo, Aurículo, Dento, Digital, Síndrome .....	624	Linforeticulosis Benigna por Inoculación .....	1
LADD, Síndrome de .....	624	Lipidosis Ceramín Glucosilica .....	130
Lafora Unverricht, Enfermedad de .....	279	Lipidosis Esfingomiélica .....	161
Lambert Eaton, Síndrome de .....	330	Lipidosis Galactosil Ceramida .....	338
Landau Kleffner, Síndrome de .....	332	Lipidosis Glucolipídica .....	116
Laron, Síndrome de .....	113	Lipidosis Hereditaria Distópica .....	116
Launois Bensaude, Síndrome de .....	152	Lipidosis por Gangliosidos Infantil .....	381
Laurence Moon Bardet Biedl, Síndrome de .....	519	Lipodistrofia Céfaló-Torácica Adquirida .....	94
Lawrence Moon, Síndrome de .....	519	Lipodistrofia Congénita, tipo I .....	95
LCAD, Déficit de .....	333	Lipodistrofia Generalizada Congénita .....	95
LCAT, Déficit de .....	142	Lipodistrofia Parcial Adquirida .....	94
LCHAD, Déficit de .....	143	Lipodistrofia Progresiva Adquirida .....	94
Le Jeune, Síndrome de .....	636	Lipodistrofia Progresiva de Barraquer Simons .....	94
Lecitín Colesterol Acil Transferasa .....	142	Lipodistrofia Total .....	95
Legionario, Enfermedad del .....	426	Lipogranulomatosis de Farber .....	119
Legionelosis .....	426	Lipomatosis Cervical Simétrica Benigna .....	152
Leigh, Enfermedad de .....	335	Lipomatosis Cervical Simétrica Múltiple .....	152
Leigh, Síndrome de .....	335	Lipomucopolisacaridosis Tipo I .....	188
Leiner, Enfermedad de .....	464	Lipoprotein Lipasa, Déficit de .....	147
Lennox Gastaut, Síndrome de .....	336	Liquen Acuminado .....	472
Lentiginosis Cardiomiopática .....	625	Liquen Plano .....	466
Lentiginosis Cardiomiopática Progresiva .....	625	Liquen Plano Atrófico Escleroso .....	466
Lentiginosis Múltiple, Síndrome de la .....	625	Liquen Psoriasiforme .....	472
LEOPARD, Síndrome .....	625	Liquen Rojo Acuminado .....	472
Lepra .....	34	Liquen Ruber Plano .....	466
Leprechaunismo .....	144	Lisencefalia Clásica .....	642
Leptocitosis Hereditaria Mayor .....	235	Lisencefalia Tipo I .....	642
Leptocitosis Hereditaria Minor .....	236	Lobstein, Enfermedad de .....	651
Leptospirosis Ictérica .....	49	Lou Gehrig, Enfermedad de .....	312
Leptospirosis Icterohemorrágica .....	49	Lowe Bickel, Síndrome de .....	149
Lesch Nyhan, Síndrome de .....	146	Lowe Terrey MacLachlan, Síndrome de .....	149
Leucemia de Células Peludas .....	59	Lowe, Enfermedad de .....	149
Leucemia de Células Pilosas .....	59	Lowe, Síndrome de .....	149
Leucemia Granulocítica Crónica .....	63	Lubs, Síndrome de .....	186
Leucemia Linfocítica Crónica .....	61	Lunatomalacia .....	491
Leucemia Mielocítica Crónica .....	63	Machado Joseph, Enfermedad de .....	342
Leucemia Mieloide Crónica .....	63	Machado, Enfermedad de .....	342
Leuco Encefalitis Esclerosante Subaguda .....	37	Macrocefalia, Lipomas y Hamartomas Múltiples .....	518
Leuco Encefalitis Esclerosante Subaguda de Von Bogaert .....	37	Macrocefalia, Pseudopapiledema y Hamartomas Múltiples .....	518
Leucodistrofia con Fibras de Rosenthal .....	250	Macroglubulinemia .....	151
Leucodistrofia de células Globoides .....	338	Macroglubulinemia de Waldenstrom .....	151
Leucodistrofia de Krabbe .....	338	Macroglubulinemia de Waldenstrom .....	151
Leucodistrofia Fibrinoide .....	250	Macrosomía, Obesidad, Macrocefalia y Anomalías Oculares .....	644
Leucodistrofia Globoide, Tipo Krabbe .....	338	Macrotrombocitopenia Familiar, Tipo Bernard Soulier .....	211
Leucodistrofia Megalobar Dismielogénica .....	250	Madelung, Enfermedad de .....	152
Leucodistrofia Melanodérmica .....	249	Maffucci, Síndrome de .....	629
Leucodistrofia Metacromática .....	340	Magersucht, Síndrome de .....	241
Leucodistrofia Metacromática de Comienzo Tardío .....	340	Mai de San Vito .....	320
Leucodistrofia Sudanófila de Pelizaeus Merzbacher .....	358	Malabsorción Congénita de Sacarosa Isomaltasa .....	153
Leucoencefalopatía Metacromática, Lipidosis Sulfatada .....	340	Malabsorción Congénita de Sucrosa Isomaltosa .....	153
Levy Hollister, Síndrome de .....	624	Malabsorción de Glucosa Galactosa .....	153
Lindau, Enfermedad de .....	690	Malaria .....	36
Linfadenitis Necrotizante .....	225	Malaria Aguda .....	36
Linfadenitis Necrotizante Histiocítica .....	225	Malaria Autóctona .....	36
Linfadenitis Necrotizante Histiocítica de Kikuchi .....	225	Malaria Crónica .....	36
Linfadenitis Regional no Bacteriana .....	1	Malaria Intermitente .....	36
Linfangioleiomiomatosis .....	65	Malformación Cerebelo Medular, Síndrome de .....	511
Linfangioma .....	67	Malformación Holoprosencefálica .....	602
Linfangiomiomatosis .....	65	Malformaciones Caverosas Vasculares Congénitas .....	56

<i>Malformaciones de las Extremidades, Dento, Digital, Síndrome</i> .....	624	<i>Miller Dieker, Síndrome de</i> .....	642
<i>Maltasa Ácida, Déficit de</i> .....	172	<i>Milroy, Enfermedad de</i> .....	627
<i>Mancha de Vino de Oporto</i> .....	648	<i>Minot Von Willebrand, Enfermedad de</i> .....	239
<i>Mancha Rojo Cereza y Micoclonía, Síndrome de la</i> .....	188	<i>Miofosforilasa, Déficit de</i> .....	156
<i>Manos en Aspa de Molino de Viento, Síndrome de las</i> .....	588	<i>Miopatía de los Bastones</i> .....	352
<i>Marcador X, Síndrome del</i> .....	700	<i>Miopatía Farmacogénica</i> .....	717
<i>Marchiafava Michelli, Síndrome de</i> .....	222	<i>Miopatía Lipídica asociada con Déficit de SCAD</i> .....	374
<i>Marden Walker, Síndrome de</i> .....	630	<i>Miopatía Nematínica</i> .....	352
<i>Marfan, Síndrome de</i> .....	631	<i>Miopatía, Encefalopatía Mitocondrial, Acidosis Láctica y Episodios Stroke Like</i> .....	347
<i>Marie Sainton, Enfermedad de</i> .....	555	<i>Mioquimia Continua</i> .....	490
<i>Marioneta Feliz, Síndrome de la</i> .....	508	<i>Miotonía Atrófica</i> .....	301
<i>Marshall Smith, Síndrome de</i> .....	632	<i>Mitchell, Enfermedad de</i> .....	403
<i>Marshall, Síndrome de</i> .....	633	<i>Moebius, Secuencia de</i> .....	353
<i>Martin Bell, Síndrome de</i> .....	700	<i>Moebius, Síndrome de</i> .....	353
<i>Martorell, Síndrome de</i> .....	394	<i>MOMO, Síndrome</i> .....	644
<i>MASA, Síndrome de</i> .....	634	<i>Mongolismo</i> .....	565
<i>Máscara de Kabuki, Síndrome de la</i> .....	635	<i>Monoplejía Espinal Espástica, Síndrome de</i> .....	267
<i>Mauilido del Gato, Síndrome del</i> .....	636	<i>Monosomía Parcial del Cromosoma 4, 4p</i> .....	698
<i>Mayer Rokitansky Kuster Hauser, Síndrome de</i> .....	503	<i>Monosomía Parcial, del Brazo Largo del Cromosoma 11</i> .....	613
<i>MCAD, Déficit de</i> .....	154	<i>Monosomía X</i> .....	685
<i>McArdle, Enfermedad de</i> .....	156	<i>Morgagni Turner Albright, Síndrome de</i> .....	685
<i>McCune Albright, Síndrome de</i> .....	638	<i>Morphea Guttata, Tipo Plano</i> .....	466
<i>Meckel Gruber, Síndrome de</i> .....	639	<i>Morquio, Enfermedad de</i> .....	159
<i>Meckel, Síndrome de</i> .....	639	<i>Moschowitz, Enfermedad de</i> .....	232
<i>Medio Aórtico, Síndrome</i> .....	394	<i>Motoneurona, Enfermedad de la</i> .....	312
<i>Megacolon Agangliónico</i> .....	600	<i>Moya Moya, Enfermedad de</i> .....	413
<i>Megacolon Congénito</i> .....	601	<i>Mucha Habermann, Enfermedad de</i> .....	468
<i>Megaesófago</i> .....	431	<i>Mucocutáneo Febril, Tipo Stevens Johnson, Síndrome de</i> .....	476
<i>Megalencefalia con Inclusión Hialina</i> .....	250	<i>Mucocutáneo Ganglionar, Síndrome</i> .....	410
<i>Megalencefalia con Panneuropatía Hialina</i> .....	250	<i>Mucopolipidosis Tipo I</i> .....	188
<i>Meige, Enfermedad de</i> .....	627	<i>Mucopolisacaridosis IV</i> .....	159
<i>Meige, Síndrome de</i> .....	344	<i>Mucopolisacaridosis Tipo I</i> .....	140
<i>Melanoblastosis Cutánea Linear</i> .....	612	<i>Mucopolisacaridosis Tipo II</i> .....	139
<i>MELAS, Síndrome</i> .....	347	<i>Mucopolisacaridosis Tipo VII</i> .....	191
<i>Melkersson Rossenthal, Síndrome de</i> .....	349	<i>Mucosulfatidosis</i> .....	193
<i>Melkersson, Síndrome de</i> .....	349	<i>Mucoviscidosis</i> .....	122
<i>Melnick Fraser, Síndrome de</i> .....	525	<i>Muerte Negra</i> .....	40
<i>Meningoencefalocele Craneal</i> .....	577	<i>MURCS</i> .....	645
<i>Menkes I, Síndrome de</i> .....	163	<i>Narcolepsia</i> .....	355
<i>Menkes, Enfermedad de</i> .....	641	<i>Narcolepsia Catalepsia</i> .....	355
<i>MERRF, Síndrome</i> .....	158	<i>Nefritis Hemorrágica Familiar</i> .....	505
<i>Metaplasia Mieloide</i> .....	227	<i>Nefritis Hereditaria</i> .....	505
<i>Metaplasia Mieloide Agnogénica</i> .....	227	<i>Nefritis y Sordera Nerviosa Hereditaria</i> .....	505
<i>Meyer Schwickerath, Síndrome de</i> .....	560	<i>Nefropatía de la Membrana Basal</i> .....	452
<i>Miastenia Gravis</i> .....	350	<i>Nefropatía Familiar Asociada con Hiperuricemia</i> .....	160
<i>Miastenia Gravis Congénita</i> .....	350	<i>Nefropatía Gotosa Familiar</i> .....	160
<i>Miastenia Gravis Generalizada</i> .....	350	<i>Nefropatía Gotosa Familiar Juvenil</i> .....	160
<i>Miastenia Gravis Infantil Familiar</i> .....	350	<i>Nefropatía Hiperuricémica Familiar Juvenil</i> .....	160
<i>Miastenia Gravis Neonatal Transitoria</i> .....	350	<i>Nefropatía y Sordera Hereditaria</i> .....	505
<i>Miastenia Gravis Pseudoparalítica</i> .....	350	<i>Neonatal Multisistémica Inflamatoria, Enfermedad</i> .....	708
<i>Miasténico de Lambert Eaton, Síndrome</i> .....	330	<i>Nesidioblastosis</i> .....	70
<i>Microcefalia, Mesobraquifalanga y Fistula Traqueo-Esofágica, Síndrome de</i> .....	585	<i>Netherton, Enfermedad de</i> .....	646
<i>Microcitemia</i> .....	235	<i>Netherton, Síndrome de</i> .....	646
<i>Micrognatia y Ausencia de Pulgares</i> .....	703	<i>Neu Laxova, Síndrome de</i> .....	647
<i>Mieloesclerosis</i> .....	227	<i>Neu, Síndrome de</i> .....	647
<i>Mielofibrosis Idiopática</i> .....	227	<i>Neumo Renal, Síndrome</i> .....	405
<i>Mielofibrosis Primaria</i> .....	227	<i>Neumonía de la Fiebre Q</i> .....	28
<i>Mielofibrosis y Osteosclerosis</i> .....	227	<i>Neurilenoma Acústico</i> .....	72
<i>Mieloma</i> .....	68	<i>Neurinoma del Acústico</i> .....	72
<i>Mieloma de Células Plasmáticas</i> .....	68	<i>Neuritis Intersticial Hipertrófica</i> .....	283
<i>Mieloma Múltiple</i> .....	68	<i>Neurofibroma del Nervio Acústico</i> .....	72
<i>Mielomatosis</i> .....	68	<i>Neurofibroma Múltiple</i> .....	73
<i>Mielosis Aleucémica</i> .....	227	<i>Neurofibromatosis Acústica Bilateral</i> .....	75
<i>Miliaria Apocrina</i> .....	458	<i>Neurofibromatosis Central</i> .....	75
<i>Miller Dieker, Lisencefalia de</i> .....	642	<i>Neurofibromatosis de Von Recklinghausen</i> .....	73
		<i>Neurofibromatosis Periférica</i> .....	73

Neurofibromatosis tipo I .....	73	Osteocondrosis del Semilunar .....	491
Neurofibromatosis tipo II .....	75	Osteodisplasia Hereditaria con Acrosteolisis .....	595
Neurofibromatosis, Feocromocitoma y Carcinoides Duodenal, Síndrome de la .....	73	Osteogénesis Imperfecta .....	651
Neuroleptico Maligno, Síndrome .....	717	Osteolisis Acra .....	595
Neuroma Bilateral del Nervio Acústico .....	72	Osteomalacia .....	167
Neuromiotonía .....	490	Osteomalacia Congénita .....	651
Neuromiotonía Adquirida .....	490	Osteopsatirosis Idiopática .....	651
Neuropatía Autonómica y Sensitiva Hereditaria, Tipo III .....	553	Osteosclerosis .....	227
Neuropatía de la Membrana Basal .....	452	Otorretiniano Diabético, Síndrome .....	254
Neuropatía en Bulbo de Cebolla .....	283	Oxicefalia Sindactílica .....	510
Neuropatía Hereditaria Motora y Sensitiva Tipo I .....	272	Oxidasa del Acido Homogentísico, Déficit de .....	85
Neuropatía Intersticial Hipertrófica .....	283	Pagon, Síndrome de .....	693
Neuropatía Nutricional .....	97	Pallister Hall, Síndrome de .....	654
Neuropatía Periférica Hereditaria, Tipo III .....	283	Paludismo .....	36
Neuropatía Sensitiva Hereditaria, Tipo III .....	553	Pancitopenia Congénita .....	205
Neuropatía Sensitivo Motora Hereditaria, Tipo III .....	283	Pancitopenia de Fanconi .....	206
Neuropatía Sensori Motora Hereditaria Tipo I .....	272	Panencefalitis Esclerosante Subaguda .....	37
Neurosis de Despersonalización .....	245	Panmielopatía de Fanconi .....	206
Nevus Caveroso .....	56	Panneuropatía Hialina .....	250
Nevus Flamigero .....	648	Papillon Lefevre, Síndrome de .....	655
Nevus Flammeus Osteohipertrófico .....	622	Papulosis Atrófica Maligna .....	400
Niemann Pick con Bloqueo de la Esterificación del Colesterol, Enfermedad de .....	161	Parálisis Ascendente .....	316
Niemann Pick, Enfermedad de .....	161	Parálisis Ascendente de Landry .....	316
Niikawa Kuroki, Síndrome de .....	635	Parálisis de Kussmaul Landry .....	316
Niño Colodión .....	605	Parálisis de Werdnig Hoffman .....	259
Nishimoto, Enfermedad de .....	413	Parálisis Facial Congenita .....	353
Noack Tipo I, Síndrome de .....	43	Parálisis Oculofacial Congénita .....	353
NOMID, Síndrome .....	708	Parálisis Oculosimpática .....	274
Nonne Milroyb Meige, Síndrome de .....	344	Paraparesia Espástica Familiar .....	357
Noonan, Síndrome de .....	649	Paraparesia Espástica Hereditaria .....	357
Nyhan, Síndrome de .....	146	Paraplejía Espástica Familiar .....	357
Oclusión de las Venas Suprahepáticas, Enfermedad por .....	396	Paraplejía Espástica Familiar de Strumpell Lorrain .....	357
Oclusión Ductal Apocrina .....	458	Paraplejía Espástica Hereditaria .....	357
Ocronosis .....	85	Paraplejía Familiar de Strumpell .....	357
Ocronosis Alcaptonúrica .....	85	Parapsoriasis en Gotas .....	468
Oculo Buco Genital, Síndrome .....	6	Parapsoriasis Guttata .....	468
Oculo Cerebro Renal, Síndrome .....	149	Parkes Weber, Síndrome de .....	622
Oculo Cráneo Somático, Síndrome .....	325	Patau, Síndrome de .....	656
Oculo Dígito Esófago Duodenal, Síndrome .....	585	Paulitis .....	247
Oculo Genitolaríngeo de Opitz, Síndrome .....	650	Peliosis Reumática .....	230
Oculo Mandíbulo Facial, Síndrome .....	597	Pelizaeus Merzbacher, Enfermedad de .....	358
Oculocerebrorenal de Lowe, Síndrome .....	149	Pénfigo Familiar Benigno .....	470
Oculoglandular del Arañazo de Gato, Enfermedad .....	1	Pénfigo Familiar Benigno Crónico .....	470
Oculomandibulodisencefalia con Hipertricosis .....	597	Pénfigo Foliáceo .....	469
Oftalmoartropatía .....	679	Pénfigo Foliáceo del Brasil .....	469
Oftalmoplejía Externa Crónica Progresiva y Miopatía Mitochondrial Citopática, Tipo Kearns Sayre .....	325	Pénfigo Vulgar .....	470
Oftalmoplejía, Retinitis Pigmentaria y Cardiomiopatía .....	325	Penfigoide Cicatricial .....	471
Oligofrenia Fenilpirúvica .....	120	Penfigoide Cicatricial Localizado de Brunsting Perry .....	471
Oligohidramnios Secundario .....	707	Penfigoide de las Mucosas .....	471
Onfalocelo, Visceromegalia y Macroglosia, Síndrome de .....	521	Penfigoide de Lever .....	471
Onicosteodisplasia .....	586	Penfigoide Mucoso Benigno .....	471
Onicosteodisplasia Hereditaria .....	586	Periflebitis Idiopática Periférica .....	311
Opitz Frías, Síndrome de .....	650	Periódica de Reimann, Enfermedad de .....	124
Opitz, Síndrome de .....	650	Peritonitis Paroxística Benigna .....	124
Opsoclonio Mioclonio .....	328	Peritonitis Periódica, Síndrome de la .....	124
Orgánico Afectivo, Síndrome .....	241	Peromelia con Micrognatia .....	598
Orina del Jarabe de Arce, Enfermedad de la .....	163	Persona Rígida, Síndrome de la .....	360
Ormond, Enfermedad de .....	451	Peste .....	40
Ornitin Carbamil Transferasa, Déficit de .....	166	Peste Bubónica .....	40
Ornitin Transcarbamilasa, Déficit de .....	166	Peste Fulminante .....	40
Osler Weber Rendu, Síndrome de .....	415	Peste Glandular .....	40
Osteítis Fibrosa Diseminada .....	638	Peste Hemorrágica .....	40
Osteocondromatosis Familiar .....	582	Peste Mayor .....	40
Osteocondromatosis Múltiple Hereditaria .....	582	Peste Negra .....	40
		Peters, Anomalia de .....	658
		Petzetakis, Síndrome de .....	1
		Pfeiffer Clásico, Síndrome de .....	43



## 800 Apéndice I. Glosario de enfermedades y sinónimos

<i>Pfeiffer, Síndrome de</i> .....	43	<i>Pterigium Universal</i> .....	663
<i>Piel de Manzana, Síndrome de la</i> .....	514	<i>Pterigo Linfangiectasia</i> .....	685
<i>Piernas Inquietas, Síndrome de las</i> .....	391	<i>Ptosis Palpebral con Diastasis Rectal y Displasia Cadera</i> ..	527
<i>Pimienta, Síndrome de la</i> .....	535	<i>Pubertad Precoz con Fibrosis Poliostótica y Pigmentación Anómala</i> .....	638
<i>Pinta</i> .....	43	<i>Pulgares en Garra Congénito con Retraso Mental</i> .....	634
<i>Piroplasmosis</i> .....	2	<i>Pulgares Trifalángico Hipoplásico</i> .....	500
<i>Piruvato Carboxilasa, Déficit de</i> .....	168	<i>Pulgares en adducción y Retraso Mental</i> .....	634
<i>Piruvato Deshidrogenasa, Déficit de</i> .....	170	<i>Pulmón Burbujeante, Síndrome del</i> .....	710
<i>Piruvato Kinasa, Déficit de</i> .....	229	<i>Púrpura Alérgica</i> .....	230
<i>Pitiriasis del Pelo</i> .....	472	<i>Púrpura Anafilactoide</i> .....	230
<i>Pitiriasis Liquenoide</i> .....	468	<i>Púrpura de Schonlein Henoch</i> .....	230
<i>Pitiriasis Liquenoide y Varioliforme Aguda</i> .....	468	<i>Púrpura de Waldenstrom</i> .....	151
<i>Pitiriasis Rubra Pilaris</i> .....	472	<i>Púrpura Hiperglobulinémica</i> .....	151
<i>Plaquetario de Sebastián, Síndrome</i> .....	233	<i>Púrpura Idiopática no Trombocitopénica</i> .....	230
<i>Poland, Síndrome de</i> .....	659	<i>Púrpura Pulmonar por Glomerulonefritis</i> .....	405
<i>Poliartritis Entérica</i> .....	47	<i>Púrpura Trombocitopénica Idiopática</i> .....	231
<i>Poliendocrinopatía Autoimmune y Candidiasis</i> .....	90	<i>Púrpura Trombopática Trombocitopénica</i> .....	232
<i>Poliglandular Autoimmune Tipo I, Enfermedad</i> .....	90	<i>Púrpura Trombótica Trombocitopénica</i> .....	232
<i>Polimiositis</i> .....	482	<i>Queilitis Granulomatosa</i> .....	349
<i>Polineuritis Aguda Idiopática</i> .....	316	<i>Queilitis Granulomatosa de Miescher</i> .....	349
<i>Polineuritis Aguda Immune</i> .....	316	<i>Queratoderma Palmoplantar con Periodontosis</i> .....	655
<i>Polineuritis Desmielinizante Aguda</i> .....	316	<i>Queratosis Capilar Decalvante</i> .....	474
<i>Polineuritis Endémica</i> .....	97	<i>Queratosis Folicular</i> .....	552
<i>Polineuritis Post Infecciosa</i> .....	316	<i>Queratosis Folicular Espinulosa</i> .....	474
<i>Poliostrosis Progresiva Infantil</i> .....	253	<i>Queratosis Folicular Espinulosa Decalvans</i> .....	474
<i>Poliserositis Paroxística Familiar</i> .....	124	<i>Quiste Congénito Retinal</i> .....	367
<i>Poliserositis Recurrente</i> .....	124	<i>Quiste de Dandy Walker</i> .....	550
<i>Pompe, Enfermedad de</i> .....	172	<i>Quiste de Tarlov</i> .....	362
<i>Porfiria Aguda Intermitente</i> .....	175	<i>Quiste Gigante de la Retina</i> .....	367
<i>Porfiria Aguda Intermitente</i> .....	175	<i>Quiste Perineural de Tarlov</i> .....	362
<i>Porfiria ALA-D</i> .....	177	<i>Rabia</i> .....	46
<i>Porfiria Congenita Fotosensible</i> .....	180	<i>Radiculopatía Intersticial Hipertrófica</i> .....	283
<i>Porfiria Cutánea Tarda</i> .....	178	<i>Raine, Síndrome de</i> .....	664
<i>Porfiria Cutánea Tarda Sintomática</i> .....	178	<i>Rapp Hodgkin, Síndrome de</i> .....	666
<i>Porfiria de Gunther</i> .....	180	<i>Rasgo de Hageman</i> .....	214
<i>Porfiria Eritropoyética Congénita</i> .....	180	<i>Rasmussen, Enfermedad de</i> .....	362
<i>Porfiria Genética Sudafricana</i> .....	182	<i>Rasmussen, Síndrome de</i> .....	362
<i>Porfiria Hepática, Variégate</i> .....	182	<i>Raynaud, Enfermedad de</i> .....	413
<i>Porfiria Hereditaria Coproporfírica</i> .....	181	<i>Reacción de Eisenmenger</i> .....	574
<i>Porfiria Hereditaria Coproporfírica</i> .....	181	<i>Reacción del Sobresalto Exagerada</i> .....	318
<i>Porfiria Variégate</i> .....	182	<i>Receptor de Fibrinógeno Plaquetario, Déficit del</i> .....	238
<i>Porfiria, Tipo Sueca</i> .....	175	<i>Recién Nacido Rígido, Síndrome del</i> .....	318
<i>Post Polio, Síndrome</i> .....	44	<i>Región Cromosómica Olf Hirschhorn</i> .....	698
<i>Prader Labhart Willi Fancone, Síndrome de</i> .....	660	<i>Reifenstein, Síndrome de</i> .....	186
<i>Prader Willi, Síndrome de</i> .....	660	<i>Reimann, Síndrome de</i> .....	124
<i>Preexcitación tipo Wolf Parkinson White, Síndrome de</i> .....	417	<i>Reiter, Síndrome de</i> .....	47
<i>Preexcitación Ventricular Verdadera, Síndrome de</i> .....	417	<i>Renal Pulmonar, Síndrome</i> .....	405
<i>Preexcitación, Síndrome de</i> .....	417	<i>Reidu Osler Weber, Síndrome de</i> .....	415
<i>Prestaciones y aspectos sociales</i> .....	180	<i>Resistencia a la Hormona del Crecimiento, Síndrome de</i> ..	113
<i>Proctocolitis Idiopática</i> .....	437	<i>Retención Sudoral, Enfermedad de la</i> .....	458
<i>Progeria del Adulto</i> .....	197	<i>Rethore, Síndrome de</i> .....	544
<i>Protoporfiria</i> .....	184	<i>Reticuloendoteliosis Leucémica</i> .....	59
<i>Protoporfiria Eritropoyética</i> .....	184	<i>Retinitis Exudativa</i> .....	276
<i>Pseudo Turner, Síndrome de</i> .....	649	<i>Retinitis Pigmentosa</i> .....	364
<i>Pseudocondroplasia</i> .....	559	<i>Retinitis Pigmentosa y Sordera Congénita</i> .....	387
<i>Pseudocolinesterasa, Déficit de</i> .....	185	<i>Retinopatía de Eales</i> .....	311
<i>Pseudohemofilia</i> .....	239	<i>Retinosis Pigmentaria</i> .....	364
<i>Pseudohermafroditismo</i> .....	186	<i>Retinosquiasis Congénita</i> .....	367
<i>Pseudohermafroditismo Incompleto Masculino, Tipo I</i> .....	186	<i>Retinosquiasis Hereditaria Congénita</i> .....	367
<i>Pseudolinfoma</i> .....	473	<i>Retinosquiasis Juvenil Ligada a X</i> .....	367
<i>Pseudomiotonía</i> .....	490	<i>Retracción de Duane, Síndrome de la</i> .....	310
<i>Pseudotalidomídico, Síndrome</i> .....	669	<i>Retracción Hemifacial de Schinzel Giedion, Síndrome de la</i> .....	673
<i>Pseudoxantoma Elástico</i> .....	662	<i>Retracción Ocular, Síndrome de</i> .....	310
<i>Psorospermiosis Folicular</i> .....	552	<i>Retracción, Síndrome de</i> .....	310
<i>Pterigion Múltiple</i> .....	663	<i>Retraso Mental de Allan Herndon Dudley</i> .....	504
<i>Pterigium Colli, Síndrome del</i> .....	649		
<i>Pterigium Popliteo, Síndrome de</i> .....	664		

Retraso Mental ligado al Cromosoma X con Hipotonía .....	504	Síndrome del Primer y Segundo Arco Branquial .....	591
Retraso Mental ligado al Cromosoma X y Macroorquidea ..	700	Síndrome del Pulgar Trifalángico .....	500
Retraso Mental y Pulgares en Adducción, ligado al .....		Síndrome Eosinofílico .....	488
Cromosoma X, Síndrome de .....	634	Sinequia Intrauterina .....	447
Retraso Mental, Afasia, Marcha Arrastrando los Pies .....		Sinequia Uterina .....	447
y Pulgares en Adducción .....	634	Sinostosis Cervical Congénita .....	620
Retz, Síndrome de .....	368	Sinovitis Villonodular Pigmentada .....	492
Reumática, Púrpura .....	230	Sipoidosis Infantil GM 2 Gangliosidosis, Tipo S .....	381
Reumatismo Inflamatorio .....	405	Siringohidromielia .....	377
Reye, Síndrome de .....	371	Siringomielia .....	377
Rieger, Anomalia de .....	515	Sitosterolemia .....	189
Rieger, Síndrome de .....	668	Situs Inversus .....	677
Riley Day, Síndrome de .....	553	Situs Inversus, Bronquiectasis y Sinusitis .....	617
Riley Smith, Síndrome de .....	518	Sjogren Primario, Síndrome de .....	494
Riñón en Esponja .....	581	Sly, Síndrome de .....	191
Roberts SC Focomelia, Síndrome de .....	669	Smith Lemli Opitz tipo I, Síndrome de .....	678
Roberts y Tetrafocomelia, Síndrome de .....	669	Smith Opitz Congénito, Síndrome de .....	678
Roberts, Síndrome de .....	669	Sobresalto Patológico, Síndrome del .....	318
Robinow, Síndrome de .....	670	Sordera Congénita .....	615
Rokitansky, Enfermedad de .....	396	Sordera Hereditaria y Nefropatía .....	505
Rosewater, Síndrome de .....	186	Sordera Hereditaria y Retinitis Pigmentosa .....	387
Rubeola Congénita .....	714	Sordera, Miopía, Catarata y Nariz en Silla de Montar, Tipo Marshall .....	633
Rubéola Congénita, Síndrome de .....	714	Sotos, Síndrome de .....	192
Rubinstein Taybi, Síndrome de .....	671	Spilmeyer Vogt Batten, Síndrome de .....	261
Rubinstein, Síndrome de .....	671	Spilmeyer Vogt, Enfermedad de .....	261
Ruhr, Síndrome de .....	47	Spirochetosis de Lancereaux Mathieu Weil .....	49
Russell Silver, Síndrome de .....	672	Steinert, Enfermedad de .....	301
Russell, Síndrome de .....	672	Stengel Batten Mayou Spilmeyer Vogt Stock, Enfermedad de .....	261
Ruvalcaba Myhre Smith, Síndrome de .....	518	Stengel, Síndrome de .....	261
Santavuori Haltia Hagberg, Enfermedad de .....	372	Stephen Hawking, Enfermedad de .....	312
Santavuori, Enfermedad de .....	372	Stevens Johnson, Síndrome de .....	476
Sarampión Alemán Congénito .....	714	Stickler, Síndrome de .....	679
SC Focomelia, Síndrome de .....	669	Still Chauffard, Síndrome de .....	489
SCAD, Déficit de .....	374	Stilling Turk Duane, Síndrome de .....	310
Schilder, Enfermedad de .....	249	Strumpell Lorraine, Síndrome de .....	357
Schindler, Enfermedad de .....	375	Strumpell, Enfermedad de .....	357
Schinzler Giedion, Síndrome de .....	673	Sturge Kalischer Weber, Síndrome de .....	681
Schulman, Enfermedad de .....	488	Sturge Weber Dimitri, Síndrome de .....	681
Schwannoma Neurofibromatoso Vestibular .....	75	Sturge Weber, Síndrome de .....	681
Schwannoma del Nervio Acústico .....	72	Sucrasa Isomaltasa, Déficit Congénito de .....	153
Sebastian, Síndrome de .....	233	Sueño Paroxístico .....	355
Seckel, Síndrome de .....	674	Sulfatasa Múltiple, Déficit de .....	193
Seco, Síndrome .....	494	Sulfatasa, Déficit de .....	193
Secuelas Post Polio .....	44	Superposición, Síndrome de .....	484
Secuencia de Poland .....	659	Tabes de Friedreich .....	258
Secuencia Holoprosencefálica .....	602	Takayasu, Enfermedad de .....	394
Sedlacková, Síndrome de .....	689	Talasemia Mayor .....	235
Segawa, Enfermedad de .....	292	Talasemia Minor .....	236
Seip, Síndrome de .....	95	Talla Corta y Eritema Facial Telangiectásico .....	523
Sensibilización a Succinilcolina .....	185	Talla Corta y Telangiectasias Faciales .....	523
Sensorial Espinal Parcial, Síndrome .....	267	Tangier, Enfermedad de .....	193
Shprintzen, Síndrome de .....	689	TAR, Síndrome .....	682
Shy Drager, Síndrome de .....	376	Tay Sachs, Enfermedad de .....	381
Sialidasa, Déficit de .....	188	Tejido Conectivo Tipo Marden Walker, Enfermedad del .....	630
Sialidosis .....	188	Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria .....	415
Sicca, Síndrome .....	494	Tercera y Cuarta Bolsa Faringea, Síndrome de la .....	109
Siegel Cattan Mamou, Síndrome de .....	124	Terrien, Enfermedad de .....	280
Siemens, Síndrome de .....	474	Tetania .....	138
Siewert, Síndrome de .....	617	Tétrada de Gerstmann .....	721
Silicosis .....	428	Tetrasomía del Brazo Corto del Cromosoma 18 .....	548
Silver Russell, Síndrome de .....	672	Tiamina, Déficit de .....	97
Silver, Síndrome de .....	672	Tic Motor Crónico .....	247
Simpson Golabi Behmel, Síndrome de .....	676	Tics Crónicos Múltiples .....	247
Simpson, Síndrome de .....	676	Tietze, Síndrome de .....	497
Síndrome Adrenogenital .....	134		
Síndrome de Leigh por Déficit de Piruvato Carboxilasa .....	168		
Síndrome del Neutrófilo Impotente .....	594		

## 802 Apéndice I. Glosario de enfermedades y sinónimos

Tipo Alfa GalNac, Tipo Schindler, Déficit .....	375	VACTERL .....	687
Torticólis .....	383	Vaina del Tendón Oblicuo Superior, Síndrome de la .....	268
Torticólis Espasmódica .....	383	Valproato Fetal, Síndrome del .....	709
Tourette, Síndrome de .....	247	Van Bogaert Bertrand, Síndrome de .....	269
Toxicosis Capilar Hemorrágica .....	230	Van der Hoeve, Síndrome de .....	651
Transglutaminasa Plasmática, Déficit de .....	215	Variante Estren Dameshek de la Anemia de Fanconi .....	204
Transporte del Cobre, Enfermedad del .....	641	Varicela Congénita, Síndrome de la .....	715
Trastorno de la Cornificación 12 .....	530	Varicela Zoster Fetal, Síndrome de .....	715
Trastorno de la Cornificación 13 .....	193	Vasculitis Alérgica .....	230
Trastorno de la Cornificación, Tipo 1 .....	610	Vasculitis de Churg Strauss .....	424
Trastorno de la Cornificación, Tipo 2 .....	607	Vasculitis Granulomatosa Eosinofílica .....	424
Trastorno de la Cornificación, Tipo 4 .....	605	Vasculitis Leucocitoclástica .....	230
Trastorno de la Cornificación, Tipo 6 .....	608	VATER .....	687
Trastorno de la Cornificación, Tipo Arlequin .....	608	VATERS .....	687
Trastorno de la Cornificación, Tipo Vulgar .....	610	Velo Congénito Vasculoso de la Retina .....	367
Trastorno del Ciclo de la Urea, Tipo Arginasa .....	93	Velocardiofacial, Síndrome .....	689
Trastorno del Desarrollo para la Lectura .....	246	Veno Oclusiva Hepática, Enfermedad .....	396
Treacher Collins Franceschetti 1, Síndrome de .....	684	Verruga Andícola .....	4
Treacher Collins, Síndrome de .....	684	Verruga Blanda .....	4
Triada de Behcet .....	6	Verruga de Castilla .....	4
Triada de Kartagener .....	617	Verruga de Crapaud .....	4
Tricoleucemia .....	59	Verruga de Quinoa .....	4
Tricopoliodistrofia .....	641	Verruga de Zapo .....	4
Trigonitis .....	448	Verruga Hemorrágica Peruana .....	4
Trigonocefalia "C", Síndrome de la .....	526	Verruga Nodular .....	4
Trigonocefalia de Opitz, Síndrome de la .....	526	Verruga Peruana .....	4
Trigonocefalia, Síndrome de la .....	526	Vías Atrioventriculares Accesorias, Síndrome de las .....	417
Trisomía 13 Completa, Síndrome de .....	656	Virchow Shekel, Síndrome de .....	674
Trisomía 21, Síndrome de .....	565	Virilización Adrenal .....	134
Trisomía 9p Parcial Incluida, Síndrome de la .....	544	Visceromegalia, Hernia Umbilical y Macroglusia, Síndrome de .....	521
Trisomía D, Síndrome de .....	656	Vitamina B1, Déficit de .....	97
Trisomía Distal 10q, Síndrome de la .....	545	Vogt Koyanagi Harada, Síndrome de .....	389
Trisomía G, Síndrome de .....	565	Vómito Negro .....	23
Trombastenia .....	238	Von Gierke, Enfermedad de .....	194
Trombastenia de Glanzmann .....	238	Von Hippel Lindau, Síndrome de .....	690
Trombastenia de Glanzmann y Naegeli .....	238	Von Recklinghausen, Enfermedad de .....	73
Trombastenia de Glanzmann, Tipo A .....	238	Von Willebrand, Enfermedad de .....	239
Tromboarteriopatía Oclusiva .....	394	Von Zambusch, Enfermedad de .....	466
Trombocitemia Esencial .....	76	Vrolik, Enfermedad de .....	651
Trombocitopenia y Aplasia Radial, Síndrome de .....	682	Waelsch, Síndrome de .....	47
Trombocitopenia y Ausencia de Radio, Síndrome de .....	682	Wagner Stickler, Síndrome de .....	679
Trombocitosis Esencial .....	76	Waldenstrom, Síndrome de .....	151
Trombopatía Constitucional .....	239	Walker Warburg, Síndrome de .....	693
Tumor de Células Cromafines .....	121	Watson Miller, Síndrome de .....	433
Tumor del Angulo Pontocerebeloso .....	72	Weaver Smith, Síndrome de .....	694
Tumor del VIII Par Craneal .....	72	Weaver, Síndrome de .....	694
Tumor Gigante Benigno Linfomatoso .....	398	Wegener, Enfermedad de .....	407
Tumor Vascular Eréctil .....	56	Weil, Enfermedad de .....	49
Turner del Varón, Síndrome de .....	649	Weil, Síndrome de .....	49
Turner Kieser, Síndrome de .....	586	Weill Marchesani, Síndrome de .....	695
Turner, Síndrome de .....	685	Weir Mitchell, Enfermedad de .....	403
Úlcera de Barrett .....	440	Weissenbacher Zweymuller, Síndrome de .....	679
Úlcera de la Esofagitis Péptica .....	440	Werdnig Hoffman, Enfermedad de .....	259
Ullrich Noonan, Síndrome de .....	649	Werlhof, Enfermedad de .....	231
Ullrich, Síndrome de .....	649	Werner, Síndrome de .....	197
Unión Costocondral, Síndrome de la .....	497	White Darier, Enfermedad de .....	552
Uña Rótula, Síndrome de .....	586	White Spot, Enfermedad de .....	466
Uñas Amarillas, Síndrome de las .....	478	Wiedmann Beckwith, Síndrome de .....	521
Uretral, Síndrome .....	448	Willebrand Juergens, Enfermedad .....	239
Uretero Oculo Articular, Síndrome .....	47	Williams Beuren, Síndrome de .....	696
Uridín Difosfato Glucuronosil Transferasa, Tipo I, Déficit Severo de .....	102	Williams, Síndrome de .....	696
Usher, Síndrome de .....	387	Wilson Mikity, Síndrome de .....	710
Uveoencefalitis, Síndrome de .....	389	Wilson, Enfermedad de .....	200
Uveomeningitis, Síndrome de .....	389	Wiskott Aldrich, Síndrome de .....	201
Vacas Locas, Enfermedad de las .....	17	Wittmaack Ekblom, Síndrome de .....	391
Vacas Locas, Mal de las .....	17	Wolf Hirschhorn, Síndrome de .....	698

