
CAPÍTULO 3

Trastornos Genéticos

Onell Gabriela Asis

Luis Santos Spitale



CONTENIDOS:

- ⇒ **Genética**
- ⇒ **Herencia**
- ⇒ **ADN**
- ⇒ **ARN**
- ⇒ **Gen**
- ⇒ **Cromosoma**
- ⇒ **Cariotipo e idiograma**
- ⇒ **Mutaciones**

Objetivos:

El alumno deberá recuperar los siguientes conceptos:

- **ADN:** El ácido desoxiribonucleico se encuentra en su casi totalidad en los núcleos de las células, más precisamente en el material que forma la cromatina nuclear. Existe también una pequeña cantidad de ADN en las mitocondrias. La molécula de ADN está formada por dos cadenas polinucleotídicas enrolladas alrededor del mismo eje. Se dice, por ello, que el ADN está constituido por una *doble hélice*.
- **Alelo:** cada una de las variantes génicas que puede ocupar un *locus* cromosómico y que controla el mismo carácter.
- **ARN:** El ácido ribonucleico es un polinucleótido cuyas principales diferencias con el ADN son las siguientes:
 - a. El azúcar es la D-ribosa en lugar de la D-2-desoxi-ribosa.
 - b. En el ácido ribonucleico no existe la base pirimídica timina. En cambio, se encuentra uracilo. Las bases restantes son las mismas encontradas en el ADN (adenina, guanina y citocina).
 - c. La molécula de ARN está formada por una sola cadena polinucleotídica, no dos como en el ADN. Sin embargo, en algunos casos la cadena de ARN suele doblarse y enrollarse sobre sí misma formando, en segmentos de la molécula, una estructura que remeda la doble hélice del ADN. Para ello, por supuesto, deben existir trozos de la molécula que sean complementarios.

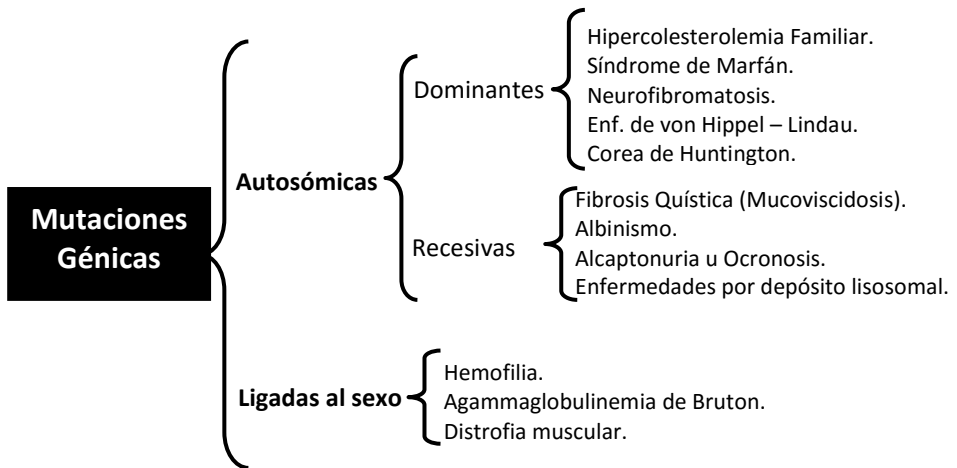
Las células poseen tres tipos diferentes de ácido ribonucleico: ARN mensajero (ARNm), ARN ribosomal (ARNr) y ARN de transferencia (ARNt).
- **Cariotipo** imagen cromosómica completa de un individuo. Presenta los cromosomas en pares de mayor a menor tamaño, de acuerdo con la posición del centrómero. Se obtiene por microfotografía de una célula somática en estado de mitosis. La denominación *idiograma* es la expresión gráfica del cariotipo.

- **Código genético:** conjunto de informaciones “codificadas” contenidas en los genes de las células, gracias a las cuales se sintetizan las proteínas específicas a partir de los aminoácidos.
- **Codón:** triplete de tres bases, en una molécula de ADN o ARN, que codifica un aminoácido específico.
- **Cromosoma:** nombre de los pequeños cuerpos en forma de bastoncillos en asa en que se divide la cromatina del núcleo celular en la mitosis, cada uno de los cuales se divide longitudinalmente, dando origen a dos asas gemelas perfectamente iguales; su número es constante para una especie determinada (46 en el hombre: 44 autosomas y 2 sexuales), y están constituidos por genes o factores dispuestos linealmente.
- **Haploide:** número de cromosomas reducido, en distinción del número diploide o completo de cromosomas en las células somáticas normales. En el hombre el número haploide es de 23 cromosomas.
- **Diploide:** cromosomas apareados normales después del desdoblamiento de los cromosomas primitivos de las células germinativas en la fecundación. Tiene el número par normal de cromosomas, o sea el doble del haploide o gamético.
- **Euploide:** posee un número equilibrado de cromosomas según el esquema haploide básico.
- **Aneuploide:** célula con un número de cromosomas que no es el número haploide. Es una condición en que las células no son euploides.
- **Expresividad variable:** grado en que se manifiestan los efectos genéticos de un individuo. Si un rasgo se encuentra en todos los individuos que son portadores de un gen mutante, pero la expresión es distinta en los individuos, se habla de *expresividad variable*.
- **Fenotipo:** conjunto de las propiedades manifiestas de un organismo, sean o no hereditarias.
- **Gen:** unidad de material hereditario, que ocupa un *locus* en un cromosoma.
- **Genética:** Es la rama de la biología que estudia la herencia.
- **Genotipo:** constitución fundamental hereditaria de un organismo que resulta de una combinación particular de genes; *idiotipo*.
- **Herencia dominante:** en genética humana, se considera *dominante* a un alelo que se expresa en el heterocigota, es decir que no importa cuál es el otro alelo. Los genes dominantes poseen un patrón característico de herencia: en las genealogías cada enfermo tiene un progenitor afectado por la enfermedad.

