

## Médica Sur

Volumen **11**  
Volume

Número **1**  
Number




Enero-Marzo **2004**  
January-March

*Artículo:*




### Enfermedades con asociación genética Parte 1

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



**Medigraphic.com**

# Enfermedades con asociación genética.

## Parte 1

### Enfermedades ligadas al cromosoma 1, Porfiria y Alzheimer

Dr. Nilson Agustín Contreras Carreto\* Dr. Leonardo G. Mancillas Adame\*\*

#### Resumen

En los seres humanos, el número diploide normal de cromosomas es 46, consistente de 22 pares de autosomas (numerados del 1-22 en orden descendente) y un par de sexosomas (XX en mujeres y XY en hombres). Se estima que el genoma humano contiene de 80,000 a 100,000 genes. Los cromosomas son complejas estructuras que consisten en DNA bicatenario y proteínas asociadas. Cada cromosoma humano contiene 2 estructuras especializadas: un centrómero y 2 telómeros. El centrómero divide al cromosoma en brazo corto (p) y largo (q) y es responsable de la segregación cromosómica durante la división celular. Las enfermedades asociadas a anomalías del cromosoma 1 son múltiples y de gran importancia en la práctica clínica.

**Palabras clave:** Genoma, cromosomas, autosomas, sexosomas, centrómero, telómeros, cromosoma 1.

#### Abstract

*In humans, the normal diploid number of chromosomes is 46, consisting of 22 pairs of autosomal chromosomes (numbered 1-22 in decreasing size) and one pair of sex chromosomes (XX in females and XY in males). The genome is estimated to contain between 80,000 and 100,000 genes. Chromosomes are complex structures, consisting of the DNA double helix and chromosome associated proteins. Each human chromosome contains two specialized structures: a centromere and two telomeres. The centromere divides the chromosome into short (o) and long (q) arms and is responsible for the segregation of chromosomes during cell division. The associated diseases to number 1 chromosome abnormalities are multiple and very important in clinical practice.*

**Key words:** Genome, chromosomes, autosomal chromosomes, sex chromosomes, centromere, telomeres, number 1 chromosome.

#### Introducción

Los nuevos conocimientos genéticos aplicados al diagnóstico médico han creado una nueva rama de la medicina, la medicina genómica. La patología genómica tiene una gran incidencia en la praxis clínica, se conocen alrededor de 4,000 enfermedades con asociación genética. Las enfermedades monogénicas afectan al 1% de la población general. El concepto de enfermedad genética no es el mismo que el de enfermedad hereditaria, en la enfermedad genética se altera la información contenida en los ácidos nucleicos de la célula, desarrollándose como consecuencia un cuadro patológico. Una enfermedad genética se considera hereditaria cuando se afecta también la información de

las células germinales, y por lo tanto, se transmite a la progenie.

#### Cromosomas

La cromatina que se observa en el núcleo interfásico se condensa unas 100 veces durante la mitosis organizándose en cromosomas. En el genoma humano, existen 22 autosomas y 2 sexosomas, el cromosoma X e Y.

Al microscopio óptico, el cromosoma metafásico consiste en 2 cromátides hermanas que conectan en una región adelgazada del cromosoma: el centrómero (*Figura 1*). Cada cromátide contiene una molécula de DNA. El centrómero permite dividir al cromosoma en 2 brazos, uno corto o "p" y uno largo "q" (*Figura 2*). En base a la localización del centrómero es posible clasificar a los cromosomas en *metacéntricos, submetacéntricos, acrocéntricos, y telocéntricos* (*Cuadro I*) (*Figura 3*).

Cada célula somática está formada por 2 juegos de cromosomas homólogos entre sí, por lo que las células son diploides (46 cromosomas). Cada pareja de cro-

\* Departamento de Medicina Interna.

\*\* Departamento de Medicina Interna, Endocrinología y Diabetología.  
Fundación Clínica Médica Sur.

mosomas homólogos tiene las mismas características morfológicas (salvo que existan polimorfismos) y los genes situados en ambos contienen información para el control de los mismos caracteres, sin embargo, el origen es distinto: uno paterno y uno materno, por lo que la información no es la misma.

Las células germinales o gametos, son haploides, la célula somática humana contiene 23 pares de cromosomas, 22 autosomas son iguales a hombres y mujeres, el par número 23 son los sexosomas, XX en la mujer y XY en el hombre. Las alteraciones cromosómicas de los mismos son múltiples y son enumeradas en el *cuadro II*.