<i>Wolf, Síndrome de</i> .....	698
<i>Wolff Parkinson White Familiar</i> .....	417
<i>Wolff Parkinson White, Síndrome de</i> .....	417
<i>Wolfram, Síndrome de</i> .....	699
<i>WPW, Síndrome de</i> .....	417
<i>Wuchereriasis</i> .....	30
<i>X Frágil, Síndrome</i> .....	700
<i>Xantogranulomatosis Generalizada</i> .....	115
<i>Xantogranulomatosis Visceral</i> .....	115
<i>Xeroderma Pigmentario</i> .....	702
<i>Yersinia Pestis, Enfermedad por</i> .....	40
<i>Yunis Varon, Síndrome de</i> .....	703
<i>Zambusch, Enfermedad de</i> .....	466
<i>Zellweger, Síndrome de</i> .....	704
<i>Zievert Kartagener, Síndrome de</i> .....	617
<i>Zimmermann Laband, Síndrome de</i> .....	623
<i>Zimmermann, Síndrome de</i> .....	623
<i>Zinsser Cole Engman, Síndrome de</i> .....	561



## II. Glosario de términos médicos

<b>a</b>		
<b>abdominosquisis</b> hendidura en la pared abdominal	<b>acólica</b> sin color	<b>adenoma</b> tumor epitelial benigno de estructura semejante a una glándula
<b>abducción</b> movimiento activo o pasivo que separa un miembro o un órgano al plano medio del cuerpo	<b>acondrogénesis</b> ausencia de formación del tejido cartilaginoso	<b>adenomegalia</b> crecimiento anormal de los ganglios
<b>ablación</b> amputación, extirpación de cualquier parte del cuerpo, o de una masa de crecimiento	<b>acrocefalia</b> un aspecto largo y puntiagudo de la cabeza	<b>adenopatías</b> inflamaciones de los ganglios
<b>absceso</b> colección de material purulento	<b>acrogeria</b> envejecimiento prematuro	<b>adherencia</b> banda de tejido cicatrizal que une dos superficies anatómicas, normalmente separadas entre sí
<b>acalculia</b> incapacidad de realizar problemas aritméticos simples	<b>acromatopsia</b> ceguera para los colores	<b>adipocito</b> célula grasa
<b>acantólisis</b> estado caracterizado por la disminución de la adherencia entre las células de una de las capas de la piel: la capa de Malpighio, que favorece la formación de ampollas	<b>acromegalia</b> gigantismo congénito de las extremidades	<b>aducción</b> movimiento activo o pasivo que acerca un miembro o un órgano al plano medio del cuerpo
<b>acantosis</b> lesión cutánea que se caracteriza por el engrosamiento del cuerpo mucoso de Malpighio, por multiplicación excesiva de las células	<b>acromélico</b> relativo a los extremos de los miembros	<b>afasia</b> trastorno, defecto o pérdida de la facultad de expresión hablada, escrita o mímica
<b>acantosis nigricans</b> enfermedad cutánea caracterizada por lesiones hiperpigmentadas de aspecto verrugoso, localizadas en axilas y pliegues cutáneos perianales	<b>acromias</b> zonas de piel con pigmentación ausente o disminuida	<b>agenesia</b> desarrollo defectuoso, o falta de alguna parte de un órgano
<b>acheiria</b> ausencia de mano	<b>acromicria</b> anomalía caracterizada por la existencia de manos y pies anormalmente pequeños	<b>agiria</b> ausencia total de las circunvoluciones cerebrales
<b>acidemia</b> grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por exceso de ácido en la sangre y orina	<b>acropaquias</b> deformidad de la parte final de los dedos que adoptan forma de palillo de tambor	<b>aglosia</b> falta desarrollo de la lengua
<b>acidosis</b> estado metabólico en el que existen cantidades anormales de cuerpos cetónicos	<b>acroturricefalia</b> cabeza en forma de torre	<b>agnatia</b> ausencia congénita del maxilar inferior
<b>aclaramiento</b> coeficiente de depuración plasmática: es el número de ml de plasma a los que el	<b>actina</b> proteína del citoesqueleto de la célula endotelial	<b>agnosia</b> pérdida de la facultad de reconocer a las personas o a los objetos
	<b>acúfenos</b> sensación auditiva que no es motivada por ninguna excitación externa del oído, zumbido, silbido, campaneo etc	<b>agnosia auditiva</b> perdida de la capacidad de identificar sonidos
	<b>adactilia</b> ausencia de dedos	<b>agnosia digital</b> imposibilidad de reconocer los dedos de la mano
	<b>adenocarcinoma</b> adenoma, tumor epitelial de estructura semejante a una glándula, canceroso maligno	<b>agrafia</b> incapacidad de expresar ideas o sentimientos utilizando palabras escritas o signos

<b>aguda</b> que tiene un curso breve y relativamente grave	<b>amelogénesis imperfecta</b> defectuosa formación del esmalte	propios componentes, que se comportan como antígenos
<b>AINE</b> antiinflamatorios no esteroideos	<b>amenorrea</b> ausencia de períodos menstruales regulares	<b>- hipocrómica</b> anemia caracterizada por la baja concentración de hemoglobina
<b>albinismo</b> hipopigmentación o carencia del color normal	<b>ametropía</b> trastorno caracterizado por la existencia de un defecto óptico consistente en un trastorno de la refracción	<b>- megaloblástica</b> anemia caracterizada por la presencia de megaloblastos de gran tamaño
<b>albúmina</b> proteína soluble en el agua, que se encuentra en la clara del huevo, leche y suero sanguíneo	<b>amiloide</b> sustancia parecida al almidón que se deposita anormalmente en los tejidos en determinadas enfermedades crónicas	<b>anencefalia</b> falta del cerebro
<b>albuminuria</b> presencia de albúmina en la orina	<b>aminoaciduria</b> niveles altos de aminoácidos en la orina	<b>anestesia</b> privación de la sensibilidad, principalmente táctil
<b>alcalosis</b> estado metabólico en el que existe una ruptura del equilibrio ácido básico por aumento del bicarbonato	<b>amniocentesis</b> procedimiento obstétrico mediante el cual se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico para su posterior análisis	<b>aneurisma</b> bolsa formada por la dilatación o rotura de las paredes de una arteria o vena
<b>alelo</b> parte de la herencia materna o paterna que se hereda de un gen	<b>analgesia</b> abolición de la sensibilidad al dolor	<b>angiofluoresceingrafía</b> radiografía seriada con inyección de contraste en los capilares de la retina
<b>alergeno</b> sustancia que determina la alergia	<b>anasarca</b> hidropesía del tejido celular que produce una hinchazón generalizada del cuerpo y de los miembros	<b>angiografía</b> radiografía de los vasos tras la inyección de un líquido opaco a los rayos X
<b>alexia</b> ceguera adquirida para las palabras	<b>anastomosis</b> comunicación entre dos conductos de la misma naturaleza, que puede ser natural o quirúrgica	<b>angioma</b> tumor caracterizado por la hiperplasia, desarrollo excesivo de los tejidos, del tejido vascular sanguíneo
<b>alopecia</b> caída general o parcial del cabello o del vello corporal	<b>anatomopatológico</b> la anatomía patológica es el estudio de la estructura y morfología de los tejidos en relación con la enfermedad	<b>angioplastia</b> operación destinada a reparar un vaso
<b>aloplatentes</b> transplantes de tejidos procedentes del mismo paciente	<b>andrógenos</b> hormonas sexuales masculinas	<b>angioqueratoma</b> dilatación vascular sobre la cual se desarrolla un proceso verrucoso
<b>alucinaciones</b> percepciones sensoriales que no se originan a partir de un estímulo externo	<b>anemia</b> disminución de los hematíes o glóbulos rojos circulantes	<b>angor</b> crisis de dolores constrictivos, violentos en la región precordial, con irradiación al brazo izquierdo y sensación de muerte inminente
<b>alucinaciones hipnagógicas</b> nombre dado a las visiones fugaces que preceden, a veces inmediatamente, al sueño	<b>- aplásica</b> anemia caracterizada por la insuficiencia de todos los elementos formes de la sangre como consecuencia de que la médula ósea no es capaz de generar nuevas células	<b>anhidrosis</b> trastorno caracterizado por una sudoración insuficiente
<b>alucinosis</b> fenómeno sensorial, similar a la alucinación, pero cuya irrealidad conoce el paciente y que no altera la personalidad	<b>- ferropénica</b> anemia caracterizada por falta de hierro	<b>anillo de Kayser Fleischer</b> anillo corneal, producido por depósito de cobre en la en la membrana de Descemet, una de las 5 capas de la córnea
<b>alvéolo</b> cada uno de los sacos aéreos terminales de los pulmones en los que se intercambian oxígeno y anhídrido carbónico	<b>- hemolítica</b> anemia caracterizada por destrucción prematura de los hematíes	<b>aniridia</b> ausencia congénita del iris, que se acompaña de importante disminución de la agudeza visual, transmitido de forma autosómica dominante
<b>ambliopía</b> disminución de la agudeza visual	<b>- hemolítica autoinmune</b> anemia caracterizada por reacciones agresivas del organismo frente a sus	<b>anisocoria</b> desigualdad pupilar
<b>amelia</b> ausencia del miembro		

**anodoncia**

ausencia de los dientes

**anodontia**

falta congénita de dientes

**anoftalmía**

falta congénita de los ojos

**anomalía de Dandy Walker**

hidrocefalia, acumulación de líquido en el encéfalo, por atresia, oclusión de una abertura natural, congénita de los agujeros de Magendi y de Luschka

**anomalía de Horner**

caracterizada fundamentalmente por la ptosis del párpado superior

**anoquia**

ausencia total de la uña

**anorexia**

disminución del apetito

**anosmia**

disminución o pérdida completa del olfato

**anotia**

ausencia congénita de una o ambas orejas

**anovulación**

carencia de la ovulación mensual

**anovulatorio**

que impide la ovulación

**anoxia**

disminución de la cantidad de oxígeno distribuida a los tejidos

**anquiblefaron**

fusión de uno o ambos párpados

**anquiloglosia**

adherencia de la lengua de origen congénito o adquirido

**anquilosis**

abolición o limitación de los movimientos de una articulación

**anquilosis fibrosa**

crecimiento excesivo, proliferación, del tejido fibroso de las articulaciones

**antibiograma**

resultado del estudio de sensibilidad de un microbio frente a diversos antibióticos

**antígeno**

sustancia extraña al organismo, que provoca en él una reacción específica con la formación de anticuerpos

**anuria**

ausencia de orina en la vejiga debida a detección de la secreción renal o a un obstáculo en el tránsito de la orina desde el riñón a la vejiga

**aparato de Golgi**

estructura celular encargada de secreción de proteínas y de la fabricación de lisosomas y peroxisomas, usados para la digestión intracelular y el metabolismo lipídico

**apatía**

carencia de emociones

**apirético**

sin fiebre

**apirexia**

ausencia de fiebre, en una enfermedad febril

**aplasia**

ausencia de desarrollo

**apnea**

ausencia o suspensión temporal de la respiración

**Apo A1**

un tipo de lipoproteínas

**apocrina**

glándula cuyo producto de secreción es expulsado con una parte de la célula en la que se ha ido acumulando

**apodia**

ausencia de pie

**apoptosis**

muerte celular programada

**apraxia**

incapacidad para ejecutar actos motores voluntarios aprendidos, a pesar de que exista la capacidad física y la voluntad de hacerlo, es decir: se entiende la orden y existe una buena disposición de realizar el movimiento

**apudoma**

un tipo de tumoración pancreática

**aquilia**

ausencia en el jugo gástrico de pepsina por falta de ácido clorhídrico

**aracnodactilia**

manos y pies anormalmente estrechos con dedos largos

**aracnoides**

membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro

**arco corneal**

anillo opaco de color grisáceo que rodea la periferia de la córnea, producido por depósito de grasa o por degeneración hialina

**arco senil**

ver *arco corneal*

**arreflexia**

falta de reacciones reflejas

**arrinencefalia**

ausencia de bulbos olfatorios

**arrinia**

ausencia de nariz

**arritmia cardiaca**

latido irregular del corazón

**arteriografía**

radiografía de un territorio arterial que se obtiene inyectando en el tronco principal un líquido opaco a los Rayos X

**arteriola**

arterias de pequeño calibre

**arteriopatía**

nombre genérico de enfermedad de las arterias

**arteriosclerosis**

engrosamiento anormal de las paredes arteriales, resultado de su inflamación crónica, con tendencia a la obstrucción del vaso

**arteritis**

inflamación de la capa externa de las arterias

**articulación de Charcot**

alteración articular de causa neuropática, degenerativa crónica y progresiva que produce deformidad articular por cambios atróficos e hipertróficos del hueso

**artralgia**

dolores en las articulaciones

**artritis**

inflamación de las articulaciones

**artró oftalmopatía**

afección que afecta al ojo y las articulaciones

**artrodesis**

operación que tiene por objeto producir la anquilosis o fijación de una articulación impidiendo su movilización

**artrogriposis**

articulaciones flexionadas en una posición fija



**artropatía**

nombre genérico de enfermedad articular

**artroplastia**

reconstrucción operatoria de una articulación mas o menos alterada, destinada a restablecer a ésta una movilidad satisfactoria

**artrosis**

afecciones crónicas degenerativas, no inflamatorias de las articulaciones

**ascitis**

acumulación de líquido en la cavidad peritoneal

**asepsia**

método que consiste en prevenir las enfermedades infecciosas impidiendo por medios apropiados la introducción de microbios en el organismo, se diferencia de la antisepsia profiláctica en que no emplea agentes terapéuticos

**asociación de alta frecuencia**

conjunto de múltiples anomalías, que no pueden ser catalogadas como un síndrome, que se presenta en al menos dos individuos y no se deben al azar

**aspecto eunucoide**

hombre sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios, barba, vello pubiano, genitales pequeños, etc.

**aspecto progeroide**

envejecimiento prematuro

**aspergiloma**

presencia de bolas de hongos en una cavidad

**aspiración**

paso del contenido gástrico esofágico al árbol bronquial

**asplenia**

ausencia de bazo

**astaxia**

incapacidad de estar de pie por falta de coordinación muscular

**astenia**

debilitación del estado general

**astenospermia**

espermatozoides poco móviles o inmóviles

**astigmatismo**

defecto en la curvatura del cristalino, de forma que los rayos paralelos quedan enfocados por detrás de la retina

**astrocitos**

células neurológicas en forma de estrella

**astrocitosis**

proliferación de astrocitos, un tipo de células del sistema nervioso en forma de estrella

**ataxia**

carencia de la coordinación de movimientos musculares

**atelectasia**

retracción de los alveolos pulmonares, desprovistos de ventilación, mientras que funciona su irrigación sanguínea

**aterosclerosis**

engrosamiento anormal de las paredes arteriales, resultado de su inflamación crónica, con tendencia a la obstrucción del vaso

**atetosis**

trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades

**atopia**

manifestaciones alérgicas locales que aparecen espontáneamente en personas predispuestas y bajo la influencia de antígenos específicos

**ATP**

nombre del ácido adenosín trifosfórico, sustancia que interviene en el metabolismo celular, la contracción muscular y en la síntesis de hormonas de la corteza suprarrenal

**atresia**

oclusión de una abertura natural

**atrofia**

disminución de volumen y peso de un órgano

**audiometría**

comprobación de la agudeza auditiva

**aura**

sensación o malestar sensorial que precede al ataque de una enfermedad

**ausencia**

forma menor de epilepsia, caracterizada por la pérdida brusca de la consciencia

**autismo**

fenómeno psicopatológico caracterizado por la tendencia a desinteresarse del mundo exterior y ensimismarse

**autosómica dominante**

transmisión de algún padre afectado a los hijos, lo que implica un riesgo de recu-

rrencia del 50% en cada embarazo de las personas afectadas

**autosómica recesiva**

ambos padres sanos pero portadores del gen anómalo

**autosómico**

que se hereda como un rasgo genético autosómico

**axial**

relativo al eje o situado sobre eje de una estructura o parte del cuerpo

**axón**

parte de la célula nerviosa que conduce impulsos procedentes del cuerpo celular de la neurona

**azoospermia**

ausencia de espermatozoides en el esperma

**b**

**Babinski**

ver *signo de Babinski*

**bacteria anaerobia**

microbios que no pueden vivir en contacto con el aire

**bacteriemia**

invasión de la sangre por las bacterias

**balanitis**

inflamación de la mucosa del glande

**bastones**

fotorreceptores de la retina, la capa más interna del ojo, que nos permiten la visión nocturna o en lugares poco iluminados

**bilirrubina**

pigmento de la bilis

**bilis**

líquido verdoso-marrón producido por el hígado que destruye las grasas en el intestino delgado durante la digestión

**biopsia**

operación que consiste en extirpar en el individuo vivo un fragmento de órgano o de tumor con objeto de someterlo a examen microscópico

**blefaritis**

trastorno inflamatorio de las pestañas y los párpados

**blefarofimosis**

hendidura palpebral corta

**blefaroptosis**

caída del párpado superior

**blefarospasmo**

espasmo que afecta a los párpados

**bocio**

tumoración del tiroides que produce un abultamiento en la parte anterior del cuello

**borborigmos**

ruidos de tripas

**bradicardia**

latido cardíaco inusualmente lento

**bradicinesia**

lentitud de los movimientos voluntarios

**bradiquinesia**

ver *bradicinesia*

**braquicefalia**

cabeza con disminución anómala de su diámetro occipito frontal, lo que provoca una apariencia corta y ancha de la misma

**braquidactilia**

acortamiento anormal de los dedos

**bronconeumonía**

infección bronquial y pulmonar

**broncoscopia**

método de exploración directa de los bronquios, mediante un broncoscopio

**broncoscopio**

tipo de fibroscopio usado para el examen visual de los bronquios

**bronquiectasia**

dilatación en forma de saco, irreversible, con destrucción de la pared de los bronquios

**bronquiolo**

pequeña vía aérea que se extiende desde los bronquios hasta el interior de los lóbulos pulmonares

**bronquitis**

inflamación de los bronquios

**buftalmia**

aumento considerable del volumen del ojo

**by-pass**

operación destinada a restablecer el flujo sanguíneo por debajo de una zona arterial obstruida, mediante un injerto por encima y por debajo de la zona lesionada

**C**

**calciuria**

niveles altos de calcio en orina

**cálculos**

pedras

**camptodactilia**

flexión permanente de uno o más dedos

**cáncer**

enfermedad en la cual ocurre desarrollo maligno de la célula, causando la destrucción del tejido sano

**candidiasis**

infección por Candida, un tipo de hongo

**capilares**

vasos sanguíneos de calibre muy pequeño, que conectan arteriolas y vénulas

**caquexia**

estado de adelgazamiento extremo

**cardias**

esfínter esofágico inferior

**cardiomegalia**

aumento del tamaño del corazón

**cardiomiopatía**

enfermedad del músculo del corazón

**cardiopatía**

término general de la enfermedad del corazón

**cardioversión**

restablecimiento del ritmo cardíaco normal mediante un choque eléctrico externo

**carditis**

inflamación de las paredes del corazón

**cariotipo**

estudio de los cromosomas

**carpectomía**

resección total o parcial de los huesos del carpo

**catabolismo**

fase final del metabolismo que implica la transformación en energía de los materiales asimilados por los tejidos

**cataplejía**

pérdida brusca del tono muscular, ante ciertos estímulos externos inducidos por emociones o circunstancias que originen sobresaltos

<b>cataplexia</b> parálisis o debilidad extrema repentina del músculo	vertebral y escoliosis, curvatura anormal en sentido lateral	<b>coloniqúia</b> depresión de la parte media de la uña con elevación de los bordes laterales
<b>catarata</b> opacidad del cristalino	<b>cifosis</b> desviación de la columna vertebral con convexidad posterior	<b>colágeno</b> proteína resistente y fibrosa, que representa un papel esencial en la unión, la consolidación de las células y proporciona elasticidad a los tejidos corporales
<b>catarata congénita</b> opacidad del cristalino, que esté presente en el nacimiento	<b>circulación extracorpórea</b> técnica empleada desde 1956 que consiste en la derivación fuera del cuerpo humano, de una parte o de la totalidad de la circulación sanguínea	<b>colagenosis</b> enfermedad del tejido conectivo
<b>cebocefalia</b> nariz achatada con ventana nasal única	<b>cirrosis</b> fibrosis, proliferación del tejido conectivo fibroso, hepática	<b>colangitis</b> inflamación de las vías biliares
<b>cefalea</b> dolores de cabeza	<b>-iliar primaria</b> cirrosis por obstrucción crónica de las vías biliares	<b>colecistitis</b> cálculos en la vesícula biliar
<b>ceguera cortical</b> deterioro de la visión debido a las lesiones existentes en en el área de la corteza cerebral, que regula la visión	<b>cistectomía</b> extirpación quirúrgica total o parcial de la vejiga	<b>colestasis</b> supresión o detención del flujo de bilis
<b>celoma</b> cavidad corporal del embrión en desarrollo	<b>cistitis</b> inflamación aguda o crónica de la vejiga	<b>colesterolemia</b> niveles de colesterol total en sangre
<b>células de Kupffer</b> células grandes en forma de estrella que se encuentran en el hígado y pertenecen al revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos	<b>citogenético</b> estudio a nivel de la célula de los caracteres particulares de la herencia, principalmente de los cromosomas y los genes	<b>cólico</b> dolor espasmódico
<b>células de Schwann</b> células formadoras de mielina que cubren las fibras nerviosas	<b>citopenia</b> deficiencia de elementos celulares de la sangre	<b>coloboma</b> fisura congénita en alguna parte del ojo
<b>células falciformes</b> hematíes o eritrocitos, los glóbulos rojos de la sangre, en forma de hoz	<b>citoplasma</b> cuerpo celular	<b>colón</b> porción principal del intestino grueso
<b>células mesangiales</b> células renales en forma estrellada con citoplasma claro	<b>claudicación intermitente</b> entumecimiento doloroso y rigidez de las piernas que obligan a pararse después de algunos instantes de iniciada la marcha y que se alivia con el reposo	<b>colonoscopia</b> método de exploración visual directa del colon, mediante el fibroscopio
<b>celulitis</b> inflamación del tejido celular que puede observarse en todos los puntos en que existe este tejido, pero particularmente debajo de la piel	<b>clinodactilia</b> arqueamiento permanente de un dedo	<b>colostomía</b> creación de un ano artificial abocando al exterior el colon descendente
<b>cervicitis</b> inflamación del cuello uterino	<b>clitoromegalia</b> clitoris anormalmente agrandado	<b>coluria</b> orina oscura
<b>cetoaciduria</b> cuerpos cetónicos en la orina	<b>coagulopatía</b> término general para las alteraciones de la coagulación	<b>complemento</b> globulina presente en el suero sanguíneo que interviene en las reacciones inmunológicas por sus propiedades neutralizadoras, solamente cuando un anticuerpo específico se fija sobre el antígeno
<b>cetosis</b> niveles elevados de acetona y otros cuerpos cetónicos en sangre	<b>coana</b> abertura posterior de las fosas nasales	<b>comunicación interauricular</b> comunicación anormal entre las aurículas del corazón
<b>cianosis</b> coloración anormal azulada - violeta de piel y mucosas	<b>coartación</b> estrechez	<b>comunicación interventricular</b> comunicación anormal entre los ventrículos del corazón
<b>cifoescoliosis</b> combinación de cifosis, curvatura anormal en sentido antero posterior de la columna	<b>coenzima</b> sustancia proteica capaz de activar indirectamente una reacción química definida	<b>condición enanoide</b> estatura corta y desproporcionada
		<b>condrocitos</b> células productoras de cartílago

**condrodisplasia**

retardo e irregularidad en la formación del cartílago

**condrodistrofia**

grupo de alteraciones en las que se produce una transformación anormal del cartílago en hueso, particularmente en las epífisis de los huesos largos

**condrogénesis**

mecanismo por el que se forman los cartílagos

**condrosarcoma**

tumor maligno mixto, que tiene tejido cartilaginoso y elementos embrionarios

**congénita**

que está presente desde el nacimiento

**conjuntivitis**

inflamación de la conjuntiva del ojo

**conos**

fotorreceptores de la retina, la capa más interna del ojo, que nos permiten la visión diurna y de los colores

**constricción**

estrechamiento reactivo

**convulsiones**

contracciones involuntarias y bruscas de uno o varios grupos musculares, por una alteración a nivel cerebral o medular

**coprolalia**

voces y frases referentes a excrementos y porquerías

**cordocentesis**

técnica que consiste en la punción con control ecográfico del cordón umbilical del feto

**corea**

contracciones clónicas lentas o bruscas, involuntarias de los músculos

**corectopia**

pupila colocada fuera de su lugar habitual o torcida

**coreoatetósicos**

contracciones musculares rítmicas, involuntarias, con movimientos lentos, irregulares y continuos fundamentalmente de dedos y manos

**coreoatetosis**

que participa a la vez de corea, contracciones clónicas lentas o bruscas, involuntarias de los músculos y de atetosis, trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades

**coriorretinitis**

inflamación de la coroides, que afecta también a la retina

**coriza**

catarro agudo nasal y ocular, generalmente producido por virus o alergias

**córnea vertiginata**

nebulosa corneal excéntrica

**corneocitos**

un tipo determinado de células de la piel

**coroides**

membrana delgada muy vascularizada situada entre la retina y la esclerótica

**coroiditis**

inflamación de la coroides

**coxa valga**

deformidad de la cadera, que produce desviación del miembro inferior en abducción y rotación externa

**coxa vara**

deformidad de la cadera, que produce desviación del miembro inferior en adducción y rotación interna

**craneoraquisquis**

hendidura craneal y vertebral

**craneosinostosis**

cierre prematuro de los huesos del cráneo

**creatininuria**

presencia de creatinina en la orina

**crecimiento intrauterino retardado**

retraso del crecimiento antes del nacimiento

**cresta neural**

cordón celular de origen ectodérmico que se transformará en la médula espinal

**criocirugía**

método quirúrgico que emplea el frío con finalidad terapéutica, de resección o cauterización

**crioglobulina**

complejo de proteínas del suero que reversiblemente precipitan a bajas temperaturas y se redisuelven con calentamiento, ya sea en el organismo o al nivel de laboratorio

**crioprecipitado**

precipitado de crioglobulinas provocado por el frío

**crioterapia**

tratamiento mediante la aplicación de frío como medio de destrucción de algunas lesiones

**criptofthalmos**

fusión completa de los párpados

**criptorquidia**

uno o ambos testículos no pueden descender al escroto

**crisis**

variación rápida en el estado de salud de un paciente y que anuncia casi siempre la curación, o agravación brusca en el curso de un estado crónico

**crisis focales**

epilepsia parcial limitada a un lado, a un miembro o a un grupo de músculos, sin pérdida de conocimiento

**crisis mioclónica**

forma menor de la crisis epiléptica, caracterizada por la aparición de contracciones súbitas, como pequeños espasmos, de los músculos flexores de brazos, piernasy a veces de tronco

**cromatografía**

proceso usado para analizar o separar sustancias gaseosas o disueltas, en función de su absorvancia respecto a una sustancia determinada

**cromosoma en anillo**

causado por la rotura del cromosoma en ambos extremos y su posterior ensamblaje en forma de anillo. La cantidad de material genético perdido en los dos extremos del cromosoma puede variar

**cromosomopatía**

enfermedad por aberración cromosómica

**crónica**

que tiene un curso prolongado por mucho tiempo

**cúbito valgo**

desviación exagerada hacia dentro del antebrazo

**cutis laxa**

hipertrofia de la piel, con relajación de la misma y tendencia a la formación de pliegues

**cutis marmorata telangiectásico**

distrofia congénita caracterizada por eritrocianosis y telangiectasias que regresa espontáneamente en los primeros años de la vida

<b>d</b>		
<b>dacriocistitis</b> inflamación del saco lacrimal	<b>descerebración</b> estado que se produce cuando se extirpa o deja de funcionar el cerebro	<b>disfonía</b> dificultad para la fonación o emisión de la voz, sea cual fuere su origen
<b>dacriocistocele</b> quistes del conducto lagrimal	<b>desmielinización</b> destrucción de la mielina, vaina de sustancia blanca que recubre los nervios	<b>disgenesia</b> malformación
<b>dedos hipoplásicos</b> anormalmente cortos	<b>desmielinizantes</b> enfermedades que se caracterizan por presentar destrucción de la mielina en el curso de su evolución	<b>disgeusia</b> sentido del gusto anómalo o ausente
<b>defectos de lateralidad</b> trasposición de órganos	<b>dextrocardia</b> desplazamiento del corazón en el hemotórax derecho	<b>disgrafía</b> alteraciones de la capacidad de expresar ideas por la escritura
<b>deformidad de Madelung</b> deformidad de la porción distal de radio y cúbito	<b>diáfisis</b> cuerpo de los huesos largos comprendido entre los dos extremos	<b>dismetria</b> trastorno que impide medir adecuadamente las distancias asociadas a actos musculares, por alteración del control muscular
<b>deformidad de Sprengel</b> fusión de la clavícula con las vértebras cervicales	<b>diálisis</b> técnica para extraer determinados elementos de la sangre a través de una membrana semipermeable externa	<b>dismorfismo</b> forma defectuosa de un aparato u órgano
<b>delección</b> pérdida total o parcial del material genético	<b>- peritoneal</b> diálisis a través del peritoneo	<b>disnea</b> dificultad en la respiración
<b>delirio</b> trastorno de las facultades intelectuales, que se manifiesta por una serie de pensamientos erróneos, disparatados e inaccesibles a toda crítica, que puede o no acompañarse de alteraciones de la conciencia	<b>diástasis</b> separación permanente de dos superficies articulares pertenecientes a dos huesos habitualmente paralelos o musculares unidos por sus fascias	<b>disostosis múltiple</b> deformidades múltiples por defecto de la osificación de los huesos
<b>demenia</b> disminución irreversible de la facultad mental	<b>diplejia</b> parálisis bilateral que afecta simétricamente a regiones del cuerpo más o menos extensas	<b>disostosis periférica</b> huesos anormalmente cortos y malformados en las manos y los pies
<b>dermatitis</b> inflamación de la piel	<b>diplopi</b> visión doble	<b>dispareunia</b> coito doloroso
<b>dermatoglifos</b> dibujos formados por las crestas y los surcos de las manos y los pies	<b>disartria</b> dificultad para articular palabras	<b>dispepsia</b> malestar estomacal
<b>dermatosis</b> término general para todas las afecciones de la piel	<b>discinesia</b> dificultad para los movimientos, sea cual fuere la causa	<b>displasia</b> desarrollo anómalo de tejidos u órganos
<b>dermis</b> capa profunda de la piel	<b>discondroplasia</b> trastorno congénito, caracterizado por la proliferación del cartilago que produce alteraciones en la cortical y alteraciones en la longitud	<b>displasia cleidocranial</b> crecimiento defectuoso de los huesos del cráneo junto con la ausencia completa o parcial de las escápulas
<b>dermopatía</b> nombre genérico de la enfermedad de la piel	<b>disestesia</b> disminución o exageración de la sensibilidad	<b>dispraxia</b> pérdida parcial de la capacidad para realizar una tarea que exija movimientos coordinados, en ausencia de cualquier defecto en las funciones sensoriales o motoras
<b>derrame pleural</b> acumulación de líquido en la cavidad pleural	<b>disfagia</b> dificultad para tragar	<b>distal</b> más alejado de un centro tronco o línea media
<b>desbridamiento</b> operación que tiene por objeto hacer que desaparezca la constricción de un órgano por la sección de la brida que lo comprime	<b>disfasia</b> dificultad de la función del lenguaje provocada por lesión de los centros cerebrales	<b>distoria</b> cualquier alteración del tono muscular

**distress respiratorio del recién nacido**  
enfermedad pulmonar aguda, caracterizada por alvéolos sin aire y ausencia de elasticidad pulmonar, con disminución del gasto cardíaco e hipoxemia grave

**distrofia**  
alteración del volumen y peso de un órgano

**disuria**  
emisión dolorosa o difícil de la orina

**diuresis**  
cantidad de orina emitida en 24 horas

**diverticulosis**  
presencia de apéndices huecos en forma de bolsa en el intestino grueso

**dolicocefalia**  
cabeza alargada en sentido antero posterior

**dolicostenomelia**  
deformación congénita de los cuatro miembros, caracterizada por el alargamiento y el adelgazamiento de los huesos, dando a los miembros un aspecto delgado y estirado

**ductus arterioso persistente**  
persistencia anormal después del nacimiento del conducto desde la arteria pulmonar a la aorta presente en el feto

**duramadre**  
una de las membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro

**dwarfismo**  
forma de enanismo con miembros bien proporcionados

## e

**eclabium**  
inversión hacia fuera de los labios

**ecocardiografía**  
exploración del corazón mediante ultrasonidos

**ecocinesis**  
imitación de movimientos de alguna persona que está siendo observada por el paciente

**ecolalia**  
repetición automática y sin sentido de las palabras o frases de otros

**ecrina**  
glándulas cuyo canal excretor desemboca directamente en la superficie de la piel

**ectasia**  
dilatación de un órgano hueco o de un vaso

**ectodérmico**  
que proviene de la ectodermis, la más externa de las tres capas del embrión, de la que se originan el sistema nervioso, órganos de los sentidos y epidermis

**ectodermo**  
tejido embrionario, a partir del cual se formarán los órganos de los sentidos, el sistema nervioso central y los nervios periféricos

**ectopia**  
estado de un órgano o tejido, situado fuera de su lugar habitual

**ectrodactilia**  
sinónimo de ectrodactilia: ausencia total o parcial de dedos de manos o pies

**ectropión**  
inversión hacia fuera de los párpados

**edema**  
acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular

**eférides**  
pecas

**electroforesis**  
método utilizado para separar en varias fracciones las proteínas de los humores del organismo y del plasma sanguíneo

**electromiografía**  
registro de las corrientes eléctricas que acompañan a la actividad muscular

**electromiograma**  
registro de la actividad eléctrica del músculo esquelético

**electroretinografía**  
registro gráfico de las corrientes eléctricas producidas por la retina bajo influencia de estímulos luminosos

**electroretinograma**  
curva obtenida por la electroretinografía, que es el registro gráfico de las corrientes eléctricas producidas por la retina bajo influencia de estímulos luminosos

**emaciación**  
adelgazamiento extremo debido a enfermedad

**embarazo ectópico**  
desarrollo del huevo fuera de la cavidad uterina

**embolismo paradójico**  
obliteración de una arteria periférica por un coágulo a partir de una vena periférica y que alcanza la aorta a través de un orificio anormal, por lo general una comunicación interauricular

**embriofetopatía**  
enfermedad del embrión o del feto

**embriopatía**  
cualquier anomalía que se produce en el embrión durante el desarrollo uterino

**embriotoxon**  
opacidad congénita del borde de la córnea, llamada también arcus juvenalis, semejante al gerotoxon o arco senil

**eminencia tenar**  
elevación de forma redondeada situada en la palma de la mano, cerca de la base del dedo pulgar

**empiema**  
colección purulenta situada en una cavidad natural

**enanismo**  
estatura corta y proporcionada

**enantema**  
inflamación de las mucosas de la boca y de la garganta

**encefalitis**  
inflamación del sistema nervioso central

**encefalocele**  
, protrusión de un órgano a través de un orificio anormal en la pared muscular que lo rodea, del encéfalo a través de una abertura congénita o traumática del cráneo

**encefalomalacia**

reblandecimiento del cerebro

**encefalopatía**

término general para enfermedad del encéfalo

**encondromas**

hipercrecimientos benignos del cartilago

**encondromatosis**

trastorno congénito, caracterizado por la proliferación del cartilago que produce alteraciones en la cortical y alteraciones en la longitud

**endarterectomía**

operación destinada para restablecer la permeabilidad de un vaso, que consiste en la apertura e la arteria en toda la longitud del segmento obstruido y la resección de los trombos y las partes lesionadas, dejando una superficie interior lisa

**endemia**

enfermedad generalmente infecciosa, constante en ciertos países por influencias de una causa determinada

**endocardio**

membrana que tapiza el interior de las cavidades cardiacas

**endocarditis**

inflamación del endocardio

**endocrinopatía**

nombre genérico de enfermedad endocrina

**endorfinas**

compuestos que se producen de forma natural en los tejidos cerebrales y que actúan de forma similar a la morfina

**endoscopia**

método de exploración de las cavidades, mediante luz exterior

**endotelio**

capa celular, en contacto con la sangre, que recubre la pared del vaso

**enema opaco**

exploración radiológica del colon con contraste

**enfermedad autoinmune**

reacciones agresivas del organismo frente a sus propios componentes, que se comportan como antígenos

**enfermedad periodontal**

término general para enfermedades de las encías

**enfisema pulmonar**

dilatación exagerada y permanente de las vesículas pulmonares, con rotura de las paredes de las mismas

**enoftalmos**

desplazamiento hacia atrás del ojo en la orbita ocular, producido por un traumatismo o una anomalía congénita

**enterohepática**

que afecta al intestino grueso y al hígado

**enteropatía**

término general para enfermedad del intestino

**entesitis**

inflamación de los lugares de inserción tendinosa

**entropión**

inversión hacia dentro de los párpados

**enuresis**

micción involuntaria

**enzima**

sustancia proteica capaz de activar una reacción química del organismo

**eosinofilia**

aumento del número de eosinófilos en sangre

**eosinófilo**

un tipo de leucocitos o glóbulos blancos de la sangre

**epéndimo**

capa de epitelio ciliado que recubre el conducto central de la médula espinal y los ventrículos cerebrales

**epicantus**

pliegue de la piel que cubre el ángulo interno y carúncula de los ojos

**epicraneal**

por encima de el cráneo

**epidemia**

desarrollo de una enfermedad o de un fenómeno patológico que afecta simultáneamente a numerosas personas en un territorio mas o menos extenso y sometido a influencias idénticas e inhabituales

**epidermis**

capa superior de la piel

**epidídimo**

conjunto de vasos seminales situados por encima del testículo

**epifenómeno**

síntoma accesorio

**epifisis**

extremos de los huesos largos

**epifora**

lagrimeo

**epigastralgia**

dolor en la parte superior del abdomen

**epilepsia**

enfermedad crónica nerviosa caracterizada por accesos de pérdida súbita del conocimiento, convulsiones y a veces coma