- **Herencia ligada al sexo (ligada a X):** herencia de un gen ligado al cromosoma X. La mayoría de los trastornos están ligados al cromosoma X, siendo casi todos recesivos.
- **Herencia recesiva:** un gen recesivo debe hallarse en estado homocigótico para expresarse en el fenotipo, de manera que un paciente tiene que recibir un gen anormal de cada progenitor. Por lo general un enfermo es hijo de dos progenitores portadores del gen anormal.
- **Herencia:** Es el fenómeno por el cual se transmiten, a través de los genes, caracteres físicos o psíquicos de padres a hijos.
- **Heterocigota:** individuo con alelos distintos en un *locus* determinado del mismo par cromosómico.
- **Homocigota:** individuo que posee alelos idénticos en un *locus* determinado del mismo par cromosómico.
- **Mosaico:** individuo que presenta dos o más líneas celulares genéticamente diferentes, como consecuencia de una anomalía en las primeras mitosis del huevo o cigoto.
- **Mutaciones genéticas:** la mutación se define como un cambio permanente del ADN. Las mutaciones que afectan a las células germinales se transmiten a la descendencia y dan lugar a trastornos hereditarios.
- **Penetrancia:** fuerza de expresión de un gen, traducida en porcentaje de individuos portadores de dicho gen en quienes se expresa. La penetrancia se expresa en términos matemáticos. Por lo tanto, una penetrancia del 50% indica que un 50% de los portadores de un gen expresan el rasgo.
- **Poliploide:** célula con un número de cromosomas múltiplo del haploide.

Con respecto a las **mutaciones genéticas**, saber:

- **Mutación:** Cambio permanente en la secuencia de bases del ADN.
- Las mutaciones pueden *clasificarse* morfológicamente y funcionalmente.
 - ▲ Alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas somáticos y sexuales.
 - ▲ Trastornos de la herencia mendeliana o génica (mutación de un gen sin anomalía cromosómica visible).



Mutaciones génicas Autosómicas Dominantes

Hipercolesterolemia Familiar

La hipercolesterolemia familiar es una “enfermedad del receptor de LDL”, debido a una mutación del gen que lo codifica, siendo uno de los trastornos mendelianos más frecuentes.

Como consecuencia se pierde el control mediante retroalimentación (“*feedback*”) y aumenta la concentración de colesterol, lo que determina aterosclerosis prematura, con un riesgo aumentado de infarto de miocardio.

Los heterocigotos constituyen 1/500 individuos, y presentan desde el nacimiento un incremento al doble o el triple de las concentraciones del colesterol plasmático, lo que se traduce en la formación de xantomas, xantelasmas y aterosclerosis prematura en la edad adulta.

Los homocigotos se afectan de forma mucho más grave y presentan un aumento de 5-6 veces del colesterol plasmático normal. Dichos pacientes desarrollan xantomas cutáneos y aterosclerosis coronaria, cerebral y vascular periférica en edades tempranas. Pueden sufrir infarto de miocardio antes de los 20 años.

La genética molecular de la hipercolesterolemia familiar es muy compleja. Se han descrito más de 900 mutaciones, incluidas inserciones, deleciones y mutaciones sin sentido (*non sense*) o de sentido erróneo (*miss sense*) en el gen del receptor para LDL.

Síndrome de Marfán

Es un trastorno del tejido conjuntivo, que cursa con cambios en el esqueleto, los ojos y el aparato cardiovascular.

La prevalencia es de 1/5.000 personas. Un 70-85% de los casos son familiares y se heredan de forma autosómica dominante, mientras que el resto son esporádicos y se producen por mutaciones de *novo*.

Patogenia:

El síndrome de Marfán se debe a un defecto hereditario de la glucoproteína extracelular *fibrilina I*.

La fibrilina es el principal componente de las microfibrillas de la matriz extracelular. Éstas aportan un andamiaje sobre el cual se deposita tropoelastina para formar las fibras elásticas.

Aunque las microfibrillas se distribuyen en forma amplia por el cuerpo, son especialmente abundantes en la aorta y ligamentos.