Alelo es cada una de las alternativas que puede tener un gen de un carácter, locus, es el lugar que ocupa cada gen a lo largo de un cromosoma (el plural de locus es loci). Las bandas se definen como una parte del cromosoma que puede identificarse de los segmentos adyacentes, al aparecer más clara o más oscura que éstos, según el método de tinción empleado. El *cariotipo* consiste en la disposición ordenada de los cromosomas según la forma y el tama-

ño, atendiendo a los criterios de mayor a menor y la localización del centrómero o bien a la técnica de bandeo correspondiente. Por ejemplo, 9q34.12 indica cromosoma 9, brazos largos, región 3, banda 4, subbanda 1-2.

## Cromosoma 1

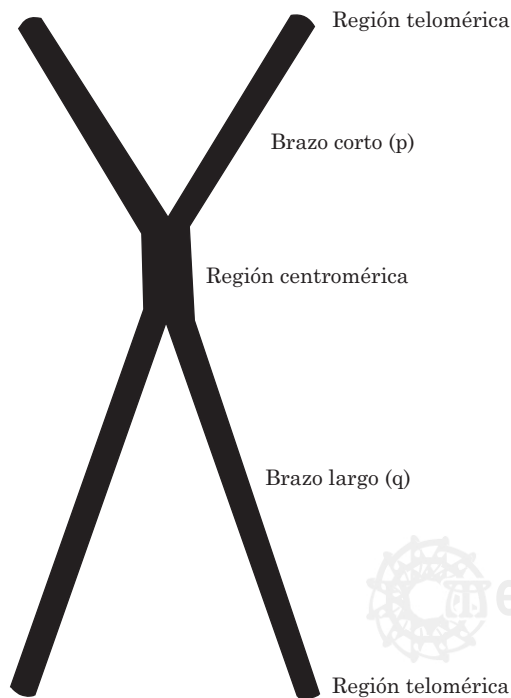
El cromosoma (Cr) 1 es uno de los 22 autosomas que posee la célula somática humana.

**Cuadro I. Clasificación de los cromosomas de acuerdo a la localización del centrómero.**

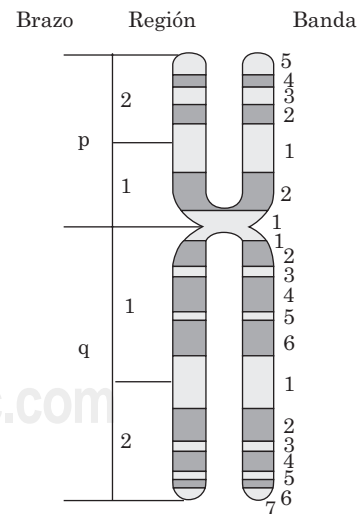
<b>Metacéntricos:</b> Centrómero en posición central.
<b>Submetacéntricos:</b> Ligeramente desplazado del centro.
<b>Acrocéntricos:</b> Cercano a uno de los extremos del cromosoma, también llamados subteloacéntricos.
<b>Teloacéntricos:</b> en un extremo cromosómico.

**Cuadro II. Definición y clasificación de las alteraciones cromosómicas.**

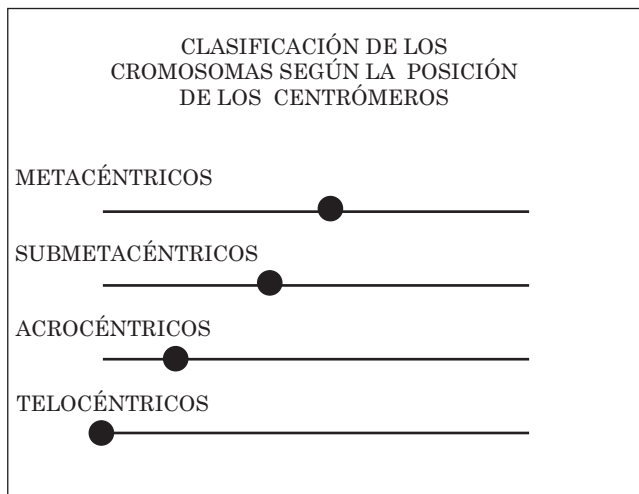
- Las alteraciones (aberraciones) cromosómicas son mutaciones
- Se habla de alteraciones o mutaciones cromosómicas cuando la porción mutada es suficientemente grande para poder observarla por el microscopio
- Se clasifican en estructurales y numéricas
- Las alteraciones pueden ser espontáneas o producidas por sustancias químicas o radiaciones (agentes clastogénicos)
- Los efectos de las alteraciones cromosómicas son muy distintos si se dan en una célula somática o en una germinal
- Muchos tipos de cáncer están relacionados con alteraciones de los cromosomas