**episcleritis**

inflamación del tejido celular que rodea la esclerótica ocular

**epispadias**

fisura uretral superior

**epistaxis**

hemorragias nasales

**epitelio**

capa celular que cubre todas las superficies externa e interna del organismo

**epitelitis**

inflamación del epitelio

**equimosis**

mancha puntiforme de la piel, producida por el paso de sangre al tejido celular subcutáneo

**eritema**

enrojecimiento con inflamación persistente de la piel

**eritema nodoso**

nódulos dolorosos en dermis y tejido subcutáneo

**eritrocianosis**

trastorno caracterizado por la coloración anormal rojo-azulada de la piel, acompañada de tumefacción, quemazón y picor

**eritocito**

ver *hematíe*

**eritrocitaria**

de los eritrocitos, los glóbulos rojos de la sangre

**eritrodermia**

enrojecimiento inflamatorio de la piel acompañado de descamación simultánea de las lesiones enrojecidas

**eritromelalgia**

afección caracterizada por accesos de dolores, con tumefacción y enrojecimiento de los tegumentos de las extremidades y en particular de los pies

<b>eritropoyesis</b> mecanismo por el que se forma la sangre	<b>espectrometría</b> procedimiento de medida de longitudes de onda de la luz y de otras ondas electromagnéticas	<b>estrabismo</b> desviación de uno de los ojos de su dirección normal, por lo que los ejes visuales no pueden dirigirse en un mismo tiempo al mismo punto
<b>eritrosedimentación</b> velocidad de sedimentación globular	<b>espina bífida</b> fisura congénita de los arcos vertebrales	<b>etiología</b> estudio de las causas de las enfermedades
<b>escleritis</b> inflamación de la esclerótica del ojo	<b>esplenectomía</b> extirpación quirúrgica del bazo	<b>etiopatogenia</b> causas y mecanismos de producción de enfermedad
<b>esclerodactilia</b> esclerodermia limitada a los dedos	<b>esplenomegalia</b> bazo anormalmente grande	<b>estupor</b> estado de inconsciencia parcial con ausencia de movimientos y reacción a los estímulos
<b>esclerodermatomiositis</b> piel gruesa y debilidad muscular indistinguible de la polimiositis	<b>espondiloepifisaria</b> que afecta a las vértebras y a las epífisis, extremos de los huesos largos	<b>evolución por brotes</b> que alterna periodos sintomáticos con periodos de mejoría y remisión espontánea de los síntomas
<b>esclerodermia</b> significa literalmente piel dura, incluye un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen en común el endurecimiento y el adelgazamiento cutáneo	<b>espondilolisis</b> malformación de la vértebra, que provoca la ausencia de osificación del arco vertebral	<b>exanguinotransfusión</b> sustitución de la sangre mediante diálisis
<b>escleromalacia</b> reblandecimiento de la esclerótica del ojo	<b>espondilolistesis</b> desplazamiento hacia delante de un segmento de la columna vertebral, por un defecto de la osificación, o por fractura	<b>exantema</b> erupción cutánea, de color rojizo
<b>esclerosis</b> endurecimiento patológico de los tejidos	<b>espongiformes</b> con forma que recuerda a la esponja	<b>excoriación</b> desolladura ligera
<b>escleróticas azules</b> una pigmentación azulada de la esclerótica o membrana externa que recubre los globos oculares	<b>esporas</b> forma adoptada por algunas bacterias, resistente al calor, a la desecación y a los productos químicos	<b>exéresis</b> resección quirúrgica
<b>escoliosis</b> curvatura oblicua anormal de la columna dorsal	<b>estatus epiléptico</b> serie de crisis convulsivas, que sobrevienen inmediatamente unas detrás de otras, entre las cuales el paciente no recupera la normalidad, pese al tratamiento	<b>exfoliación</b> desprendimiento de las capas superficiales de la piel
<b>escotoma</b> mancha inmóvil que oculta una parte del campo visual	<b>esteatorrea</b> heces con abundante contenido graso	<b>exfoliativa</b> que se desprende en forma de láminas
<b>escroto en bufanda</b> que rodea al pene.	<b>esteatosis</b> infiltración grasa del tejido	<b>exodoncia</b> extracción de piezas dentarias
<b>esferofaquia</b> cristalino esférico	<b>estenosis</b> estrechez patológica de un conducto	<b>exoftalmos</b> protrusión anormal del globo del ojo
<b>esofagitis por reflujo</b> inflamación del esófago, por el flujo invertido del contenido gástrico, hacia el esófago	<b>estenótico</b> anormalmente estrecho	<b>exóstosis</b> hipertrofia parcial de la superficie de un hueso
<b>esofaguectomía</b> resección quirúrgica de una parte del esófago	<b>estertores</b> ruidos anormales que durante el acto respiratorio produce el aire al pasar al interior de los bronquios	<b>exotropía</b> tendencia anormal de los ejes visuales a diverger
<b>esotropía</b> tendencia anormal de los ejes visuales a converger	<b>estimulación eléctrica transcutánea</b> aplicación de breves impulsos eléctricos a las terminaciones nerviosas debajo de la piel	<b>extrasístole</b> contracción suplementaria del corazón, nacida antes de tiempo que altera la sucesión regular de los latidos normales
<b>espástica</b> contracción involuntaria y persistente de un músculo o grupo muscular	<b>estomatitis</b> inflamación de las encías	<b>exudados</b> materia fluida que sale de los vasos pequeños en las inflamaciones
<b>espasticidad</b> contracciones involuntarias persistentes de un músculo		



<b>f</b>		
<b>facies</b> cara	<b>fetoscopia</b> tipo de fibroscopio usado para el examen visual del fetal	<b>fisuras palpebrales</b> formación de pliegues por inclinación de los párpados hacia abajo
<b>facies acrogérica</b> con una nariz fina, labios delgados, mejillas delgadas y ojos prominentes	<b>fibrilación ventricular</b> arritmia cardíaca caracterizada por la ausencia completa de impulsos eléctricos ventriculares organizados, que puede ser mortal	<b>flebitis</b> inflamación de las venas
<b>facomatosis</b> síndrome hereditario caracterizado por la existencia de nódulos, a modo de tumores benignos en los ojos, la piel y el cerebro	<b>fibrina</b> proteína fibrosa insoluble, producto de la acción de la trombina sobre el fibrinógeno en el proceso de la coagulación	<b>flictenas</b> ampollas similares a las producidas por las quemaduras
<b>fagocitosis</b> fenómeno por el que ciertas células engloban y eliminan microorganismos y restos celulares	<b>fibrinogénesis</b> mecanismo de formación de la fibrina	<b>focomelia</b> ausencia del segmento medio del miembro
<b>falanges distales</b> los huesos de los extremos de los dedos	<b>fibrinolisis</b> disolución de la fibrina por acción enzimática	<b>foliculitis</b> término genérico que designa todas las inflamaciones de los folículos, especialmente de los folículos pilosos
<b>faringe</b> pared posterior de la garganta	<b>fibrinolítico</b> que rompe la malla de fibrina	<b>fontanela</b> espacio sin osificar en el cráneo del recién nacido
<b>faringitis</b> inflamación de la faringe	<b>fibroadenoma</b> tumor benigno de estructura semejante a un glándula que tiene tejido fibroso	<b>foramen magnum</b> apertura en la parte posterior del cráneo
<b>fascias</b> bandas de tejido fibroso que sirven de soporte al músculo	<b>fibroblasto</b> célula procedente de las células conjuntivas en vías de proliferación	<b>forúnculo</b> infección cutánea localizada y supurativa, que se origina en un glándula o folículo piloso, caracterizada por dolor tumefacción y enrojecimiento, generalmente producida por estafilococo
<b>fasciculaciones</b> espasmos que afectan a grandes grupos de fibras musculares	<b>fibrogénico</b> sustancia productora de fibrina	<b>fotofobia</b> sensibilidad anormal a la luz, especialmente en los ojos
<b>fenómeno de Koebner</b> aparición sobre el trayecto de un rascado de nuevos elementos de una dermatosis de la cual el paciente ya era portador	<b>fibroma</b> tumor formado por tejido fibroso	<b>fotosensibilidad</b> reacción aumentada a la luz del sol
<b>fenómeno de Raynaud</b> disminución del flujo normal de la sangre a las puntas de los dedos cuando están expuestos al frío, que se manifiesta con sudoración y frialdad distal en los dedos de manos y pies y coloración azulada o rojiza parcheada de la piel de los dedos	<b>fibroscopio</b> instrumento flexible de fibra óptica, diseñado para explorar órganos o cavidades corporales	<b>fototerapia</b> tratamiento de las enfermedades mediante la luz, especialmente ultravioleta, que acelera la excreción de bilirrubina en la piel, descomponiéndola por fotooxidación
<b>fenotipo</b> aspecto físico que aparece como consecuencia de la expresión de un gen	<b>fibrosis</b> proliferación del tejido conectivo fibroso	<b>fracaso hepático</b> fallo de la función hepática
<b>ferropenia</b> niveles anormalmente bajas de hierro sérico	<b>fibrosis pulmonar intersticial</b> formación de cicatrices y engrosamiento de los tejidos pulmonares	<b>fracaso renal</b> incapacidad de los riñones para procesar los residuos de la sangre y excretarlos en la orina
<b>fetoscopia</b> procedimiento mediante el cual se puede observar directamente al feto dentro del útero, mediante el uso de un fetoscopio introducido a través de una incisión bajo anestesia local	<b>filtrum</b> surco vertical en el centro del labio superior	<b>fractura espontánea</b> fracturas que se producen sin causa aparente, generalmente debidas a una enfermedad ósea
	<b>fimosis</b> estrechez del anillo prepucial, que impide descubrir el glande	<b>fructosemia</b> niveles altos de fructosa en sangre
	<b>fisiopatología</b> estudio del funcionamiento del organismo o de un órgano, cuando está alterado por una enfermedad	<b>fructosuria</b> niveles altos de fructosa en orina
	<b>fístula</b> comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal	

**g**

**galactorrea**

producción de anormal de leche materna fuera de la lactancia

**gametos**

células sexuales portadoras de la información genética de los padres

**gammagrafía**

exploración de un órgano por medio de un isótopo radioactivo

**gangliósidos**

tipo de mucolípidos del grupo de los glucosfingolípidos

**gangrena**

necrosis o muerte tisular

**gastrostomía**

operación que consiste en establecer una comunicación permanente entre el estómago y la pared abdominal, para permitir mediante una sonda la absorción de alimentos cuando la porción superior del aparato digestivo está obstruida

**genodermatosis**

grupo de dermatosis hereditarias con trastornos metabólicos

**genotipo**

constitución o carga genética de un individuo

**genu valgo**

piernas en forma de X

**genu varo**

piernas arqueadas

**ginecomastia**

volumen anormal de las mamas en el hombre

**gingivorragia**

sangrado de encías

**glaucoma**

aumento anormal de la presión intraocular

**glaucoma de ángulo abierto**

obstrucción progresiva de la salida del líquido conocido como humor acuoso, del compartimento delantero de los ojos

**gliosis**

proliferación de la red neurológica

**glomerulonefritis**

proceso inflamatorio que afecta al riñón

**glosoptosis**

caída de la lengua hacia atrás

**glucógeno**

sustancia producida en el organismo, como forma de almacenar la energía que proviene de los hidratos de carbono

**glucogenosis**

enfermedades hereditarias que afectan a las vías metabólicas de formación y utilización del glucógeno

**gluconeogénesis**

formación de glucógeno a partir de ácidos grasos y proteínas en lugar de carbohidratos

**gluten**

proteína del trigo y otros cereales

**gonadoblastoma**

tumor raro de las glándulas genitales de malignidad puramente local, como consecuencia del desarrollo anómalo del testículo

**gonadotropinas**

hormonas que estimulan la actividad funcional de las glándulas sexuales

**gonioscopia**

estudio del ángulo irido corneal

**goniotomía**

operación quirúrgica del ángulo irido corneal

**gran mal**

variedad de epilepsia caracterizada por crisis que atacan de golpe a todo el cuerpo, con pérdida de conocimiento, caída y trastornos motores, generalmente contracturas y sacudidas rítmicas

**granulocitopenia**

niveles anormalmente bajos de granulocitos, un tipo de células blancas de la sangre

**granuloma**

masa formada por tejido conjuntivo que se forma en la curación de una herida o úlcera

**h**

**halitosis**

mal aliento

**hallus valgus**

deformidad en la que el primer dedo del pie se angula hacia los demás dedos, llegando en algunos casos a montarse por encima o por debajo de los otros dedos

**hamartoma**

tumor constituido por una mezcla anormal de los elementos constitutivos de un tejido

**haplotipo**

en inmunología, se refiere a uno o varios genes determinados, que regulan la expresión de un antígeno sanguíneo o tisular, situado sólo en ese cromosoma

**haustrias**

incisuras profundas, fijas y simétricas en la imagen radiológica de las paredes del colon

**HDL**

lipoproteínas de alta densidad, conocidas comúnmente como la fracción "protectora" del colesterol

**hemangioma**

tumor benigno formado por una masa de vasos sanguíneos

**hemartros**

hemorragias intra articulares

**hematemesis**

vómitos de sangre

**hematíe**

glóbulos rojos de la sangre

**hematocrito**

proporción de glóbulos y plasma sanguíneo

**hematoma**

colección sanguínea enquistada

**hematómetra**

acumulación de sangre o líquido menstrual en la cavidad uterina

**hematomielia**

hemorragia de la médula espinal

**hematopoyesis**

mecanismo por el que se forma la sangre

**hematoquecia**

heces mezcladas con sangre

<b>hematuria</b> presencia de sangre en la orina	<b>hemoptisis</b> expectoración de sangre	<b>heterotopia</b> desplazamiento congénito de un órgano
<b>hemeralopia</b> visión disminuida con luz brillante	<b>hemosiderina</b> pigmento rico en hierro producto de la hemólisis de los hematíes	<b>heterotópica</b> desplazamiento congénito de un órgano o tejido
<b>hemianopsia</b> visión alterada o ceguera para la mitad del campo visual	<b>hemosiderinuria</b> presencia de hemosiderina en la orina	<b>hexadactilia</b> forma de polidactilia caracterizada por la presencia de seis dedos
<b>hemiasomatognosia</b> falta de reconocimiento del hemicuerpo izquierdo	<b>hemosiderosis</b> depósito de un pigmento amarillo que contiene hierro en los tejidos	<b>hialino</b> sustancia transparente o como el cristal
<b>hemidistrofia</b> desarrollo desigual de ambos lados del cuerpo	<b>hemosideruria</b> niveles anormales de hierro en orina	<b>hidrocefalia</b> acumulación de líquido en el encéfalo
<b>hemihipertrofia o asimetría</b> crecimiento excesivo de un lado del cuerpo	<b>hendidura de laringe</b> cierre incompleto de la laringe	<b>hidrólisis</b> fijación de una molécula de agua en una sustancia, que se transforma así en otra
<b>hemimelia</b> ausencia de la extremidad distal a la rodilla o al codo	<b>hendidura palatina</b> cierre incompleto de la bóveda del paladar	<b>hidronefrosis</b> acúmulo anormal de orina en los riñones
<b>hemimélica</b> que afecta a las extremidades de un solo lado o unilateral	<b>hendidura palpebral</b> cierre incompleto de los párpados	<b>hidrops fetal</b> aparición de edema generalizado del feto por afectación hepática severa, que se manifiesta como edemas, ascitis, derrame pleural e insuficiencia cardíaca
<b>hemiparesia</b> parálisis leve o incompleta de un lado del cuerpo	<b>hepatitis</b> enfermedad inflamatoria del hígado	<b>hidroureter</b> acúmulo anormal de orina en los uréteres
<b>hemiplejía</b> parálisis de un lado cuerpo	<b>hepatoblastoma</b> tumor maligno del hígado, formado por células embrionarias con desarrollo anárquico	<b>hiperacusia</b> aumento del sentido del oído, con sensibilidad dolorosa para ciertos sonidos
<b>hemivértebra</b> malformación de la vértebra, donde sólo se desarrolla media vértebra	<b>hepatocito</b> célula del hígado	<b>hiperamoniemia</b> nivel elevado y tóxico del amoníaco en la sangre
<b>hemocentración</b> concentración de la sangre caracterizada por el aumento de las proteínas, de su viscosidad y del número de glóbulos rojos, generalmente debida a deshidratación extracelular	<b>hepatoesplenomegalia</b> hígado y bazo anormalmente grandes	<b>hiperazoemia</b> aumento de la urea en sangre
<b>hemocultivo</b> siembra de un medio de cultivo con una pequeña cantidad de sangre	<b>hepatomegalia</b> hígado anormalmente grande	<b>hiperbilirrubinemia</b> aumento anormal de la bilirrubina en sangre
<b>hemoglobina</b> sustancia colorante de los glóbulos rojos que contiene el hierro de la sangre	<b>hepatopatía</b> término general para enfermedad del hígado	<b>hipercalcemia</b> aumento anormal de calcio en sangre
<b>hemoglobulinuria</b> presencia anormal de hemoglobina en la orina	<b>heptadactilia</b> forma de polidactilia caracterizada por la presencia de siete dedos	<b>hipercapnia</b> aumento del CO <sub>2</sub> disuelto en el plasma sanguíneo
<b>hemograma</b> resultado del estudio cualitativo y cuantitativo de los elementos formes de la sangre	<b>hernia</b> protrusión de un órgano a través de un orificio	<b>hipercinesia</b> <i>ver hiperquinesia</i>
<b>hemólisis</b> destrucción prematura de los glóbulos rojos	<b>hiatal</b> paso de parte del estómago al tórax a través del diafragma	<b>hipercoagulabilidad</b> estado de la sangre en el que se tiende a la formación excesiva de coágulos
	<b>heterocigota</b> individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes diferentes	<b>hipercolesterolemia</b> aumento anormal de colesterol total en sangre
	<b>heterocromía del iris</b> distinta coloración de los ojos	

**hipercromático**

con aumento de la coloración

**hiperemia**

exceso de sangre en los vasos de un órgano o en una parte de un órgano

**hiperesplenismo**

cuadro debido a una actividad excesiva del bazo, que está aumentado de tamaño por lo que atrapa y destruye las células sanguíneas

**hiperestesia**

aumento de la sensibilidad

**hiperexcitabilidad**

excitabilidad creciente

**hiperfagia**

ingestión de una cantidad excesiva de alimentos

**hipergenitalismo**

actividad excesiva de la secreción interna de las gónadas

**hiperglucemia**

niveles anormalmente elevados de glucosa en sangre

**hiperhidrosis**

sudoración excesiva

**hiperinsulinemia**

niveles anormalmente elevados de insulina en sangre

**hiperinsulinismo**

aumento de los niveles de insulina en sangre, que provoca hipoglucemia

**hiperlipemia**

aumento de los lípidos en sangre, en general aumento del colesterol

**hipermelanosis**

aumento anormal de la melanina, pigmento marrón oscuro o negro que existe en el pelo, la piel, el iris y la coroides del ojo

**hipermetropía**

anomalía de la refracción en la que los rayos luminosos paralelos convergen mas allá de la retina, cuando no interviene la acomodación

**hipernatremia**

aumento anormal de sodio en sangre

**hiperostosis**

crecimiento excesivo de los huesos

**hiperpirexia**

elevación de la temperatura corporal por encima de lo normal

**hiperplasia**

desarrollo excesivo de los tejidos

**hiperplásico**

que padece hiperplasia

**hiperpnea**

respiración profunda, rápida o fatigosa

**hiperpotasemia**

nivel elevado del potasio en la sangre

**hiperprolactinemia**

aumento del nivel de prolactina en sangre

**hiperqueratosis**

desarrollo exagerado de la capa córnea de la piel

**hiperquilomicronemia**

aumento de los quilomicrones en sangre

**hiperquinesia**

actividad muscular exagerada

**hiperreflexia**

reacciones reflejas anormalmente elevadas

**hipersensibilidad**

estado en que el organismo reacciona a los agentes extraños, más energicamente de lo normal

**hipersomnía**

cantidades excesivas de horas de sueño

**hipertelorismo**

aumento de la separación de los ojos

**hipertensión**

tensión arterial alta

**hipertensión intracraneal**

aumento de presión dentro del cráneo, que comprime el cerebro

**hipertensión portal**

aumento de la presión venosa en la circulación del sistema portal, que lleva la sangre de los distintos tejidos al hígado, por compresión u obstrucción de los sistemas vasculares portal o hepático

**hipertensión pulmonar**

aumento de la presión en los vasos pulmonares

**hipertermia maligna**

síndrome clínico que se observa generalmente durante la anestesia general, caracterizado por un rápido aumento de la temperatura corporal, con una alta tasa de mortalidad de no mediar un tratamiento adecuado en forma precoz

**hipertiroidismo**

actividad exagerada de la glándula tiroidea

**hipertiroidinemia**

niveles anormalmente altos de tiroxina en la sangre

**hipertonía**

tono anormalmente elevado del músculo

**hipertricosis**

crecimiento excesivo del pelo

**hipertrigliceridemia**

niveles anormalmente elevados de triglicéridos en sangre

**hipertrofia**

desarrollo exagerado de un órgano

**hiperuricemia**

niveles crecientes del ácido úrico en la sangre

**hipoacusia**

disminución de la capacidad auditiva, pérdida del oído

**hipoalbuminemia**

disminución del nivel normal de albúmina en la sangre

**hipocalcemia**

niveles anormalmente bajos del calcio en la sangre

**hipocolia**

heces de color claro

**hipodontia**

dientes anormalmente pequeños

**hipoestesia**

disminución de la sensibilidad

**hipoestesia disociada**

disminución que progresa hasta la desaparición de la sensibilidad para el dolor y la temperatura, manteniéndose otros tipos de sensibilidad, como la correspondiente al tacto fino

**hipoexcreción**

eliminación anormalmente reducida de una sustancia

**hipofisectomía**

extirpación quirúrgica de la hipófisis

**hipogammaglobulinemia**

disminución de las gammaglobulinas existentes en el suero sanguíneo y en diversos humores

**hipogonadismo**

órganos sexuales pequeños

**hipogenitalismo**

menor desarrollo o actividad genital

**hipoglosia**

retraso anómalo del desarrollo de la lengua

**hipoglucemia**

niveles bajos de glucosa, azúcar, en sangre

**hipoglucemia hipocetósica**

la glucosa de la sangre está anormalmente baja después de ayunar, sin detectarse acúmulo de los cuerpos cetónicos ni en la sangre ni en los tejidos del organismo

**hipogonadismo**

secreción insuficiente de las glándulas genitales

**hipohidrosis**

disminución o ausencia de sudoración

**hipoleptinemia**

niveles anormalmente disminuidos de leptina en sangre

**hiponatremia**

disminución anormal de sodio en sangre

**hipoparatiroidismo**

alteración de la función de la glándula paratiroides, que se manifiesta con niveles en sangre bajos de calcio y fosfato

**hipopión**

colección purulenta en la cámara anterior del ojo

**hipopituitarismo**

déficit de función de la hipófisis

**hipoplasia**

desarrollo incompleto o defectuoso

**hipopotasemia**

niveles bajos de potasio en sangre

**hipoproteinemia**

disminución de la tasa de proteínas de la sangre

**hipoprotrombinemia**

disminución del nivel sanguíneo de protrombina

**hiporexia**

disminución del apetito

**hiporreflexia**

reacciones reflejas anormalmente disminuidas

**hiposmia**

disminución del olfato

**hipospadias**

apertura urinaria o meatus, que se puede colocar anormalmente en la superficie inferior del pene

**hipostenuria**

pérdida de capacidad de concentración de la orina

**hipotelorismo**

disminución de la separación de los ojos

**hipotensión**

tensión arterial baja

**hipotensión ortostática**

disminución notable de la presión arterial en la posición vertical, que puede acompañarse de vértigo y lipotimia

**hipotermia**

descenso anormal de a temperatura

**hipotiroidismo**

actividad deficiente de la glándula tiroides

**hipotonía**

tono anormalmente disminuido del músculo

**hipotricosis**

falta total o parcial del cabello

**hipoxia**

anoxia débil, carencia de oxígeno a nivel de los tejidos

**hirsutismo**

aumento excesivo del pelo en la mujer

**hisiograma**

estudio electrofisiológico invasivo que no sólo permite conocer el comportamiento de las vías de conducción anómalas sino también comprobar la respuesta a los fármacos antiarrítmicas

**histerosalpingografía**

imagen radiográfica el útero y de las trompas de Falopio

**histeroscopia**

inspección visual directa del conducto cervical y de la cavidad uterina a través del histeroscopio

**histiocito**

célula fagocitaria, que engloba microbios o cuerpos extraños

**histiocitosis**

infiltración por células linfocíticas

**histología**

parte de la anatomía que estudia los tejidos que forman los seres vivos

**holoprosencefalia**

espectro de malformaciones que afecta a la cara y cerebro

**Holter (registro)**

versión portátil de electrocardiograma en uso desde 1961

**homocigoto**

individuo en el cual los dos cromosomas de un par llevan, en la misma situación, dos genes semejantes

**homocigosis**

ver *homocigoto*

**huesos wormianos**

huesos pequeños muy blandos, anómalos, situados en las suturas craneales

<p><b>i</b></p> <hr/> <p><b>ictericia</b> coloración amarilla anormal de la piel</p> <p><b>ictiosis</b> piel seca y escamosa</p> <p><b>ictus</b> accidente cerebro vascular agudo</p> <p><b>idiopática</b> de origen primario o sin causa conocida</p> <p><b>IDL</b> lipoproteínas de densidad intermedia, se origina durante la conversión de VLDL a LDL, mediada por la enzima lipoproteín lipasa, la cual produce la cesión de triglicéridos</p> <p><b>ileo paralítico</b> obstrucción intestinal por disminución o ausencia del peristaltismo, de diferentes causas que da lugar a un cuadro de dolor abdominal agudo</p> <p><b>impétigo</b> vesícula pústulas que se desarrollan alrededor de un pelo generalmente por estafilococo</p> <p><b>incidencia</b> en epidemiología, frecuencia de los casos nuevos</p> <p><b>incontinencia de esfínteres</b> falta de control sobre el vaciado de la vejiga o intestino</p> <p><b>infarto</b> zona de necrosis, muerte de un tejido, localizada en un tejido, vaso, órgano o parte del mismo</p> <p><b>infección oportunista</b> suele afectar a pacientes con mecanismos de defensa comprometidos</p> <p><b>inmunocomplejo</b> combinación de un antígeno y un anticuerpo circulante específico, capaz de fijar el complemento</p> <p><b>inmunofluorescencia:</b> técnica utilizada para identificar rápidamente un antígeno, exponiéndolo a anticuerpos conocidos, marcados con fluorescencia y observando la reacción de precipitación</p>	<p><b>inmunogenicidad</b> capacidad de producir una respuesta inmunitaria</p> <p><b>inmunoglobulina</b> nombre bajo el que se designan diversas globulinas, pertenecientes al grupo de las gammaglobulinas existentes en el suero sanguíneo y en diversos humores, dotadas de actividad anticuerpo y con estructura química análoga</p> <p><b>inmunohistoquímico</b> procedimiento de detección de los elementos de un inmunocomplejo a nivel de los tejidos y células mediante la inmutofluorescencia</p> <p><b>inmunosupresión</b> alteración significativa del sistema inmunitario</p> <p><b>inmunoterapia</b> tratamiento que intenta que el propio organismo combata el cáncer</p> <p><b>inserciones tendinosas</b> sitios donde los tendones se unen a los huesos</p> <p><b>insuficiencia</b> fracaso funcional</p> <p><b>insuficiencia aórtica</b> flujo retrógrado anómalo de la sangre de la aorta hacia el ventrículo izquierdo del corazón</p> <p><b>insulinemia</b> niveles de insulina en sangre</p> <p><b>intersticial</b> que afecta al tejido de sostén y vasos que rodean un órgano</p> <p><b>invaginación</b> penetración de una porción del intestino en otra adyacente</p> <p><b>ipsilateral</b> del mismo lado</p> <p><b>iridociclitis</b> inflamación de ciertas regiones del ojo</p> <p><b>iridodonesis</b> temblores del iris</p> <p><b>iris</b> diafragma del ojo</p> <p><b>iritis</b> inflamación del iris</p>	<p><b>islotes de Langerhans</b> corpúsculos globulosos del páncreas de naturaleza endocrina compuestas principalmente de células denominadas alfa, productoras de glucagón y beta, productoras de insulina</p> <p><b>isquemia</b> déficit de riego</p> <hr/> <p><b>k</b></p> <hr/> <p><b>kernicterus</b> cuadro neurológico grave, debido a una encefalopatía bilirrubínica, que se manifiesta con ictericia severa, mal estado general, succión débil, rigidez muscular, parálisis y retraso mental</p> <hr/> <p><b>labilidad emocional</b> emociones que cambian rápidamente</p> <p><b>labio leporino</b> fisura del labio superior</p> <p><b>laparoscopia</b> examen visual directo de la cavidad abdominal, por medio de un endoscopio introducido a través de la pared abdominal</p> <p><b>laparotomía</b> apertura quirúrgica del abdomen</p> <p><b>laringomalacia</b> reblandecimiento de la laringe</p> <p><b>LDL</b> lipoproteínas de baja densidad, productora de enfermedad coronaria</p> <p><b>leiomioma</b> tumor derivado del músculo liso</p> <p><b>lengua escrotal</b> suele asociarse a Síndrome de Down, consiste en la formación de grandes surcos o pliegues en la parte dorsal de la lengua</p> <p><b>lengua geográfica</b> consiste en la formación de placas rojizas y descamadas rodeadas de halos blancos que se asocia a problemas de tipo alérgico</p>
---	--	---

**lengua negra pilosa**

ver *lengua velluda*

**lengua plicata**

ver *lengua escrotal*

**lengua velluda**

consiste en un alargamiento filiforme de las papilas hasta adquirir un aspecto capilar, aparece en el curso de tratamientos antibióticos prolongados

**lentiginosis**

presencia de léntigos o máculas pigmentadas de menos de 5 mm, en la piel

**lesiones tróficas**

lesiones por alteración del crecimiento

**letargia**

sueño patológico y profundo

**leucemia**

neoplasia maligna de los órganos hematopoyéticos caracterizada por la sustitución difusa de la médula ósea por precursores leucocitarios, leucocitos inmaduros en sangre, e infiltrados de los ganglios linfáticos, bazo e hígado entre otros

**leucocitos**

glóbulos blancos de la sangre

**leucocitosis**

aumento de los leucocitos o glóbulos blancos de la sangre

**leucocoria**

color blanquecino de la pupila al iluminarla

**leucodistrofia**

degeneración de la sustancia blanca cerebral

**leucoencefalopatía**

afectación predominante de la sustancia blanca

**leucodermia**

trastorno de la pigmentación de la piel que consiste en hiperchromia, aumento de la coloración, e hipochromia, disminución de la coloración, simultáneas

**leucopenia**

disminución anormal de las células blancas de la sangre

**leucoplasia**

lesión inflamatoria de las mucosas, caracterizada por manchas blanquecinas confluentes indoloras

**leucotriquia**

canicie

**linfadenopatía**

término general de la enfermedad de los vasos linfáticos

**linfangioma**

tumor caracterizado por la hiperplasia, desarrollo excesivo de los tejidos, de los vasos linfáticos

**linfangitis**

inflamación de los vasos linfáticos

**linfedema**

edema o hinchazón consecuencia de un drenaje linfático inadecuado

**linfocito**

un tipo de leucocitos o glóbulos blancos de la sangre

**linfocitosis**

aumento anormal de linfocitos, un tipo de glóbulos blancos, en sangre periférica

**linfografía**

radiografía de un territorio linfático que se obtiene inyectando un líquido opaco a los Rayos X

**linfoma**

tumor formado por tejido linfático

**linfoproliferativo**

multiplicación anómala de células linfoides en los órganos linfáticos

**lipodistrofia**

trastorno del metabolismo de las grasas

**lipólisis**

hidrólisis de la grasa alimentarias en ácidos grasos libres

**lipólitica**

que provoca la lipólisis

**lipoma**

tumor benigno de tejido graso

**lipomatosis**

acumulación inusual de depósitos de grasa

**liposucción**

técnica de extracción del tejido adiposo para pacientes obesos mediante una bomba de aspiración

**lipotimia**

malestar pasajero caracterizado por la impresión angustiosa de desvanecimiento inminente, con palidez, sudores, silbidos de oído y enturbiamiento de la visión; raramente conduce al desvanecimiento total

**liquenificación**

engrosamiento y endurecimiento de la piel, generalmente como consecuencia del rascado

**líquido cefalorraquídeo**

líquido que protege y circula a través de ciertas estructuras cerebrales y de la médula espinal

**lisencefalia**

carencia de circunvoluciones normales del cerebro

**lisis**

destrucción

**lisosoma**

estructura celular que funciona como unidad digestiva elemental

**litiasis**

formación de cálculos en órganos o conductos huecos del organismo

**litotricia**

operación que consiste en triturar un cálculo en la vejiga y hacer salir los fragmentos por la uretra

**livido reticularis**

lívidos difusas que dan a la piel un aspecto jaspeado y de forma reticular

**lividez**

alteración tisular en la que aparece una coloración rojiza o azulada debida a congestión venosa

**locus**

partícula elemental contenida en un punto definido de un cromosoma

**lordosis**

curvatura anormal de la columna vertebral en sentido postero anterior

**luxación**

dislocación de una articulación

**m**

**macrocefalia**

cabeza anormalmente grande

**macrocítica**

anemia con eritrocitos o glóbulos rojos maduros de tamaño aumentado

**macrocitopenia**

disminución anormal en la sangre periférica de macrocitos que son eritrocitos o glóbulos rojos maduros de tamaño anormalmente grande

**macrocitosis**

proliferación anormal en la sangre periférica de macrocitos que son eritrocitos o glóbulos rojos maduros de tamaño anormalmente grande

**macroglosia**

lengua anormalmente grande

**macroscópica**

visible a simple vista

**macrosomía**

gigantismo

**macrostomía**

orificio bucal grande

**macrotrombocitopenias**

plaquetas circulantes gigantes y en número escaso

**máculas**

manchas pequeñas de la piel

**máculo papuloso**

manchas y elevaciones pequeñas de la piel

**maculopatía**

término general para designar la alteración de la mácula de la retina

**malabsorción**

alteración de la absorción de nutrientes en el aparato digestivo

**malformaciones craneofaciales**

malformaciones de la cabeza y de la cara

**maloclusión dental**

dificultades en el cierre de la arcada superior e inferior

**manchas de Brushfield**

pequeñas manchas, blancas o amarillentas dispuestas regularmente sobre el contorno del iris

**manchas de Koplik**

aparición en la mucosa de las mejillas, de pequeñas manchas rojas, centradas por una punta blanquecina

**maniobra de Valsalva**

espiración forzada realizada con la nariz y la boca cerradas

**marcha atáxica**

el paciente levanta bruscamente el pie, lanza la pierna hacia arriba y afuera y después golpea el suelo con el talón

**mastalgia**

dolor a nivel de la mama de origen mamario

**mastectomía**

extirpación quirúrgica de la mama

**meconio**

contenido intestinal del feto

**mediastino**

región de la cavidad torácica, situada entre los sacos pleurales que contienen a los dos pulmones

**megacariocitopoyesis**

mecanismo por el que se forman los megacariocitos

**megacariocitos**

células de la médula ósea, precursoras de las plaquetas

**megacolon**

dilatación del colon transversal, superior a 6 cm

**meiosis**

división de las células sexuales de los padres

**melanina**

pigmento negro o marrón oscuro que existe normalmente en el pelo, iris y la coroides del ojo

**melanocitos**

células formadoras del pigmento melanina, pigmento negro o marrón oscuro que existe normalmente en el pelo, iris y la coroides del ojo

**melanoma**

nombre genérico de los tumores melánicos o pigmentados

**melanosoma**

vesículas cargadas de melanina

**membrana de Descemet**

una de las 5 capas de la córnea

**membranas sinoviales**

membranas del tejido conectivo que se encuentran entre ciertos huesos y en las articulaciones móviles

**menarquia**

aparición de la primera menstruación

**meninges**

membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro

**meningitis**

inflamación de las meninges, membranas que envuelven la médula espinal y el cerebro

**meningocele**

salida de las meninges

**meningoencefalitis**

inflamación simultánea del encéfalo y las meninges

**menorragia**

sangrado excesivo durante la menstruación

**mesenquima**

tejido conjuntivo embrionario que forma la mayor parte del mesodermo

**mesobraquifalancia**

acortamiento anormal de la parte media, de las falanges de los dedos

**mesocardia**

mal posición cardíaca caracterizada por presentar el corazón en el centro del tórax

**mesodermo**

tejido embrionario, a partir del cual se forman el tejido de sostén los músculos órganos genitourinarios, sistema cardiovascular y sangre

**mesomélico**

relativo a la porción media de los miembros

**metabolito**

sustancia producida por acción del metabolismo, o que es necesaria para un proceso metabólico

**metabolopatías**

nombre genérico de enfermedad metabólica

**metáfisis**

cartílago de crecimiento de los huesos largos

**metámera**

también llamado somita, es el segmento resultante de la división primitiva del embrión



**metamorfopsia**

distorsión variable del tamaño o contorno de los objetos

**metaplasia**

proceso por el que elementos de un tejido, producen elementos de otro tejido diferente

**metástasis**

aparición de uno o más focos de la enfermedad en regiones no próximas al foco original

**metatarso valgo**

deformidad congénita del pie que consiste en la desviación del metatarso hacia afuera

**metatarso varo**

deformidad congénita del pie que consiste en la desviación del metatarso hacia adentro

**metatarsus adductus**

ver *metatarso varo*

**meteorismo**

distensión abdominal por acúmulo de gases en el aparato digestivo

**metrorragia**

hemorragia vaginal fuera del período menstrual

**mialgias**

dolores musculares

**microabsceso**

colección de material purulento, de pequeño tamaño, que sólo se ven con el microscopio

**microcefalia**

cabeza anormalmente pequeña

**microcitosis**

glóbulos rojos inmaduros de diámetro más pequeño de lo habitual

**microdactilia**

pequeñez anormal de uno o más dedos debida a detención del desarrollo o ausencia congénita de alguna falange

**microdoncia**

dientes pequeños

**microftalmia**

ojos anormalmente pequeños

**microgenitalismo**

subdesarrollo de los órganos genitales

**microglosia**

lengua anormalmente pequeña

**micrognatia**

mandíbula anormalmente pequeña

**microhematuria**

presencia de sangre en la orina, que sólo se detecta con un microscopio

**micromelia**

acortamiento de toda la extremidad, moderada, moderada con desviaciones o grave

**micromélico**

de miembros anormalmente pequeños

**micropene**

pene anormalmente pequeño

**micropenis**

ver *micropene*

**micropoliadenopatías**

inflamaciones de múltiples ganglios de pequeño volumen

**microrquidia**

testículos pequeños

**microstomia**

orificio bucal pequeño

**microtia**

oreja muy pequeña, incluso reducida a diferentes apéndices

**midriasis**

dilatación anormal de la pupila, con inmovilidad del iris

**mielina**

vaina de sustancia blanca que recubre los nervios

**mielitis**

inflamación de la médula espinal

**mieloblasto**

célula precursora de la médula ósea

**mielocitos**

un tipo de células de la médula ósea

**mielofibrosis**

fibrosis de la médula ósea

**mielografía**

radiografía de la médula espinal después de introducir un contraste

**mielomeningocele**

salida de meninges y médula espinal por una apertura anormal en la columna espinal

**mielosclerosis**

proliferación de hueso en la médula ósea

**migraña**

accesos de cefaleas, dolores de cabeza, intensas con mayor frecuencia unilateral y localizados en las regiones temporal y orbitara, acompañados de mal estar general, nauseas y vómitos

**miocardiopatía**

enfermedad del músculo cardíaco

**miocarditis**

inflamación del músculo cardíaco

**mioclonías**

contracciones musculares bruscas, breves e involuntarias, semejantes a las de un choque eléctrico, que afectan a músculos o grupos de músculos

**mioclonías estímulo sensitivas**

sacudidas involuntarias de grupos musculares, inducidas por estímulos auditivos o táctiles

**mioclónicas**

espasmo muscular rítmico e involuntario

**mioglobinuria**

niveles anormales de mioglobina presentes en la orina

**mioglobina**

complejo de globina ferrosa, presente en el músculo y responsable del color rojo y de su capacidad para almacenar oxígeno, constituido por una molécula de hemo que contiene una molécula de hierro

**miometrio**

capa muscular de la pared del útero

**miopatía**

degeneración de los músculos

**miopía**

defecto en la curvatura del cristalino, de forma que los rayos paralelos quedan enfocados por delante de la retina

**mioquimias**

ondulación persistente del músculo, semejante a una vibración.