Las mutaciones del gen *FBN 1* son la base del síndrome de Marfán, mientras que las mutaciones del gen *FBN 2* relacionado son menos frecuentes y originan la *aracnodactilia contractural congénita*, un trastorno autosómico dominante caracterizado por malformaciones esqueléticas.

La mayor parte son mutaciones de sentido erróneo (*miss sense*) que determina la producción de fibrilina I anormal.

Morfología

Las *alteraciones esqueléticas* son la característica más llamativa del síndrome de Marfán. Es típico que el paciente sea inusualmente alto, con extremidades muy largas y dedos afilados y largos en manos y pies.

Los ligamentos articulares de las manos y pies son extremadamente laxos y en ocasiones el pulgar puede hiperextenderse hasta la muñeca.

La cabeza es dolicocefala, con abombamiento de las eminencias frontales y rebordes supraorbitarios.

El tórax muestra un aspecto clásicamente deformado con el esternón deprimido en profundidad (*pectum excavatum*).

Los *cambios oculares* son muy diversos. La alteración más característica es la subluxación o luxación bilateral del cristalino (en general hacia arriba y afuera), denominada *ectopia lentis*. Es tan infrecuente en pacientes sin este trastorno genético que la identificación de una ectopia del cristalino bilateral debe hacer sospechar síndrome de Marfán.

Las *lesiones cardiovasculares* son las que amenazan la vida de estos pacientes. Las dos lesiones más frecuentes son el *prolapso de la válvula mitral* y el *hematoma disecante de la aorta ascendente*, secundaria a necrosis quística de la túnica media.

La pérdida del soporte de la media determina una dilatación progresiva del anillo valvular aórtico y la raíz de la aorta que da lugar a una insuficiencia aórtica grave.

El debilitamiento de la media predispone a los desgarros intimaes, que pueden iniciar un hematoma intramural, que separa las capas de la media y da origen a la disección de la aorta. Tras separar las capas de la aorta, la hemorragia suele romper la pared aórtica y causa de muerte en el 30-45% de los pacientes con este trastorno.

Características clínicas

Aunque las lesiones descritas son típicas del síndrome de Marfán, se debe recordar la gran variabilidad de la expresión clínica de este trastorno genético.

Puede existir variabilidad clínica dentro de una familia, aunque ésta resulta mucho más frecuente y amplia de una familia a otra.

Dadas dichas variaciones, el diagnóstico clínico de síndrome de Marfán se basa en la afectación mayor de dos de los cuatro sistemas orgánicos (esquelético, cardiovascular, ocular y piel) y la afectación menor de otro órgano.

Neurofibromatosis (enfermedad de von Recklinghausen)

Neurofibromatosis de tipo 1 (NF 1)

Es uno de los trastornos genéticos a.d. (autonómico dominante) más frecuentes (1 caso por 3000). Se caracteriza por neurofibromas (plexiformes y solitarios), gliomas del nervio óptico, nódulos pigmentarios del iris (*nódulos de Lish*) y manchas hiperpigmentadas cutáneas (*"manchas café con leche"*).

En los pacientes con NF 1, existe propensión a que los neurofibromas, particularmente los neurofibromas plexiformes, sufran una degeneración maligna con mayor frecuencia que la observada en tumores comparables en la población general.

El gen *NF 1* localizado en 17q11.2 codifica la neurofibromina –una gran proteína con un dominio activador de *GTPasa* que inhibe RAS-. Las células neoplásicas de los tumores relacionados con NF 1 carecen de expresión de *NF 1*, debido a inactivación bialélica del gen.

La evolución de la enfermedad es muy variable. Los que portan un gen mutado no tienen síntomas, mientras que otros desarrollan enfermedad progresiva.

Neurofibromatosis de tipo 2 (NF 2)

Este es un trastorno autosómico dominante que da lugar a una serie de tumores, más frecuentemente schwannomas bilaterales del octavo par craneal y meningiomas múltiples. En estos pacientes también pueden desarrollarependimomas de la médula espinal.

Este trastorno es mucho menos frecuente que la NF 1.

El gen *NF 2* se localiza en el cromosoma 22q12, y el producto génico merlina, muestra similitud estructural con una serie de proteínas citoesqueléticas.

Se cree que la proteína regula la señal de receptores de membrana, incluyendo la inhibición del crecimiento por contacto.

Enfermedad de von Hippel – Lindau

Es una enfermedad autosómica dominante en la que los individuos afectados desarrollan hemangioblastomas (especialmente en retina y cerebelo), quistes pancreáticos, hepáticos y renales, con propensión a desarrollar carcinoma renal bilateral y feocromocitoma.

El gen asociado con la enfermedad de von Hippel – Lindau (*VHL*), es un gen supresor tumoral de localización 3p25-p26 y codifica una proteína (*pVHL*).

Los hemangioblastomas se presentan como un nódulo mural asociado a un quiste lleno de líquido.