**Figura 1.** Terminología cromosómica.



**Figura 2.** Bando cromosómico y nomenclatura.



**Figura 3.** Clasificación de los cromosomas según la posición de los centrómeros.

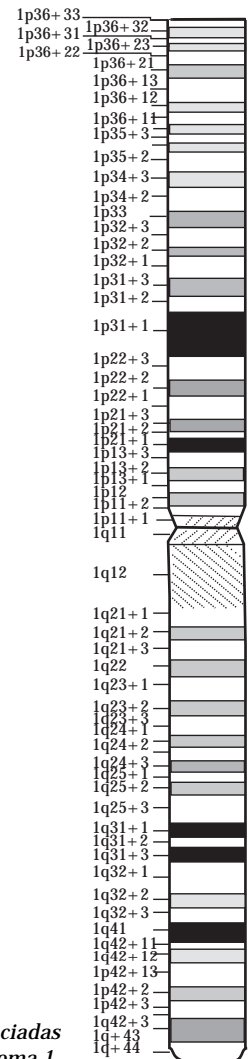
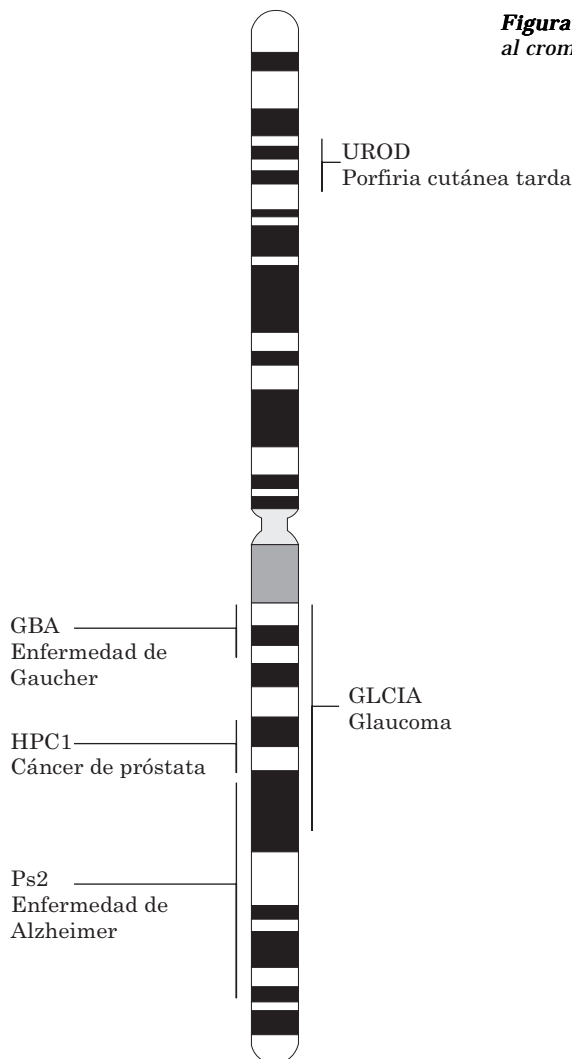
Enfermedades ligadas al brazo corto del Cr 1: (Figura 4).

- En la región cromosómica 1pter-p36.13 (ENO1) se codifica la proteína enolasa 1 $\alpha$ , su alteración se traduce clínicamente en un déficit de enolasa.
- Región 1p36.3-p34.1 (C1QA, B) codifica las proteínas del complemento 1q  $\alpha$  y  $\beta$ , sus alteraciones se traducen clínicamente en un déficit de producción de C1q.
- Región 1p36.3-p36.2 (PLOD) codifica las moléculas de procógeno-lisina y 2-oxiglutarato-5-dioxigenasa, su alteración produce un síndrome de Ehlers-Danlos tipo VI.
- Región 1p36.2-p36.1 (NB) con asociación clínica con el neuroblastoma.
- Región 1p36.2-p34 (EL1) codifica la proteína de la eliptocitosis (proteína 4.1) su alteración provoca eliptocitosis.
- Región 1p36.2-p34 (EKV) con implicación clínica en la génesis de la Eritroqueratodermia variable.
- Región 1p36.2-p34 (RH) codifica el *Rhesus* sanguíneo. Implicado en la patogenia de la eritroblastosis fetal.
- Región 1p36.1-p34 (ALPL) codifica la fosfatasa alcalina, su alteración provoca deficiencia de la enzima, con implicación en la hipofosfatasa infantil y del adulto.
- Región 1p36 (BRCD2) asociado a cáncer de mama ductal.
- Región 1p36-p35 (GALE) codifica la UDP-galactosa-4-epimerasa, su alteración provoca un déficit de galactosa-epimerasa.
- Región 1p34 (FUCA1) codifica la fucosidasa, a-L-1 con implicación clínica en la fucosidosis.
- 1p34 (UROD) codifica la enzima uroporfirinógeno-decarboxilasa, con implicación en la génesis de la Porfiria cutánea *tarda*. (se enunciará posteriormente).
- Región 1p32 C8A complemento 8 a y b déficit C8 tipos I y II.
- Región 1p32 (CLN1) implicado en la patogenia de la lipofuscinosis cerioidea.
- Región 1p32 (TCL5) implicado en la patogenia de la leucemia/linfoma de células T.
- Región 1p31 (ACADM) codifica la enzima acetil-CoA-deshidrogenasa, su alteración provoca déficit de acetil-CoA-deshidrogenasa.
- Región 1p21 (AGL) codifica la enzima amilo-1,6-glucosidasa y la 4-a-glucanotransferasa, implicado en la patogenia de la glucogenosis III.
- Región 1p13.1 (HSD3B2) codifica para la hidroxid-5-esteroide deshidrogenasa, implicado en la hiperplasia suprarrenal.
- Región 1p13 TSHB codifica la hormona estimulante tiroidea b, implicada clínicamente en el hipotiroidismo.
- Región 1p13-p11 (CPT1) codifica para la enzima carnitina-palmitoiltransferasa, con implicaciones clínicas en la patogenia de la miopatía debida a déficit de CTPasa.