**miosis**

estrechamiento permanente con inmovilidad más o menos completa de la pupila, a consecuencia de un trastorno de la inervación del iris

**miositis**

inflamación del tejido muscular

**miotónica**

exageración del tono muscular

**mitocondria**

parte de la célula, responsable de producir la energía

**mitosis**

modo de división celular

**mixedema**

piel engrosada y elevada con aspecto de cáscara de naranja.

**mixoma**

tumor de tejidos conectivo, constituido por células estrelladas, que pueden alcanzar un tamaño enorme

**morbilidad**

suma de las enfermedades que afectan a un individuo o un grupo durante un tiempo determinado

**mortalidad**

número de defunciones en una población durante un tiempo determinados

**mosaicismo**

la alteración cromosómica se puede presentar en todas las células del individuo o sólo en un porcentaje de éstas

**mosaico**

se dice del individuo en el que todas sus células no tienen el mismo contenido cromosómico

**moscas volantes**

fenómeno subjetivo caracterizado por la percepción de puntos, filamentos, telarañas, o cuerpos ligeros que flotan en el aire

**movimientos atetósicos**

trastorno neuromuscular caracterizado por movimientos de torsión lentos e involuntarios de las extremidades

**mutación**

cambio brusco de un segmento más o menos extenso de la molécula de ADN que constituye el cromosoma

**mutación esporádica**

mutación que ocurre de novo sin ninguna razón evidente y que provoca enfermedad sin casos previos en la familia

**n**

**NADPH oxidasa**

nombre de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa, complejo enzimático de la membrana plasmática que interviene en el metabolismo celular, en reacciones de oxidación-reducción, en las que se generan radicales libres

**narinas**

orificios de la nariz

**necrosis**

muerte de un tejido

**nefrectomía**

extirpación quirúrgica total o parcial de un riñón

**nefritis**

inflamación del tejido renal

**nefrocálcinosis**

insuficiencia renal, debida a la precipitación de fosfato cálcico en los tubos renales

**nefrolitiasis**

cálculos renales

**nefropatía**

enfermedad crónica caracterizada por uremia progresiva

**nefropatía**

término general de la enfermedad del riñón

**nematodes**

en forma de hilo

**neoplasia**

tumor

**neumatosi**

presencia de gas en los tejidos

**neumoconiosis**

enfermedades respiratorias secundarias a la inhalación de polvos inorgánicos

**neumomediastino**

entrada de aire al interior de la cavidad torácica

**neumonía**

infección pulmonar

**neumonía atípica**

infección pulmonar sin signos de infección bacteriana

**neumonitis**

neumonía difusa

**neumotórax**

acumulación de aire en la cavidad pleural

**neuralgia**

dolores espontáneos o provocados, continuos o paroxísticos, localizados en el trayecto de un nervio

**neuritis**

inflamación o degeneración de un nervio

**neuroblastoma**

tumor maligno, de células embrionarias del nervio

**neurofibromatosis**

tumor de los nervios periféricos debido a la proliferación de células conjuntivas de la vaina del nervio

**neuroma**

tumor formado por tejido nervioso o desarrollado sobre el trayecto de un nervio

**neuropatía**

término general para las afecciones nerviosas

**neurotóxico**

que tiene un efecto venenoso sobre los nervios y las células nerviosas

**neurotransmisor**

sustancia liberada por las terminaciones nerviosas bajo el influjo de una excitación, transmitiendo la información de una neurona a otra

**neutrofilia**

niveles anormalmente altos de neutrófilos

**neutrófilo**

un tipo de células blancas de la sangre

**neutropenia**

niveles anormalmente bajos de neutrófilos

**nevus**

mancha cutánea, permanente o lentamente evolutiva

**nicturia**

emisión de orina más abundante durante la noche que durante el día

**nistagmus**

espasmos de los músculos del ojo que produce movimientos oculares rápidos e involuntarios

**no-disyunción**

falta de separación de cada uno de los dos elementos que constituyen los pares de cromosomas

### normocítica

anemia con eritrocitos o glóbulos rojos maduros de tamaño normal

### normocrómica

anemia con eritrocitos o glóbulos rojos maduros de color normal

### nosología

estudio de los caracteres distintivos que permiten definir las enfermedades

### nosológico

conjunto de enfermedades o de las formas de una misma enfermedad provocadas por el mismo agente patógeno, o por agentes patógenos muy semejantes entre sí

### nucleótido

una parte elemental del ácido nucléico

## O

### obliteración

eliminación o pérdida de la función de una parte del organismo, por medios quirúrgicos, degenerativos o patológicos

### ocronosis

pigmentación del tejido conjuntivo

### odontoma

tumor duro de estructura semejante al diente

### oftalmopatía

nombre genérico de la enfermedad del ojo

### oftalmoplejía

parálisis de los músculos del ojo

### oftalmoplejía externa

parálisis de los músculos del ojo, por afectación del nervio oculo motor externo

### oligodactilia

sinónimo de ectrodactilia: ausencia total o parcial de dedos de manos o pies

### oligodoncia

número dientes inferior al normal

### oligodontia

defecto congénito caracterizado por un número de dientes inferior al normal

### oligohidramnios

escasez en la producción del líquido amniótico

### oligomenorrea

disminución de la frecuencia de las menstruaciones

### oliguria

excreción de cantidades anormalmente disminuidas de orina

### onfalocele

defecto de línea media en la pared abdominal anterior del abdomen, a nivel del ombligo

### onicodisplasia

desarrollo anómalo de las uñas

### onicodistrofia

displasia de las uñas

### onicolisis

separación espontánea de la uña y de la pulpa ungueal, que empieza por el borde libre y se extiende lentamente, a veces hasta la matriz, sin producir reacción inflamatoria

### ocitos

células germinales primordiales

### opistótonos

espasmo tetánico de los músculos de la nuca y el dorso, que arquea el cuerpo que se apoya sólo en la nuca y los talones

### opsoclon

movimientos continuos, involuntarios, rápidos del ojo en dirección horizontal y vertical también conocido como ojos danzantes

### orquitis

inflamación del testículo

### ortopnea

disnea intensa que obliga al paciente a estar de pie o sentado

### osificación heterotópica

desarrollo anormal de hueso en áreas del organismo donde normalmente no existe

### osteoartritis

término general para describir la inflamación de los huesos y de las articulaciones

### osteoblasto

célula germinal de la formación ósea, de origen mesenquimatoso que consolida la formación de la trama ósea

### osteoclasto

nombre dado por Kölliker a las células grandes de la médula ósea que son las encargadas de su destrucción

### osteocondrosis

reblandecimiento del hueso

### osteodistrofia

displasia de los huesos

### osteofito

producción ósea exuberante desarrollado a expensas del periostio

### osteoide

hueso joven y sin calcificar

### osteolisis

reblandecimiento y destrucción de los huesos

### osteolíticas

destructoras del tejido óseo

### osteoma

tumor duro de estructura semejante al hueso

### osteomalacia

reblandecimiento de los huesos

**osteomielitis**

inflamación simultánea del hueso y de la médula ósea

**osteonecrosis**

muerte del tejido óseo

**osteopenia**

escasez de tejido óseo

**osteopetrosis**

condensación ósea de intensidad y extensión variable, que llena la cavidad ósea deformando los huesos

**osteoporosis**

desmineralización esquelética generalizada

**osteoporótico**

que produce osteoporosis, desmineralización esquelética generalizada

**osteosarcoma**

tumor maligno del hueso

**osteotomias**

sección quirúrgica de un hueso largo

**otalgia**

dolor de oído

**otitis**

nombre dado a todas las inflamaciones agudas o crónicas del oído

**otitis media**

inflamación de la caja del tímpano

**oxicefalia**

cabeza de forma alargada y cónica

**oxiuros**

un tipo de gusano

**ozena**

atrofia y sobreinfección de la mucosa nasal

**P**

**paladar hendido**

cierre incompleto de la bóveda del paladar

**paladar ojival**

paladar en forma de bóveda

**palilalia**

repetición de las propias palabras o frases

**palpitaciones**

sensación del golpeo rápido o irregular del corazón

**panarteritis**

inflamación progresiva de muchas arterias del organismo

**pancitopenia**

disminución de las tres series celulares sanguíneas a la vez, hematíes o glóbulos rojos, leucocitos o glóbulos blancos y plaquetas

**páncreas anular**

malformación rara en la que el páncreas rodea al duodeno, comprimiéndolo

**pancreatectomía**

extirpación quirúrgica total o parcial del páncreas

**pancreatitis**

inflamación del páncreas

**pandemia**

propagación de una enfermedad infecciosa a casi todos los habitantes de una región, a veces se usa como propagación a toda la humanidad

**paniculitis**

inflamación del tejido de soporte de la grasa

**papilitis**

inflamación de la papila retiniana

**papiloma**

lesión en la piel o en las mucosa, caracterizada por la hipertrofia de las papilas

**pápulas**

elevaciones pequeñas de la piel

**paquidermia**

aumento del grosor de la piel debida a hiperplasia fibrosa intrínseca

**paquigiria**

pocos surcos con circunvoluciones de gran tamaño

**parálisis cerebral infantil**

serie de trastornos encefálicos precoces, crónicos, que tienen un curso prolongado por mucho tiempo y no progresivos con afectación dominante de la función motora

**paraplejía**

parálisis más o menos completa de regiones del cuerpo más o menos extensas

**paraplejía espástica**

carencia del control de los movimientos voluntarios de las piernas

**parénquima**

tejido fundamental de un órgano

**paresias**

parálisis ligera o incompleta

**parestias**

sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad

**parótidas**

glándulas salivares de gran tamaño, situadas en la cara por debajo y delante del oído. Su inflamación produce la parotiditis, también conocida como paperas

**paroxísticamente**

de forma prematura y repentina

**patogénesis o patogenia**

mecanismos de producción de enfermedad

**patognomónica**

signo o síntoma que no se encuentra más que en una enfermedad o trastorno determinado y es suficiente por sí mismo para caracterizarlo y para establecer su diagnóstico

**patológico**

relativo a un trastorno que está causado por una enfermedad o en el que interviene una enfermedad

**paucilesionar**

con pocas lesiones

**pectus carinatum**

tórax en quilla

**pectus excavatum**

tórax en embudo

**penetrancia**

proporción de portadores del gen que manifiestan el síndrome

**percentil**

porcentaje de individuos de un grupo que ha alcanzado un valor medio determinado

**perfusión**

irrigación sanguínea

**periaxilar**

próximo a la axila

**pericardio**

membrana serofibrosa que recubre el corazón y las raíces de los grandes vasos

**pericarditis**

inflamación de la membrana que recubre por fuera el corazón

**periodontosis**

destrucción de causa desconocida de la región que rodea a un diente

**perionixis**

inflamación de la piel que rodea la uña

**peristaltismo**

ondas contráctiles que recorren el intestino de arriba abajo

**peritoneo**

membrana serosa que tapiza las paredes abdominales y se refleja en las vísceras abdominales para formar una cubierta

**peritonitis**

inflamación aguda de las membranas que cubren la cavidad abdominal

**peromelia**

brazos y/o piernas malformados

**peroxisoma**

parte de la célula responsable del acortamiento de ácidos grasos de cadena muy larga, con el fin de que la mitocondria pueda metabolizarlos completamente y de la oxidación de la cadena lateral del colesterol, necesaria para la síntesis de ácidos biliares

**petequias**

manchas pequeñas en la piel, formadas por la salida de sangre

**pie cavo**

deformidad del pie caracterizada por la presencia de un arco exageradamente alto con hiperextensión de los dedos en las articulaciones metacarpo falángicas y flexión de las articulaciones interfalángicas y acortamiento del tendón de Aquiles

**pie equinvaro**

malposición del pie que asemeja a la pata de un caballo

**pie talo**

pie deforme en flexión excesiva

**pie zambo**

pie contrahecho, en el que la deformidad altera los puntos de apoyo habituales del mismo

**pielografía**

radiografía de la pelvis y de las cavidades renales después de una inyección de un líquido opaco a los rayos X

**pili torti**

pelos retorcidos sobre su propio eje

**pioderma**

dermatitis supurativa caracterizada por la formación de abscesos múltiples

**piodermítis**

infección cutánea generalmente por estafilococos

**piramidalismo**

parálisis de un lado del cuerpo, aumento de reflejos tendinosos y falta de reflejos cutáneos

**pirosis**

sensación de quemazón que parte del epigastrio, ascendiendo por el esófago hasta la garganta

**piuria**

emisión de orina mezclada con pus

**plaquetoféresis**

eliminación de las plaquetas de la sangre extraída procediendo a la infusión en el donante del resto de la sangre

**plasmaféresis**

método de tratamiento que consiste en la sustracción del plasma sanguíneo, reinyectando los elementos formes después de lavado

**plasmocito**

variedad de célula del tejido conjuntivo que raramente se halla en la sangre circulante

**plasmocitoma**

tumor pequeño formado por el crecimiento anormal de células plasmáticas

**plasmocitosis**

aparición en la sangre de plasmocitos, una variedad de célula del tejido conjuntivo que raramente se halla en la sangre circulante, en número considerable, en ciertos estados patológicos

**plasmocitosis ósea**

reacción inflamatoria crónica por plasmocitos de la médula ósea

**platibasia**

cráneo con base aplanada y ensanchada

**pleomórfica**

con formas distintas

**pleura**

membrana serosa que reviste el pulmón introduciéndose entre los lóbulos del mismo: pleura visceral y tapiza la superficie interna de la cavidad torácica y cubre el diafragma: pleura parietal

**pleuritis**

inflamación aguda de las membranas que cubren los pulmones

**pliegue antimongoloide**

canto externo del ojo más bajo que el canto interno

**pliegue mongoloide**

canto externo del ojo más alto que el canto interno

**pliegue simiesco**

presencia de un solo pliegue, profundo en las palmas de las manos

**podocito**

célula que emite prolongaciones primarias de las que emergen otras finas secundarias terminando en unos ensanchamientos o pedicelos que se entremezclan con los de otros podocitos formando un forro a los capilares

**poiquilocitosis**

deformación de los eritrocitos o glóbulos rojos en forma de pera o de coma

**poiquilodérmica**

piel blanco nacarada en ciertos puntos y rosada en otros

**polaquiuria**

emisión anormalmente frecuente de orina, emitiendo poca cantidad de orina de cada vez

**poliadenopatía**

inflamación de múltiples ganglios

**polictemia**

proliferación anormal de las células rojas sanguíneas

**polidactilia**

presencia de dedos adicionales

**polidipsia**

sed excesiva

**poliesplenía**

presencia de varios bazoos, o bien, varias masas pequeñas de bazo que sustituyen al bazo normal

**polifagia**

apetito voraz

<b>poliglobulia</b> aumento del volumen total de los glóbulos rojos del organismo	<b>prevalencia</b> número de casos de una enfermedad en una población	<b>prostatectomía</b> extirpación quirúrgica total o parcial de la próstata
<b>polihidramnios</b> aumento anormal del líquido en la cavidad amniótica	<b>prión</b> sustancias proteicas, diferentes de virus y bacterias: son difíciles de matar, no parecen contener información genética en forma de ácidos nucleicos, ADN o ARN y tienen generalmente un largo período de incubación antes de que aparezcan los síntomas	<b>prostatitis</b> inflamación de la próstata
<b>polimalformativo</b> que presenta múltiples malformaciones	<b>probóscide</b> rudimento de nariz situado en la frente	<b>proteína M</b> pico de la electroforesis que expresa la existencia de una inmunoglobulina monoclonal
<b>polimenorrea</b> aumento de la frecuencia de las reglas con acortamiento del periodo intermenstrual	<b>proctitis</b> inflamación de la región final del intestino grueso	<b>proteínograma</b> gráfica que representa la tasa de las diferentes fracciones de las proteínas separadas por electroforesis
<b>polimicrogira</b> desarrollo escaso de las circunvoluciones cerebrales, con la corteza gruesa y mal definida	<b>proctocolectomía</b> resección quirúrgica del recto y del colon	<b>proteínuria</b> niveles altos de proteínas en orina
<b>polineuritis</b> inflamación de los nervios	<b>prodrómico</b> signo precoz de un proceso o enfermedad en evolución	<b>protozoos</b> orden inferior del reino animal, compuesta por organismos unicelulares
<b>polineuropatía</b> afección de varios territorios nerviosos	<b>pródromos</b> signos o síntomas que indican el comienzo o aproximación de una enfermedad	<b>proximal</b> más cerca de un centro tronco o línea media
<b>poliosis</b> decoloración de los cabellos o del vello	<b>profiláctica</b> preventiva	<b>prueba de Ham</b> hemólisis eritrocitaria provocada en un medio ácido
<b>polípo</b> tumor blando que se desarrolla en una membrana mucosa	<b>profilaxis</b> prevención	<b>pruriginosa</b> que produce picor
<b>poliquístico</b> que presenta muchos quistes, sacos cerrados que pueden contener un contenido líquido o semisólido	<b>progeria</b> envejecimiento prematuro	<b>prurito</b> picor
<b>poliquistosis</b> <i>ver poliquístico</i>	<b>prognatismo</b> protuberancia de la mandíbula	<b>pseudopapiledema</b> inflamación anormal de la papila de modo que aparece elevada
<b>poliuria</b> secreción y emisión extremadamente abundante de orina	<b>prolactina</b> hormona producida y segregada por la hipófisis anterior, que estimula el crecimiento de las glándulas mamarias y es esencial para el inicio y mantenimiento de la lactancia	<b>psoriasis</b> enfermedad caracterizada por la aparición en codos, rodillas, cuero cabelludo, región sacra y a veces en todo el cuerpo de escamas secas brillantes y nacaradas, que se desprenden fácilmente con el rascado y dejan superficie roja que sangra con facilidad
<b>polixerostomía</b> disminución de la secreción de las glándulas lacrimales, salivares y de las vías digestivas superiores	<b>prolapso</b> descenso de parte del órgano, por relajación de sus medios de fijación	<b>pterygium</b> membrana cutánea que cruza una articulación
<b>popliartralgias</b> dolores en múltiples articulaciones	<b>pronación</b> movimiento del antebrazo que tiene por resultado una rotación de la mano hacia dentro	<b>pterygium colli</b> pliegue del borde externo del cuello que va desde la implantación de las orejas hasta los hombros
<b>portador</b> que lleva una sola copia del gen mutado, por lo que no padece la enfermedad	<b>propiocepción</b> sensación de vibración y sentido de la posición	<b>ptosis palpebral</b> párpados caídos
<b>postnatal</b> después de nacimiento	<b>proptosis</b> protuberancia del globo ocular	<b>pubertad precoz</b> desarrollo prematuro de las características sexuales secundarias

**pulgares en adducción**

pulgares que se doblan hacia adentro, hacia la palma

**pupila tónica**

pupila grande que reacciona poco y despacio a la luz

**púrpura**

hemorragia puntiforme bajo la piel, de color rojo vinoso

**pústula**

lesión de la piel consistente consistente en una prominencia circunscrita que contiene un líquido purulento

**q**

---

**quelación**

proceso físico químico de captación de iones positivos

**queratectomía**

escisión quirúrgica de la córnea

**queratina**

componente principal de dientes, uñas y pelos

**queratitis**

enfermedad con aumento del desarrollo y engrosamiento del epitelio de la capa córnea de la piel

**queratocito**

célula productora de queratina

**queratocono**

alteración de la curvatura de la córnea

**queratodermia**

hipertrofia del estrato córneo de la piel

**queratoplastia**

operación que consiste en reemplazar un fragmento de córnea patológica por otro sano y transparente

**queratósica**

de la capa córnea o superficial de la piel

**queratosis**

cualquier enfermedad con aumento del desarrollo y engrosamiento del epitelio de la capa córnea de la piel

**quilomicrón**

lipoproteína ligera que transporta casi exclusivamente triglicéridos de origen exógeno y aparecen en sangre después de una comida rica en grasa

**quilotórax**

derrame de quilo en la pleura a consecuencia de la rotura del conducto torácico

**quimiotaxis**

propiedad de ser atraído o rechazado por algunas sustancias del protoplasma celular

**quimioterapia**

uso de medicamentos para eliminar células cancerosas

**quiste**

saco cerrado debajo de la piel que puede contener un contenido líquido o semisólido

**quiste branquial**

quiste originado en un resto branquial del cuello

**r**

**rabdomiólisis**

rotura de las fibras musculares

**rabdomiosarcoma**

tumor de elevada malignidad, derivado de las células musculares estriadas, que aparece con frecuencia en la cabeza y cuello y con menor frecuencia en aparato genitourinario, extremidades y retroperitoneo

**radioterapia**

uso de rayos X u otros rayos de alta energía para eliminar células cancerosas y reducir tumores

**rágades**

grietas o fisuras de la piel que ha perdido su elasticidad, especialmente frecuentes alrededor de la boca

**raquisquisis**

hendidura vertebral

**raquitismo**

enfermedad causada por carencia de vitamina D

**rash**

erupción transitoria que recuerda la de la escarlatina, rubéola, o púrpura según los casos, en el curso de ciertas enfermedades febriles no eruptivas, o como reacción de intolerancia a un medicamento

**recidiva**

aparición de una enfermedad en un individuo que ya ha padecido ésta hace algún tiempo

**recto**

región más baja del intestino grueso

**región poplítea**

parte posterior de la rodilla

**regresión de desarrollo**

pérdida de las capacidades físicas y mentales previamente adquiridas

**respiración de Kussmaul**

respiraciones profundas y suspirosas

**retículo endoplásmico rugoso**

parte de la célula con participación en la fagocitosis y en el metabolismo de los lípidos

**reticulocito**

un tipo de glóbulo rojo

**reticulocitosis**

aumento de los reticulocitos

**retinitis**

inflamación de la retina

**retinitis pigmentaria**

acúmulo anormal del pigmento de la membrana retiniana, que conduce a largo plazo a la degeneración, por inflamación crónica, de la retina

**retinopatía**

término general de la enfermedad de la retina

**retinosquisis**

desdoblamiento de la retina en dos capas

**retraso psicomotor**

retraso en la adquisición de las habilidades que requieren la coordinación de la actividad muscular y mental

**retrognatia**

deformidad de la mandíbula, que vista de perfil, parece desplazada hacia atrás

**retronagtismo**

deformidad de la mandíbula que vista de perfil parece dirigida hacia atrás

**ribosoma**

parte de la célula compuesta por ácido ribonucleico y proteínas que interviene en la síntesis de proteínas

**rinitis**

inflamación de la mucosa nasal

**rínorrea**

derrame de líquido por la nariz, independientemente de todo proceso inflamatorio

**ritmo circadiano**

ritmo sueño-vigilia

**rizomelia**

acortamiento del segmento proximal de fémur y húmero

**rizomélico**

de la raíz de los miembros

**S**

**sacroileítis**

inflamación de la articulación sacroilíaca, que provoca dolor lumbar o glúteo con frecuentes irradiaciones radiculares

**sarcolema**

membrana que recubre las fibras musculares

**secuencia de Robin**

asociación de micrognatia y paladar hendido

**secuencias**

anomalías secundarias a otras

**seno pilonidal**

granuloma subcutáneo que contiene pelos, se infecta y fistuliza; fistula es la comunicación anormal entre dos órganos internos o hacia la superficie corporal, con frecuencia tiende a recurrir

**senos mastoideos**

cavidades situadas cerca del oído

**senos paranasales**

cavidades situadas a los lados de la nariz

**sepsis**

infección o contaminación generalizada

**septicemia**

ver **sepsis**

**septo auricular**

pared del corazón que separa la aurícula izquierda de la derecha

**septo ventricular**

pared del corazón que separa el ventrículo izquierdo del derecho

**septum secundum**

tabiques interauriculares incompletos del embrión, que por su fusión, formarán el tabique interauricular, que separa la aurícula izquierda de la derecha

**shock**

caída grave de la presión arterial, que hace peligrar la vida

**shock hipovolémico**

shock por disminución del volumen sanguíneo



**shunt**

comunicación anormal de dos partes del aparato circulatorio, con distintas presiones, por lo que la sangre se encuentra derivada en un corto circuito

**sialografía**

técnica radiológica en la cual se fotografía una glándula salivar después de inyectar una sustancia opaca en su conducto

**sialorrea**

emisión continua de saliva

**sibilancia**

silbido más o menos agudo que acompaña al murmullo respiratorio y que incluso puede enmascararlo

**sideroblastos**

hematíes anormales, con sobrecarga de hierro

**siderosis**

deposición de cantidad anormal de hierro

**signo**

hallazgo objetivo percibido por un observador

**signo de Babinski**

extensión del primer dedo del pie, junto con la apertura en abanico del resto de los dedos al rozar el borde externo del pie, es normal en los recién nacidos pero se considera anormal en niños y adultos

**signos extrapiramidales**

alteración del tono muscular y de la regulación de los movimientos voluntarios y automáticos

**signos focales**

signos propios de la zona cerebral afectada

**signos piramidales**

hemiplejía al comienzo flácida y después con contractura en los grupos musculares de la motilidad voluntaria; disminución de los reflejos cutáneos; disminución y después exageración de los reflejos tendinosos

**simbraquidactilia**

unión y cortedad de los dedos

**simpatectomía**

interrupción quirúrgica de parte de las vías nerviosas simpáticas, realizada para aliviar el dolor crónico

**sinapsis**

lugar de conexión de dos neuronas

**sincinesia**

contracciones coordinadas e involuntarias que aparecen en un grupo de músculos cuando se realizan movimientos voluntarios o reflejos en otro grupo muscular

**sincipucio**

parte anterosuperior de la cabeza

**síncope**

pérdida de la consciencia

**sindactilia**

fusión congénita o accidental de dos o más dedos entre sí

**síndrome**

patrón de múltiples anomalías que afectan a múltiples áreas del desarrollo y que tienen etiopatogenias, causas y mecanismos de producción de enfermedad, relacionadas

**- de CREST**

calcinosis o calcificaciones subcutáneas, fenómeno de Raynaud, trastorno esofágico, esclerodactilia y telangiectasia

**- de Horner**

asociación de miosis, estrechamiento permanente con inmovilidad más o menos completa de la pupila, estrechamiento de la hendidura palpebral y enoftalmía, desplazamiento hacia atrás del ojo en la órbita ocular

**- de Ménière**

accesos bruscos de vértigo, acompañados de zumbidos de oídos y sordera de duración variable desde segundos a días, seguidos de intervalos de normalidad

**- del túnel carpiano**

debido a la compresión del nervio mediano en el canal carpiano, caracterizado por hormigueos y adormecimientos, sobre todo nocturnos, e hipoestesia de los tres primeros dedos por atrofia muscular

**- nefrítico**

presencia de sangre en la orina e hipertensión arterial

**- nefrótico**

hinchazón por retención de líquido generalizada, pérdida de proteínas abundante por orina y disminución de las proteínas sanguíneas

**- paraneoplásico**

conjunto de signos y síntomas que acompañan a un tumor

**sinequias**

adherencias de la piel

**sínfisis**

articulación de los huesos planos

**sinofridia**

las cejas que crecen juntas

**sिनostosis**

soldadura de varios huesos

**sिनovectomía**

operación que consiste en abrir ampliamente la articulación y extirpar la sínovial respetando las extremidades articulares

**sिनovitis**

inflamación de la membrana que recubre por dentro la articulación

**sिनusitis**

inflamación de uno o más senos paranasales

**siringomielia**

enfermedad crónica de la médula espinal caracterizada por la presencia de cavidades centrales llenas de líquido y rodeadas de tejido fibroso

**sistema hematopoyético**

órganos en donde se forma la sangre, fundamentalmente médula ósea y tejido linfoide

**sistema HLA**

antígenos de compatibilidad de los tejidos

**sistema nervioso autónomo**

parte del sistema nervioso responsable del control de una gran parte de funciones involuntarias y vitales para el organismo, tales como el control del ritmo cardíaco, la presión arterial, la sudoración y el control de los esfínteres

**sistema nervioso central**

sistema formado por el encéfalo y la médula espinal

**sistema nervioso periférico**

conjunto de nervios motores y sensitivos y ganglios situados fuera del encéfalo y la médula espinal

**situs inversus**

posición anormal de los órganos torácicos abdominales, que se sitúan en los lados opuestos

**somático**

concerniente o perteneciente al cuerpo

**somita**

ver *metámera*

**subaguda**

entre agudo, que tiene un curso breve y relativamente grave y crónico, que tiene un curso prolongado por mucho tiempo

**subcutáneo**

bajo la piel

**subluxación**

dislocación incompleta de una articulación

**subluxación del cristalino**

desplazamiento incompleto de su posición habitual, del cristalino

**supinación**

movimiento del antebrazo que tiene por resultado una rotación de la mano hacia fuera

**surfactante pulmonar**

sustancia tensioactiva imprescindible para evitar que se peguen las paredes de los alveolos pulmonares

**sutura metópica**

en los recién nacidos unión de las dos mitades del hueso frontal

**t**

**taponamiento cardiaco**

compresión aguda del corazón producida por un derrame pericárdico abundante

**taquicardia**

latido anormalmente rápido del corazón

**taquipnea**

respiración acelerada superficial

**tarsorrafia**

intervención quirúrgica para el cierre de los párpados

**taurodontia**

alteración del desarrollo dental, que consiste en dientes con múltiples raíces y aumento de la pulpa, que recuerdan a los dientes de los toros y de otros rumiantes

**tejido conectivo**

tejido de sostén y unión de otros tejidos y partes del cuerpo

**tejido eritropoyético**

lugar donde se forma la sangre, generalmente la médula de los huesos largos

**tejido nodal**

tejido cardiaco especializado que genera el impulso eléctrico cardiaco

**telangiectasia**

dilatación de los vasos sanguíneos de muy pequeño calibre

**telecantus**

anomalía del párpado que consiste en una deformidad que aumenta la distancia del ángulo interno del ojo a la nariz

**telómero**

regiones terminales de los cromosomas

**tenesmo**

necesidad continua de orinar o defecar acompañada de sensación dolorosa o de quemazón a nivel del cuello de la vejiga o del ano

**terapia biológica**

ver *inmunoterapia*

**terapia fotodinámica**

técnica que consiste en la administración de porfirmero de sodio seguido por la exposición a una luz de una longitud de onda específica

**teratogénico**

que produce malformaciones

**teratomas**

tumores mixtos complejos, en los que los tejidos múltiples se disponen en órganos diferenciados

**termografía**

técnica diagnóstica para medir el flujo sanguíneo determinando variaciones de calor emitidas por el cuerpo

**termolabilidad**

fallo en el control de la temperatura corporal

**tetania**

espasmos dolorosos o de torsión, incontroles que atenazan e impiden el movimiento normal

**tetánico**

que produce tetania

**tetralogía de Fallot**

estenosis pulmonar, tabique interventricular defectuoso, dextroposición de la aorta e hipertrofia, desarrollo exagerado, del ventrículo derecho

**tetraparesia**

parálisis incompleta o ligera de los cuatro miembros

**tetraplejía**

parálisis de las cuatro extremidades

**tics**

movimientos rápidos, repetitivos e involuntarios de un grupo de músculos, o bien una producción involuntaria de ruidos y palabras

**timectomía**

extirpación total o parcial del timo

**timo**

glándula en la porción superior del pecho que desempeña un papel en la inmunorrespuesta hasta pubertad

**timoma**

nombre genérico dado a todos los tumores del timo, ya sean benignos o malignos

**tinnitus**

repiqueo percibido en uno o ambos oídos

**tiroiditis**

inflamación de la glándula tiroidea

**tirotoxicosis**

manifestaciones bioquímicas y fisiológicas producidas por el exceso de hormonas tiroideas circulantes

**tirosina**

aminoácido sintetizado en el organismo, que se encuentra en numerosas proteínas y es precursor de diferentes hormonas

**tiroxina**

hormona de la glándula tiroides, derivada de la tirosina, que influye en el índice metabólico

**tofos**

acumulación de cristales de urato sódico en los tejidos subcutáneos y de otro tipo, que aparecen en las superficies extensoras de los codos, rodillas y dedos de las manos y los pies

**torticólis**

trastorno en el que la cabeza está inclinada hacia un lado como consecuencia de la contracción de los músculos de ese lado del cuello. Puede ser congénito o adquirido

**toxemia**

acumulación excesiva en la sangre de sustancias tóxicas de origen endógeno o exógeno, que se debe a una insuficiencia de los órganos encargados de transformarlas o eliminarlas

**toxina**

veneno soluble secretado por las bacterias

**transaminasas**

enzimas de los músculos esqueléticos, cerebro, hígado, corazón y riñón

**translocación cromosómica**

anomalía de la meiosis que consiste en la transferencia de un segmento de un cromosoma entero a un cromosoma de otro par

**transposición de los grandes vasos**

anomalía de la posición de los grandes vasos, aorta y arteria pulmonar y sus ventrículos respectivos, la aorta nace del ventrículo derecho y la pulmonar del ventrículo izquierdo

**traqueomalacia**

reblandecimiento de la tráquea

**trasplante de médula ósea**

reemplazamiento de la médula ósea enferma, por médula ósea sana

**tratamiento sintomático**

usado para combatir los síntomas que acompañan a la enfermedad

**tremor**

término inglés que designa los movimientos de flexión y extensión de las muñecas, lentos, irregulares y de gran amplitud comparados al aleteo de la mariposa, que ocurren en comas hepáticos, e insuficiencias respiratoria y renal

**tricolemomas**

ver *triquilemomas*

**tricorrexis**

alteraciones del tallo del pelo

**tricorrexis invaginata**

pelo con aspecto en caña de bambú

**tricorrexis nodosa**

afección rara del cabello que se hincha, estalla y se rompe

**triglicérido**

principal lípido sanguíneo, formado por ácidos grasos y glicerol, en la que circulan unidos a proteínas de alta y baja densidad

**trigonocefalia**

cabeza triangular de vértice anterior, debida a la soldadura prematura de la sutura metópica

**triquilemomas**

lesiones múltiples que corresponden a tumores benignos del folículo piloso

**trismus**

contractura de la articulación de la mandíbula

**trisomía**

anomalía genética caracterizada por la presencia en un par de cromosomas, de un tercer cromosoma suplementario

**trófico**

del crecimiento

**trombocitopenia**

ver *trombopenia*

**trombocitosis**

aumento de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre

**tromboembolismo**

trastorno en el que las arterias o las venas están bloqueadas por un émbolo que se desplaza desde el punto de formación de un coágulo

**tromboflebitis**

inflamación de una vena que se acompaña a menudo de la formación de un trombo o coágulo

**trombopenia**

disminución de las plaquetas circulantes, que intervienen en la coagulación de la sangre

**trombopoyesis**

mecanismo por el que se forman las plaquetas

**trombosis**

formación de coágulos en las arterias y las venas

**tubo neural**

tubo longitudinal central del embrión que origina el encéfalo, médula espinal y otros tejidos del sistema nervioso central

**tumefacción**

aumento de volumen de una parte

**tumor dermoide**

tumor de estructura similar a la piel

**turribraquicefalia**

cabeza con vértice puntiagudo

**U**

**úlcer**

lesión circunscrita en forma de cráter que afecta a la piel o las mucosas producida por la necrosis asociada a algunos procesos inflamatorios, infecciosos o malignos

**úlcer** de decúbito

costra negruzca más o menos gruesa que tiende a eliminarse y que está formada por tejido lesionado, por la presión entre los huesos y la superficie sobre la que reposa el paciente

**ultraestructural**

visible al microscopio electrónico

**ungueal**

de las uñas

**unión gastroesofágica**

entre el esófago y el estómago

**urente**

sensación de quemadura dolorosa

**uréter**

conducto que lleva la orina del riñón a la vejiga

**uretritis**

inflamación de la uretra

**uricosuria**

niveles altos de ácido úrico en orina

**urocultivo**

siembra de un medio de cultivo con un pequeña cantidad de orina

**urolitiasis**

cálculos en el aparato urinario

**uropatía**

nombre genérico de enfermedad de las vías urinarias

**útero bicorne**

útero de forma anormal, que adopta forma de dos cuernos

**uveítis**

inflamación de la úvea, cara posterior pigmentada del iris

**V**

**vacuola**

espacio o cavidad lleno de líquido en el interior de una célula

**varicocele**

dilatación varicosa de las venas del cordón espermático

**vasculitis**

inflamación de un vaso sanguíneo

**vasculopatía**

nombre genérico de enfermedad de los vasos

**vasoconstricción**

estrechamiento del calibre de los vasos sanguíneos

**vasodilatación**

ensanchamiento o dilatación de los vasos sanguíneos, especialmente de las arterias, originado por impulsos nerviosos o por fármacos que relajan el músculo liso de las paredes de los vasos sanguíneos

**vasoespasm**

constricción o estrechamiento reactivo de las paredes de un vaso

**vectores**

partículas o virus que sirven para introducir dentro del código genético celular, información genética manipulada

**vejiga neurogénica**

deficiencia en el vaciamiento de la vejiga por alteración del sistema nervioso

**vejiga neuropática**

ver *vejiga neurogénica*

**ventriculostomía**

intervención quirúrgica para tratar la hidrocefalia, se crea un abertura, que permite el drenaje de líquido cefalorraquídeo desde los ventrículos cerebrales hasta la cisterna magna

**vesícula seminal**

parte del aparato genital masculino

**vía glucolítica**

vía de degradación de la glucosa

**vía parenteral**

vía diferente a la digestiva, ejemplo: piel, intravenosa etc.