Histopatológicamente consta de una mezcla de capilares sanguíneos (o algo más grande de paredes finas) y células estromales intermedias de histogénesis incierta, caracterizadas por citoplasma vacuolado ligeramente PAS positivo, rico en lípidos e inmunofenotipo indefinido. No obstante, los estudios han demostrado que dichas células son el elemento neoplásico del hemangioblastoma.

Enfermedad de Huntington o Corea de Huntington (Corea, del griego=danza).

Es una enfermedad de herencia dominante clásica intensamente estudiada en los últimos años, que sigue aportando datos importantes a la genética humana.

Se trata de una *enfermedad degenerativa* de los núcleos basales del encéfalo, que usualmente se manifiesta entre los 35 y los 50 años de edad, que avanza inexorablemente hacia la demencia y muerte del paciente, entre los 5 y 20 años después de la aparición de los primeros síntomas.

Mutaciones génicas Autosómicas Recesivas

Fibrosis Quística (Mucoviscidosis)

Es un trastorno del transporte de iones en las células epiteliales, que afecta a la secreción de líquido en las glándulas exocrinas y el revestimiento epitelial de los aparatos respiratorio, digestivo y reproductor. Tiene una incidencia de 1/2500 nacidos vivos.

En muchos lactantes este trastorno determina secreciones anormalmente viscosas que obstruyen las vías de los órganos y son responsables de la mayor parte de los rasgos clínicos del cuadro, tales como:

- Neumopatía crónica secundaria a infecciones repetidas.
- Insuficiencia pancreática.
- Esteatorrea.
- Malnutrición.
- Cirrosis.
- Obstrucción intestinal (íleo meconial).
- Infertilidad masculina.

Aunque la fibrosis quística se transmite de forma autosómica recesiva, datos recientes indican que incluso los portadores heterocigotos muestran una incidencia aumentada de enfermedad pancreática y respiratoria en comparación con la población general.

Aunque esta enfermedad se considera un trastorno *mendeliano*, existen amplios grados de variabilidad fenotípica.

Gen asociado a la fibrosis quística: estructura y función normales

En los epitelios de los conductos normales, el cloruro se transporta a través de unos canales de la membrana plasmática (*canales de cloro*).

El defecto principal de la fibrosis quística se relaciona con una función anormal de una proteína de los canales de cloro epiteliales codificada por el gen del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) en el cromosoma 7q31.2.

Desde que se clonó el gen de *CFTR* en 1989, se han identificado más de 1300 mutaciones relacionadas con la enfermedad.

Morfología

Las alteraciones pancreáticas se describen en el 85-90% de los pacientes con fibrosis quística. En los casos graves, en adolescentes o niños mayores, los conductos están taponados por completo y esto produce atrofia del componente exocrino glandular y fibrosis progresiva.

Suele encontrarse tapones de moco denso viscoso en el intestino delgado de los lactantes provocando *íleo meconial*.

La *alteración hepática* sigue el mismo patrón básico. Los canalículos biliares aparecen taponados por material mucinoso, que se asocia a proliferación de conductillos e inflamación portal. Con el tiempo un tercio de los pacientes desarrolla una **cirrosis biliar**. Las *glándulas salivales* suelen mostrar cambios histológicos similares a los descritos en el páncreas, con dilatación progresiva de los conductos, metaplasia escamosa del epitelio de revestimiento y atrofia glandular seguida de fibrosis.

Los *cambios pulmonares* son las complicaciones más graves de la enfermedad. Se deben a las secreciones mucosas viscosas de las glándulas submucosas del árbol respiratorio, que determinan obstrucción secundaria con infección de las vías aéreas. Las infecciones superpuestas pueden ocasionar una bronquitis crónica grave con bronquiectasias. Los tres gérmenes que más frecuentemente producen infecciones pulmonares son *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Se describe *azoospermia e infertilidad* en 95% de los varones que alcanzan la edad adulta; es frecuente la ausencia bilateral de los conductos deferentes en estos casos.

Características clínicas

Pocas enfermedades infantiles muestran una clínica tan variada como la fibrosis quística. Los síntomas son muy diversos y pueden aparecer desde el nacimiento hasta muchos años después y afectar a un solo sistema orgánico o a muchos.

En la mayor parte de los casos, el diagnóstico de fibrosis quística se realiza ante concentraciones de electrolitos elevadas de forma persistente en el sudor ("**test del sudor**"), por los trastornos clínicos característicos (pólipos nasales recurrentes, enfermedad pulmonar, insuficiencia pancreática, esteatorrea, malnutrición, cirrosis hepática, obstrucción intestinal, infertilidad masculina, etc.), por la realización de una prueba de detección selectiva neonatal con resultados anormales o por los antecedentes familiares.

En principio, la fibrosis quística, como otros trastornos monogénicos, debería ser susceptible de terapia génica y en este momento se están realizando varios ensayos sobre el tema, con vectores de adenovirus.

Los avances en el tratamiento de la fibrosis quística han permitido mejorar la esperanza de vida hasta más de 36 años en el año 2006, consiguiendo que una enfermedad letal de la infancia se convierta en una enfermedad crónica de adulto.