Enfermedades ligadas al brazo largo del Cr 1: (Figura 5)

- La región cromosómica 1cen-q32 (PFKM) codifica para la fosfofructocinasa muscular, implicado en la patogenia de la glucogenosis VII.
- Región 1q2 (CAE) implicado en la patogenia de las cataratas congénitas.
- Región 1q21 (GBA) codifica la enzima glucosidasa b, con implicaciones clínicas en la enfermedad de Gaucher.
- Región 1q21 (PKLR) codifica para la piruvatocinasa, con implicaciones clínicas en la anemia hemolítica (por déficit de piruvatocinasa).
- Región 1q21.2q23 (CMT1B), codifica para la síntesis de mielina. Con implicaciones clínicas en el Sx de Charcot-Marie-Tooth (neuropatía tipo IB).
- Región 1q23 (F5) codifica para el factor V de la coagulación. Su déficit está implicado en trastornos hemorrágicos.

**Figura 4.** Principales enfermedades ligadas al cromosoma 1.



**Figura 5.** Principales regiones asociadas a enfermedad en el cromosoma 1.

- Región 1q23 (FCGR3) codifica para los Fc-fragmento de IgG, con implicación clínica en la génesis del lupus eritematoso generalizado.
- Región 1q23 (PBX1) codifica para el factor 1 de transcripción, con implicaciones clínicas en la leucemia aguda de células pre-B.
- Región 1q23-q25 (AT3) codifica para la antitrombina III. Su déficit cuenta con implicaciones clínicas importantes en el diagnóstico diferencial de trombofilia.
- Región 1q25 (NCF2) codifica para el factor 2 citosólico de neutrófilos, su alteración posee implicaciones clínicas importantes en la enfermedad granulomatosa crónica.
- Región 1q31-q32.1 (F13B) codifica para el factor XIIIIB de la coagulación. Su alteración, provoca déficit de factor XIIIIB.

- Región 1q32 (USH2) se relaciona con la etiopatogenia del síndrome de Usher tipo 2.
- Región 1q32 (VWS) se relaciona con la etiopatogenia del síndrome de Van der Woude.

### Porfiria cutánea tarda

A la porfiria cutánea *tarda* se la denomina con frecuencia Porfiria hepatocutánea *tarda*, no sólo por ser el hígado el lugar donde predominantemente se origina el trastorno metabólico, sino también por la hepatopatía que casi siempre acompaña a la enfermedad. Asociada a alteraciones de la región 1p34 (UROD) del cromosoma 1 (Figura 4).

Aunque es la variedad más frecuente de las porfirias, la gran heterogeneidad genética de los defectos

de la uroporfirinógeno-decarboxilasa dificulta de modo considerable la estimación de su prevalencia la cual se aproxima a 1/1,000.

**Patogenia.** El defecto patogénico fundamental reside en hipoactividad hepática de la enzima uroporfirinógeno-decarboxilasa, transmitida de forma autosómica dominante, lo que origina acumulación e incremento en la excreción de uroporfirina y de otras porfirinas policarboxílicas, responsables a su vez de los procesos de fotosensibilización.