**virémica**

con capacidad de transmitir el virus que se está replicando en su sangre

**vitiligo**

ausencia de la pigmentación normal en áreas de la piel

**vitrectomía**

extirpación quirúrgica del vítreo

**VLDL**

lipoproteínas de muy baja densidad, compuesta fundamentalmente por triglicéridos con pequeñas cantidades de colesterol fosfolípidos y proteína, transporta triglicéridos desde el hígado a los tejidos para su uso y almacenamiento

**vólvulo**

defecto gastrointestinal congénito debido a una malrotación del intestino, que generalmente causa obstrucción intestinal

**X**

---

**xantelasma**

xantomas de los párpados, xantomas son tumores cutáneos que contiene ésteres de colesterol

**xantomas**

tumores cutáneos que contiene ésteres de colesterol

**xerodermia**

sequedad de la piel

**xeroftalmia**

sequedad de ojos

**xerostomía**

sequedad de boca

**y**

---

**yatrogénica**

provocada por alguna actuación médica

**Z**

---

**zigoto**

primera célula de un embrión portadora de información genética procedente de los padres

**zoonosis**

enfermedad que afecta particularmente a los animales y que puede ser trasmisible al hombre

### III. Glosario de Medicamentos Huérfanos

---

#### 3,4-diaminopiridina, fosfato

---

**Enfermedades:**

Lambert Eaton, Síndrome de

**Mecanismo de acción:**

Bloqueo de los canales del potasio

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Ageps-ephp

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 18/12/2002 para el tratamiento del Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton

#### 4,5-dibromorhodamina 123

---

**Enfermedades:**

Leucemia Mieloide Crónica

**Mecanismo de acción:**

Agente fotosensibilizante

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial y laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, CelMed Biosciences

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 10/04/2003 para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica

## 506U78

---

**Enfermedades:**

Leucemia Linfocítica Crónica

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor del crecimiento celular

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la FDA

**Nombre comercial y laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Glaxo Smithkline

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 09/02/1999 para el tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica

## 8-Ciclopihil-1,3-dipropil-xantina

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Estimulante del kappareceptor

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial y laboratorio:**

*Sin nombre comercial*. Sciclone Pharmaceuticals Italy Srl

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 29/03/2001 para el tratamiento de la Fibrosis Quística

## Abétimus sódico

---

**Enfermedades:**

Lupus Eritematoso Sistémico

**Mecanismo de acción:**

Inmunosupresor

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial y laboratorio:**

*Sin nombre comercial.* Icon Clinical Research UK Ltd

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 20/11/2001 para el tratamiento del Lupus Nefritis

---

## Acetato de zinc dihidratado

---

**Enfermedades:**

Wilson, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Bloqueo de la absorción del cobre

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA. Comercializado en Estados Unidos

**Nombre comercial, laboratorio:**

Galzin, TEVA

*Sin nombre comercial,* Orphan Europe

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 31/07/2001 para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson

---

## Acido alfa-glucosidasa recombinante humana

---

**Enfermedades:**

Pompe, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Sustitución enzimática

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial,* Genzyme Europe BV (Holanda)

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 14/02/2001 para el tratamiento de la Enfermedad de Pompé



## Acido esfingomielinasa recombinante humana.

---

**Enfermedades:**

Niemann Pick, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Sustitución enzimática

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Genzyme Europe BV (Holanda)

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 19/09/2001 para el tratamiento de la Enfermedad de Niemann-Pick Tipo B

## Alfa fetoproteína recombinante humana

---

**Enfermedades:**

Miastenia Gravis

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Merrimack Pharmaceuticals

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 22/02/2001 para el tratamiento de la Miastenia Gravis

## Alfa-1-antitripsina recombinante humana vía respiratoria

---

**Enfermedades:**

Alfa 1 Antitripsina, Déficit de

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor enzimático

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Baxter AG (Alemania)

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 30/04/2002 para el enfisema secundario a la Deficiencia en Alfa-1-antitripsina

## **Alglucerasa**

---

**Enfermedades:**

Gaucher, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Sustitución enzimática

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la FDA. Comercializado en Estados Unidos

**Nombre comercial, laboratorio:**

Ceredase, Genzyme

**Estados Unidos:**

Autorizado por la FDA el 05/04/1991 para el tipo I de la Enfermedad de Gaucher

## **Alprostadilo**

---

**Enfermedades:**

Hipertensión Pulmonar Primaria

**Mecanismo de acción:**

Vasodilatador/antiagregante plaquetario

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la agencia japonesa (OPSR)

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sugiran, Pensa  
Alprostadil Pharmacia, Pharmacia Spain

**Japón:**

Declarado huérfano en Japón el 15/11/1993 para la Hipertensión Pulmonar Primaria. Comercializado en España, pero no autorizado para esta enfermedad

## Amelubant

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Antagonista del leucotrieno B4

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Boehringer Ingelheim International GmbH (Alemania)

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 26/06/2002 para el tratamiento de la Fibrosis Quística

## Amilorida, clorhidrato dihidratado

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor de la absorción del sodio

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Pulmo Tec GmbH

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 30/06/2003 para el tratamiento de la Fibrosis Quística

## Anagrelide, clorhidrato

---

**Enfermedades:**

Leucemia Mieloide Crónica

Policitemia Vera

Trombocitemia Esencial

**Mecanismo de acción:**

Reductor del número de plaquetas

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA. Comercializado en Estados Unidos, Canada, Australia

**Nombre comercial, laboratorio:**

Agrylin, Shire Pharmaceutical Development Ltd.

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 29/12/2000 para la Trombocitemia Esencial

**Estados Unidos:**

Autorizado por la FDA el 14/03/1997 para la Trombocitemia Esencial y designado huérfano por la FDA el 11/06/1985 para la Policitemia Vera y el 14/07/1986 para tratar la trombocitosis en la Leucemia Mieloide Crónica

---

## **Anticuerpo Kappa monoclonal anti-CD23 IgG1**

---

**Enfermedades:**

Leucemia Linfocítica Crónica

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, IDEC Pharmaceuticals

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 12/02/2003 para el tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica

---

## **Anticuerpo monoclonal humano alfa anti-factor de la necrosis tumoral**

---

**Enfermedades:**

Uveítis Posterior

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Centocor Inc.

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 16/01/2003 para el tratamiento de la Uveítis del Segmento Posterior de etiología no infecciosa y de la Uveítis del Segmento anterior de etiología no infecciosa y resistente al tratamiento convencional

## **Anticuerpo monoclonal humano obtenido mediante ingeniería genética específico para el factor del crecimiento transformante $\beta$ 1**

---

**Enfermedades:**

Esclerodermia

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Genzyme Europe BV (Holanda)

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 4/02/2002 para la Esclerodermia

## **Anticuerpo monoclonal quimérico TNT-1/B radioetiquetado con I131**

---

**Enfermedades:**

Astrocitoma Maligno

**Mecanismo de acción:**

Agente citotóxico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Peregrine Pharmaceuticals

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 12/02/1999 para el tratamiento del Astrocitoma Maligno

## **AP1903**

---

**Enfermedades:**

Injerto Contra Huesped, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial, Ariad*

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 24/11/1999 para el tratamiento de la forma aguda de la Enfermedad de Injerto contra Huésped en enfermos sometidos a trasplante de médula ósea

## Arginina deiminasa pegilada

---

**Enfermedades:**

Carcinoma Hepatocelular

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor del crecimiento celular

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial, Phoenix Pharmacologics*

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la EMEA el 26/03/1999 para el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular

## Arginina, butirato

---

**Enfermedades:**

Anemia de Células Falciformes

**Mecanismo de acción:**

Activador del gen de la Hb fetal

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial, Vertex pharmaceuticals*

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 25/05/1994 para el tratamiento de la Anemia de Células falciformes y la Beta talasemia

## Arilsulfatasa A recombinante humana

---

**Enfermedades:**

Leucodistrofia Metacromática

**Mecanismo de acción:**

Substitución enzimática

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, HemeBiotech A/S

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 09/07/2003 para el tratamiento de la Leucodistrofia Metacromática

## Arsénico, trióxido

---

**Enfermedades:**

Leucemia Mieloide Crónica

**Mecanismo de acción:**

Desconocido

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Trisenox, Cell Therapeutics (UK) Ltd.

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA 18/10/2002 para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica. Comercializado en España, pero no autorizado para esta enfermedad

## Artesunato

---

**Enfermedades:**

Malaria

**Mecanismo de acción:**

Antiprotozoario

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA. Comercializado en China, Thailandia

**Nombre comercial, laboratorio:**

Plasmotrim, Mepha  
Arsumax, Sanofi-Synthelabo

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 19/07/1999 para el tratamiento de la Malaria

## **Atovacuna**

---

**Enfermedades:**

Toxoplasmosis

**Mecanismo de acción:**

Antiprotozoario

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Malarone/Wellvone, Glaxo Smithkline

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 16/03/1993 para la encefalitis en la Toxoplasmosis. Comercializado en España, pero no autorizado para esta enfermedad

## **Augmerosen**

---

**Enfermedades:**

Leucemia Linfocítica Crónica

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Genta Incorporated

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 28/08/2001 para el tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica



## Aztreonam

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Antibiótico bactericida

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Urobactam/Azactam, Bristol Myers Squibb

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 12/03/2002 para la prevención por vía inhalatoria de las infecciones por gram-negativos en la Fibrosis Quística. Comercializado en España, pero no autorizado para esta enfermedad

## Beclometasona 17,21 dipropionato (vía oral)

---

**Enfermedades:**

Injerto Contra Huesped, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor síntesis leucotrienos y prostaglandinas

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Voisin Consulting SARL

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 13/03/2002 para la variedad intestinal de la Enfermedad de Injerto Contra Huesped. Comercializado en España, pero por otras vías de administración.

## Betaina anhidra

---

**Enfermedades:**

Homocistinuria

**Mecanismo de acción:**

Reductor de los niveles de homocisteína

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA. Comercializado en Estados Unidos

**Nombre comercial, laboratorio:**

Cystadan, Orphan Europe

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 9/07/2001 para el tratamiento de la Homocistinuria

## **Bindarit**

---

**Enfermedades:**

Lupus Eritematoso Sistémico

**Mecanismo de acción:**

Desconocido

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA.

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Angelini Pharmaceuticals

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 03702/1998 para el tratamiento de Lupus Nefritis

## **Bosentan**

---

**Enfermedades:**

Esclerosis Múltiple

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor de la endotelina-I

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Tracleer, Actelion Registration Limited

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 17/03/2003 para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple. Autorizado por la EMEA, pero no para esta indicación

## CD59 miristoléicopeptidilica recombinante humana

---

**Enfermedades:**

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

**Mecanismo de acción:**

Substitución de de la proteina CD59

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Adprotech Limited

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 11/09/2002 para la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

## Celecoxib

---

**Enfermedades:**

Poliposis Familiar

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor de la ciclooxigenasa-2

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Celebrex, Pharmacia-Pfizer EEIG

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 20/11/2001 para la Poliposis Familiar Primaria. Comercializado en España, pero no autorizado en España para esta enfermedad

## Ciclosporina

---

**Enfermedades:**

Anemia Aplásica

**Mecanismo de acción:**

Inmunosupresor

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la agencia japonesa (OPSR)

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sandimmun, Novartis Farmacéutica

**Japón:**

Autorizado en Japón el 29/05/1995 para la Anemia Aplásica. Comercializado en España, pero no autorizado para esta enfermedad

## Ciclosporina (Oftálmica)

---

**Enfermedades:**

Sjogren Primario, Síndrome de

**Mecanismo de acción:**

Inmunosupresor

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA. Comercializado en Estados Unidos, pero no autorizado para esta indicación

**Nombre comercial, laboratorio:**

Restasis, Allergan (EE.UU.)

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 09/11/1988 para el tratamiento de la Queratoconjuntivitis Seca en el Síndrome de Sjogren

## Cladribina

---

**Enfermedades:**

Esclerosis Múltiple

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Leustatin, Janssen-cilag

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 19/04/1994 para el tratamiento de la forma progresiva crónica de la Esclerosis Múltiple. Comercializado en España, pero no autorizado para esta enfermedad

## Colistimetato sódico

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Antibiótico bactericida

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA. Comercializado en el Reino Unido, pero no autorizado para esta indicación

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Forest Laboratories UK Ltd

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 19/02/2002 para la infección pulmonar en el desarrollo de la Fibrosis Quística.

## Dantroleno

---

**Enfermedades:**

Neuróléptico Maligno, Síndrome

**Mecanismo de acción:**

Relajante muscular

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la agencia japonesa OPSR. Comercializado en Japón

**Nombre comercial, laboratorio:**

Dantrium, Yamamouchi Pharmaceutical

**Japón:**

Autorizado por la Agencia Japonesa el 01/07/1994 para el tratamiento del Síndrome Neuróléptico Maligno

## Deaminasa recombinante humana del porfobilinógeno

---

**Enfermedades:**

Porfiria Aguda Intermitente

**Mecanismo de acción:**

Substitución enzimática

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, HemeBiotech A/S

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 12/06/2002 para el tratamiento de la Porfiria Aguda Intermitente

## **Decitabina**

---

**Enfermedades:**

Leucemia Mieloide Crónica  
Anemia de Células Falciformes

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor crecto celular/activador gen Hb fetal

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, SuperGen Inc

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 08/03/1999 para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica y el 09/09/2002 para el tratamiento de la Anemia de Células Falciformes

## **Dextran 1**

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Mucolítico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, BCY LifeSciences

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 21/03/2003 para el tratamiento de la Fibrosis Quística

## Duramicina

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Mucolitico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Molichem Medicines Inc.

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 13/11/2002 para el tratamiento de la Fibrosis Quística

## Eculizumab

---

**Enfermedades:**

Dermatomiositis

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Alexion Pharmaceuticals

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 21/09/2000 para el tratamiento de la Dermatomiositis

## Eflornitina clorhidrato

---

**Enfermedades:**

Poliposis Familiar

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor del crecimiento celular

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA. Comercializado en Estados Unidos, pero no autorizado para esta indicación

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Ilex Services Limited

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 19/02/2002 para la Poliposis Familiar Adenomatosa

## **Eicosopentanoato de etilo**

---

**Enfermedades:**

Huntington, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor de la fosfolipasa A2

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA. Comercializado en Japón, pero no autorizado para esta indicación

**Nombre comercial, laboratorio:**

Epadel, Mochida Pharmaceutical

*Sin nombre comercial*, Laxdale Ltd

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 29/12/2000 para el tratamiento de la Enfermedad de Huntington

## **Endonucleasa T4 tipo V (Liposomas)**

---

**Enfermedades:**

Xeroderma Pigmentario

**Mecanismo de acción:**

Prevención de mutaciones del ADN

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Dimericine, AGI Dermatics

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 27/06/1989 para la prevención de neoplasmos cutáneos y otras anomalías de la piel en el Xeroderma Pigmentario



## Etanercept

---

**Enfermedades:**

Granulomatosis de Wegener

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor del Factor de la Necrosis Tumoral

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Enbrel, Wyeth Farma

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 06/04/1999 para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener. Comercializado en España, pero no autorizado para esta enfermedad

## Exisulind

---

**Enfermedades:**

Poliposis Familiar

**Mecanismo de acción:**

Agente apoptótico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Aptosyn, Cell Pathways

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 14/02/1994 para la supresión y control de los pólipos en el colon en la poliposis familiar

## Factor de crecimiento I tipo insulina recombinante humano/Proteína transportadora 3 del factor de crecimiento tipo insulina recombinante humano

---

**Enfermedades:**

Enanismo de Laron

**Mecanismo de acción:**

Anabolizante

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Insmmed incorporated

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 09/07/2003 para el tratamiento del Enanismo de Laron

---

## Fampridina

---

**Enfermedades:**

Esclerosis Múltiple

**Mecanismo de acción:**

Bloqueo de los canales del potasio

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Acorda Therapeutics

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 02/06/1987 para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple

---

## Felbamato

---

**Enfermedades:**

Lennox Gastaut, Síndrome de

**Mecanismo de acción:**

Antiepiléptico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la FDA. Comercializado en Estados Unidos

**Nombre comercial, laboratorio:**

Felbatol, Medpointe

**Estados Unidos:**

Autorizado por la FDA el 29/07/1993 para el tratamiento del Síndrome de Lennox-Gastaut

## Fenilalanina amonio-liasa

---

**Enfermedades:**

Fenilcetonuria

**Mecanismo de acción:**

Substitución enzimática

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, BioMarin Pharmaceutical

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 08/03/1995 para el tratamiento de la Fenilcetonuria

## Fosfocisteamina

---

**Enfermedades:**

Cistinosis

**Mecanismo de acción:**

Catálisis de la cistina

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Chattem Chemicals

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 12/09/1988 para el tratamiento de la Cistinosis

## Gen del factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF2)

---

**Enfermedades:**

Buerger, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Terapia génica

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Corautus Genetics

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 09/11/1999 para el tratamiento de la Enfermedad de Buerger

## **Guanfacina**

---

**Enfermedades:**

X Frágil, Síndrome

**Mecanismo de acción:**

Estimulante del sistema nervioso central

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA, Comercializado en Estados Unidos y Francia, pero no autorizado para esta indicación

**Nombre comercial, laboratorio:**

Tenex, Wyeth (EE.UU.)

Estulic, Novartis Europharm Limited

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 05/08/1999 para el tratamiento del Síndrome X Frágil

## **Gusperimus triclorhidrato**

---

**Enfermedades:**

Granulomatosis de Wegener

**Mecanismo de acción:**

Inmunosupresor

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA, Comercializado en Japón, pero no autorizado para esta indicación

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin Nombre comercial*, Euro Nippon Kayaku GmbH

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 29/03/2001 para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener

## Halofuginona, bromhidrato

---

**Enfermedades:**

Esclerodermia

**Mecanismo de acción:**

Antagonista de la síntesis de colágeno

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin Nombre comercial, PPD Global Ltd.

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 11/12/2001 para el tratamiento de la Esclerodermia

## Hialurónico, ácido (por inhalación)

---

**Enfermedades:**

Alfa 1 Antitripsina, Déficit de

**Mecanismo de acción:**

Protector de las fibras de elastina pulmonar

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin Nombre comercial, CoTherix Inc.

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 19/03/2002 para el tratamiento del enfisema en pacientes con Deficiencia en Alfa-1-antitripsina

## Homoharringtonina

---

**Enfermedades:**

Leucemia Mieloide Crónica

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor del crecimiento celular

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin Nombre comercial*, American Bioscience Inc.

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 08/02/2002 para el tratamiento de la Leucemia Mielógena Crónica

## HspE7

---

**Enfermedades:**

Papilomatosis Respiratoria Recurrente

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin Nombre comercial*, Stressgen Biotechnologie

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 19/03/2001 para el tratamiento de la Papilomatosis Respiratoria Recurrente

## Ibuprofeno intravenoso

---

**Enfermedades:**

Ductus Arterioso Persistente

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor de la síntesis de prostaglandinas

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin Nombre comercial*, Orphan Europe

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 05/03/2001 para el tratamiento del Ductus Arterioso Persistente

## Icatibant, acetato

---

**Enfermedades:**

Angioedema Hereditario

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor de las quininas

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin Nombre comercial*, Jerini AG

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 17/02/2003 para el tratamiento del Angioedema

## Idebenona

---

**Enfermedades:**

Ataxia de Friedreich

**Mecanismo de acción:**

Captación de radicales libres

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA. Comercializado en Italia y Portugal, pero no autorizado para esta indicación

**Nombre comercial, laboratorio:**

Mnesis, Laboratoires Takeda

*Sin nombre comercial*, Jerini AG

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 20/11/2001 para el tratamiento de la Ataxia de Friedreich

## Iduronato-2-sulfatasa

---

**Enfermedades:**

Hunter, Síndrome de

**Mecanismo de acción:**

Sustitución enzimática

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, TKT UK Ltd.

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 11/12/2001 para el tratamiento del Síndrome de Hunter

## **IgM monoclonal murino anti-CD147**

---

**Enfermedades:**

Injerto Contra Huesped, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, SangStat UK Ltd.

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 14/11/2001 para el tratamiento de la Enfermedad de Injerto contra Huesped

## **Iloprost**

---

**Enfermedades:**

Hipertensión Pulmonar Primaria

**Mecanismo de acción:**

Vasodilatador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin Nombre comercial, Schering AG (Alemania)

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 29/12/2000 para el tratamiento de la Hipertensión Pulmonar Primaria. Comercializado en España, pero no autorizado para ésta enfermedad.



## Infliximab

---

**Enfermedades:**

Behcet, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la agencia japonesa OPSR

**Nombre comercial, laboratorio:**

Remicade, Schering Plough

**Japón:**

Designado huérfano por la Agencia Japonesa el 15/03/2002 para el tratamiento de la uveoretinitis en la Enfermedad de Behcet, en aquellos casos que no responden adecuadamente a la terapia convencional.

## Inhibidor C1 recombinante humano

---

**Enfermedades:**

Angioedema Hereditario

**Mecanismo de acción:**

Terapia de sustitución

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin Nombre comercial*, Pharming Group N.V.

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 11/05/2001 para el tratamiento del Angioedema causado por deficiencia de inhibidor C1

## Inhibidor de la alfa-1-proteinasa humana (vía respiratoria)

---

**Enfermedades:**

Alfa 1 Antitripsina, Déficit de

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor enzimático

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin Nombre comercial, Aventis Pharma SA

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 09/07/2001 para el enfisema secundario a la Deficiencia en Alfa-1-antitripsina

---

## **Inhibidor recombinante de la calicreina del plasma**

---

**Enfermedades:**

Angioedema Hereditario

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor de las quininas

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Dyax SA

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 18/12/2002 para el tratamiento del Angioedema causado por deficiencia de inhibidor C1

---

## **Inmunoglobulina del conejo antilinfocitos T humanos**

---

**Enfermedades:**

Anemia Aplásica

**Mecanismo de acción:**

Inmunosupresor

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la agencia japonesa OPSR. Comercializado en Japón

**Nombre comercial, laboratorio:**

Zetbulin, Nippon Zoki Pharmaceutical

**Japón:**

Autorizado en Japón el 29/09/95 para el tratamiento de la Anemia Aplásica

## **Inmunoglobulina humana normal tratada con polietilenglicol y liofilizada**

---

**Enfermedades:**

Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la agencia japonesa OPSR. Comercializado en Japón

**Nombre comercial, laboratorio:**

Kenketu Glovenin-I-Nichiyaku, Nihon Pharmaceutical

**Japón:**

Autorizado por la Agencia Japonesa el 16/06/1999 para el tratamiento de la debilidad muscular en la Polineuropatía Demielinizante Inflamatoria Crónica.

## **Inmunoglobulina humana sulfatada y liofilizada**

---

**Enfermedades:**

Guillain Barre, Síndrome de

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la agencia japonesa OPSR. Comercializado en Japón

**Nombre comercial, laboratorio:**

Kenketu Venilon-I, Teijin Limited

**Japón:**

Autorizado por la Agencia Japonesa el 12/12/2000 para el tratamiento de los casos graves del Síndrome de Guillain-Barre con afectación de la marcha debido a la exacerbación aguda.

## **Inolimomab**

---

**Enfermedades:**

Injerto Contra Huesped, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin Nombre comercial*, OPI Orphan Pharma International

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 05/03/2001 para el tratamiento de la Enfermedad de Injerto Contra Huésped

## **INS37217**

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Agonista del receptor P2Y2

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Inspire Pharmaceuticals Inc.

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 07/03/2001 para el tratamiento de la Fibrosis Quística

## **Interferon alfa linfoblastoide humano natural**

---

**Enfermedades:**

Behcet, Enfermedad de Policitemia Vera

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Atrix Laboratories Inc

*Sin nombre comercial*, Amarillo Biosciences

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 18/01/2000 para el tratamiento de la Enfermedad de Behçet y el 18/11/2002 para el tratamiento de la Policitemia Vera

## Interferon alfa-2B

---

**Enfermedades:**

Papilomatosis Laríngea

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador/antiviral

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Introna, Schering Plough

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 17/08/1988 para el tratamiento de la Papilomatosis Laringea. Comercializado en España, pero no autorizado para esta enfermedad

## Interferon alfa-N1

---

**Enfermedades:**

Papilomatosis Laríngea

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador/antiviral

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Wellferon, Wellcome

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 16/10/1987 para el tratamiento de la Papilomatosis Laringea. Comercializado en España, pero no autorizado para esta enfermedad

## Interferon gamma-1B

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Pulmonar Idiopática  
Osteopetrosis

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Imukin, Boehringer Ingelheim

**Estados unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 30/09/1996 para el tratamiento de la Osteopetrosis y el 12/09/2002 para la Fibrosis Pulmonar Ideopática. Comercializado en España, pero no autorizado para esta enfermedad

## **Laronidasa**

---

**Enfermedades:**

Hurler, Síndrome de

**Mecanismo de acción:**

Sustitución enzimática

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Aldurazyme, Genzyme Europe BV (Holanda)

**Europa:**

Autorizado por la EMEA el 10/06/2003 para el tratamiento del Síndrome de Hurler

## **Lipasa gástrica recombinante del perro**

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Sustitución enzimática

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Meristem Therapeutics S.A.

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 09/07/2003 para el tratamiento de la Fibrosis Quística

## L-Lisina-N-acetil-L-cisteinato

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Mucolítico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, SMB Technology S.A.

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 14/02/2001 para el tratamiento de la Fibrosis Quística

## Lusupultide

---

**Enfermedades:**

Distress Respiratorio del Adulto

**Mecanismo de acción:**

Surfactante pulmonar

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Altana Pharma AG (Alemania)

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 17/01/2001 para el tratamiento del Síndrome del Distress Respiratorio Agudo

## MaxAdFVIII

---

**Enfermedades:**

Hemofilia A

**Mecanismo de acción:**

Terapia génica

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Corautus genetics

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 03703/2003 para el tratamiento de la Hemofilia A

## **Mecamilamina**

---

**Enfermedades:**

Gilles de la Tourette, Síndrome de

**Mecanismo de acción:**

Anticolinérgico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA. Comercializado en Estados Unidos, pero no autorizado para esta indicación

**Nombre comercial, laboratorio:**

Inversine, Targacept Inc.

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 14/10/1998 para el tratamiento del Síndrome de Gilles de la Tourette

## **Mefloquina**

---

**Enfermedades:**

Malaria

**Mecanismo de acción:**

Antiprotozoario

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la FDA. Comercializado en Estados Unidos

**Nombre comercial, laboratorio:**

Lariam, Roche

**Estados Unidos:**

Autorizado por la FDA el 02/05/1989 para la prevención y tratamiento de formas resistentes de Malaria



## Metisoprinol

---

**Enfermedades:**

Panencefalitis Esclerosante Subaguda

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA. Comercializado en Francia

**Nombre comercial, laboratorio:**

Isoprinosine, Sanofi-Synthelabo (Francia)

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 20/09/1988 para el tratamiento de la Panencefalitis Esclerosante Subaguda

## Micropartículas dirigidas de doxorubicina y carbono/hierro

---

**Enfermedades:**

Carcinoma Hepatocelular

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor del crecimiento celular

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, FeRx Incorporated

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 11/09/2002 para el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular

## Miglustat

---

**Enfermedades:**

Fabry, Enfermedad de  
Gaucher, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor de la síntesis de glucolípidos

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Zavesca, Actelion

**Europa:**

Autorizado por la EMEA el 20/11/2002 para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 12/05/1998 para el tratamiento de la Enfermedad de Fabry

---

## Miltefosina (vía oral)

---

**Enfermedades:**

Leishmaniasis

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor de la síntesis de esfingolípidos

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA. Comercializado en India

**Nombre comercial, laboratorio:**

Impavido, Zentaris Aktiengesellschaft

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 12/06/2002 para el tratamiento de la Leishmaniasis Visceral

---

## N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa

---

**Enfermedades:**

Maroteaux Lamy, Síndrome de

**Mecanismo de acción:**

Substitución enzimática

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre conocido*, BioMarin Pharmaceuticals

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 14/02/2001 para el tratamiento del Síndrome de Maroteaux Lamy

## **N-carbamil-L-glutámico, ácido**

---

**Enfermedades:**

N-Acetil Glutamato Sintetasa, Déficit de

**Mecanismo de acción:**

Activador enzimático

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Orphan Europe

**Europa:**

Autorizado por la EMEA el 24/01/2003 para el tratamiento de la Deficiencia en N-acetilglutamato sintetasa

## **Nitisinona**

---

**Enfermedades:**

Alcaptonuria

Tirosinemia Hereditaria

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor de la degradación de la tirosina

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA. Comercializado en Estados Unidos

**Nombre comercial, laboratorio:**

Orfadin, Swedish Orphan International AB

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 29/12/2000 para el tratamiento de la Tirosinemia Tipo I y el 13/03/2002 para el tratamiento de la Alcaptonuria

## **Nolatrexed**

---

**Enfermedades:**

Carcinoma Hepatocelular

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor del crecimiento celular

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Thymitaq, Eximias Pharmaceutical Corporation

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la EMEA el 02/10/2003 para el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular

## **Oligonucleótido antisentido NF-K $\beta$ p65**

---

**Enfermedades:**

Colitis Ulcerosa

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor de la síntesis del factor NF-k $\beta$

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Kappaproct, InDex Pharmaceuticals AB

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 30/07/2002 para la Colitis Ulcerosa activa

## **Oxandrolona**

---

**Enfermedades:**

SIDA

Distrofia Muscular de Duchenne y de Becker

Turner, Síndrome de

**Mecanismo de acción:**

Anabolizante

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA. Comercializado en Estados Unidos, pero para otras indicaciones

**Nombre comercial, laboratorio:**

Oxandrin, Savient Pharmaceuticals

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 22/04/1997 para la Distrofia muscular de Duchenne y Becker, el 06/09/1991 para la Caquexia en SIDA y el 05/07/1990 para la baja estatura en el Síndrome de Turner

## Oxibato sódico

---

**Enfermedades:**

Narcolepsia

**Mecanismo de acción:**

Desconocido

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Xyrem, Orphan Medical

*Sin nombre comercial*, Idis Ltd

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 03/02/2003 para el tratamiento de la Narcolepsia

## P113D

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Bactericida

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Demegen Inc

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 23/10/2002 para el tratamiento de la Fibrosis Quística

## Peginterferon alfa-2a

---

**Enfermedades:**

Leucemia Mieloide Crónica

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Pegasys, Roche

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 13/07/1998 para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica. Comercializado en España, pero no autorizado para esta enfermedad

## **Pegvisomant**

---

**Enfermedades:**

Acromegalia

**Mecanismo de acción:**

Antagonista del receptor de la hormona de crecimiento

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Somavert, Pharmacia and Upjohn

**Europa:**

Autorizado por la EMEA el 13/11/2002 para el tratamiento de la Acromegalia

## **Pentosan polisulfato sódico (vía oral)**

---

**Enfermedades:**

Cistitis Intersticial

**Mecanismo de acción:**

Desconocido

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la FDA. Comercializado en Estados Unidos

**Nombre comercial, laboratorio:**

Elmiron, Ortho-Mc Neil Pharmaceuticals

**Estados Unidos:**

Autorizado por la FDA el 26/09/1996 para aliviar el dolor o molestias de la vejiga asociados a la Cistitis Intersticial

## **Poliinosínico-policitídilico, ácido**

---

**Enfermedades:**

Fiebre Amarilla  
Encefalitis Japonesa

**Mecanismo de acción:**

Antiviral

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Ribopharm Inc

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la EMEA el 03/0372003 para el tratamiento de las infecciones por flavivirus, incluidas las debida a los virus de "West Nile", Encefalitis Japonesa, Dengue, Encefalitis de St Louis, Fiebre Amarilla, Murray Valley y Banzai

## **polyI-polyC(12)U**

---

**Enfermedades:**

Fatiga Crónica, Síndrome de

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Hemispherx Biopharma

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 09/12/1993 para el tratamiento del Síndrome de la Fatiga Crónica

## **Porfimeró sódico para terapia fotodinámica**

---

**Enfermedades:**

Esófago de Barrett

**Mecanismo de acción:**

Fotosensibilizante

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA. Comercializado en Estados Unidos

**Nombre comercial, laboratorio:**

Photofrin, Axcan Pharma International BV

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 06/03/2002 para la displasia de alto grado en el Esófago de Barrett

---

## Prasterona

---

**Enfermedades:**

Lupus Eritematoso Sistémico

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Genelabs Technologies

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA para el tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico y para reducir la administración de esteroides en pacientes que dependen de ellos

---

## Praziquantel

---

**Enfermedades:**

Cisticercosis

**Mecanismo de acción:**

Antihelmíntico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA. Comercializado en Francia y Alemania

**Nombre comercial, laboratorio:**

Biltricide, Bayer (Alemania)

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 18/04/1988 para el tratamiento de la Neurocisticercosis



## Preparado biológico liofilizado de Streptococcus Pyrogenes tratado con bencilpenicilina

---

**Enfermedades:**

Linfangioma

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la agencia japonesa OPSR. Comercializado en Japón

**Nombre comercial, laboratorio:**

Picibanil, Chugai (Japón)

**Japón:**

Autorizado por la Agencia Japonesa el 20/01/1995 para el tratamiento del Linfangioma

## Proteína recombinante inhibidora de la elastasa humana de los neutrófilos

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor enzimático

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Debioclinic SA

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 09/07/2003 para el tratamiento de la Fibrosis Quística

## Receptor recombinante de la células T

---

**Enfermedades:**

Esclerosis Múltiple

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Virogenomics Inc.

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 02/05/2003 para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple en pacientes que son al mismo tiempo HLA-DR2 positivos y los residuos de glucoproteínas 35-55 autoreactivos a la mielina de los oligodendrocitos

---

## R-etodolaco

**Enfermedades:**

Leucemia Linfocítica Crónica

**Mecanismo de acción:**

Agente antiapoptótico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Salmedix

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 09/12/2002 para el tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica

---

## Ribavirina

**Enfermedades:**

Fiebre Hemorrágica

**Mecanismo de acción:**

Antiviral

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Rebetol/Copegus, Schering Plough

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 14/02/2001 para la Fiebre Hemorrágica con síndrome renal

## Riluzol

---

**Enfermedades:**

Huntington, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Neuroprotector

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Rilutek, Aventis Pharma SA

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 15/10/1996 para el tratamiento de la Enfermedad de Huntington. Comercializado en España, pero no autorizado para esta enfermedad

## Sacrosidasa

---

**Enfermedades:**

Malabsorción Congénita de Sucrosa Isomaltosa

**Mecanismo de acción:**

Sustitución enzimática

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la FDA, Comercializado en Estados Unidos

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Orphan Medical

**Estados Unidos:**

Autorizado por la FDA el 09/04/1998 para el tratamiento de la Malabsorción Congénita de Sucrosa Isomaltosa

## Sapropterina

---

**Enfermedades:**

Machado Joseph, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Desconocido

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la agencia japonesa OPSR. Comercializado en Japón, pero no autorizado para esta indicación

**Nombre comercial, laboratorio:**

Biopten, Suntory Limited

**Japón:**

Designado huérfano por la Agencia Japonesa el 01/04/1996 para el tratamiento de la ataxia cerebelar en la Enfermedad de Machado-Joseph

## **SCR1-3 miristolada petidílica recombinante humana**

---

**Enfermedades:**

Injerto Contra Huesped, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Adprotech Limited

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 30/07/2002 para la prevención de las disfunciones del injerto en la Enfermedad de Injerto Contra Huésped

## **Secretina humana sintética**

---

**Enfermedades:**

Zollinger Ellison, Síndrome de

**Mecanismo de acción:**

Agente diagnóstico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, ChiRhoClin

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 16/06/1999 para el diagnóstico del gastrinoma asociado al Síndrome de Zollinger-Ellison

## Secretina porcina sintética

---

**Enfermedades:**

Zollinger Ellison, Síndrome de

**Mecanismo de acción:**

Agente diagnóstico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la FDA. Comercializado en Estados Unidos

**Nombre comercial, laboratorio:**

SecreFlo, ChiRhoClin

**Estados Unidos:**

Autorizado por la FDA el 04/04/2002 para el diagnóstico del gastrinoma asociado al Síndrome de Zollinger-Ellison

## Seocalcitol

---

**Enfermedades:**

Carcinoma Hepatocelular

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor del crecimiento celular

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Leo Pharmaceutical Products

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 31/07/2001 para el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular

## Siplizumab

---

**Enfermedades:**

Injerto Contra Huesped, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Medimmune Inc.

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 13/11/1998 para el tratamiento de la Enfermedad de Injerto contra Huésped

## Somatropina

---

**Enfermedades:**

SIDA  
Prader Willi, Síndrome de

**Mecanismo de acción:**

Anabolizante

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Norditropin, Novo Nordisk Pharma  
Genotonorm, Pharmacia Spain  
Zomacton, Ferring  
Saizen, Serono  
Humatrope, Irisfarma

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 08/08/2002 para la Caquexia asociada al SIDA

**Estados Unidos:**

Autorizado por la FDA el 20/06/2000 para el retraso en el crecimiento en la Enfermedad de Prader-Willy

## Stiripentol

---

**Enfermedades:**

Epilepsia Mioclónica Infantil

**Mecanismo de acción:**

Anitepiléptico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Diacomit, Laboratoires Biocodex

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 05/12/2001 para la forma más grave de Epilepsia Mioclónica Infantil

## Succímero

---

**Enfermedades:**

Cistinuria

**Mecanismo de acción:**

Quelante

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la FDA. Comercializado en Estados Unidos

**Nombre comercial, laboratorio:**

Chemet, Sanofi-Synthelabo

**Estados Unidos:**

Autorizado por la FDA el 22/12/1988 para la prevención de formación de cálculos de cistina en el riñón en pacientes con cistinuria homocigótica y con tendencia a desarrollarlos

## Suero amiloide P radioetiquetado con yodo123

---

**Enfermedades:**

Amiloidosis Primaria Familiar

**Mecanismo de acción:**

Agente diagnóstico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, MEDIAM

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 14/02/2003 para el diagnóstico de la extensión de la Amiloidosis probada histológicamente

## Tacrolimo

---

**Enfermedades:**

Miastenia Gravis  
Lupus Eritematoso Sistémico

**Mecanismo de acción:**

Inmunosupresor

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la agencia japonesa OPSR

**Nombre comercial, laboratorio:**

Prograf, Fujisawa

**Estados Unidos:**

Autorizado por la Agencia Japonesa el 22/09/2000 para el tratamiento de la Miastenia Gravis generalizada y declarado huérfano el 02/12/2002 para el tratamiento de Lupus Nefritis. Comercializado en España, pero no autorizado para estas indicaciones.

## Talidomida

---

**Enfermedades:**

Injerto Contra Huesped, Enfermedad de  
Lepra

**Mecanismo de acción:**

Inmunosupresor

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA. Comercializado en Estados Unidos

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Laphal Developpement  
*Sin nombre comercial*, Laboratoires Laphal  
*Sin nombre comercial*, Pharmion Limited

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 20/11/2001 para la Lepra Tipo II y el 09/07/2001 la Enfermedad de Injerto contra Huésped



## Terapia génica de la fibrosis quística basada en un virus adenoasociado como vector

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Terapia génica

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Targeted Genetics Corporation

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 15/02/1995 para el tratamiento de la Fibrosis Quística

## Teriparatida

---

**Enfermedades:**

Hipoparatiroidismo

**Mecanismo de acción:**

Sustitución hormonal

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA. Comercializado en Estados Unidos, pero no autorizado para esta indicación

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Rare Disease Therapeutics Inc.  
Forsteo, Eli Lilly Nederland BV

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 26/01/2001 para el tratamiento del Hipoparatiroidismo

## Tetrabenazina

---

**Enfermedades:**

Disquinesia Tardía  
Huntington, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Antagonista dopaminérgico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA. Comercializado en Reino Unido

**Nombre comercial, laboratorio:**

Xenacine, Celltech Farma

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 11/12/1997 para el tratamiento de la Enfermedad de Huntington y el 12/05/1998 para el tratamiento de la Disquinesia Tardía

## **Tetratiomolibdato amónico**

---

**Enfermedades:**

Wilson, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Quelante

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Universidad de Michigan

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 31/01/1994 para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson

## **Tiazofurina**

---

**Enfermedades:**

Leucemia Mieloide Crónica

**Mecanismo de acción:**

Inhibidor del crecimiento celular

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Ribapharm

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 27/12/2000 para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica

## Timalfasin

---

**Enfermedades:**

di George, Síndrome de  
Carcinoma Hepatocelular

**Mecanismo de acción:**

Inmunosupresor

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Zadaxin, Sciclone Pharmaceuticals Italy Srl

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 30/07/2002 para el Carcinoma Hepatocelular

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 08/01/1998 para el Síndrome de di George.