Albinismo

Esta enfermedad está caracterizada por un defecto enzimático que ocasiona un bloqueo metabólico con reducción del producto final, que resulta necesario para una función normal.

La deficiencia de melanina se debe a la ausencia de tirosinasa, que es necesaria para la síntesis de la misma, a partir de su precursor.

Alcaptonuria (ocronosis)

La alcaptonuria es un trastorno autosómico recesivo debido a la ausencia de la enzima homogentisato oxidasa, que convierte el ácido homogentísico en ácido metilacetoacético en la vía de degradación de la tirosina. Por ello, se acumula ácido homogentísico en el cuerpo. Debido a que se excreta en gran cantidad por orina, al dejarla reposar y oxidarse adquiere *color negro*.

Morfología

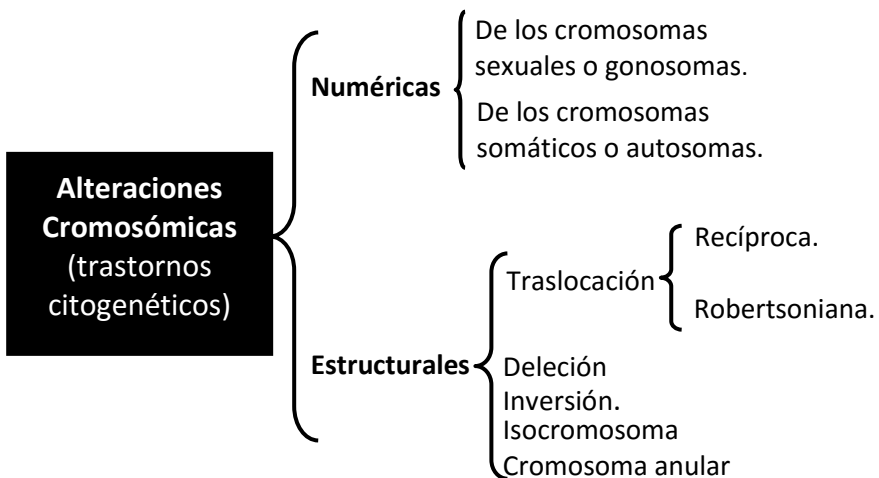
El ácido homogentísico retenido se liga al colágeno en los tejidos conjuntivos, tendones y cartílago, y determina una coloración negro-azulada de los mismos (ocronosis), que resulta más evidente en orejas, nariz y mejillas.

Las consecuencias más graves de la ocronosis se deben a los depósitos del pigmento en las articulaciones.

La artropatía puede ser tan grave como la asociada a las artrosis severas de los ancianos, pero a edades mucho más tempranas.

Conocer las principales **alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas** somáticos y sexuales.

- Señalar en el siguiente cuadro sinóptico enfermedades representativas de las mismas:



Saber que los **trastornos de la herencia mendeliana o génica**, son la expresión de mutaciones en **un solo gen** de efecto importante y se transmiten de la siguiente forma:

- **Autosómica dominante:** alteraciones de *proteínas estructurales*, del desarrollo y reguladoras. En genética humana se considera *dominante* a un alelo que se expresa en el heterocigota, es decir que no importa cuál es el otro alelo. Los genes dominantes poseen un patrón característico de herencia: en las genealogías cada enfermo tiene un progenitor afectado por la enfermedad.
- **Autosómica recesiva:** alteraciones de *proteínas enzimáticas*. Un gen recesivo debe hallarse en estado homocigótico para expresarse en el fenotipo, de manera que un paciente tiene que recibir un gen anormal de cada progenitor. Por lo general un enfermo es hijo de dos progenitores portadores del gen anormal.
- **Ligada al sexo (X):** la mayoría de los trastornos están ligados al cromosoma X, siendo casi todos recesivos.

Herencia multifactorial: predisposición genética (poligénica) y ambiental: corresponde a la mayoría de las enfermedades comunes (Diabetes Mellitus, Gota, Hipertensión Arterial).

- Las enfermedades de herencia multifactorial se caracterizan por su mayor incidencia dentro de una familia, comparada con el resto de la población.

En base a lo anteriormente descrito, destacar las enfermedades más importantes en cada grupo o forma de transmisión, teniendo en cuenta el concepto de **enfermedad por depósito lisosomal**.

Las *enfermedades por almacenamiento lisosomal* representan un grupo importante de afecciones hereditarias, que se caracterizan por la acumulación de una sustancia específica en células y tejidos.

Estas sustancias parecen ser “almacenadas” por el organismo, de allí el nombre de “*tesaurosis o tesaurismosis*” (*del griego thēsaurozō, “pongo en reserva” y del latín = thesaurus: provisión abundante, almacén o depósito y mos : estado*), pero en realidad su acumulación se debe a una deficiencia en la utilización, el transporte y, especialmente, en su destrucción o catabolismo.