Existen varios tipos:

- “*Esporádica*” o *tipo I*. La actividad de la uroporfirinógeno-decarboxilasa es normal en los hematíes, pero se encuentra inhibida de forma reversible en el tejido hepático. El término “*esporádica*” hace referencia a la ausencia de antecedentes familiares de enfermedad porfirica. Se ha sugerido que los pacientes que desarrollan esta forma “*esporádica*” son heterocigotos para el gen de la hemocromatosis idiopática.
- “*Familiar*” o *tipo II*. Alrededor del 20% de los pacientes con Porfiria cutánea *tarda* muestran una actividad y una concentración de Uroporfirinógeno-decarboxilasa eritrocitaria disminuidas en un 50% del valor normal.
- *Tipo III*. Algunos pacientes con indudables antecedentes familiares de la enfermedad (como sucede en el tipo II) muestran actividades y concentraciones de Uroporfirinógeno-decarboxilasa eritrocitaria rigurosamente normales (al igual que el tipo I), por lo que, como es obvio, la actividad enzimática hepática se encuentra inhibida.
- La edad de comienzo de las manifestaciones clínicas es tan tardía como en el tipo I.

*Porfiria hepatoeritropoyética.* Es la forma homocigota de la porfiria cutánea *tarda* familiar

**Cuadro clínico.** El término *tarda* hace referencia a la usualmente tardía edad de comienzo de las manifestaciones clínicas: quinta década de la vida en los varones y cuarta en las mujeres.

El inicio de la clínica durante la segunda o la tercera décadas es muy sugestivo de la variedad “*familiar*” o tipo II, mientras que su variante homocigoto (porfiria hepatoeritropoyética) suele manifestarse en los primeros años de vida.

**Síndrome dérmico.** Se manifiesta en zonas expuestas a la acción de la luz solar: dorso de las manos,

cara, cuello y, en las mujeres, en la zona anterior de las piernas y pies. Tras la exposición solar y, sobre todo, después de traumatismos mínimos (hiperfragilidad) se desarrollan erosiones y ampollas tensas de contenido seroso, o serohemático que, tras secarse o romperse, originan erosiones; éstas se recubren de costras serohemáticas que al desprenderse dejan cicatrices hiperpigmentadas o hipopigmentadas. Son frecuentes las lesiones esclerodermiformes, sobre todo en las zonas preauriculares, el cuello, el escote, la frente y las manos (*Figura 6*).

Se aprecia una hiperpigmentación difusa grisácea o marrón negruzca en las zonas expuestas al sol, pero es especialmente acentuada en las regiones temporomales, en las que también se observa hipertrichosis. Ésta no adopta en las mujeres un aspecto viril.

El examen histológico de la piel expuesta evidencia depósitos de inmunoglobulinas, fibrinógeno, complemento y material PAS-positivo en la unión dermoepidérmica y alrededor de los capilares dérmicos.

**Hepatopatía.** Además del consumo de alcohol y la propia acumulación de porfirinas en el tejido hepático, casi la mitad de los pacientes evidencian positividad de alguno de los marcadores séricos del virus de la hepatitis B.

Los depósitos corporales de hierro, valorados según la ferritina sérica, son 4 veces superiores al valor normal.

La expresividad clínica de la hepatopatía es baja; con excepción del frecuente hallazgo de hepatomegalia, sólo el 6% de los pacientes presentan signos indicativos de hipertensión portal.



**Figura 6.** Síndrome dérmico en la porfiria cutánea *tarda*.

El tejido hepático muestra una fluorescencia roja al ser iluminado bajo luz ultravioleta; su observación debería ser sistemática tras la obtención de un cilindro de biopsia hepática en todo paciente afecto de hepatopatía crónica.

La acumulación de porfirinas en el hígado también puede demostrarse mediante la observación microscópica de cristales aciculares citoplasmáticos.

La hepatopatía presenta una gran variabilidad, suele ser benigna y muy lentamente evolutiva.

**Datos bioquímicos.** Si la eliminación de porfirinas alcanza cierta magnitud, la orina adquiere una tonalidad oscura, vinosa o pseudocolúrica; tras su agitación se forma una espuma no amarillenta sino blanca.

Los métodos habituales de laboratorio confirmarán la presencia elevada de coproporfirina y, sobre todo, uroporfirina.

La individualización cromatográfica revelará la excreción muy predominante de las porfirinas más policarboxílicas, es decir, las octocarboxílicas y heptacarboxílicas. Si bien dicha porfirina octocarboxílica (o auténtica uroporfirina) puede eliminarse por orina en cantidades patológicas en otras variedades de porfiria, la eliminación incrementada de porfirina heptacarboxílica constituye un rasgo peculiar.

La excreción fecal de coproporfirina suele hallarse moderadamente incrementada, debido a la eliminación de otras porfirinas tetracarboxílicas, como las isocoproporfirinas o porfirinas P, patognomónicas de esta variedad de porfiria y de su modelo experimental.

Las porfirinas eritrocitarias son normales, excepto en la variante homocigota, en la que se incrementa la protoporfirina.