## Tiopronina

---

**Enfermedades:**

Cistinuria

**Mecanismo de acción:**

Reductor de la excreción de cisteína

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Thiola, Mission Pharma

**Estados Unidos:**

Autorizado por la FDA el 11/08/1998 para la prevención de la nefrolitiasis en pacientes con la forma homocigótica de la Cistinuria

## Tobramicina (por inhalación)

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Antibiótico bactericida

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Tobi, Chiron

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 17/03/2003 para el tratamiento de las infecciones broncopulmonares por *P. aeruginosa* en la Fibrosis Quística

---

## **Tocilizumab**

**Enfermedades:**

Castleman, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Inmunosupresor

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la agencia japonesa OPR

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Chugai (Japón)

**Japón:**

Designado huérfano por la Agencia Japonesa el 20/12/2000 para el tratamiento de la Enfermedad de Castleman

---

## **Trientino, diclorhidrato**

**Enfermedades:**

Wilson, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Quelante

**Status del Medicamento Huérfano:**

Autorizado por la FDA. Comercializado en Estados Unidos, Japón

**Nombre comercial, laboratorio:**

Metalite, Tsumura

**Estados Unidos:**

Autorizado por la FDA el 08/11/1985 para el tratamiento de la Enfermedad de Wilson para aquellos pacientes que no toleran la Penicilamina

## Vacuna conjugada octovalente de *Pseudomonas aeruginosa*

---

**Enfermedades:**

Fibrosis Quística

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Aerugen, Orphan Europe

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 11/12/2001 para la prevención de las infecciones por *P. aeruginosa* en la Fibrosis Quística

## Vacuna de la encefalitis japonesa

---

**Enfermedades:**

Encefalitis Japonesa

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Boran Pharmaceuticals

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la EMEA el 19/05/1999 para la prevención de la Encefalitis Japonesa

## Vacuna del parvovirus B19 (MEDI-491)

---

**Enfermedades:**

Anemia de Células Falciformes

**Mecanismo de acción:**

Inmunomodulador

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Medimmune Inc.

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 07/05/1999 para la prevención de las crisis aplásicas transitorias en la Anemia Falciforme

## Vector retroviral, R-GC y GC gen 1750

---

**Enfermedades:**

Gaucher, Enfermedad de

**Mecanismo de acción:**

Terapia génica

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

Sin nombre comercial, Genzyme (EE.UU.)

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 06/05/1997 para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher

## Viloxazina

---

**Enfermedades:**

Narcolepsia

**Mecanismo de acción:**

Estimulante nervioso

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA. Comercializado en Francia y Portugal, pero no autorizado para esta indicación

**Nombre comercial, laboratorio:**

Catatrol, Stuart Pharmaceuticals  
Vivalan, AstraZeneca (Francia y Portugal)

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 11/06/1984 para el tratamiento de la Narcolepsia

## Virus recombinante adenoasociado/vector de la alfa-1-antitripsina

---

**Enfermedades:**

Alfa 1 Antitripsina, Déficit de

**Mecanismo de acción:**

Terapia génica

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la FDA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Applied Genetic Technologies Corp.

**Estados Unidos:**

Designado huérfano por la FDA el 27/01/2003 para el tratamiento de la Deficiencia en Alfa-1 antitripsina

## Xaliprodeno, clorhidrato

---

**Enfermedades:**

Esclerosis Lateral Amiotrófica

**Mecanismo de acción:**

Factor neurotrófico

**Status del Medicamento Huérfano:**

Designado por la EMEA

**Nombre comercial, laboratorio:**

*Sin nombre comercial*, Sanofi-Synthelabo

**Europa:**

Designado huérfano por la EMEA el 17/01/2001 para el tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica.

## IV. Enfermedades Raras en Internet

---

### Instituciones y Organizaciones

---

Ministerio de Sanidad y Consumo. Sistema Nacional de Salud

<http://www.msc.es/prestaciones/home.htm>

Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. (IMSERSO)

<http://www.seg-social.es/imserso/>

Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM)

<http://www.ae3com.org/qsom.htm>

Asociación Española de Genética Humana (AEGH)

<http://www.aegh.org/>

Asociación Española de Pediatría (AEP)

<http://www.aeped.es/>

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)

[http://cisat.isciii.es/er/html/er\\_ciac.htm](http://cisat.isciii.es/er/html/er_ciac.htm)

Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFyC)

<http://www.semfy.es/>

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

<http://www.fesemi.org/>

Sociedad Española de Neurología (SEN)

<http://www.sen.es/>

Sociedad Española de Reumatología (SER)

<http://www.ser.es/>

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC)

<http://www.seqc.es/>

Consejería de Sanidad de la CAM. Dirección General de Salud Pública

<http://www.comadrid.es/sanidad/salud/index.htm>

Asociación Española de Bioempresas (ASEBIO)

<http://www.asebio.com/>

Asociación Nacional Empresarial de la Industria Farmacéutica (FARMAINDUSTRIA)

<http://www.farmaindustria.es>

Agencia Española del Medicamento

<http://www.msc.es/agemed/princip.htm>



## **896 Apéndice IV. Enfermedades Raras en Internet**

---

Real Patronato sobre Discapacidad

<http://www.rpd.es/>

Organización Nacional de Ciegos Españoles (ONCE)

<http://www.once.es/>

Red internacional para enfermos de ER sin asociación (lacadena.org)

<http://www.lacadena.org>

Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER)

<http://www.enfermedades-raras.org>

## **Centros de Enfermedades Raras en Europa**

---

Centro Danés para Enfermedades Raras y Discapacidades. CSH

<http://www.csh.dk>

Centro de Enfermedades Raras de Italia. CNMR

<http://www.cnmr.iss.it/>

Centro de Enfermedades Raras de Holanda. VSOP

<http://www.vsop.nl/>

Centro de Enfermedades Raras de Noruega.

<http://ssss.oslonett.no/>

Centro Nacional de Enfermedades Raras de Suecia.

<http://www.sahlgrenska.se/sgc/engelsk/ENGINDEX.HTM>

## **Centros de Enfermedades Raras en EE.UU.**

---

Oficina de Enfermedades Raras del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. ORD  
(Office of Rare Diseases. ORD)

<http://rarediseases.info.nih.gov>

Lista de Enfermedades Raras de la ORD:

<http://ord.aspensys.com/asp/diseases/diseases.asp>

Genetic and Rare Diseases Information Center

(National Human Genome Research Institute and the Office of Rare Diseases)

[http://rarediseases.info.nih.gov/html/resources/info\\_cntr.html](http://rarediseases.info.nih.gov/html/resources/info_cntr.html)

National Organization for Rare Disorders. NORD

<http://www.rarediseases.org/>

Lista de Enfermedades Raras de la NORD:

<http://www.rarediseases.org/search/rdblist.html>

Oficina de Medicamentos Huérfanos del Departamento de Alimentación y Fármacos. FDA  
(Office of Orphan Drugs. Food and Drug Administration. FDA)

<http://www.fda.gov/orphan/>

## Legislación Vigente de Medicamentos Huérfanos

---

Portal sobre la Legislación Vigente de Medicamentos Huérfanos  
Universitat de Barcelona/Instituto de Salud Carlos III  
<http://www.ub.es/legmh/>

## Bases de datos de interés en Enfermedades Raras

---

### ORPHANET:

Base de datos francesa sobre Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos.  
<http://www.orpha.net/>

### Health On the Net Foundation (HON)

Base de datos suiza sobre Enfermedades Raras. Versión en español.  
[http://www.hon.ch/HONselect/RareDiseases/index\\_sp.html](http://www.hon.ch/HONselect/RareDiseases/index_sp.html)

### Centro Nazionale per le Malattie Rare (CNMR)

Base de datos italiana sobre Enfermedades Raras  
<http://www.cnmr.iss.it/MR2000000.asp>

### CLIMB:

Base de datos inglesa sobre errores innatos del metabolismo.  
<http://www.climb.org.uk/>

### Contact a Family:

Base de datos inglesa con información para ayudas a niños con cualquier tipo de discapacidad.  
<http://www.cafamily.org.uk/home.html>

### SMKH:

Base de datos Sueca sobre Enfermedades Raras.  
<http://www.sos.se/smkh/Alladok.HTM>

### Febbre Mediterranea Familiare e MALATTIE RARE (FMFPC)

<http://fmfpc.altervista.org/>

### Fundación Genes y Gentes:

Genética en la Nueva Era Social y Gen-Ética, Nuevas Tecnologías y Evolución Sociosanitaria.  
<http://www.fundaciongenesygentes.es>

### NORD Rare Disease Database:

Base de datos de EE.UU. sobre Enfermedades Raras  
<http://www.rarediseases.org/search/rdbsearch.html>

### NORD Organizational Database:

Base de datos de EE.UU. sobre Asociaciones de Afectados  
<http://www.rarediseases.org/search/orgsearch.html>

### NORD Orphan Drug Designation Database:

Base de datos de EE.UU. sobre Medicamentos Huérfanos  
<http://www.rarediseases.org/search/noddsearch.html>

### Clinical Trials.Gov

Ensayos clínicos en EE.UU.  
<http://clinicaltrials.gov/ct/gui/c/r>

**Bases de datos sobre información genética**

---

**OMIM. (Online Mendelian Inheritance in Man)**

Catálogo de genes humanos y enfermedades genéticas, autorizado y editado por el Dr. Víctor A. McKusick del Johns Hopkins Hospital y desarrollado para Internet por el NCBI (National Center for Biotechnology Information)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.html>

**Ensembl**

Software de implementación que genera y mantiene modificaciones automáticas en el genoma de los seres eucarióticos.

<http://www.ensembl.org/>

**GeneClinics Necesita registrarse**

Recurso clínico de la información que relaciona la prueba genética con el diagnóstico, manejo clínico y asesoramiento genético de pacientes y de familias con enfermedades hereditarias específicas.

<http://www.geneclinics.org/>

**LDDB (The Online London Dysmorphology Database)**

Base de datos inglesa sobre malformaciones

<http://www.hgmp.mrc.ac.uk/DHMHD/lddb.html>

**InformaGene**

Información en italiano sobre enfermedades raras

[http://www.telethon.it/informagene/lista\\_malattie.asp](http://www.telethon.it/informagene/lista_malattie.asp)

**Genes and Diseases**

Información sobre el genoma y enfermedades raras

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?call=bv.View..ShowTOC&rid=gnd.TOC&depth=1>

**Pedbase**

Información sobre enfermedades infantiles.

<http://www.icodata.com/health/pedbase/pedlynx.htm>

**University of Tampere Institute of Medical Technology Bioinformatics Group**

Información sobre Inmunodeficiencias.

<http://bioinf.uta.fi/mutdatbas.shtml>

**Genetic Sciences Learning Center at the Eccles Institute of Human Genetics. University of Utah**

Divulgación general de fundamentos en enfermedades genéticas.

<http://gslc.genetics.utah.edu/>

**Otros enlaces de interés**

---

**ViajarSano.com**

Portal de La Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI)

Vacunaciones y enfermedades, con recomendaciones específicas según el país de destino.

<http://www.viajarsano.com/>

**MedicinaInformación**

Manuales y libros de medicina en español, gratuitos.

<http://www.medicinainformacion.com/>

**Medicamentos. Nuevos Principios Activos Autorizados en 2003. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.**

<http://www.msc.es/farmacia/infmedic/principiosactivos2003.htm>

## V. Glosario de asociaciones

### **Acció Psoriasi**

Avda. de Vallvidrera 73  
8017 Barcelona  
Teléfono: 932804622 FAX: 932804280  
Correo-e: psoriasi@pangea.upc.es  
WEB: <http://www.pangea.org/org/psoriasi>

### **Afectados de Osteonecrosis Asociación (AONA)**

C/ Sánchez Preciado 56, Bajo A  
28039 Madrid  
Teléfonos: 655536418 FAX: 912532489  
Correo-e: aonasociacion@hotmail.com  
WEB: <http://aona.turincon.com>

### **Agrupación Joven Española Reumática. (AJER)**

C/ Cid 4 - Despacho 112  
28001 Madrid  
Teléfonos: 902113188 914355382  
FAX: 914359573

### **Alianza Española de Familias de Von Hippel Lindau. (VHL)**

C/ Campoamor 93-95,  
Centro Cívico Rogelio Soto Apartado 5  
08204 Sabadell, Barcelona  
Teléfonos: 937240358 616050514  
Correo-e: alianzavhl@hotmail.com  
WEB: <http://www.alianzavhl.org>

### **Alianza para la Depresión**

C/ General Margallo 27, 1º D  
28020 Madrid  
Teléfonos: 915703003 FAX: 915702476

### **Artritis Reumatoide Infantil. (GAM)**

Enric Granados 114, ppr 01  
Barcelona  
Teléfonos: 932077778

### **Asociación Afectados de Retinosis Pigmentaria**

Calabria 66, despacho 5, Edificio ONCE  
Barcelona  
Teléfonos: 933259200

### **Asociación Alavesa de Autismos y Otros Trastornos del Desarrollo. (ARAZOAK)**

Pasaje de las Antillas 2, oficina 4  
1012 Vitoria, Alava  
Teléfonos: 945221859 FAX: 945225066

### **Asociación Amigos de los Leprosos. (RAOUL FOLLEREAU)**

C/ Marqués de Santa Ana 20, bajo dcha.  
288004 Madrid  
Teléfonos: 915315300 915228714  
FAX: 915329735

### **Asociación Amigos del Epiléptico Angel de la Guarda. (AAEAG)**

Av. Ronda San Antonio de Llefiá Bloque 10  
8912 Badalona, Barcelona  
Teléfonos: 933993651

### **Asociación Andaluza Contra la Fibrosis Quística**

Domicilio : Avda. Ronda de Triana 47 1º izda  
41010 Sevilla  
Teléfonos: 954086251 FAX: 954086251  
Correo-e : fqandal@arrakis.es

### **Asociación Andaluza de Ataxias Hereditarias**

Manuel Villalobos 41 Acc  
41009 Sevilla  
Teléfonos: 954361675  
Correo-e: asadahe@interbook.net  
WEB: <http://www.interbook.net/personal/asa-dahe>

**Asociación Andaluza de Esclerosis Múltiple**

---

Muelle Rivera, Casa Y Z, 5º, 1º A  
Puerto Banús-Marbella, Málaga  
Teléfonos: 952811940

**Asociación Andaluza de Esclerosis Tuberosa. (ESTU). (Sede Local de Málaga)**

---

Serrana 5  
Dos Hermanas, Sevilla  
Teléfonos: 955667396

**Asociación Andaluza de Hemofilia de la Seguridad Social. (Virgen del Rocío)**

---

Castillo Alcalá de Guadaíra 7, 4º A-B  
Sevilla  
Teléfonos: 954240868 FAX: 954240813  
Correo-e: asahemo@arrakis.es

**Asociación Andaluza de Lucha contra la Leucemia "Rocio Bellido"**

---

C/ Solano 10. Urbanización Brisas 3  
41927 Mairena del Aljarafe, Sevilla  
Teléfonos: 954181241 616024241  
Correo-e: aalleurociobell@telefonica.net

**Asociación Andaluza de Síndrome de Rett**

---

Rico Cejudo 39, portal 1, 2º F  
Sevilla  
Teléfonos: 954577678

**Asociación Andaluza de Síndrome Tourette y Trastornos Asociados. (ASTTA)**

---

C/ Don Gonzalo 4, 2º  
14500 Puente Genil, Córdoba  
Teléfonos: 957603161 627573706  
FAX: 957606953  
Correo-e: tourette@mixmail.com  
WEB: <http://www.tourette.es>

**Asociación Aragonesa Contra la Fibrosis Quística**

---

C/ Julio Condoy local 3  
Zamora  
Teléfonos: 976299323 976752833  
Correo-e: fqaragon@teleline.es

**Asociación Aragonesa de Retinosis Pigmentaria**

---

Paseo de Echegaray y Caballero 76, Edif.  
ONCE Zamora  
Teléfonos: 976282477

**Asociación Aragonesa para Problemas de Crecimiento**

---

C/ Delicias 39  
Zamora  
Teléfonos: 976536599

**Asociación Araya, Autismo y Trastornos Profundos del Desarrollo**

---

C/ Ramón Power 9  
28043 Madrid  
Teléfonos: 917651683 FAX: 917341208

**Asociación Asperger España**

---

Apartado 244  
28080 Madrid  
Teléfonos: 639363000 FAX: 956183662  
Correo-e: [infor@asperger.es](mailto:infor@asperger.es)  
WEB: <http://www.asperger.es>

**Asociación Asturiana de Retinosis Pigmentaria**

---

C/ Julián Clavería s/n. Hospital Central de  
33006 Oviedo, Asturias  
Teléfonos: 985106100 Ext.365  
Correo-e: [asturias@retinosis.org](mailto:asturias@retinosis.org)  
WEB: <http://www.retinosis.org/>

**Asociación Asturiana para la Lucha Contra la Fibrosis Quística**

---

C/ Melquiades Alvarez 3, entlo  
33002 Oviedo, Asturias  
Teléfonos: 985227856 FAX: 985266750

**Asociación Autismo Aragón**

---

C/ Sor Juana de la Cruz 27, 6º A  
50015 Zaragoza  
Teléfonos: 976529199 FAX: 976514004

**Asociación Autismo Granada**

---

Paseo de Ronda 96, 2º C  
18004 Granada  
Teléfonos: 958261790 FAX: 958250204

---

**Asociación Autismo Vigo**

---

Avda. García Barbón 108, 1º B  
36201 Vigo, Pontevedra  
Teléfonos: 986436516 FAX: 986228528

---

**Asociación Balear Contra la Fibrosis Quística**

---

C/ Cronista Muntaner Bujosa s/n, local 3  
7011 Palma de Mallorca, Baleares  
Teléfonos: 971733771  
Correo-e: fqbalear@servibal.es

---

**Asociación Balear de Afectados por la Trigonitis y la Cistitis Intersticial. (ABATYCI)**

---

C/ Sineu 2, Adosado C  
7220 Pina-Mallorca, Baleares  
Teléfonos: 971665322  
Correo-e: abatycipina@hotmail.com  
WEB: <http://usuarios.tripod.es/abatyci/>

---

**Asociación Balear de Corea de Huntington**

---

C/ Viñaza 12C, bajos  
Baleares  
Teléfonos: 971771229

---

**Asociación Canaria Contra la Fibrosis Quística. (Las Palmas)**

---

C/ Alfred Nobel s/n  
35013 Las Palmas de Gran Canaria  
Teléfonos: 928419108 FAX: 928412584

---

**Asociación Cantabria Contra la Fibrosis Quística**

---

Avda. Cardenal Herrera Oria 63, int.  
39011 Santander  
Teléfonos: 942323856 FAX: 942323609  
Correo-e: cocemfe-cant@mundivia.es

---

**Asociación Cantabria de Afectados de Esclerodermia**

---

C/ Juan XXIII 1, A, 3º D  
39600 Muriedas (Camargo), Santander  
Teléfonos: 942251244

---

**Asociación Cantabria de Afectados de Retinosis Pigmentaria**

---

C/ Los Caños 5, 1º izq  
Santander  
Teléfonos: 942240111

---

**Asociación Cantabria de Hemofilia**

---

C/ Travesía del Cubo 2, entreplanta  
Santander  
Teléfonos: 942229129

---

**Asociación Cantabria para la Neurofibromatosis**

---

Avda. Los Castros s/n. Universidad de Cantabria (Bajos de Filología)  
39005 Santander  
Teléfonos: 669136292  
Correo-e: nfcantabria@unican.es

---

**Asociación Castellano Leonesa Contra la Fibrosis Quística**

---

C/ La vía 15, 7º A  
47005 Valladolid  
Teléfonos: 983206495 FAX: 983333978  
Correo-e: mroncero@sauce.pntia.mec.es

---

**Asociación Castellano Manchega Contra la Fibrosis Quística**

---

Apdo de Correos 335  
Ciudad Real  
Teléfonos: 926568638 FAX: 926568638  
Correo-e: fqclmancha@jet.es

---

**Asociación Catalana Contra la Fibrosis Quística**

---

Passeig Vall d'Hebron 208, 1, 2  
8035 Barcelona  
Teléfonos: 934272228 FAX: 934272228  
Correo-e: fqcatalana@fibrosiquistica.org  
WEB: <http://www.fibrosiquistica.org>

---

**Asociación Catalana D'Esclerosi Lateral Amiotrófica**

---

Providencia 42, p104, dptx3  
Barcelona  
Teléfonos: 932849192

**Asociación Catalana de Afectados por el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) o Encefalomiелitis Miálgica (EM)**

Carrer Joan Güell nº 184, local 27 1er piso  
8028 Barcelona  
Teléfonos: 933214654  
Correo-e: acsfcm@acsfcm.org  
WEB: <http://www.acsfcm.org/web/>

**Asociación Catalana de Ataxias Hereditarias**

G.V. Corts Catalanes 562, ppal. 2A  
8011 Barcelona  
Teléfonos: 934515550 FAX: 934516904  
Correo-e: ataxiacat@quiero.tv

**Asociación Catalana de Atención Precoz**

C/ Pere Vergés 1 (Hotel d'Entitats)  
Barcelona  
Teléfonos: 932781837

**Asociación Catalana de Hemofilia**

Contal 32 p 501  
Barcelona  
Teléfonos: 933014044

**Asociación Catalana de la Malatia de Huntington**

Pere Vergés s/n, 7º, desp. 1. Hotel d'Entitats  
Barcelona  
Teléfonos: 933145657 932780294  
FAX: 932780174

**Asociación Catalana de Neurofibromatosis. (ACNEFI)**

C/ Bilbao 93-95, 5º primera  
8005 Barcelona  
Teléfonos: 933074664 FAX: 933074664  
Correo-e: info@acnefi.org  
WEB: <http://www.acnefi.com>

**Asociación Catalana de Osteogénesis Imperfecta**

Gran Vía de las Cortes Catalanas 1126, 7º 1ª  
Barcelona  
Teléfonos: 933137610

**Asociación Catalana del Síndrome de Rett**

Carrer Emili Grahit 2, D, 2º, 2ª  
1702 Gerona  
Correo-e: catalana@rett.es  
WEB: <http://www.rett.es/>

**Asociación Catalana La Llar d'Afectats d'Esclerosi Múltiple**

Leiva 41-43  
Barcelona  
Teléfonos: 934249557

**Asociación Catalana para el Síndrome de Prader Willi. (ACSPW)**

Pg. dels Ciceres 56-58  
89006 Hospitalet de Llobregat, Barcelona  
Teléfonos: 933387915 FAX: 933388408

**Asociación Catalana Pro Afectados O.I. (ACOI)**

Gran Vía 562, Pral. 2ª  
8011 Barcelona  
Teléfonos: 933056205 934515550  
WEB:<http://www.bcn.es/tjussana/acoi/welcome.htm>

**Asociación Centro Español del Autismo**

C/ Guadiana 38  
28224 Pozuelo de Alarcón, Madrid  
Teléfonos: 916373789 FAX: 916377762

**Asociación Contra la Fibrosis Quística**

Pimienta 14  
Benagalbón, Málaga  
Teléfonos: 952400871

**Asociación Contra la Fibrosis Quística de la Comunidad Valenciana**

Avda. Camapanar 106, 3º, 6ª  
46015 Valencia  
Teléfonos: 963461314 FAX: 963494047  
Correo-e: fqvalencia@retemail.es

**Asociación Contra la Fibrosis Quística del País Vasco**

C/ Ercilla 24, 6º, dep. 6  
48011 Bibao, Guipuzcoa  
Teléfonos: 944167442

---

**Asociación Corazón y Vida de Madrid**

Valdesangil 19, 4º Izqda.  
28039 Madrid  
Teléfonos: 913736746

**Asociación Cordobesa de Esclerosis Múltiple. (ACODEM)**

Plaza de Vista Alegre 32 (Edificio Florencia)  
Córdoba  
Teléfonos: 957468183

**Asociación Cultural de Acción Católica de Sordos de Madrid**

C/ Antonio Neblija 3  
28007 Madrid  
Teléfonos: 915013440 FAX: 915529586

**Asociación Cultural de Sordomudos de Móstoles**

Avda. Dos de Mayo 83  
28934 Móstoles, Madrid  
Teléfonos: 916467219 FAX: 916472379

**Asociación de Afectados de Fisura Labiopalatina de Madrid. (AFILAPA)**

Travesía de las Villas 14  
28816 Camarma de Esteruelas, Madrid  
Teléfonos: 918866329  
Correo-e: [afilapa@retemail.es](mailto:afilapa@retemail.es)  
WEB: <http://www.afilapa.com/>

**Asociación de Afectados de Polio y Síndrome Postpolio**

C/ Luis de Hoyos Sainz 18  
28030 Madrid  
Teléfonos: 686000171  
Correo-e: [inforpostpolio@postpolioinfor.org](mailto:inforpostpolio@postpolioinfor.org)  
WEB: <http://www.postpolioinfor.org>

**Asociación de Afectados del Síndrome de Marfan de España. (SIMA)**

C/ San Agatángelo 44, bajo izda.  
3007 Alicante  
Teléfonos: 966141580 619191665  
Correo-e: [sima@marfansima.org](mailto:sima@marfansima.org)  
WEB: <http://www.marfansima.org/>

**Asociación de Afectados por el Síndrome Tóxico (ANASTO). Leganés**

C/ Hernán Cortés 7, 2ª planta  
28911 Leganés, Madrid  
Teléfonos: 916948205

**Asociación de Asmáticos Madrileños. (ASMA)**

C/ Joaquín María López 66  
28015 Madrid  
Teléfonos: 915491541

**Asociación de Ataxias de Fuenlabrada**

C/ Grecia nº 23, 5º A  
28943 Fuenlabrada, Madrid  
Teléfonos: 916079339  
Correo-e: [mclaser1@mi.madridtel.es](mailto:mclaser1@mi.madridtel.es)

**Asociación de Autistas "Niños del Silencio". (ADANSI)**

C/ Lucero esq. Pachín de Melás s/n  
32212 Gijón, Asturias  
Teléfonos: 985313254 FAX: 985313254

**Asociación de Corea de Huntington Española. (ACHE)**

Avda. Reyes Católicos 2  
28040 Madrid  
Teléfonos: 915449008 FAX: 915497381  
WEB: <http://e-huntington.tripod.com>

**Asociación de Deficiencias de Crecimiento y Desarrollo. (ADAC)**

C/ Enrique Marco Dorta 6  
41018 Sevilla  
Teléfonos: 954989889 FAX: 954989790  
Correo-e: [a.d.a.c@telefonica.net](mailto:a.d.a.c@telefonica.net)  
WEB: <http://www.geocities.com/HotSprings/Villa/4521/>

**Asociación de Diabéticos de Alcalá. (ADA)**

Daoíz y Velarde 28, 1ª Izda.  
28807 Alcalá de Henares, Madrid  
Teléfonos: 918788197



**Asociación de Diabéticos de Alcorcón y Periferia**

---

Virgen de Iciar 17, Univer. Pop. de Alcorcón  
28922 Alcorcón, Madrid  
Teléfonos: 639567511

**Asociación de Diabéticos de Leganés. (ADL)**

---

Avda. Gran Bretaña s/n, Centro Comercial Parque Sur  
28916 Leganés, Madrid  
Teléfonos: 916885124

**Asociación de Diabéticos de Móstoles. (ADM)**

---

Gran Capitán 22 (posterior)  
28933 Móstoles, Madrid  
Teléfonos: 916175515

**Asociación de Diabéticos de Parla**

---

Rio Ebro 4  
28980 Parla, Madrid  
Teléfonos: 916051370

**Asociación de Diabéticos Españoles de Madrid. (ADE)**

---

General Ramírez de Madrid 18  
28020 Madrid  
Teléfonos: 915708551 915706243  
FAX: 915708551

**Asociación de Enfermedades Reumáticas de Sevilla. (REARFIBRO)**

---

C/ Málaga 41  
41840 Pilas, Sevilla  
Teléfonos: 955752845

**Asociación de Enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa de Madrid. (ACCU)**

---

Hileras 4, 4ª planta, despacho 6  
28013 Madrid  
Teléfonos: 915475505 FAX: 914526326  
WEB: <http://www.accuesp.com/>  
Correo-e: [accuesp@accuesp.com](mailto:accuesp@accuesp.com)

**Asociación de Enfermos de Hepatitis C**

---

C/ Músico Peidro 39, 1º, 5D Entresuelo  
46001 Valencia  
Teléfonos: 963509187 963510200  
FAX: 963532671  
Correo-e: [aehc@sicon.net](mailto:aehc@sicon.net)  
WEB: <http://www.aehc.es>

**Asociación de Enfermos del Corazón del Hospital 12 de Octubre**

---

Ctra. de Andalucía KM. 5.500. Pabellón de Medicina Comunitaria  
28041 Madrid  
Teléfonos: 913908029 FAX: 913908638

**Asociación de Enfermos del Corazón del Hospital 12 de Octubre. (Aranjuez)**

---

C/ Cuesta de las Perdices 22  
28300 Aranjuez, Madrid  
Teléfonos: 918918197

**Asociación de Enfermos de Patologías Mitocondriales. (AEPMI)**

---

C/ Dr. Pedro de Castro 2, Bl. 3, piso 6, pta. A  
41004 Sevilla  
Teléfonos: 954420381

**Asociación de Epidermólisis Bullosa de Cataluña**

---

Gran Vía de las Corts Catalanes 562, ppr 02  
Barcelona  
Teléfonos: 934515550

**Asociación de Esclerodermia de Castellón. (ADEC)**

---

C/ Antg. Cuartel de Tetuan, cuadra 3ª, Sn.  
Apto. 197  
12080 Castellón  
Teléfonos: 964250048 630579866  
Correo-e: [adec@esclerodemia-adec.org](mailto:adec@esclerodemia-adec.org)  
WEB: <http://www.esclerodemia-adec.org>

**Asociación de Esclerosis Múltiple de Madrid. (ADEMM)**

---

C/ San Lamberto 3 posterior  
28017 Madrid  
Teléfonos: 914044486 914036174  
FAX: 914069691  
Correo-e: [a.d.e.m.m.@wanadoo.es](mailto:a.d.e.m.m.@wanadoo.es)

**Asociación de Esclerosis Múltiple.  
(AEMA)**

C/ Hernán Cortés 20  
Almería  
Teléfonos: 950265110

**Asociación de Espina Bífida e  
Hidrocefalia. (ASPEBH)**

C/ Manuel Villalobos 41, Acc  
Sevilla  
Teléfonos: 954373993 FAX: 954355646

**Asociación de Ex Alcohólicos Españoles**

C/ Alonso Heredia 19, 1º dcha  
28028 Madrid  
Teléfonos: 917266053

**Asociación de Extrofia Vesical.  
(ASEXVE)**

C/ Francisco Silvela 71, 3º F  
28028 Madrid  
Teléfonos: 952880048 913169327  
FAX: 952908030  
Correo-e: asexve@extrofia.com  
WEB: <http://www.extrofia.com/asexve/>

**Asociación de Familiares de Enfermos  
de Alzheimer**

C/ Fuencarral 127, 4º izqda.  
28010 Madrid  
Teléfonos: 915941412 915941424

**Asociación de Familiares de Enfermos  
de Alzheimer (AFA). Alcalá de Henares**

C/ Daoíz y Velarde 9  
28807 Alcalá de Henares, Madrid  
Teléfonos: 918897170 FAX: 918897170

**Asociación de Familiares de Enfermos  
de Alzheimer (AFA). Corredor de Henares**

C/ Príncipes de España s/n. 3ª planta  
28820 Coslada, Madrid  
Teléfonos: 916719491

**Asociación de Familiares de Enfermos  
de Alzheimer de Valdemoro**

C/ Herencia 12, Casa de la Juventud  
28340 Valdemoro, Madrid  
Teléfonos: 918951770 918951511  
FAX: 918953838

**Asociación de Familiares y Amigos de  
Personas con Autismo y Otros  
Trastornos del Desarrollo de la Región  
de Murcia. (ANSARES)**

Avda. Rector Loustau 1, 6º H  
21003 Huelva  
Teléfonos: 968202924 FAX: 968283236  
Correo-e: afapade.murcia@terra.es

**Asociación de Familiares y Enfermos de  
Corea de Huntington de Aragón**

C/ Monasterio de Samos 8  
Zamora  
Teléfonos: 976389265 FAX: 976384905

**Asociación de Familiares y Enfermos de  
Lupus. (AGLA)**

C/ General Ronda Rodrigo 21, 3º izqda.  
Jaén  
Teléfonos: 953230584 689812069

**Asociación de Familias Afectadas por  
Enfermedades Neurológicas Alzheimer**

C/ Pedro Heredia 17, 4º  
28028 Madrid  
Teléfonos: 913611314 FAX: 913611314

**Asociación de Familias Aragonesas con  
Pacientes de Síndrome de Gilles de la  
Tourette y Trastornos Asociados.  
Aragón Tourette (AFAPSTTA)**

Avda. Valencia 59, 1º dcha  
50005 Zaragoza  
Teléfonos: 976552226  
Correo-e : aragontourette@tiscali.es

**Asociación de Fenilcetonúricos y otros  
trastornos del Metabolismo de Madrid**

C/ Sector Foresta 32, 2º B  
28760 Tres Cantos, Madrid  
Teléfonos: 918041689

**Asociación de Fibromialgia de la  
Comunidad de Madrid. (AFIBROM)**

C/ Rafaela Bonilla 19, Local A  
28028 Madrid  
Teléfonos: 913567145  
Correo-e: afibrom@afibrom.org  
WEB: <http://www.afibrom.org/>

**Asociación de Hemofilia de Aragón La Rioja**

C/ Julio García Condoy 1, bajo, oficina 1  
Zamora  
Teléfonos: 976742400 FAX: 976732049

**Asociación de Hemofilia de la Seguridad Social**

Avda. del Mar 3, local 4, entreplanta  
Jerez de la Frontera, Cádiz  
Teléfonos: 956345218

**Asociación de Hemofilia de Las Palmas**

Rafael García Pérez, Pza. Ruiseñores 1, 14A  
Las Palmas de Gran Canaria  
Teléfonos: 928383708

**Asociación de Hemofilia de Tenerife**

C/ Camino del Hierro 120, viviendas. Bloque 2  
Santa Cruz de Tenerife  
Teléfonos: 922649654

**Asociación Huesos de Cristal.  
(AHUCE-Madrid)**

San Ildefonso 8, Bajo - derecha  
28915 Madrid  
Teléfonos: 914678266 FAX:916802284  
Correo-e: informacion@ahucemadrid.org  
WEB: <http://www.ahucemadrid.org>

**Asociación de Implantados Cocleares de España. (AICE)**

C/ Fernández Duro, 22 bajos  
Barcelona  
Teléfonos: 933317475 FAX: 933317475

**Asociación de Jarabe de Arce y Otras Metabolopatías de la Región de Murcia**

Avda. Carlos I 68, 6ºA, edif. Paris  
30800 Lorca, Murcia  
Teléfonos: 968443585

**Asociación de Lucha contra la Distrofia en Aragón. (ALDA)**

Avda. Navarra, 54,  
"Centro Cívico Delicias" 1ª Planta  
50010 Zaragoza  
Teléfonos: 976318555

**Asociación de Lucha contra la Distrofia en España. (ALDE)**

C/ Augusto González Besada, 12  
28030 Madrid  
Teléfonos: 914379220 FAX: 914379220  
Correo-e: alde@distonia.org  
WEB: <http://www.distonia.org>

**Asociación de Lucha contra la Epilepsia**

C/ Mare de Déu de Bellvitge 20  
8907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona  
Teléfonos: 933365162

**Asociación de Lúpicos Asociados.  
(HULUA)**

C/ Vázquez López 2-3  
Huelva  
Teléfonos: 959247061

**Asociación de Lúpicos del Sur. (ALUS)**

Ronda de Capuchinos 2, local 11-A  
Sevilla  
Teléfonos: 954531155

**Asociación de Mucoviscidosis de Navarra**

C/ José M Reparaz 18, 3º C  
31012 Pamplona, Navarra  
Teléfonos: 948277086

**Asociación de Niños con Síndrome de Hiperactividad y Déficit de Atención.  
(ANSHDA)**

C/ Las Pedroñeras 2, 12 E  
Madrid  
Teléfonos: 917594472 607817868  
FAX: 917258482  
Correo-e: eloyalicia@tinn.net

**Asociación de Pacientes Coronarios.  
(APACOR)**

C/ Virgen de los Reyes 26  
28027 Madrid  
Teléfonos: 914053183 FAX: 914626250

**Asociación de Pacientes de la Enfermedad de Huntington de la Provincia de Cádiz. (APEHUCA)**

Domicilio Avda. Segunda Aguada 8, 4º D  
11012 Cádiz  
Teléfonos: 679897158 956073000  
Correo-e: apehuca@hotmail.com  
apehucasecretaria@hotmail.com  
WEB: <http://www.usuarios.tripod.es/Apehuca>

**Asociación de Padres de Afectados de Autismo y Otras Psicosis Infantiles de Vizcaya**

C/ Pintor Antonio de Gueza, lonjas 1-2  
48015 Bilbao, Vizcaya  
Teléfonos: 944755704 FAX: 944762992

**Asociación de Padres de Autistas de Córdoba. (APAC)**

C/ San Juan de la Cruz 9  
14007 Córdoba  
Teléfonos: 957492527 FAX: 957497727  
Correo-e: apac-cor@teleline.es

**Asociación de Padres de Autistas de la Comunidad Valenciana. (APACV)**

C/ Torero José Mari Manzanares 1,  
bloque 2, esc 5, 2º izda  
3005 Alicante  
Teléfonos: 965920597 FAX: 965126089

**Asociación de Padres de Diabéticos Zona Sur de Madrid. (APADISUR)**

Priorato 57  
28915 Leganés (Zarzaquemada), Madrid  
Teléfonos: 916871032

**Asociación de Padres de Niños Autistas de Almería. (APNAAL)**

C/ Pío Baroja 13, 13, 7, 2º  
4006 Almería  
Teléfonos: 950220332 FAX: 950220332

**Asociación de Padres de Niños Autistas de Badajoz. (APNABA)**

C/ Félix Fernández Torado s/n  
6011 Badajoz  
Teléfonos: 924258905 FAX: 924258905  
Correo-e: anacla@coeeo.cop.es

**Asociación de Padres de Niños Autistas de Baleares**

C/ José de Villalonga 79  
7015 Palma de Mallorca, Baleares  
Teléfonos: 971452236 FAX: 971285645  
Correo-e: gaspar-hauser@interplanet.es  
WEB: <http://www.infoasis.es/gaspar/hauser.htm>

**Asociación de Padres de Niños Autistas de Cádiz. (APNA)**

C/ Rosadas s/n  
11510 Puerto Real, Cádiz  
Teléfonos: 956474563 FAX: 956474563  
Correo-e: apnacadiz@hotmail.com  
WEB: <http://www.cadizayto.es/asocoaciones/apna/pagina/index.html>

**Asociación de Padres de Niños Autistas de Cantabria. (APAC)**

C/ Macias Picavea 8, bajo  
39003 Santander  
Teléfonos: 983508068 FAX: 983508068  
Correo-e: cceeariviere@terra.es

**Asociación de Padres de Niños Autistas de Las Palmas de Gran Canaria. (APNALP)**

Paseo de San José 118, bl D, 5º I  
35015 Las Palmas de Gran Canaria  
Teléfonos: 928311594  
Correo-e: apnalp@teleline.es  
WEB: <http://www.pagina.de/apnalp>

**Asociación de Padres de Niños Autistas de Valencia. (APNAV)**

C/ Doctor Zamenhof 41  
46008 Valencia  
Teléfonos: 963842226 FAX: 963842226  
Correo-e: apnaval@arrakis.es  
WEB: <http://www.arrakis.es/~utecnicaapnav/index.htm>

**Asociación de Padres de Niños Autistas y con Trastornos del Comportamiento de Tenerife. (APNATTE)**

Rambla de Pulido 12, A, 1º  
38004 Santa Cruz de Tenerife  
Teléfonos: 922821287 FAX: 922240174

**Asociación de Padres de Niños Autistas y Niños con Trastornos de Conducta**

Paseo de San José 116, 1º  
Las Palmas de Gran Canaria  
Teléfonos: 928311594 FAX: 928694193