Referencia Bibliográfica:

Solari AJ. Genética humana: Fundamentos y Aplicaciones en Medicina. Patrones de Herencia Humana, ed 3ª. Panamericana, España, Capítulo 9, pp 173-199; 2004.

Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis GM2, deficiencia de la subunidad α de la hexosaminidasa).

Las gangliosidosis GM2 son un grupo de trastornos por depósito lisosómico causadas por la incapacidad de catabolizar los *gangliósidos GM2*.

La enfermedad de Tay-Sachs es la forma más frecuente de gangliosidosis GM2 y se debe a mutaciones en el *locus* de la subunidad α en el cromosoma 15, con una deficiencia grave de hexosaminidasa A.

Esta enfermedad resulta especialmente prevalente entre los judíos, sobre todo los procedentes de Europa del este (*azkenazies*).

Morfología

La hexosaminidasa falta en todos los tejidos, de forma que se acumula gangliósido GM2 en muchos de ellos (corazón hígado y bazo), pero la afectación neuronal en el sistema nervioso central y autónomo y en la retina marca el cuadro clínico.

El estudio histológico muestra neuronas balonzadas con vacuolas intracitoplasmáticas, cada una de las cuales corresponde a un lisosoma muy distendido, repleto de gangliósidos. Con el tiempo se produce una destrucción progresiva de las neuronas, proliferación de la microglia y acumulación de lípidos complejos en los fagocitos de la sustancia cerebral.

Las células ganglionares de la retina también aparecen tumefactas por la acumulación de GM2, especialmente en los márgenes de la mácula. Esto determina la aparición de una **mancha rojo cereza** en la mácula, que se debe a la acentuación del color normal de la coroides macular, que contrasta con la palidez provocada por las células ganglionares tumefactas en el resto de la retina.

Características clínicas

Los lactantes afectados pueden aparecer normales al nacer, pero hacia los 6 meses de edad manifiestan signos y síntomas de la enfermedad.

Se produce un deterioro mental progresivo, que comienza como incoordinación motora, retraso mental y que culmina con flacidez muscular, ceguera y demencia.

Es posible establecer el diagnóstico prenatal y detectar portadores, mediante estudios enzimáticos y análisis del ADN.

Las características clínicas de los otros dos tipos de gangliosidosis GM2, la enfermedad de Sandoff, que se asocia a una deficiencia de la subunidad β , y

la deficiencia del factor GM_2 , se parecen a las descritas en la enfermedad de Tay-Sachs.

Enfermedad de Niemann-Pick, tipos A y B

La enfermedad de Niemann-Pick de tipo A y B alude a dos trastornos relacionados, que se caracterizan por la acumulación en los lisosomas de *esfingomielina* por la deficiencia hereditaria de esfingomielinasa.

La enfermedad de tipo A es una forma grave de lactantes, con extensa afectación neurológica, importantes acumulaciones viscerales de esfingomielina y atrofia progresiva, con muerte precoz en los tres primeros años de vida.

Por el contrario, la enfermedad de tipo B, se asocia a organomegalia, pero en general no se afecta el sistema nervioso central y los enfermos llegan a adultos.

Enfermedad de Gaucher

La Enfermedad de Gaucher es un conjunto de trastornos autosómicos recesivos secundarios a mutaciones en los genes que codifican la *glucocerebrosidasa*. La enfermedad es la forma más frecuente de trastorno por depósito lisosómico.

El gen afectado codifica la glucocerebrosidasa, una enzima que normalmente separa el residuo de glucosa de la ceramida.

Como consecuencia del defecto enzimático, se acumula glucocerebrósido, principalmente en los fagocitos, pero en algunos subtipos también en el sistema nervioso central.

Se distinguen tres subtipos clínicos de enfermedad de Gaucher. El más frecuente, que supone el 99% de los casos, se llama *tipo I* o forma crónica no neuronopática. En este tipo la acumulación de glucocerebrósidos se limita a los fagocitos mononucleares de todo el cuerpo, pero no compromete el encéfalo. La afectación esplénica y esquelética es la predominante en este tipo de enfermedad. Afecta sobre todo a judíos de origen europeo. Los pacientes con este cuadro muestran un grado reducido, aunque detectable de actividad de glucocerebrosidasa. La longevidad se afecta pero no mucho.

La enfermedad de *tipo II*, enfermedad de Gaucher aguda neuronopática, es la forma cerebral aguda del lactante. Esta forma no muestra predilección por los judíos. En estos pacientes no se detecta actividad de glucocerebrosidasa en los tejidos. En esta forma también se reconoce hepatoesplenomegalia, pero la lesión clínica dominante es la afectación progresiva del sistema nervioso central, que culmina con la muerte a temprana edad.

Se describe un tercer patrón, la enfermedad de *tipo III*, intermedio entre los tipos I y II. Estos pacientes muestran una afectación sistémica propia del tipo I, pero también sufren una afectación progresiva del sistema nervioso central, aunque comienza en la adolescencia o primeros años de la vida adulta.