La determinación de la actividad o de la concentración de la enzima Uroporfirinógeno-decarboxilasa eritrocitaria sólo permitirá comprobar valores disminuidos en los individuos afectados de la variedad tipo II o "familiar".

Los valores de transaminasas glutámico-oxalacética (AST O TGO) y glutámico-pirúvica (ALT O TGP) y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) están ligeramente incrementados en el 60-80% de los casos.

El 70% de los pacientes no tratados muestran hiperferritinemia, con un valor medio de 400 ng/mL.

### Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de deterioro cognitivo tanto en el periodo presenil (convencionalmente hasta los 65 años) como en el senil. Entre el 1 y el 6% de las personas mayores de 65 años padecen la enfermedad, y esta prevalencia tiende a incrementarse con la edad.

**Etiopatogenia.** La etiología de la enfermedad es desconocida. En aproximadamente el 10% de los casos la enfermedad es hereditaria con una transmisión autosómica dominante. Los estudios iniciales de medicina genómica han demostrado que el gen de la enfermedad de Alzheimer se localiza en el brazo largo del cromosoma 21 (21q21.3-q22.05 APP Proteína (A4) precursora b-amiloide).

Hasta el momento actual, se han podido identificar cuatro genes involucrados en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Estos genes penetrantes (deterministas) llevan al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con edades de menos de 60 años: el precursor amiloide de la beta proteína en el cromosoma 21, la presenilina en el cromosoma 14, y la presenilina2 (PS2) en el cromosoma 1 (*Figura 4*).

La mutación en el cromosoma 14q parece originar un fenotipo más grave que el causado por la mutación de la APP. El gen defectuoso del cromosoma 14 podría actuar modificando la expresión y el procesamiento de la APP. Más recientemente se ha descrito una asociación entre formas familiares tar-

Cuadro III. Susceptibilidad genética para padecer la enfermedad de Alzheimer.

Cromosoma	GEN	Tipo EA	% Casos EA	Dominancia
1	Presenilina II	Familiar	< 1%	Dominante
14	Presenilina I	Familiar	< 5%	Dominante
19	APOE	Familiar/espóradica	40-50%	Aumenta el riesgo
21	APP	Familiar	<< 1%	Dominante
Mitocondrial	Citox	Familiar	<< 1%	Dominante
Mitocondrial	NADH	Familiar	<< 1%	Dominante
?	?	Espóradica/familiar	50-60%.	Aumenta el riesgo/recesivo



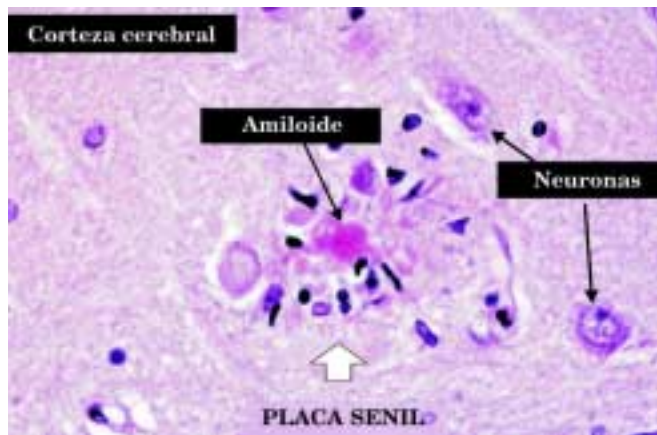
días o esporádicas de la enfermedad de Alzheimer y la presencia del alelo e-4 de la apolipoproteína E (apo-E-e4) que está localizado en el cromosoma 19q13.2 (*Cuadro III*).

**Anatomía patológica.** Macroscópicamente hay una atrofia cerebral difusa que predomina en las circunvoluciones de las áreas de asociación con relativa preservación de las áreas motora primaria, somato-sensorial y visual. Las lesiones fundamentales son los haces neurofibrilares, la placa senil y la pérdida neuronal (*Figura 7*).

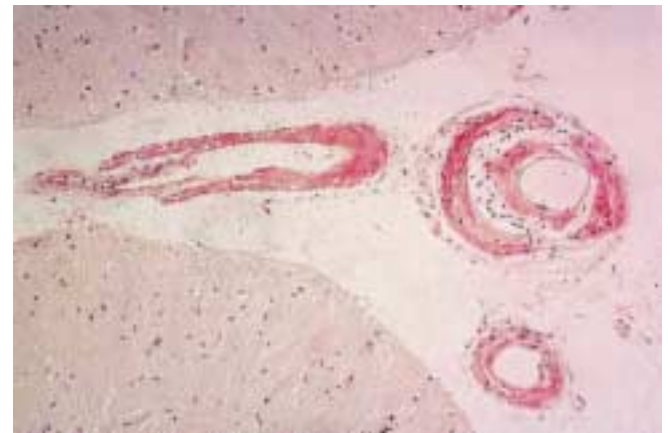
Pueden observarse también inclusiones eosinófilas en las dendritas denominadas cuerpos de Hirano, degeneración granulovacuolar de las neuronas

y angiopatía congófila (angiopatía amiloide) (*Figura 8*).