**Asociación de Padres de Niños Autistas y Niños con Trastornos del Desarrollo. (Las Palmas de Gran Canaria)**

Pº de San José 118, 1º  
35015 Las Palmas de Gran Canaria  
Teléfonos: 928150494 FAX: 928332722

**Asociación de Padres de Niños Autistas y Otros Trastornos Profundos del Desarrollo**

Avda. de Cádiz 17, 2º izq  
Sevilla  
Teléfonos: 954412747 FAX: 954412747

**Asociación de Padres de Niños Autistas y Otros Trastornos Profundos del Desarrollo. (Jaén, Arcangel)**

Camino Fuente de la Peña 53, bajo  
23002 Jaén  
Teléfonos: 953234283 FAX: 953234283

**Asociación de Padres de Niños Autistas y Otros Trastornos Profundos del Desarrollo. (Sevilla)**

Avda. Deporte s/n  
41020 Sevilla  
Teléfonos: 954405446 954403175  
FAX: 954407841

**Asociación de Padres de Niños Autistas y Psíquicos de Valladolid y su Provincia**

C/ Ignacio Serrano 19  
47008 Valladolid  
Teléfonos: 983247139 FAX: 983247158

**Asociación de Padres de Niños Autistas. (APNA)**

C/ Navaleno 9  
28033 Madrid  
Teléfonos: 917662222 FAX: 917370038  
Correo-e: apna@apna.es  
WEB: <http://www.apna.es>

**Asociación de Padres de Niños y Adultos de Málaga. (Autismo Málaga)**

C/ Obsidiana 1 Torre alfa, Urb. Sta. Cristina  
29006 Málaga  
Teléfonos: 952336950 FAX: 952340374

**Asociación de Padres de Personas con Autismo de Burgos. (Autismo Burgos)**

C/ Valdenúñez, 8  
9001 Burgos  
Teléfonos: 947461243 FAX: 947461245  
Correo-e: autismoburgos@retemail.es  
WEB: <http://personal3.iddeo.es/autismoburgos>

**Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Barcelona**

C/ Almería 31, Atico  
8014 Barcelona  
Teléfonos: 933314220 FAX: 933314220  
Correo-e: talking3@terra.es  
WEB: <http://www.apascide.org/>

**Asociación de Padres de Sordociegos de España (APASCIDE). Madrid**

C/ Divino Redentor 48, Bajo  
28029 Madrid  
Teléfonos: 917334017 FAX: 917334017  
Correo-e: apascide@arrakis.es  
WEB: <http://www.apascide.org>

**Asociación de Padres del Centro Castro Navas**

Apartado de Correos 2041  
36200 Vigo, Pontevedra  
Teléfonos: 986365558 FAX: 986483406

**Asociación de Padres del Centro de Apoyo Familiar para Autistas y Psíquicos. "A Braña". (APACAF)**

C/ Placer 5, 3 B  
36202 Vigo, Pontevedra  
Teléfonos: 986226647 FAX: 986483406

**Asociación de Padres y Amigos del Sordo (ASPAS). Madrid**

C/ María Teresa 14, 2º (Barrio Guindalera)  
28028 Madrid  
Teléfonos: 917250745 917253145  
FAX: 917266386

**Asociación de Retinosis Pigmentaria de Castilla La Mancha**

Plaza Virgen de los Llanos 1  
Albacete  
Teléfonos: 967221540

**Asociación de Retinosis Pigmentaria. (OCULO)**

Resolana 30, bajo. Edificio ONCE  
Sevilla  
Teléfonos: 954901616

**Asociación de Sordociegos de España (ASOCIDE). Madrid**

Paseo de la Habana 208  
28036 Madrid  
Teléfonos: 913535637 FAX: 913507972  
Correo-e: mamr@once.es  
WEB: <http://www.asocide.org/index.htm>

**Asociación de Sordos de Alcalá de Henares**

C/ Pablo Coronel 34, bajo  
28802 Alcalá de Henares, Madrid  
Teléfonos: 918833703 FAX: 918833703

**Asociación de Sordos de Coslada**

C/ Príncipe de España s/n  
28820 Coslada, Madrid  
Teléfonos: 916730240 FAX: 916730240

**Asociación de Sordos de Leganés**

C/ Córdoba s/n. Barrio Vereda de los Estudiantes  
28914 Leganés, Madrid  
Teléfonos: 916934614 FAX: 916934614

**Asociación de Sordos de Madrid**

Pº Santa María de la Cabeza 37  
28045 Madrid  
Teléfonos: 914680265 FAX: 914680275

**Asociación de Trasplantados de Corazón de Madrid Virgen de la Paloma**

C/ Pasaje de Valdilecha 4  
28030 Madrid  
Teléfonos: 913710603 629170368

**Asociación del Síndrome de Williams. Madrid**

Orense 12, 2º  
Madrid  
Teléfonos: 915553717 FAX: 915567780

**Asociación do Pais de Nenos Autistas e Psicóticos da Coruña. (ASPANAES)**

Castro d'Elviña s/n  
15008 Castelo-Culleredo, La Coruña  
Teléfonos: 981293833 FAX: 981293833

**Asociación en Defensa de la Atención a la Anorexia Nerviosa. (ADANER)**

C/ General Pardiñas 3, 1º A  
28001 Madrid  
Teléfonos: 915770261 FAX: 915770261

**Asociación Epidermólisis Bullosa de España. (AEBE)**

C/ Real, Conjunto Puertogolf, apartamento 39  
29660 Nueva Andalucía. Marbella, Málaga  
Teléfonos: 952816434 FAX: 952816434  
Correo-e: aebe@aebe-debra.org  
WEB: <http://www.aebe-debra.org>

**Asociación Española Contra el Cáncer**

C/ Amador de los Ríos 5  
28010 Madrid  
Teléfonos: 913194138 913191876  
FAX: 913190966  
WEB: <http://www.aecc.es>

**Asociación Española contra la Leucodistrofia. (ALE)**

C/ Pintor Gimeno Barón 3, 1r  
12540 Vila-Real, Castellón de la Plana  
Teléfonos: 964523874  
Correo-e: leuco@asoleuco.org  
WEB: <http://www.asoleuco.org>

**Asociación Española de Afectados de Neurofibromatosis**

C/ Reina 7  
28004 Madrid  
Teléfonos: 917264823 FAX: 915325047  
Correo-e: asoc\_nf@eresmas.com  
WEB: <http://www.aeenf.com>

**Asociación Española de Anemia de Fanconi (AEAF)**

---

C/ Morando 8, 2A  
Madrid 28029  
Teléfonos: 921508681  
Correo-e: [asociafanconi@terra.es](mailto:asociafanconi@terra.es)  
WEB: <http://www.asoc-anemiafanconi.es>

**Asociación Española de Angioedema Familiar**

---

Apartado de Correos 40042  
28080 Madrid  
Teléfonos: 606153099  
Correo-e: [aedaf-es@mixmail.com](mailto:aedaf-es@mixmail.com)  
WEB: <http://www.aedaf.es.org>

**Asociación Española de Aniridia**

---

C/ Cristóbal Bordiú 35 - of. 214  
28003 Madrid  
Teléfonos: 915344342 FAX: 915344342  
Correo-e: [asoaniridia@telefonica.net](mailto:asoaniridia@telefonica.net)  
WEB: <http://www.aniridia.com>

**Asociación Española de Ayuda al Epiléptico**

---

C/ Berlín 5, 4º  
28028 Madrid  
Teléfonos: 913303641 913561007

**Asociación Española de Daño Cerebral**

---

C/ Comunidad de Canarias 27  
Las Rozas, Madrid  
Teléfonos: 916346572

**Asociación Española de Dislexia y otras Dificultades de Aprendizaje**

---

Apto. de Correos 19.183  
28080 Madrid  
Teléfonos: 917157051 FAX: 917158193  
Correo-e: [info@dislexia.net](mailto:info@dislexia.net)

**Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Alicante**

---

C/ Primavera 20, 5º D  
Alicante  
Teléfonos: 96525517

**Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Andalucía**

---

C/ Dorada 1, 5DI  
Granada  
Teléfonos: 958289647

**Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Barcelona**

---

Gran Vía de las Cortes Catalanas 562  
Barcelona  
Teléfonos: 934516544 FAX: 934516904

**Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cantabria**

---

C/ Gutiérrez Solana 7, bajos  
Santander  
Teléfonos: 942323856

**Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Cataluña**

---

Gran Vía Cortes Catalanas 562, pral 2º  
8011 Barcelona  
Teléfonos: 934516544  
Correo-e: [asemcatalunya@terra.es](mailto:asemcatalunya@terra.es)  
WEB: <http://www.asemcatalunya.com>

**Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Madrid**

---

C/ Francisco Navacerrada 12, 1º bajo  
28028 Madrid  
Teléfonos: 913613895  
Correo-e: [info@asemmadrid.org](mailto:info@asemmadrid.org)  
WEB: <http://www.asemmadrid.org>

**Asociación Española de Enfermedades Musculares (ASEM). Valencia-Castellón**

---

Apartado de correos 12.035  
Valencia  
Teléfonos: 96369601

**Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis. (AEEG)**

---

C/ Pepe de Santos 18, 1ª E, 1º B  
30820 Alcantarilla, Murcia  
Teléfonos: 968808437 FAX: 968938813  
Correo-e: [amhernan@ualm.es](mailto:amhernan@ualm.es)  
WEB: <http://www.ucip.net/aegg>

**Asociación Española de Enfermos y Familiares de la Enfermedad de Gaucher Gaucher (AEFEG)**

C/ Perez del Toro 41  
35004 Las Palmas  
Las Palmas de Gran Canaria  
Teléfonos: 928249194 928452221  
FAX: 928242620  
Correo-e: gaucher@eremas.com

**Asociación Española de Esclerodermia. (AEE)**

Rosa Chacel 1, (Concejalía de Salud)  
28230 Las Rozas, Madrid  
Teléfonos: 917103210 FAX: 916376780  
Correo-e: a.e.esclerodermia@wanadoo.es

**Asociación Española de Esclerosis Lateral Amiotrófica. (ADELA)**

C/ Hierbabuena 12 bajo  
28030 Madrid  
Teléfonos: 913113530 913112776  
FAX: 914593926

**Asociación Española de Esclerosis Lateral Amiotrófica. Badalona**

C/ Oriente 4, 2º D  
Badalona, Barcelona  
Teléfonos: 933890973

**Asociación Española de Esclerosis Múltiple**

Modesto Lafuente 8, 1º C  
Madrid  
Teléfonos: 914481305 FAX: 914481261

**Asociación Española de Esclerosis Múltiple de Getafe**

C/ Jilguero s/n - Centro Cívico La Alhóndiga  
28904 Getafe, Madrid  
Teléfonos: 916820012

**Asociación Española de Familiares y Enfermos de Wilson. (AEFE de Wilson)**

C/ Juan de Valladolid 4, 1º D  
47014 Valladolid  
Teléfonos: 983372150  
Correo-e: wilsons@teleline.es  
WEB: <http://www.infovigo.com/wilson>

**Asociación Española de Ictiosis. (ASIC)**

C/ Dr. Pérez Feliú 13 puerta 19  
46014 Valencia  
Teléfonos: 963775740  
Correo-e: info@ictiosis.org  
WEB: <http://www.ictiosis.org>

**Asociación Española de Linfangioleiomiomatosis (AELAM)**

C/ La Fragua nº 16  
28260 Galapagar, Madrid  
Teléfonos: 918584730 616405744  
Correo-e: aelam@telefonica.net  
WEB: <http://www.telefonica.net/web/aelam>

**Asociación Española de Malformaciones Cráneo Cervicales. (AEMC)**

C/ Emeline Pankhurst 24, local 6  
50015 Zaragoza  
Teléfonos: 976523427, 647956408  
Correo-e: chiari@arrakis.es;  
craneocervicales@arrakis.es  
WEB: <http://www.aeamcc-enfermedadescraneocervicales.arrakis.es>

**Asociación Española de Narcolepsia (AEN)**

Apartado de correos 67  
28670 Villaviciosa de Odón, Madrid  
Teléfonos: 666250594  
Correo-e: informacion@narcolepsia.org  
WEB: <http://www.narcolepsia.org/>

**Asociación Española de Padres y Niños con Alergia a Alimentos. (AEPNAA)**

Avda. Manzanares 58, Local 1  
28019 Madrid  
Teléfonos: 915609496 914696272  
FAX: 915609496

**Asociación Española de Paraparesia Espástica Familiar. (AEPEF)**

C/ Algeciras 3, 2º, C  
28005 Madrid  
Teléfonos: 913663260 659 468 978  
Correo-e: aepef@yahoo.es  
WEB: <http://es.geocities.com/aepef/>



**Asociación Española de Porfirias**

Árcangel San Rafael 12, 6º-23  
Sevilla  
Teléfonos: 954340071

**Asociación Española de Portadores de Válvulas Cardíacas. (AEPOVAC)**

C/I. Cardiología Madrid. Ciudad Universitaria.  
Pabellón 1  
28040 Madrid  
Teléfonos: 915439205 915439204  
FAX: 915431951

**Asociación Española de Síndrome de Sjogren**

Cartagena 99, 2º B  
28002 Madrid  
Teléfonos: 914135711 902113188  
FAX: 914161493  
Correo-e: aessjogren@hotmail.com

**Asociación Española del Síndrome de Joubert. (ASINJOU)**

Avda Pablo Neruda 98, Portal 4, 6º B  
28038 Madrid  
Teléfonos: 917782286  
Correo-e: bruano@ree.es

**Asociación Española para el Déficit de Alfa 1 Antitripsina**

Camino del Pato, 1  
11130 Batería Colorada, Chiclana, Cádiz  
Teléfonos: 956 537186  
Correo-e: alfa1info@arrakis.es  
WEB: <http://www.alfa1.org/>

**Asociación Española para el Estudio de Metabolopatías Congénitas**

Facultad de Ciencias (C-X) U.A. Canto Blanco  
28049 Madrid  
Teléfonos: 917347011 FAX: 917347797

**Asociación Española para el Registro y Estudio de las Malformaciones Congénitas. (ASEREMAC)**

C/Facultad de Medicina.  
Universidad Complutense  
28040 Madrid  
Teléfonos: 913941587 913941591  
FAX: 913941592

**Asociación Española para el Síndrome de Prader Willi. (AESPW)**

C/ Cristobal Bordiu 35 oficina 212  
28003 Madrid  
Teléfonos: 915336829 FAX: 915547569  
Correo-e: aespw@prader-willi-esp.com  
WEB: <http://www.irinfo.es/prader-willi>

**Asociación Española para el Síndrome de Prader Willi. (Andalucía)**

Ctra. de Jabalcuz 61  
23002 Jaén  
Teléfonos: 953232266

**Asociación Española para el Síndrome de Prader Willi. (Asturias)**

C/ Rafael Fernández 2, 6º C  
33008 Oviedo, Asturias  
Teléfonos: 985218468  
Correo-e: jlcarce@teleline.es

**Asociación Española para el Síndrome de Prader Willi. (Salamanca)**

C/ Zuñiga Rodríguez 19, 2º B  
37700 Béjar, Salamanca  
Teléfonos: 923401127

**Asociación Española para la Educación Especial. (AEDES)**

C/ General Oraa 55  
Madrid  
Teléfonos: 915645163 FAX: 915645568

**Asociación Española para Tics y Tourette**

Gran Vía de las Cortes Catalanas 562,  
ppal. 2A  
Barcelona  
Teléfonos: 934515550 FAX: 934102648

**Asociación Extremeña Contra la Fibrosis Quística**

C/ Maestro A. Rodríguez 15  
10004 Cáceres  
Teléfonos: 927248690  
Correo-e: fibrex@teleline.es

**Asociación Familiares Alzheimer de Getafe**

C/ Hospitalillo de San José 4  
28902 Getafe, Madrid  
Teléfonos: 916817662

**Asociación Familias de Niños Diferentes. (AFANDICE)**

C/ Magnesia 10  
Madrid  
Teléfonos: 917956719

**Asociación Fuenlabreña de Esclerosis Múltiple. (AFEM)**

Avda. de la Hispanidad 1 bis  
28945 Fuenlabrada, Madrid  
Teléfonos: 916063599 916904544

**Asociación Gaditana de Esclerosis Múltiple. (AGDEM)**

Manuel Arjona 3, 2º D  
Puerto de Santa María, Cádiz  
Teléfonos: 956851818

**Asociación Gallega Contra la Fibrosis Quística**

C/ Begonias chalet 4  
15008 La Coruña  
Teléfonos: 981130277  
Correo-e: fgalicia@teleline.es

**Asociación Granadina de Esclerosis Múltiple**

Plaza de los Prados 5, bajo  
Armillá, Granada  
Teléfonos: 958572448

**Asociación Granadina de Lupus (LUPUS). Granada**

Apartado de Correos 2207  
18080 Fuente Vaqueros, Granada  
Teléfonos: 958516203 958516901  
Correo-e: marygroa@arrakis.es

**Asociación Guipuzcoana de Padres de Afectados de Autismo y Otros Trastornos Generalizados del Desarrollo. (GAUTENA)**

C/ Francisco López Allen 4  
20009 San Sebastián, Guipuzcoa  
Teléfonos: 943215344 FAX: 943215239  
Correo-e: autena@sarenet.net

**Asociación Hispana de Afectados por Parálisis Periódica. (AHAPP)**

C/ Orinoco 9 3º - 3  
35014 Las Palmas de Gran Canaria  
Teléfonos: 928418168 686895953  
Correo-e: asespp@lycos.es  
WEB: <http://usuarios.lycos.es/ASESPP/>

**Asociación Humanitaria de Enfermedades Degenerativas y Síndrome de la Infancia y Adolescencia (AHEDYSIA)**

C/ 8 de Maig s/n. "Llar del Pensionista"  
3570 Villajoyosa, Alicante  
Teléfonos: 965895409 619928244  
Correo-e: ahedysia@wanadoo.es

**Asociación Jienense de Esclerosis Múltiple. (Virgen del Carmen)**

Acera de San Antonio s/n (Antigua Casa Cultura)  
Baeza, Granada  
Teléfonos: 953740191

**Asociación Juvenil de Enfermos de Crohn y Colitis Ulcerosa. (AJECCU)**

Domicilio : Apartado de Correos 3319  
28080 Madrid  
Teléfonos: 654159484  
Correo-e: ajeccucorreo@eresmas.net  
WEB: <http://ajeccu.eresmas.net/>

**Asociación Lafora España**

C/ Carreteros 46  
45125 Pulgar, Toledo  
Teléfonos: 925292156 925817952  
Correo-e: lafora@retemail.es  
WEB: <http://www.arrakis.es/~lafora/>

**Asociación Leonesa de Hemofilia**

Plaza de Santa María del Camino 6  
León  
Teléfonos: 987224242

**Asociación Madrileña Contra la Fibrosis Quística**

María de Molina 26, 1º izda. Desp. 2  
28006 Madrid  
Teléfonos: 915630727  
Correo-e: fqmadridd@jet.es  
WEB: <http://www.geocities.com/HotSprings/2677/AMCFQ.HTM>

**Asociación Madrileña de Ataxias Hereditarias. (AMAH)**

Avda Dr. García Tapia 126 post  
28030 Madrid  
Teléfonos: 914370652  
Correo-e: atamad@terra.es  
WEB: <http://www.terra.es/personal/atamad/>

**Asociación Madrileña de Enfermos de Lupus y Amigos. (AMELYA)**

Apartado de correos 13, 311  
28080 Madrid  
FAX: 914359573

**Asociación Madrileña de Esclerosis Lateral Amiotrófica**

Domicilio : C/ Río Duero 10  
Alcorcón, Madrid

**Asociación Madrileña de Espina Bífida. (AMEB)**

Prádena del Rincón 4, Local  
28002 Madrid  
Teléfonos: 915630448 915631206  
FAX: 915631206

**Asociación Madrileña de Pacientes con Artritis Reumatoide. (AMAPAR)**

C/ Cartagena 99, 2º B  
28002 Madrid  
Teléfonos: 914135711 902113188  
FAX: 914161403  
Correo-e: amapar@amapar.org  
WEB: <http://www.amapar.org>

**Asociación Madrileña de Pacientes con Síndrome de Gilles de la Tourette y Trastornos Asociados (AMPASTTA)**

C/ Cea Bermúdez 14 A, 6º, nº 1  
28003 Madrid  
Teléfonos: 639130323 915360893  
Correo-e: ampastta@terra.es  
ppenav@telefonica.net  
WEB: <http://www.perso.wanadoo.es/ampastta>

**Asociación Madrileña para el Síndrome de Prader Willi. (AMSPW)**

C/ Cristobal Bordiu 35, ofic. 212  
28003 Madrid  
Teléfonos: 915336829 FAX: 915547569  
Correo-e: pasoypaso@yahoo.com

**Asociación Malagueña de Hemofilia de la Seguridad Social**

Pasaje Linaje 2, 3º izq.  
Málaga  
Teléfonos: 952603536

**Asociación Malagueña de Lupus. (ALA)**

C/ Lagunillas 25, locales 3-4  
Málaga  
Teléfonos: 952266504 619855246  
FAX: 952266504  
Correo-e: lupusmalag@arquired.es

**Asociación Mostoleña de Esclerosis Múltiple. (AMDEM)**

Gran Capitan 20-22, Posterior  
28933 Mostoles, Madrid  
Teléfonos: 916175515

**Asociación Mujeres contra la Anorexia y la Bulimia. (AMCAB). Getafe**

C/ San Eugenio 8, Centro Municipal de la Mujer  
28902 Getafe, Madrid  
Teléfonos: 916837070 607689336  
FAX: 916837070

**Asociación Murciana Contra la Fibrosis Quística**

Avda. Río Segura 3, 2º B  
30002 Murcia  
Teléfonos: 968215606 FAX: 968210054  
Correo-e: fibrosismur@euromur.net

**Asociación Nacional de Afectados por Síndromes de Hiperlaxitud y Ehler Danlos (AASH)**

Pza. Manuel Becerra 1, 10 E  
35008 Las Palmas de Gran Canaria  
Teléfonos: 679701785  
WEB: <http://www.farmaguia.net/hiperlaxitud>

**Asociación Nacional de Afectados por el Síndrome del Maullido del Gato. (ASIMAGA)**

C/ Tomelloso 11  
Argamasilla de Alba, Ciudad Real  
Teléfonos: 926521345  
Correo-e: [jpons4@serbal.pntic.mec.es](mailto:jpons4@serbal.pntic.mec.es)  
WEB: <http://serbal.pntic.mec.es/~jpons4/criduchat.htm>

**Asociación Nacional del Síndrome de Wolfram. (DIDMOAD)**

C/ Tomás de Aquino, 3, 2º  
314004 Córdoba  
Teléfonos: 957238046  
WEB: <http://www.arrakis.es/~apascide/Aewlfram.htm>

**Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Baleares**

C/ Vinyaça 12, bajo C  
Baleares  
Teléfonos: 971463545

**Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Barcelona**

C/ Pere Vergés s/n, Edificio La Paz  
Barcelona  
Teléfonos: 932780174

**Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Cádiz**

C/ Antón de Alaminos 3  
Palos de la Frontera, Cádiz  
Teléfonos: 959530134

**Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Murcia**

C/ Cuartel de Artillería 12 bajo  
Murcia  
Teléfonos: 968346218

**Asociación Nacional para los Problemas de Crecimiento (CRECER). Sevilla**

Pacheco y Nuñez del Prado 11-13, bajo B  
Sevilla  
Teléfonos: 954906426

**Asociación Nacional Síndrome de Apert. (ANSAPERT)**

C/ Cristóbal Bordiú, 35 Puerta 301  
28003 Madrid  
Teléfonos: 915350005  
FAX: 915350005  
Correo-e: [info@ansapert.org](mailto:info@ansapert.org)  
WEB: <http://www.ansapert.org>

**Asociación Norte Madrid Anorexia y Bulimia**

C/ Málaga 50  
28100 Alcobendas, Madrid  
Teléfonos: 916530269 606849188

**Asociación Nuevo Horizonte**

Avda. Comunidad de Madrid 43  
28230 Las Rozas, Madrid  
Teléfonos: 916377455 FAX: 916377762  
WEB: <http://www.autismo.com>

**Asociación Onubense de Esclerosis Múltiple. (ADEMO)**

Apartado de Correos 1215  
Huelva  
Teléfonos: 959232222 FAX: 959258511

**Asociación Onubense de Padres y Amigos de Personas con Autismo y Trastornos Generalizados del Desarrollo. (ANSARES)**

C/ Padre Andivia 10, entreplanta  
21003 Huelva  
Teléfonos: 959280114 677642028  
FAX: 959280114  
Correo-e: [esvilla@teleline.es](mailto:esvilla@teleline.es)  
WEB: <http://www.utopiaverde.org/web/ansares>

**Asociación para la Atención de Personas con Trastornos del Desarrollo de la Región de Murcia. (ASTRADE)**

C/ Joaquín Abellán 39  
30500 Molina de Segura, Murcia  
Teléfonos: 968645277

**Asociación para la Formación y Ayuda al Diabético. (AFAD)**

---

Francisco de Rojas 9, 1º dcha.  
28010 Madrid  
Teléfonos: 914470035 FAX: 914470035  
Correo-e: afad@altavista.net

**Asociación para la Investigación y Estudio de la Deficiencia Mental. (CEPRI)**

---

Avda. de la Victoria 63  
28023 El Plantío, Madrid  
Teléfonos: 913077323

**Asociación para la Lucha Contra la Leucemia de la Comunidad Valenciana (ASLEUVAL)**

---

C/ Esperantista Hernández Lahuerta, 2, 8ª  
46015 Valencia  
Teléfonos: 963409361  
Correo-e: asleuval@ctv.es  
WEB:  
<http://www.centexcom.com/asleuval.htm>

**Asociación para la Lucha contra las Enfermedades del Riñón. (ALCER)**

---

C/ Antonio Rodríguez Villa 3, Local  
28002 Madrid  
Teléfonos: 915610837 FAX: 915643499  
Correo-e: federacion@alcer.org  
WEB: <http://www.alcer.org>

**Asociación para la Prevención de la Muerte del Lactante de Madrid**

---

C/ Peloponeso 18, 4º A  
28032 Madrid  
Teléfonos: 917755280, 626663874  
WEB: <http://pagina-web.de/muertesubita>

**Asociación para la Prevención del Síndrome de la Muerte Súbita. (APMSLM)**

---

C/ Peloponeso 18, 4º A  
28032 Madrid  
Teléfonos: 917755280  
Correo-e: apmslm@mixmail.com  
WEB: <http://pagina-web.de/muertesubita>

**Asociación PKU y otros Trastornos del Metabolismo de Aragón**

---

C/ Condes de Aragón 8, 9º B  
Zamora  
Teléfonos: 976569265

**Asociación PKU y otros Trastornos del Metabolismo de Baleares**

---

C/ Músico Baltasar Samper 1, 5º  
Baleares  
Teléfonos: 971411113

**Asociación PKU y Otros Trastornos del Metabolismo de Cataluña**

---

C/ del Pi 12  
Barcelona  
Teléfonos: 934122628

**Asociación Pospolio Madrid. (FAMMA)**

---

Avda. Dr. García Tapia 126, posterior local  
28030 Madrid  
Teléfonos: 917786892  
Correo-e: postpoliomadrid@hotmail.com

**Asociación pro Enfermos Alzheimer (AFA 3). Tres Cantos**

---

C/ Músicos 23. Despacho 9  
28760 Tres Cantos, Madrid  
Teléfonos: 918045628

**Asociación Provincial de Hemofilia de la Seguridad Social, Coordinadora. (APHECO)**

---

Tenor Pedro la Virgen 2, 1ª planta, puerta 4  
Córdoba  
Teléfonos: 957281290 FAX: 957281298

**Asociación Provincial de Padres de Niños Autistas y Otros Trastornos Generalizados del Desarrollo. (Juan Martos)**

---

C/ Juego Pelota 8, 2º dcha.  
23740 Andujar, Jaén  
Teléfonos: 953502456 FAX: 953506601

**Asociación Regional de Afectados de Autismo y Otros Trastornos del Desarrollo. (AUTRADE)**

Ctra. De Fuensanta, 61  
13004 Ciudad Real  
Teléfonos: 926254259 FAX: 926254259  
Correo-e: [autrade@inteco.es](mailto:autrade@inteco.es)

**Asociación Riojana de Niños Autistas. (ARPA)**

C/ Pío XII 10, 2º Centro  
26003 Logroño  
Teléfonos: 941247876 FAX: 941247876

**Asociación Salmantina de Hemofilia**

C/ Plasencia 8-12, 4º G  
Salamanca  
Teléfonos: 923181827 FAX: 923181827

**Asociación Sevillana de Esclerosis Múltiple. (ASEM)**

Avda. Altamira Puerta Este, 2ª fase  
(Unidad Cayetana)  
Sevilla  
Teléfonos: 954523811, 954359670  
FAX: 954513999

**Asociación Síndrome de Angelman**

C/ Providencia 42, Apartado de correos 22  
Barcelona  
Teléfonos: 934171878, 934731382  
FAX: 932130890  
Correo-e: [acapdevila@mx3.redestb.es](mailto:acapdevila@mx3.redestb.es)

**Asociación Síndrome de Williams. Alcorcón**

C/ Las Fábricas 3 - Polígono Industrial Urtinsa  
28925 Alcorcón, Madrid  
Teléfonos: 914860172

**Asociación Síndrome de Williams. Barcelona**

Londres 96, principal 1ª  
Barcelona  
Teléfonos: 934143968, 610257146  
FAX: 932020740  
WEB: <http://lingua.fil.ub.es/~hilferty/associat.html>

**Asociación Síndrome de Williams. Valencia**

Enrique Ginesta 1-5  
Valencia  
Teléfonos: 96362895

**Asociación Síndrome X Frágil de Andalucía. (ARFRAX)**

Marina 16-18, 3º C  
21002 Huelva  
Teléfonos: 959280190, 609950301  
Correo-e: [sxf\\_andalucia@yahoo.es](mailto:sxf_andalucia@yahoo.es)  
WEB: <http://www.nova.es/xfragil/>

**Asociación Síndrome X Frágil de Aragón. (ARFRAX)**

Poeta León Felipe 18, 2º, 1ª  
50015 Zaragoza  
Teléfonos: 976525573  
Correo-e: [rescribano@able.es](mailto:rescribano@able.es)  
WEB: <http://www.nova.es/xfragil/>

**Asociación Síndrome X Frágil de Baleares. (ARFRAX)**

C/ de la Rosa 3  
7003 Palma de Mallorca, Baleares  
Teléfonos: 971714906  
Correo-e: [xfragilbalea@wanadoo.es](mailto:xfragilbalea@wanadoo.es)  
WEB: <http://www.nova.es/xfragil/>

**Asociación Síndrome X Frágil de Canarias. (ARFRAX)**

Málaga 7A - 8º B  
35016 Las Palmas de Gran Canaria  
Teléfonos: 928334157  
Correo-e: [adolfo320@hotmail.com](mailto:adolfo320@hotmail.com)  
WEB: <http://www.nova.es/xfragil/>

**Asociación Síndrome X Frágil de Castilla - León. (ARFRAX)**

C/ Cerradilla 1  
47400 Medina del Campo, Valladolid  
Teléfonos: 983802953  
Correo-e: [axfragilcyl@terra.es](mailto:axfragilcyl@terra.es)  
WEB: <http://www.nova.es/xfragil/>

**Asociación Síndrome X Frágil de Cataluña. (ARFRAX)**

---

La Salle de Gràcia, Plaça del Nord, 14  
8012 Barcelona  
Teléfonos: 932170939 FAX: 932170939  
Correo-e: xfragil@teleline.es  
WEB: <http://www.gencat.es/entitats/xfragil.htm>

**Asociación Síndrome X Frágil de Extremadura. (ARFRAX)**

---

Avda Ruta de la Plata bloque B-1  
(Viviendas MOPU)  
10001 Cáceres  
Teléfonos: 927230848  
Correo-e: icarofeo@eresmas.com  
WEB: <http://www.nova.es/xfragil/>

**Asociación Síndrome X Frágil de Galicia. (ARFRAX)**

---

Morteiral 50  
15189 Celas de Peiro, La Coruña  
Teléfonos: 981668275  
Correo-e: savidal@terra.es  
WEB: <http://www.nova.es/xfragil/>

**Asociación Síndrome X Frágil de La Rioja. (ARFRAX)**

---

Mújica 1, 2º E  
26002 Logroño  
Teléfonos: 941241149  
Correo-e: ferayala@eresmas.net  
WEB: <http://www.nova.es/xfragil/>

**Asociación Síndrome X Frágil de Madrid. (ARFRAX)**

---

Plaza Carballo 8, 10º - 3  
28029 Madrid  
Teléfonos: 914071142 917398040  
Correo-e: jgab@ctv.es  
WEB: <http://www.ctv.es/USERS/jgab>

**Asociación Síndrome X Frágil de Murcia. (ARFRAX)**

---

Doña Adela 21, 3º A  
30530 Cieza, Murcia  
Teléfonos: 968762912 FAX: 968762912  
Correo-e: mjms@wanadoo.es  
WEB: <http://www.ctv.es/USERS/joguar/>

**Asociación Síndrome X Frágil de Valencia. (ARFRAX)**

---

Calle Mayor 42, puerta 7  
46440 Almusafes, Valencia  
Teléfonos: 600038016  
Correo-e: jpanero@xfragil.org  
WEB: <http://www.xfragil.org>

**Asociación Síndrome X Frágil del País Vasco. (ARFRAX)**

---

Apartado de Correos 64  
20700 Zumárraga, Guipuzcoa  
Teléfonos: 943725543 944602431  
Correo-e: axfrav@euskalnet.net  
WEB: <http://www.euskalnet.net/axfrav/>

**Asociación Síndromes Ehlers-Danlos e Hiperlaxitud. (ASEDH)**

---

C/ Plutón 43, ático, 1º  
08035 Barcelona  
Teléfonos: 934296529 928466125  
Correo-e: asedh@asedh.org  
WEB: <http://www.asedh.org>

**Asociación Sur Madrid Anorexia y Bulimia**

---

C/ Gran Capitán 22-24 Posterior  
Móstoles, Madrid  
Teléfonos: 916175515

**Asociación Tratamiento del Autismo. (BATA)**

---

Bayón  
36614 Villanueva de Arousa, Pontevedra  
Teléfonos: 986505691 FAX: 986505691  
Correo-e: bata@arrakis.es

**Asociación Valenciana de Afectados de Fibromialgia. (AVAFI)**

---

Apartado de Correos 13269  
46080 Valencia  
Teléfonos: 676059829  
Correo-e: favafi@hotmail.com

**Asociación Valenciana de Esclerosis Lateral Amiotrófica. (ADELACV)**

---

Avda. del Cid 41-21  
Valencia  
Teléfonos: 963794016 FAX: 963836976

**Asociación Valenciana del Síndrome de Rett**

C/ Sollana 28, Bajo  
46013 Valencia  
Teléfonos: 963740333 FAX: 963740333  
Correo-e: valenciana@rett.es  
WEB: <http://www.rett.es/>

**Asociación Valenciana para el Síndrome de Prader Willi.**

C/ Valle de Laguar 12, pta 50  
46009 Valencia  
Teléfonos: 963890599 FAX: 963401593

**Asociación Vallisoletana de Protección de Autistas. (AVPA)**

C/ Vallesgueva Cm del Olmo s/n  
47170 Renedo Esgueva, Valladolid  
Teléfonos: 983508068 FAX: 983508068  
Correo-e: avpa\_re@teleline.es

**Asociación Vizcaína de Epilepsia**

C/ Iparraguirre 46, 5º  
48010 Bilbao, Vizcaya  
Teléfonos: 944214827

**Associació Catalana pro Persones Sordcegues. (APSOCECAT)**

C/ Pere Vergés 1  
(Hotel d'Entitats de la Pau, despatx 10.2)  
8020 Barcelona  
Teléfonos: 933054385 678712619  
FAX: 933314220  
Correo-e: talking3@terra.es

**Associació d'Afectats de Siringomièlia**

C/ Pujades 93, 3º 1ª  
8005 Barcelona  
Teléfonos: 639253356  
Correo-e: siringo@cconline.es

**Associació d' Ajuda als Afectats de Cardiopaties Infantils de Catalunya. (AACIC)**

Plaza de la Sagrada Familia, 5  
0813 Barcelona  
Teléfonos: 934586653 FAX: 933387408  
Correo-e: aacic@eresus.com  
WEB: <http://www.cardiopatiescongenites.voluntariat.org/>

**Associació de Lluita contra la Distonia a Catalunya. (ALDEC)**

C/ Providencia 42, Apto 16  
Barcelona  
Teléfonos: 932102512 933528334  
FAX: 932102512  
Correo-e: a.molina@arrakis.es

**Associació de Pares de Fills amb Autisme de Catalunya. (APAFAC)**

St. Antoni Mª Claret 282 A, 2n2na  
8041 Barcelona  
Teléfonos: 938714757 FAX: 938605360

**Associació del Centre Especializat Reeducació Autistes i Caracterials. (CERAC)**

St. Antoni Mª Claret 282 A, 2n2na  
8041 Barcelona  
Teléfonos: 938714757 FAX: 938605360

**Associació pro Persones amb Autisme de Catalunya. Autisme La Garriga. (ASE-PAC)**

St. Antoni Mª Claret 282 A, 2n2na  
8041 Barcelona  
Teléfonos: 938714757 FAX: 938605360

**Autismo Avila**

Pº San Roque 17, 5ª dcha  
5003 Avila  
Teléfonos: 920254396

**Autismo Ourense**

Alfárez Provisional 2, entlo D  
Ourense  
Teléfonos: 988219387 FAX: 988218003

**Ayuda GC - Amigos y Familiares de Niños con Granulomatosis Crónica**

C/ Guipúzcoa 2, Entr. 4ª  
8018 Barcelona  
Teléfonos: 933032475  
Correo-e: info@e-gc.org  
WEB: <http://www.e-gc.org>

**COCEMFE Las Palmas**

C/ Pedro Rivera 33  
Jinamar, Las Palmas de Gran Canaria  
Teléfonos: 928705199 FAX: 928711116



**COCEMFE Salamanca**

Apdo. de Correos 2064  
Burgos  
Teléfonos: 947290214

**Colla Síndrome Postpolio**

C/ Gas Leobon 5, Bajo  
46023 Valencia  
Teléfonos: 963310854

**Confederación Autismo. España**

C/ Guadiana 38  
Pozuelo de Alarcón, Madrid  
Teléfonos: 913515420 FAX: 916377762

**Confederación Española de Organizaciones a favor de Personas con Retraso Mental**

C/ General Perón 32, 1º A  
Madrid  
Teléfonos: 915567413 FAX: 915974105

**Confederación Nacional de Sordos de España**

C/ Alcalá 160, 1º F  
28028 Madrid  
Teléfonos: 913565832 913565776  
FAX: 913554336

**Coordinadora Estatal de Minusválidos Físicos de España. (CECEMFE)**

C/ Ríos Rosas 54, esc. A bajo  
Madrid  
Teléfonos: 915350619 FAX: 915350286

**Coordinadora Estatal de Padres de Disminuidos Psíquicos**

Ronda de Toledo 16  
Madrid

**Coordinadora Nacional de Asociaciones de Afectados del Síndrome Tóxico**

C/ Juan 23 s/n  
Coslada, Madrid  
Teléfonos: 916733106 913710991  
FAX: 913710991

**Federació d'Associacions de Pares de Persones amb Autisme de Catalunya**

St. Antoni Mª Claret 282 A, 2n2na  
8041 Barcelona  
Teléfonos: 938714757 FAX: 938605360

**Federación Andaluza de Asociaciones de Padres con Hijos Autistas. (Autismo Andalucía)**

C/ Obsidiana 1 Torre alfa, Urb. Sta. Cristina  
29006 Málaga  
Teléfonos: 952361619 FAX: 952361619