Morfología

Los glucocerebrósidos se acumulan en cantidades masivas dentro de las células fagocíticas de todo el cuerpo en las tres formas de la enfermedad de Gaucher. Las células fagocitarias distendidas se llaman “*células de Gaucher*”, se reconocen en el hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, amígdalas, timo y placas de Peyer.

A diferencia de otras enfermedades por depósito de lípidos, las células de Gaucher no suelen aparecer vacuoladas, porque tienen un tipo de citoplasma fibrilar, que se parece a “*papel de seda arrugado*”.

La tinción con P.A.S. (ácido peryódico de Schiff) suele ser intensamente positiva.

En los pacientes con afectación cerebral se reconocen células de Gaucher en los espacios de Virchow-Robin.

Características clínicas

La evolución de la enfermedad de Gaucher depende del tipo clínico (I, II o III).

Enfermedad de Sandhoff en Argentina

La *Enfermedad de Sandhoff* es una tesaurismosis grave, íntimamente vinculada con la enfermedad de *Tay-Sachs*: ambas son tesaurismosis del gangliósido G (M₂) y en ambas la actividad enzimática de la hexosaminidasa A está disminuida o ausente; sin embargo, en la enfermedad de Sandhoff la subunidad B es anormal por mutación del gen HEXB. La forma infantil de esta enfermedad lleva a la muerte de los pacientes antes de los tres años.

En un grupo poblacional de la provincia de Córdoba del Valle de Traslasierra y de La Rioja, Argentina, se han detectado 65 casos de enfermedad de Sandhoff (forma infantil), desde la iniciación de las pruebas diagnósticas en 1975.

La frecuencia de portadores de mutaciones de este gen en el grupo poblacional estudiado se ha estimado en 1 de cada 26 pobladores. La alta prevalencia de esta mutación sugiere que en dicho grupo poblacional (geográficamente aislado) habría habido un “*efecto fundador*”, es decir, el establecimiento de una nueva población por unos pocos individuos “fundadores”, algunos de los cuales habrían sido portadores de la mutación, ocasionando la transmisión predominante de la misma.

Referencia Bibliográfica:

Kleiman FE, Dodelson de Kremer R, Oller Ramírez A, Gravel RA, Argaraña CE. *"Sandhoff disease in Argentina: high frequency of a splice site mutation in the HEXB gene and correlation between enzyme and DNA-based test for heterozygote detection"*. Hum Genet 1994; 94: 279-282.

Considerar que las **Malformaciones Congénitas** son alteraciones estructurales que se constituyen durante la embriogénesis y que están presentes al nacer, aunque pueden manifestarse clínicamente años más tarde.

- Analizar y ejemplificar, en base a la etiología, los siguientes enunciados:
 - ▲ Enfermedades Congénitas No Hereditarias.
 - ▲ Enfermedades Congénitas Hereditarias.
 - ▲ Enfermedades Hereditarias No Congénitas (de constitución tardía).