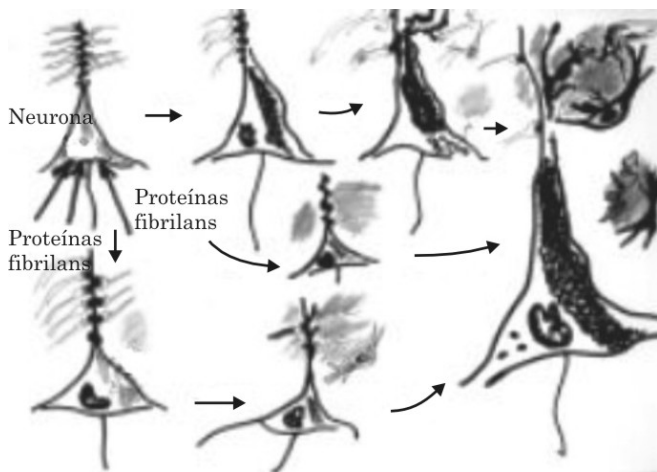
Los haces neurofibrilares (*Figura 9*) son estructuras filamentosas argirófilas que se sitúan en el soma neuronal y las dendritas. Están formados por filamentos helicoidales apareados de 10 nm de espesor cuya periodicidad es de 80 nm. Estudios inmunocitoquímicos han revelado que en la composición de estos filamentos intervienen proteínas de los neurofilamentos, proteínas asociadas a los microtúbulos (especialmente la fracción *tau*), la ubiquitina, la proteína A4 (amiloide beta) y la proteína A68 que se identifica con el anticuerpo monoclonal Alz-50.



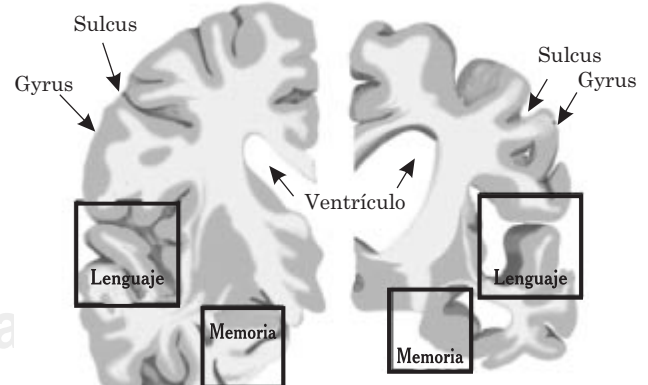
**Figura 7.** Placa senil.



**Figura 8.** Angiopatia amiloide.



**Figura 9.** Haces neurofibrilares.



**Figura 10.** Áreas comprometidas en la enfermedad de Alzheimer.



Las placas seniles o amiloides tienen un diámetro que oscila entre 5 y 150 mm. Constan de un núcleo central que contiene amiloide y materiales inorgánicos, como aluminosilicatos, rodeado de neuronas en diverso grado de degeneración.

Hay una estrecha correlación entre el grado de demencia y la densidad de placas seniles y de neuronas con degeneración neurofibrilar.

No se conocen hasta el momento los mecanismos que regulan la aparición de estas anomalías estructurales, aunque todo indica que se trataría de deficiencias en la formación y degradación de los neurofilamentos y neurotúbulos –quizá debidas a modificaciones de su fosforilación– que implicarían la formación de polímeros anormales que se agregan como depósitos fibrilares insolubles.

Las lesiones básicas en la enfermedad de Alzheimer se distribuyen por la neocorteza y la paleocorteza. El área entorrinal se afecta selectivamente, lo que contribuye a la desaferenciación del hipocampo. También degeneran los núcleos de proyección cerebral colinérgicos (núcleo basal de Meynert, banda diagonal de Broca y núcleo septal medial), serotoninérgicos (núcleos de rafe) y noradrenérgicos (*locus coeruleus*).

**Cuadro clínico.** La enfermedad empieza usualmente entre los 40 y los 90 años. Los síntomas iniciales suelen ser una pérdida de la memoria reciente y falta de concentración, a la que imperceptiblemente se suman progresivas dificultades para la expresión y comprensión del lenguaje, y trastornos práxicos y visuosapaciales (*Figura 10*).