**Federación Andaluza de Asociaciones de Sordos. (FAAS)**

C/ Arzobispo Pedro de Castro, s/n,  
edificio Columba 1  
Granada  
Teléfonos: 958185045 FAX: 958170108

**Federación Andaluza de Asociaciones pro Deficientes Mentales. (FADME)**

Avda. Luis Uruñuela, Edificio Levante 1  
Sevilla  
Teléfonos: 954525199 FAX: 954529571

**Federación Autismo Castilla y León**

C/ Valdenuñez 8  
9001 Burgos  
Teléfonos: 947461243

**Federación Autismo Galicia**

C/ Raiola 6  
15702 Santiago de Compostela, La Coruña  
Teléfonos: 981599697 FAX: 981599304

**Federación Autismo Madrid**

C/ Patrocinio Gómez 1 bis  
28022 Madrid  
Teléfonos: 917412920 FAX: 913204788

**Federación de Afectados y Consumidores del Síndrome Tóxico. (FACSINTO)**

C/ Santander s/n  
Móstoles, Madrid  
Teléfonos: 916181170

**Federación de Asociación de Afectados de Retinosis Pigmentaria de España**

C/ Montera 24, 2 H1  
Madrid  
Teléfonos: 915216084 915320707

**Federación de Asociaciones de Celíacos de España. (FACE)**

Lanuza, 19 Local Izquierda  
28028 Madrid  
Teléfonos: 917130147 FAX: 917258059  
Correo-e: celiacos@tpi.infomail.es  
WEB: <http://www.celiacos.org>

**Federación de Asociaciones de Diabéticos de la Comunidad de Madrid**

Francisco de Rojas 9, 1º - 4  
28010 Madrid  
Teléfonos: 914470035 FAX: 914470035

**Federación de Asociaciones PKU y otros Trastornos del Metabolismo. (Andalucía)**

Avión Cuatro Vientos 17, 2º 2  
41013 Sevilla  
Teléfonos: 954235724 FAX: 954613175  
Correo-e: epimesa@imgia.es  
WEB: <http://www.iespana.es/fenilcetonuriapkujm/>

**Federación de Ataxias de España (Asturias)**

C/ Covadonga 22, 2º  
33201 Gijón, Asturias  
Teléfonos: 985097152  
Correo-e: feramado@telecable.es  
WEB: <http://www.hispataxia.org>

**Federación de Ataxias de España (Madrid)**

C/ Rodríguez San Pedro 24, 7ª A  
28015 Madrid  
Teléfonos: 914458232 y 686601337  
Correo-e: joacoplanasgd@yahoo.es  
WEB: <http://www.hispataxia.org>

**Federación de Sordos de la Comunidad de Madrid**

C/ Coslada 14, bajo D.  
28028 Madrid  
Teléfonos: 917263562 FAX: 917263843

**Federación Española Contra la Fibrosis Quística**

Avda. del Campanar 106, 3º; 6ª Puerta  
46015 Valencia  
Teléfonos: 963461414 FAX: 963494047  
Correo-e: fq@retemail.es  
WEB: <http://www.fibrosis.org>

**Federación Española de Asociación de Atención a las Personas con Parálisis Cerebral**

C/ General Zabala 29  
Madrid  
Teléfonos: 915614090 FAX: 915634010

**Federación Española de Asociaciones de Espina Bífida e Hidrocefalia**

Pechúan 14, Local 6  
28002 Madrid  
Teléfonos: 914152013 FAX: 914135845  
Correo-e : feaebh@terra.es  
WEB: <http://www.terra.es/personal/feaebh>

**Federación Española de Asociaciones de Padres y Amigos de los Sordos. (FIAPAS)**

C/ Nuñez de Balboa 3, 1º interior  
28001 Madrid  
Teléfonos: 915765149 FAX: 915765746

**Federación Española de Hemofilia**

C/ Sinesio Delgado 4  
Madrid  
Teléfonos: 917292808 913146508  
FAX: 913145965

**Federación Española de Hemofilia. (FEDHEMO)**

Pº de la Castellana 26,1 La Paz (Planta Sótano) - Consultas externas  
28046 Madrid  
Teléfonos: 913146508 917293371  
FAX: 917292808  
Correo-e: fedhemo@hemofilia.com

**Federación Española de Padres de Autistas. (FESPAU)**

---

C/ Navaleño 9  
28033 Madrid  
Teléfonos: 9176600188 FAX: 9176600188  
Correo-e: autistas@fespau.es  
WEB: <http://www.fespau.es>

**Federación Española de Trasplantados de Corazón**

---

C/ Pasaje de Valdilecha 4  
28030 Madrid  
Teléfonos: 917510479

**Federación Española del Síndrome X Frágil. (FMR)**

---

Apartado de Correos 42026  
28080 Madrid  
Correo-e: xfragil@nova.es  
WEB: <http://www.nova.es/xfragil/>

**Federación Española para la lucha contra la Esclerosis Múltiple**

---

C/ Ponzano 53 1º E,  
28003 Madrid  
Teléfonos: 914410159  
Correo-e: [info@esclerosismultiple.com](mailto:info@esclerosismultiple.com)  
WEB: <http://www.esclerosismultiple.com/>

**Federación Provincial de Asociaciones de Minusválidos Físicos de Sevilla. (FAMS)**

---

C/ León XIII 24  
Sevilla  
Teléfonos: 954431988 954431926  
FAX: 954431753

**Federación Provincial de Minusválidos Físicos de Albacete**

---

C/ Mayor 73  
Albacete  
Teléfonos: 967246652 FAX: 967246652

**Federación Provincial de Minusválidos Físicos de Granada**

---

Urb. Parque de las Infantas,  
Edificio Carolina, local  
Granada  
Teléfonos: 958123435 FAX: 958126573  
Correo-e : [fedegranada@camf.org](mailto:fedegranada@camf.org)

**Fundació Congost Autisme**

---

St. Antoni M<sup>a</sup> Claret 282 A, 2n2na  
8041 Barcelona  
Teléfonos: 938714757 FAX: 938605360

**Fundació de Pares de Psicotics i Autistes Mas Casadevall**

---

C/ Augusto Font 44, est 3r  
8023 Barcelona  
Teléfonos: 934464830 FAX: 934530386

**Fundación 1000 para la Investigación de los Defectos Congénitos**

---

C/ Serrano 140  
28006 Madrid  
Teléfonos: 913941587 FAX: 913941592  
WEB: <http://www.fundacion1000.es/>

**Fundación Alzheimer España**

---

C/ Rafael Salgado 7, 1º dcha.  
28036 Madrid  
Teléfonos: 913441830 914572208  
FAX: 914579542

**Fundación Autismo Coruña**

---

Castro d'Elviña s/n  
15008 Castelo-Culleredo, La Coruña  
Teléfonos: 981293833 FAX: 981293833

**Fundación Ayuda Formación e Integración del Minusválido (AFIM). Alicante**

---

Reyes Católicos 17, 1º, pta. 3  
Alicante  
Teléfonos: 96513146

**Fundación Ayuda Formación e Integración del Minusválido (AFIM). Madrid**

---

C/ García Martín 2  
Pozuelo de Alarcón, Madrid  
Teléfonos: 913528898 FAX: 913510634

**Fundación de Ataxias Hereditarias Adriana de Luz Caballer**

---

C/ Poeta Alberola 25, Bajo  
46018 Valencia  
Teléfonos: 963854671 FAX: 963854806  
Correo-e : [ataxias@xpress.es](mailto:ataxias@xpress.es)  
WEB: <http://www.paginaspersonales.xpress.es/ix1712>

---

**Fundación Esclerosis Múltiple**

---

Teodora Lamadrid 14 bis  
Barcelona  
Teléfonos: 934189277  
Correo-e : fem@svy.es

---

**Fundación Española de Esclerosis Múltiple. (FEDEM)**

---

C/ Serrano 98, 2ª Esc, 3º Dcha  
Madrid  
Teléfonos: 915767299 FAX: 915750842

---

**Fundación Española del Corazón**

---

C/ Caídos de la División Azul 20, 2º A  
28016 Madrid  
Teléfonos: 913503009 913500038  
FAX: 913502047

---

**Fundación López Hidalgo**

---

C/ Peña Sirio 15 B  
28034 Madrid  
Teléfonos: 913149827 FAX: 916614798  
Correo-e: netssharing@aemd.es

---

**Fundación Menela**

---

Marqués de Alcado 19  
36203 Vigo, Pontevedra  
Teléfonos: 986423433 FAX: 986484228

---

**Fundación Niemann Pick de España**

---

C/ José María Pemán 28  
71700 Dos Hermanas, Sevilla  
Teléfonos: 902122001 955663103  
Correo-e: jgs@wanadoo.es  
WEB: <http://www.fundniemannpick.org/>

---

**Fundación ONCE. Madrid**

---

C/ Sebastián Herrera 15, 5º  
Madrid  
Teléfonos: 915068888  
Correo-e: dae@fundaciononce.es  
WEB: <http://www.fundaciononce.es/>

---

**Fundación Privada Anne, Atencio a Nenes amb Necessitats Especials**

---

Paseo de la Bonanova 70-76, 1º 2ª  
Barcelona  
Teléfonos: 932056511

---

**Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo**

---

C/ José Abascal 42, 1º izq.  
Madrid  
Teléfonos: 914487100 FAX: 914458533

---

**Fundación Síndrome de Down de Madrid**

---

Caracas 15, 1º  
28010 Madrid  
Teléfonos: 913105364 913103706  
FAX: 913084383

---

**Fundación Síndrome de Moebius de España**

---

C/ Epidauro 18  
28230 Las Rozas, Madrid  
Teléfonos: 916317048 649457050  
WEB: <http://www.moebius.org>

---

**Fundación Sira Carrasco para Ayuda a la Fibrosis Quística**

---

C/ Nuñez de Balboa 90, 4  
Madrid  
Teléfonos: 915782326

---

**GAM Cáncer Anónymus**

---

Francesc Macià 3-5, p0405  
Sta. Coloma de Gramanet, Barcelona  
Teléfonos: 933853885

---

**Liga Reumatológica Española. (LIRE)**

---

C/ Cid 4  
28001 Madrid  
Teléfonos: 914355382 902113188  
FAX: 914359573  
Correo-e: lire@lire.es  
WEB: <http://www.lire.es>

---

**Nefi GAM de la Neurofibromatosis**

---

Plaça Lesseps 1  
Barcelona  
Teléfonos: 933663076 FAX: 933074664

---

**Organización Nacional de Ciegos Españoles. (ONCE)**

---

C/ Ortega y Gasset 18  
Madrid  
Teléfonos: 914356343  
Correo-e: soi@once.es  
WEB: <http://www.once.es/>

**Psicopedagogía para Autismo y  
Trastornos Asociados. (PAUTA)**

---

C/ Patrocinio Gómez 1  
28022 Madrid  
Teléfonos: 917412920 FAX: 913204788

**Real Fundación Victoria Eugenia.  
(HEMOFILIA)**

---

C/ Sinesio Delgado 4  
28029 Madrid  
Teléfonos: 913146508 913147809  
FAX: 913145965

**Retina Madrid**

---

C/ Montera 24, 2º H - 1  
28013 Madrid  
Teléfonos: 915216084 FAX: 915210583  
Correo-e: [secretaria@retinamadrid.org](mailto:secretaria@retinamadrid.org)  
WEB: <http://www.retinamadrid.org>

## **VI. Formularios**

---

- Modelo de consentimiento del paciente
- Modelo de consentimiento del representante
- Modelo de conformidad del Director del Centro donde se aplica el tratamiento

### **Anexos de la Circular 15/2001 de la Agencia Española del Medicamento sobre ensayos clínicos con medicamentos**

---

- A.** Normativa de las CC.AA. y puntos de contacto
- B.** Solicitud relacionada con un producto en fase de investigación clínica (PEI)
- C.** Solicitud de ensayo clínico con medicamentos
- D.** Compromiso del investigador
- E.** Informe del Comité Ético de Investigación Clínica
- F.** Conformidad de la Dirección del Centro
- G.** Hoja resumen del ensayo clínico
- H.** Modificación del ensayo clínico autorizado con medicamentos
- I.** Notificación de sospecha de reacción adversa
- J.** Documento de notificación al Ministerio Fiscal
- K.** Direcciones de las Audiencias Provinciales







### Modelo de consentimiento del representante

---

-----  
(Nombre del representante)

-----  
(Apellidos del representante)

en calidad de:

-----  
(anotar la relación existente con el paciente, si es padre, madre, etc)

de:

-----  
(nombre y apellidos del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.  
He podido hacer preguntas sobre el tratamiento.  
He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.  
He recibido suficiente información sobre el tratamiento.  
He hablado con:

-----  
(nombre y apellidos del médico responsable)

Comprendo que mi representado accede al tratamiento voluntariamente.

En mi presencia se ha dado a

-----  
(nombre y apellidos del paciente)

toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en recibir el tratamiento.

Doy mi conformidad con que:

-----  
(nombre y apellidos del paciente)

reciba el tratamiento con:

-----  
(nombre del medicamento)

Fecha:

---

**Modelo de conformidad del Director del Centro donde se aplica el tratamiento**

---

Dr. D./Dña.

-----  
(nombre y apellidos del Director Médico)

Director Médico del Hospital

-----  
(nombre del Hospital)

de

-----  
(localidad)

Autoriza la utilización de

-----  
(nombre del medicamento)

en el paciente

-----  
(nombre y apellidos del paciente)

para el tratamiento de

-----  
(nombre de la enfermedad)

y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente autorización  
en el día de la fecha.

En

a,

Fdo Dr./Dra:



## **Anexos de la Circular 15/2001 de la Agencia Española del Medicamento sobre ensayos clínicos con medicamentos**

---

### **Anexo A. Normativa de las CC. AA. y puntos de contacto**

---

#### **Andalucía**

Decreto 468/94 de fecha 13-12-1994 por el que se regula la acreditación y funcionamiento de los comités éticos de investigación clínica en Andalucía.

Entidad acreditadora: Secretaría General de Calidad y Eficiencia; Servicio de Desarrollo Profesional e Investigación. Responsable: Antonio Velázquez Martínez.

Correo electrónico: opfavm@csalud.junta-andalucia.es

#### **Aragón**

Orden 05-12-1995 del Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Trabajo, por la que se regula el procedimiento de acreditación de los comités éticos de investigación clínica en la Comunidad Autónoma de Aragón.

Entidad acreditadora: Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Trabajo.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: Sección de Ordenación Farmacéutica.

Responsable: Marta Doria Charro.

Dirección: Diputación General de Aragón. Departamento de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Edificio Pignatelli. Pº.

Mº. Agustín, 36. 50004 Zaragoza.

Teléfono: 976 714321.

Fax: 976 715086.

Correo Electrónico: mdoria@aragob.es

#### **Asturias**

Resolución 28-11-1994 de la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales, por la que se regula la acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica en el ámbito del Principado de Asturias. Entidad acreditadora: Consejería de Sanidad y Servicios Sociales.

#### **Baleares**

Decreto 132/2000 de fecha 15-09-2000 por el que se crea el Comité Ético de Investigación clínica de las Islas Baleares, de la Consejería de Sanidad y Bienestar Social.

Entidad acreditadora: Consejería de Sanidad y Consumo.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: web de la CA de las Illes Balears <http://www.caib.es/sac1.htm>

Correo electrónico del Servicio Balear de la Salud: [lgarrido@serbasa.caib.es](mailto:lgarrido@serbasa.caib.es)

#### **Canarias**

Entidad acreditadora: Dirección del Servicio Canario de Salud.

C/ Pérez de Rozas, nº 5, 4ª planta. 38004 Santa Cruz de Tenerife.

Teléfono: 922.475704/475819.

Fax: 922.475751.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: Pedro Serrano Aguilar (Jefe del Servicio de Planificación y Evaluación).

Teléfono: 922.475714/15. Fax: 922.475751.

Correo electrónico: [pserrano@gobiernodecanarias.org](mailto:pserrano@gobiernodecanarias.org)

#### **Cantabria**

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: Consejería de Sanidad Consumo y Servicios Sociales.

Manuel Ortega Mendi, Jefe de Servicio de Planificación y Ordenación Sanitaria.

C/ Marqués de la Hermida, 8 3ª planta. 39009 Santander.

Teléfono: 942 208164. Fax: 942 207706

#### **Castilla y León**

Orden de 11-03-1994, sobre acreditación de los comités éticos de investigación clínica en la Comunidad de Castilla y León.

Entidad acreditadora: Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad y Bienestar Social.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: Consejería de Sanidad y Bienestar Social.

Avda. de Burgos, nº 5. 47071 Valladolid. Teléfono: 983 413697. Fax: 983 413745.

Correo electrónico: [Ordenación.farmacéutica@csbs.jcyl.es](mailto:Ordenación.farmacéutica@csbs.jcyl.es)

#### **Castilla-La Mancha**

Orden de 08-06-1994 de la Consejería de Sanidad, de acreditación de los Comités Éticos de investigación clínica.

Entidad acreditadora: Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad.

## **932 Apéndice VI. Formularios**

---

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: Dirección General de Salud Pública y Participación.

Consejería de Sanidad. Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha

.Avda. de Francia, 4. 45071 Toledo.

Persona de contacto: Miguel Angel Maciá Martínez. Jefe de Sección de Farmacovigilancia. Servicio de Epidemiología.

Teléfono: 925 267211. Fax: 925 267158.

Correo electrónico: ve@jccm.es.

Página web de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha: [www.jccm.es](http://www.jccm.es)

### **Cataluña**

Orden de 26-10-1992 de acreditación de los Comités Éticos de investigación clínica.

Entidad acreditadora: Departament de Sanitat i Seguretat Social.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Sanitat i Seguretat Social.

C/ Gran Vía 587 3ª planta. 08007 Barcelona. Fax:93482 45 27.

Personas de contacto: Sr. Joan Serra Manetas (Subdirector). Teléfono:934824422. Correo electrónico: [jserra@ics.scs.es](mailto:jserra@ics.scs.es).

Sr. Salvador Cassany Pou. Teléfono: 934824185. Correo electrónico: [scassany@ics.scs.es](mailto:scassany@ics.scs.es).

Web: <http://www.gencat.es/sanitat>

### **Extremadura**

Orden de 05-05-1998 sobre acreditación de los Comités Éticos de investigación clínica en la Comunidad de Extremadura. DOE nº 56. 19.05.1998

Entidad acreditadora: Dirección Gral. de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitaria de la Consejería de Sanidad y Consumo.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitaria. Servicio de Ordenación y Asistencia Farmacéutica.

C/ Adriano, 4. 06800 Mérida. Servicio de Ordenación y Asistencia Farmacéutica.

Jefe de Servicio: Antonio Gallego Torres. Teléfono: 924 004138. Técnicos: Estrella Durán. Teléfono:924-004153

María José Higuero. Teléfono: 924-004151. Fax: 924 00 41 71

### **Galicia**

Decreto 32/96 de fecha 25.01.1996 por el que se regula la realización de ensayos clínicos en la Comunidad Autónoma de Galicia. Orden 11-07-1996 de la Consellería de Sanidad y Servicios Sociales, por la que se crea el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Entidad acreditadora: Consellería de Sanidad y Servicios Sociales a propuesta de la Dirección Xeral do Servizo Galego de Saúde competente en atención especializada.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia. División de Farmacia e Productos Sanitarios Servicio Galego de Saúde. Edificio Administrativo

S. Lázaro, s/n. Santiago de Compostela. 15781 A Coruña.

Teléfono: 981 546425. Fax:981 541804.

Correo electrónico: [ceic@xunta.es](mailto:ceic@xunta.es).

Web: [www.sergas.es](http://www.sergas.es)

### **Madrid**

Decreto 39/94 de fecha 28-04-1994 de Consejo de Gobierno, por el que se regulan las competencias de la Comunidad de Madrid en materia de ensayos clínicos con medicamentos.

Entidad acreditadora: Dirección General de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: Servicio de Regulación Sanitaria.

C/ O'Donnell, 50. 1ª planta. 28009 Madrid.

Teléfono: 91 5867133. Fax: 91 5867162.

Correo electrónico: [ensayos.clinicos@comadrid.es](mailto:ensayos.clinicos@comadrid.es)

Web: [http://www.comadrid.es/web\\_ensayos\\_clinicos/ceic](http://www.comadrid.es/web_ensayos_clinicos/ceic)

### **Murcia**

Decreto 58/98 de fecha 08-10-1998 por el que se regulan los Comités Éticos de investigación clínica en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.

Entidad acreditadora:Consejería de Sanidad y Consumo.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: Dirección General de Planificación y Ordenación Sanitaria. Servicio de Farmacia y Productos Sanitarios.

Técnico Responsable: Isabel Alarcón. C/ Ronda de Levante,11.30008 Murcia.

Teléfono:968 362658 - 368933.

Fax:968 201614 - 365107.

Correo electrónico:[Isabel.Alarcon@carm.es](mailto:Isabel.Alarcon@carm.es)

### **Navarra**

Decreto Foral 308/1993 de 4 de octubre que crea el Comité Ético de investigación clínica en la Comunidad Foral de Navarra.

Decreto Foral 252/1996 de 24 de junio por el que se modifica la composición del Comité Ético de investigación clínica de la Comunidad Foral de Navarra. Entidad acreditadora: Departamento de Salud.

Contacto en la Comunidad Autónoma:

1. En la entidad acreditadora. Servicio de Asistencia Sanitaria. Sección de Inspección de Centros y Actividades Sanitarias. Actividades Sanitarias.

Responsable: Eugenio Izu Belloso. C/ Amaya, 2 A. Teléfono: 948 423509. Fax: 948 421444.

Correo electrónico: eizubell@cfnavarra

2. En el Comité Ético de Investigación Clínica en Navarra. Centro de Investigación Biomédica.

Recinto Hospital de Navarra. C/ Irunlarrea,

3. 31008 Pamplona. Teléfono: 948 422186. Fax: 948 422200. Secretaria del Comité: Olga Díaz de Rada Parda.

Correo electrónico: seccion.investigacion@cfnavarra.es

Web: <http://www.cfnavarra.es/salud/docencia.investigacion>

### ***País Vasco***

Orden de 28-09-1994 del Consejero de Sanidad, de acreditación de los Comités Éticos de investigación clínica en la Comunidad Autónoma del País Vasco.

Entidad acreditadora: Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: Dirección de Ordenación Sanitaria.

Responsable: D. Vicente Jasa Ardanaz. C/ Donostia-San Sebastián, 1. 01010 Vitoria-Gasteiz.

Teléfono: 945 019231. Fax: 945 019280.

Correo electrónico: [acredi-san@ej-gv.es](mailto:acredi-san@ej-gv.es)

### ***La Rioja***

Decreto 10/1995 de 2 de marzo por el que se crea el Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja.

Entidad acreditadora: Consejería de Salud, Consumo y Bienestar Social.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: D. Ignacio Torroba Terroba. Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital de La Rioja.

Teléfono: 941 291442. Fax: 941 291187.

### ***Comunidad Valenciana***

Orden 94/5127 de 6 de julio de 1994 de la Conselleria de Sanidad y Consumo de la Comunidad Valenciana por la que se regulan las competencias de la Comunidad Valenciana en materia de ensayos clínicos con medicamentos. Circular 1/1999 de 25 de mayo sobre regulación de los procedimientos de funcionamiento de los Comités Éticos de investigación clínica de la Comunidad Valenciana.

Entidad acreditadora en esta norma: Conselleria de Sanidad y Consumo.

Contacto en la Comunidad Autónoma relativo a CEICs: José F. Horga. Responsable del Programa de Ensayos clínicos de la Comunidad Valenciana. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante.

C/ Maestro Alonso, 109. 03010 Alicante.

Teléfono: 96 593 8226 y 96 593 7825. Fax: 96 593 8226.

Correo electrónico: [horga\\_jos@gva.es](mailto:horga_jos@gva.es)

**Anexo B. Solicitud relacionada con un producto en fase de investigación clínica (PEI)**

Don/Doña

-----  
(nombre y apellidos del solicitante)<sup>1</sup>

en calidad de

-----  
(relación con el promotor)

EXPONE:

Que desea promover la realización de ensayos clínicos en España con el producto .....

.....

.....  
(DOE o en su defecto DCI, nombre propuesto, etc.)

en la indicación<sup>2</sup> .....

.....

utilizando las siguientes vías de administración<sup>2</sup> .....

.....

Que se compromete a que el plan de investigación se realice tal y como se ha planteado en la documentación que se adjunta,

siguiendo en todo caso la normativa legal aplicable para los ensayos clínicos en España y que asume la veracidad de los datos

incluidos en la documentación presentada.

Por lo expuesto,

SOLICITA (marcar una sola opción):

- Autorización de la calificación de PEI
- Renovación del PEI N° .....
- Actualización de la documentación del PEI N° .....
- Modificación del PEI N° .....
- Anulación del PEI N° .....

Para lo cual adjunta la siguiente documentación:

.....

.....

.....

1. EXPEDIENTE:

- Resumen
- Documentación química, farmacéutica y biológica
- Documentación toxicológica y farmacológica
- Documentación clínica

2. PLAN DE INVESTIGACION CLINICA:

- Descripción global del plan de investigación
- Resumen de los ensayos a realizar en España
- Resultados del plan de investigación realizado<sup>3</sup>

3. SE PRESENTA SIMULTANEAMENTE SOLICITUD DE AUTORIZACION DE ENSAYO CLINICO:

- SI N° de ensayos \_\_\_\_\_
- NO

<sup>1</sup> Cuando la solicitud no está firmada por el promotor sino por un representante del mismo, se deberá aportar el documento que acredite el nombramiento de representante firmado por el promotor.

<sup>2</sup> En caso de modificación de PEI, indicar únicamente las nuevas indicaciones y/o vías de administración que se solicitan

<sup>3</sup> En caso de renovación de PEI

1.1 Identificación del promotor

Nombre .....

Dirección .....

Teléfono ..... Fax .....

e-mail .....

1.2 Identificación del co-promotor (cuando exista)

Nombre .....

Dirección .....

Teléfono ..... Fax .....

e-mail .....

1.3 Dirección a la que debe ir dirigida la documentación oficial

.....

.....

.....

Persona de contacto .....

Teléfono ..... Fax .....

e-mail .....

1.4 Código de laboratorio de la Agencia Española del Medicamento, si lo tiene .....

.....

.....

1.5 Nombre, dirección, teléfono, telefax, correo electrónico del representante legalmente autorizado en España (cuando proceda)

.....

.....

.....

.....

2 ¿Su compañía ha presentado en la Agencia Española del Medicamento alguna otra documentación relacionada con el medicamento al que se refiere esta solicitud?

- SI
- NO

En caso de respuesta afirmativa, identifique la documentación (PEI, Registro, Ensayo Clínico), la situación en que se encuentran (Autorizado, Denegado, en trámite, anulado, terminado, etc.) y la fecha a la que se refieren.

PEI/Reg/Ensayo

Nº de la AEM o Código

Situación y fecha

---



---



---



3.1 Nombre del medicamento (nombre comercial o equivalente): .....

3.2 DOE o en su defecto DCI o nombre propuesto para cada principio activo: .....

3.3 Otros nombres disponibles (Código del fabricante, sinónimos, etc.) para cada principio activo:

3.4 Forma farmacéutica (término estándar de Farmacopea Europea) .....

3.5 Composición cualitativa y cuantitativa:

3.6 Tipo de producto:

- |  |                                    |   |
|--|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Químico               | <input type="checkbox"/> Biológico | <input type="checkbox"/> Biotecnológico |
| Radiofármaco                                   | <input type="checkbox"/> Si        | <input type="checkbox"/> No             |
| Terapia Génica                                 | <input type="checkbox"/> Si        | <input type="checkbox"/> No             |
| Contiene un organismo genéticamente modificado | <input type="checkbox"/> Si        | <input type="checkbox"/> No             |
| Terapia Celular                                | <input type="checkbox"/> Si        | <input type="checkbox"/> No             |

4 Indicación(es) que se investigarán y vías de administración propuestas

5 Rango de dosificación y duración máxima del tratamiento

6 Tipo de envase, caducidad y condiciones de almacenamiento

7 Fabricante(s) del principio activo:

Nombre: .....

Lugares de fabricación: .....

8 Fabricante(s) del producto terminado:

Nombre: .....

Lugares de fabricación: .....

9 Importador(es):

Firmado

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**Anexo C. Solicitud de ensayo clínico con medicamentos**

Don/Doña

-----  
 (nombre y apellidos del solicitante)<sup>1</sup>

en calidad de

-----  
 (relación con el promotor)

EXPONE:

Que desea llevar a cabo el estudio

-----  
 (título, código de protocolo y fecha de la versión)

Que el ensayo clínico será realizado en el Servicio de .....

del Hospital/Centro .....

por -----  
 (nombre y apellidos)

que trabaja en el Area (Servicio) .....  
 como investigador principal.

Que el estudio se realizará tal y como se ha planteado respetando la normativa legal aplicable para los ensayos clínicos que se realicen en España y siguiendo las normas éticas internacionalmente aceptadas (Helsinki/Tokio y otras)

Por lo expuesto

SOLICITA:

Le sea autorizada la realización de este ensayo cuyas características son las que se indican en la hoja resumen del ensayo y en el protocolo y que a tenor de los medicamentos que se investigan son:

- Primer ensayo clínico con un PEI
- Ensayo clínico posterior al primero autorizado con un PEI (indicar número de PEI)
- Primer ensayo clínico referente a una modificación de PEI en trámite (indicar número de PEI)
- Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en una nueva indicación (respecto a las autorizadas en la Ficha Técnica)
- Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en nuevas condiciones de uso (nuevas poblaciones, nuevas pautas posológicas, nuevas vías de administración, etc.)
- Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso autorizadas.
- Ensayo de bioequivalencia con genéricos.
- Otros (especificar):

.....  
 para lo cual se adjunta la siguiente documentación:

- Protocolo (según anexo 1 del Real Decreto 561/93).
- Compromiso del investigador
- Informe del CEIC sobre la realización del ensayo
- Conformidad del Director del Centro
- Hoja resumen del ensayo
- Comprobante del pago de tasas

Firmado

El promotor: Don/Doña .....

El investigador principal: Don/Doña .....

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

ILMO/A. SR/A. DIRECTOR/A DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

<sup>1</sup> Cuando la solicitud no está firmada por el promotor sino por un representante del mismo, se deberá aportar el documento que acredite el nombramiento de representante firmado por el promotor.

### Anexo D. Compromiso del investigador

---

Don/Doña .....

Hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador principal en el ensayo clínico titulado .....

Código de protocolo y fecha de la versión .....

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y por la Agencia Española del Medicamento.

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que dicho ensayo se llevará a cabo contando con la colaboración de .....

..... como investigadores colaboradores.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firmado

Don/Doña .....

Investigador principal .....

Firmado

Firmas de los investigadores colaboradores (cuando proceda)

Don/Doña .....

**Anexo E. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica**

Don/Dña .....

Secretario del Comité Etico de Investigación Clínica de .....

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor .....  
para que se realice el ensayo clínico titulado .....

código de protocolo y fecha de la versión .....  
con los medicamentos .....

y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el modo de reclutamiento previsto, así como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el Centro

por .....  
..... como investigador principal.

Lo que firmo en \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firmado

Don/Dña .....

**Anexo F. Conformidad de la dirección del centro**

---

Don/Doña .....  
.....

Director del Hospital/Centro .....  
.....y vista la autorización del Comité Etico de Investigación Clínica,

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor .....  
para que sea realizado en este Centro el ensayo clínico, titulado .....  
.....  
código de protocolo y versión .....  
con los medicamentos .....  
y que será realizado por .....  
..... como investigador principal.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este ensayo clínico.

Que acepta la realización de dicho ensayo clínico en este Centro.

Lo que firma en \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firmado





Tipo de centro:  Hospital  
 Centro de Atención Primaria  
 Centro de Fase I  
 Otros:

Identificación del medicamento/s en investigación

Nombre comercial o equivalente

DOE o en su defecto DCI, o nombre propuesto para cada principio activo

Otros nombres disponibles (ej. código de laboratorio, sinónimos, etc.) para cada principio activo

Grupo terapéutico (clasificación ATC):

Forma Farmacéutica:

Laboratorio fabricante:

Tipo de producto

Entidad Química  
 Entidad Biológica  
 Entidad Biotecnológica (Anexo A Reglamento CEE 2309/93)

Radiofármaco

Sí  
 No

Terapia Génica

Sí  
 No

Contiene algún organismo modificado genéticamente

Sí  
 No

Terapia Celular

Sí  
 No

(indicar estos datos para cada uno de los medicamentos en investigación)

Descripción del ensayo

Duración prevista del Ensayo clínico (en meses):

Fase del Ensayo Clínico:

Fase I  
 Fase II  
 Fase III  
 Fase IV,I  
 Fase IV,II  
 Fase IV,III  
 Fase IV,IV



Todos los ensayos clínicos en los que los medicamentos en investigación están autorizados en España al solicitar la autorización del ensayo corresponden a alguna fase IV.

Tipo de ensayo:

- Unicéntrico
- Multicéntrico Nacional
- Multicéntrico Internacional

Objetivo Principal del EC: (marcar 2 como máximo)

- Eficacia
- Farmacocinética/Farmacodinamia
- Bioequivalencia
- Búsqueda de dosis
- Seguridad
- Farmacoeconomía

Indicación

- Terapéutica (especificar)
- Profiláctica (especificar)
- Diagnóstico (especificar)
- Sin interés terapéutico

Edad de los participantes:

- Niños
- Adultos
- Ancianos

Sexo de los participantes:

- Hombres
- Mujeres

Tamaño de la muestra (nº total de sujetos del ensayo):

Diseño del Ensayo clínico:

- Paralelo
- Cruzado
- No controlado
- Otros (especificar):

Tipo de Control:

- Placebo
- Tratamiento de Referencia (especificar principio activo):
- Sin tratamiento
- Otros:

Control del Sesgo de Observación:

- Simple Ciego
- Doble Ciego
- No Ciego
- Evaluación ciega por terceros

Variable Principal de evaluación:

**Anexo H. Modificación de ensayo clínico autorizado con medicamentos**

Don/Doña

-----  
 (nombre y apellidos del solicitante)<sup>1</sup>

en calidad de

-----  
 (relación con el promotor)

EXPONE:

Que desea llevar a cabo la modificación identificada como .....

del ensayo clínico titulado .....

nº de protocolo de la AEM .....

Dicha modificación consiste en .....

y tiene como justificación que .....

SOLICITA:

Acepte la notificación/le sea concedida la autorización<sup>2</sup> de la modificación anteriormente mencionada, para lo cual adjunta la siguiente documentación:

- Resumen del protocolo identificando los cambios realizados en la versión autorizada
- Aprobación por el CEIC<sup>3</sup>
- Hoja resumen modificada (cuando cambien datos respecto a la original)

Fecha y firma del promotor

Fecha y firma del investigador Principal

ILMO/A SR/A DIRECTOR/A DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

1. Cuando la solicitud no está firmada por el promotor sino por un representante del mismo, se deberá aportar el documento que acredite el nombramiento de representante firmado por el promotor  
 2. Indíquese lo que proceda  
 3. En caso de modificación relevante

### Anexo I. Notificación de sospecha de reacción adversa

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CÓDIGO DE PROTOCOLO (Promotor)	Nº NOTIFICACIÓN (Promotor)
	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACIÓN

#### I. INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		
	DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER			DÍA	MES	AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio y la fecha de finalización, si procede)								8-15b. CRITERIOS DE GRAVEDAD DE SENIAJCE		
								<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RIA CLÍNICA AMBIENTE RELEVANTE <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN		

#### II. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VIA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO FINAL		19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN?		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS?		20b. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN?		
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

#### III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el/los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VIA	22c. FECHAS DE INICIO FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc)				

#### IV. INFORMACIÓN SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INVESTIGADOR	
24c. CÓDIGO DE LABORATORIO (N. AEM)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> NIJUAL <input type="checkbox"/> ENFEGHIMIENTO	24c. TÉCNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELÉFONO: FIRMA:	
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	

### INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación. Se considera medicamento en investigación tanto el producto específicamente investigado como el control.

2. Las sospechas de reacciones adversas mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.

3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En esta información adicional podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

### INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

Ø. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio "Nº de notificación" que aparece sombreado.

2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).

7. Se describirá la reacción adversa en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.

8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.

14. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.

15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).

17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien "voluntario sano" en caso de tratarse de tal.

19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.

22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: \* AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

### Anexo J. Documento de notificación al Ministerio Fiscal

---

En cumplimiento de lo establecido en el artículo 12, apartado 5 del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril (B.O.E. 13.5.93), por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos:

*“En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento lo otorgará siempre por escrito su representante legal (anexo 6 apartado 4), tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan y, en todo caso, cuando el menor tenga 12 o más años, deberá prestar además su consentimiento (anexo 6 apartado 2) para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento. El consentimiento del representante legal y del menor, en su caso, será puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal previamente a la realización del ensayo.”*

Le informamos que en (Hospital o Centro) .....

se está realizando el ensayo clínico N° de protocolo .....

autorizado por la Agencia Española del Medicamento, en el cual se ha incluido a D. ....

.....

menor de edad o incapaz y remitimos a ese Ministerio Fiscal copia de los siguientes documentos:

- Consentimiento otorgado por el representante legal del menor o incapaz (anexo 6 apartado 4 del Real Decreto 561/1993).
- Consentimiento otorgado por el menor de edad cuando tenga 12 o más años (anexo 6 apartado 2).
- Consentimiento otorgado por el incapaz o por el menor de 12 años en caso de que su capacidad de entendimiento lo permita (anexo 6 apartado 2).

Fecha

Firma del investigador D/Dña

ILMO. SR. FISCAL-JEFE DE LA AUDIENCIA PROVINCIAL DE .....

**Anexo K. Direcciones de las Audiencias Provinciales**

---

La documentación se remitirá a :

Ilmo. Sr. Fiscal Jefe . . . . .

Audiencia Provincial de

-----  
(la provincia que corresponda).

En las siguientes provincias se añadirá además la dirección concreta como sigue:

C/ Ferraz, 41  
28008 Madrid

Pau Claris 158-160  
08071 Barcelona

Pza. de Alfonso el Magnánimo, glorieta  
Palacio de Justicia  
46071 Valencia

Prado de San Sebastián, s/n  
41071 Sevilla

Coso, 1  
50071 Zaragoza



## Relación de autores

---

**Abascal Alonso, Moisés**

*Presidente de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)*

**Avellaneda Fernandez, Alfredo**

*Instituto de Investigación de Enfermedades Raras*

**Bel Prieto, Elvira**

*Unidad de Historia, Legislación y Gestión farmacéuticas  
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica  
Universidad de Barcelona*

**Bonet Clois, Francesc**

*Unidad de Historia, Legislación y Gestión farmacéuticas  
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica  
Universidad de Barcelona*

**Campos Muñoz, Antonio**

*Director del Instituto de Salud Carlos III*

**Escudero Gómez, Cristina**

*Instituto de Investigación de Enfermedades Raras*

**Izquierdo Martínez, Maravillas**

*Instituto de Investigación de Enfermedades Raras*

**Montesinos Vales, Miguel Angel**

*Dirección General de Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid*

**Montesinos Sanchez-Girán, Olga**

*Licenciada en Medicina y Cirugía*

**Muñoz Canal, Patricia**

*Observatorio de la Discapacidad  
Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (IMSERSO)*

**Ramirez Diaz-Bernardo, Jesús**

*Director del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras*

**Ramos Rodriguez, Alejandro**

*Instituto de Investigación de Enfermedades Raras*

**Sánchez Sánchez, María José**

*Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)*



<http://iier.isciii.es/er/>



*iier*

Instituto de Investigación  
de Enfermedades Raras