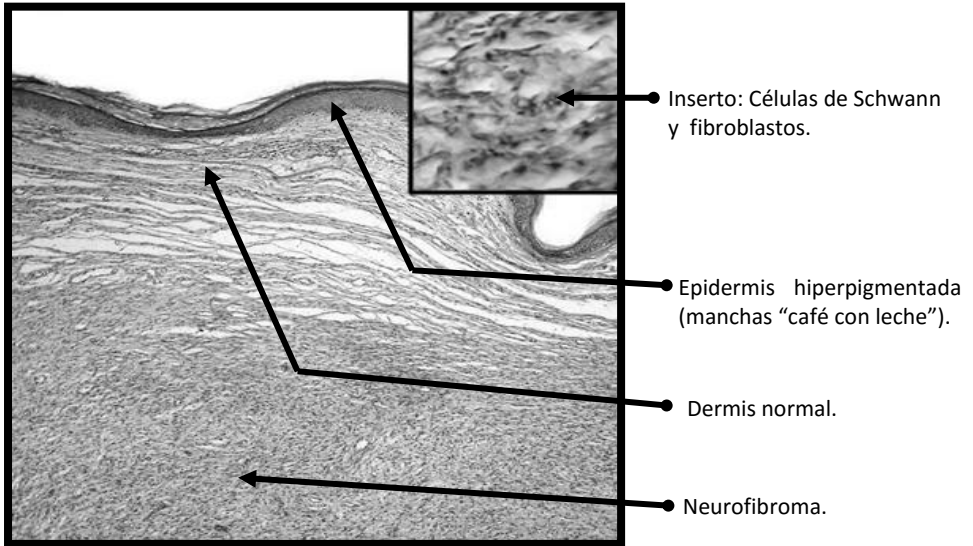
-oOo-

AUTOEVALUACIÓN

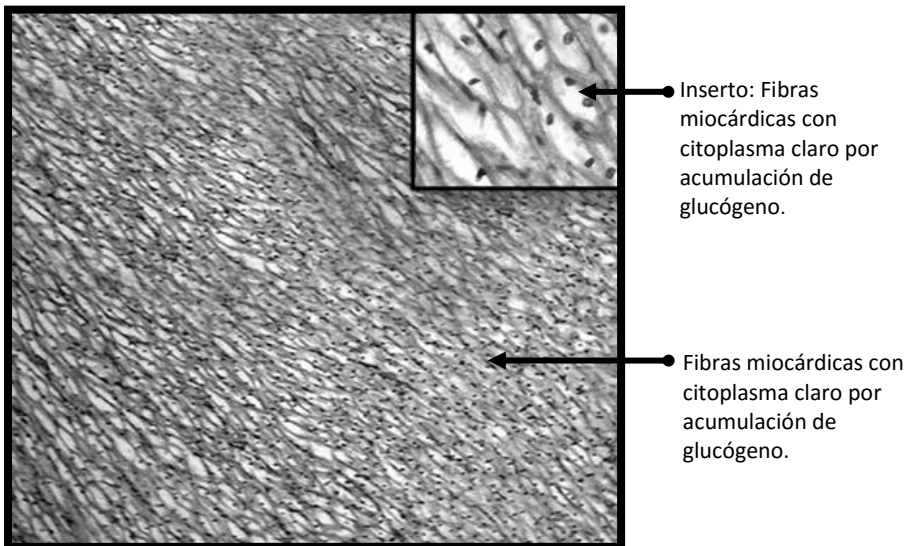
1. ¿Qué entiende por trastorno mendeliano?
2. Defina trastorno autosómico recesivo.
3. Señale un ejemplo de enfermedad autosómica dominante y otro de enfermedad ligada al sexo (X).
4. Nombre una enfermedad congénita no hereditaria.
5. Mencione dos enfermedades por depósito lisosomal y la sustancia acumulada.
6. ¿Cuál es el genotipo y el fenotipo del síndrome de Turner?
7. ¿Qué ejemplos de trastornos mendelianos conoce?
8. Mencione el genotipo y las características fenotípicas del síndrome de Down.
9. ¿Cuáles son los dos mecanismos involucrados en la patogenia del Síndrome de Down?
10. Señalar dos ejemplos de enfermedades con herencia multifactorial.

Preparados microscópicos

PREPARADO 1: Neurofibromatosis cutánea de von Recklinghausen.

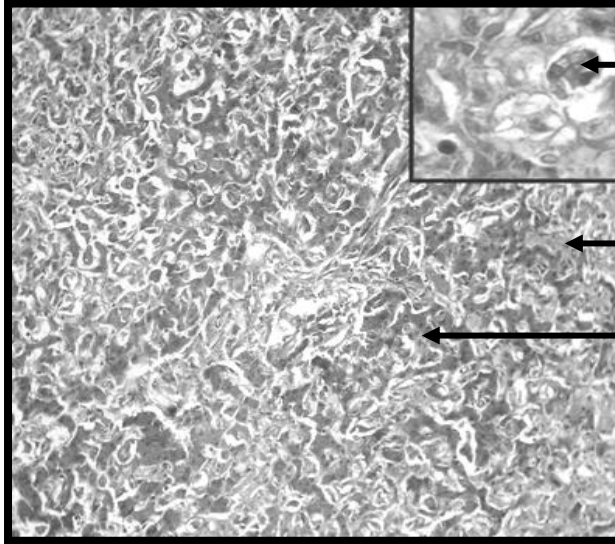


PREPARADO 2: Corazón con Enfermedad de Pompe.



Preparados microscópicos

PREPARADO 3: Hígado con Enfermedad de Gaucher.

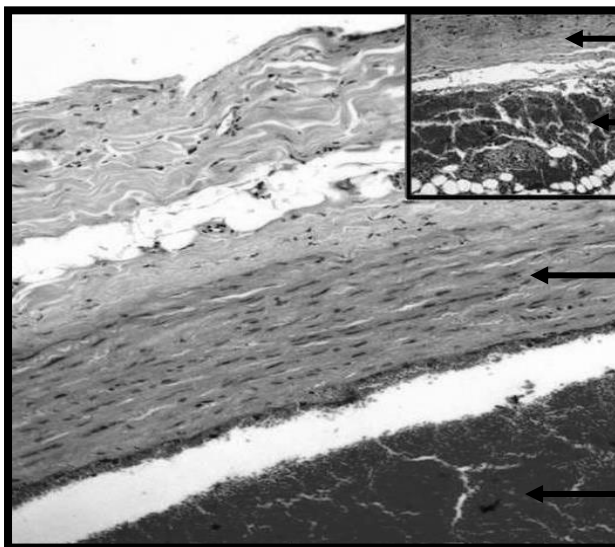


● Inseto: Células de Gaucher con aspecto de "papel de seda arrugado".

● Células hepáticas con atrofia por compresión.

● Sinusoides con células de Kupffer repletas de glucocerebrosideos.

PREPARADO 4: Hematoma disecante de aorta.



● Inseto: Fibras elásticas.

● Disección hemática de fibras elásticas y de la adventicia.

● Túnica media (fibras elásticas).

● Infiltración hemática de la pared aórtica.