No son raros los rasgos psicóticos y los trastornos de la personalidad, sobre todo en las etapas in-

termedias de la enfermedad. En un pequeño porcentaje de casos hay alteraciones del sistema motor en forma de mioclonías y rigidez extrapiramidal. Suele conservarse el control de esfínteres durante gran parte del curso clínico. Al final, el paciente pierde su capacidad de percepción, de hablar y de moverse, quedando en lo que se conoce como estado vegetativo.

**Pruebas complementarias.** Los exámenes de laboratorio habituales, incluyendo el LCR, son normales. No hay todavía marcadores biológicos extracerebrales de la enfermedad.

El EEG es normal o, como mucho, revela, en fases avanzadas de la enfermedad, enlentecimiento de la actividad de fondo.

En la TC o la IRM se observa atrofia cerebral difusa con la correspondiente hidrocefalia *ex vacuo*; la atrofia medial del lóbulo temporal es un hallazgo característico de la enfermedad.

**Diagnóstico y diagnóstico diferencial.** El diagnóstico está basado en criterios clínicos predeterminados (*Cuadro IV*). El diagnóstico diferencial sindrómico debe plantearse con el delirio, síndromes cerebrales focales, pseudodemencia y trastorno de la memoria asociado al envejecimiento.

## Referencias

1. Pérez VSP, Carnevale A, Paredes R, Rivera LR. Alteraciones del cromosoma 1 en pacientes pediátricos con leucemia. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1993; 39(2): 1815-1819.
2. Tsuboi Y, Josephs KA, Cookson N, Dickson DW. APOE E4 is a determinant for Alzheimer type pathology in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2003; 60(2): 240-5.
3. Infante JR, Martínez A, Ochoa J, Canadillas F, Torres-Avisbal M, Vallejo JA, Gonzalez FM, Pacheco C, Latre JM. [Level of S-100 and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid from subjects with neurological pathologies]. *Rev Esp Med Nucl* 2003; 22(4): 238-43. Spanish.
4. Hervas BI, Rivas SA, Bello Arques P, Canete A, Fernandez JM, Saura QA, Gonzalez CP, Ruiz RJC, Castell V, Perez PJL, Monfort JA, Navarro AM. [Value of 123I-MIBG scanning, neuron-specific enolase and serum ferritin in the diagnosis and follow-up of patients with neuroblastoma]. *Rev Esp Med Nucl* 2001; 20(5): 369-76. Spanish.
5. Palmer JS. Genetic diseases pediatrics. *Urol Clin North Am* 2003; 30(1): 161-9. Review.
6. De Paepe A, Nuytinck L. Heritable collagen disorders: from genotype to phenotype. *Acta Clin Belg* 2001; 56(1): 10-6. Review.
7. Malmstrom C, Haghighi S, Rosengren L, Andersen O, Lycke J. Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. *Neurology* 2003; 61(12): 1720-5.
8. Goker-Alpan O, Schiffmann R, Park JK, Stubblefield BK, Tayebi N, Sidransky E. Phenotypic continuum in neuronopathic

Cuadro IV. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer.

### Diagnóstico probable (según criterios clínicos)

- El diagnóstico de demencia debe ser corroborado por la exploración física.
- Inicio de los síntomas entre los 40 y los 90 años.
- Afectación de dos funciones cognitivas o más.
- Deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas (usualmente 3 meses o más).
- Ausencia de alteraciones del nivel de conciencia.
- Ausencia de evidencia de otras causas de demencia.

### Diagnóstico definitivo (enfermedad de Alzheimer neuropatológicamente confirmada)

- Se cumplen los criterios clínicos de enfermedad "probable".
- Evidencia neuropatológica (biopsia o autopsia) de la enfermedad.

- Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. *J Pediatr* 2003; 143(2): 273-6.
9. Street VA, Bennett CL, Goldy JD, Shirk AJ, Kleopa KA, Tempel BL, Lipe HP, Scherer SS, Bird TD, Chance PF. Mutation of a putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C. *Neurology* 2003; 60(1): 22-6.
10. Brugh VM 3rd, Maduro MR, Lamb DJ. Genetic disorders and infertility. *Urol Clin North Am* 2003; 30(1): 143-52. Review.
11. Ahmed ZM, Riazuddin S, Riazuddin S, Wilcox ER. The molecular genetics of Usher syndrome. *Clin Genet* 2003; 63(6): 431-44. Review.
12. *Goldman*. Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. 2000: 144-150.

Correspondencia:

Nilson Agustín Contreras Carreto  
Fundación Clínica Médica Sur.  
3er piso de Hospitalización.  
Puente de Piedra 150,  
Col. Toriello Guerra. Delegación Tlalpan.  
CP: 14050, México, DF.

