

SUMARIO

SECCIONES

Editorial

Imágenes son imágenes **82**

Normas de presentación **114**

Imagen de la portada:

Pictogonia lunar
Lido Iacopetti



Óleo sobre tela 1 m x 1 m - 2005

Actualización **85**

La Enfermedad Celíaca

*Eduardo A. Cueto Rúa, Gabriela Nanfito,
Luciana Guzmán*

Artículo especial **100**

Importancia del estudio
anátomo-patológico del cerebelo
en el recién nacido

Marta Jones

Artículo especial **105**

Mitocondriopatías:
Las manifestaciones de una organela
enferma. ¿Quién hace el diagnóstico?

Eugenia Altamirano

EDITORIAL

IMÁGENES SON IMÁGENES

Gran parte de los diagnósticos médicos se realizan por medio de imágenes. Endoscópicas, radiológicas, quirúrgicas a cielo abierto, macroscópicas en el laboratorio de patología, microscópicas... casi todas las especialidades tienen un costado importante (cuando no todas las partes) apuntado por las imágenes de distintas partes del cuerpo humano.

Si de Radiología y Patología se trata, las imágenes constituyen su forma y su sentido de ser y de vivir. Una desde lo macro con diversos aparatos cada vez más sofisticados y precisos, y la otra desde la dimensión macro a ojo desnudo y desde luego la dimensión micro, también cada vez más sofisticada, precisa, específica y puntual.

A esta altura de la cosa, cabría preguntarse si es útil y necesaria la correlación entre ambas especialidades. Por ejemplo, entre las neuroimágenes de RMN y la neuropatología. La respuesta es "sí". En series de pacientes y, de ser posible, en el mismo paciente. Pero, lamentablemente, entre las publicaciones de ambas especialidades parece existir una brecha cada vez más grande. Si hasta pareciera que los estudios de correlación, tan frecuentes y tema de capítulos y tratados enteros, son cada vez más raros. Y no porque las dudas en ese campo se hayan aclarado en su totalidad, sino más bien por falta de una de las partes en ese correlato.

La radiología va reemplazando, como puede, a la neuropatología realizada en la mesa de Morgagni. Las imágenes limitadas de una van ocupando el vacío que deja la ausencia, cada vez más amplia, diseminada y notoria, de la otra. Sin más ni más, hace tan sólo unas horas encontré publicado un esforzado y detallado estudio neurorradiológico realizado con RMN en recién nacidos pretérmino. El excelente grupo de autores famosos, todos ellos médicos en Boston, Massachusetts, reconociendo las limitaciones de su novísimo aparato de última generación optó por considerar parte de la sustancia blanca cerebelosa aún no

Staff editorial

■ Directora

Dra. Herminia Itarte

■ Comité de Redacción:

Dr. Hugo Basílico

Dr. Ricardo Drut

Dr. Horacio González

Dra. Marta Jones (Coord.)

Dr. Néstor Pérez

Dr. José Pujol

■ Comité Editorial Asesor:

Dr. Luis Fumagalli

Dra. Silvia González Ayala

Dr. Luis Guimarey

Dr. Juan Carlos Pernas

Dr. Mario Rentería

Dr. Roberto Silber

Dr. Carlos Torres

Dr. Aníbal Zaidemberg

■ Comité Científico:

Dr. Carlos Antelo

Dra. Lidia Costa

Dr. Eduardo Cueto Rua

Dr. Miguel Esteban

Dra. Adriana Fernández

Dra. Celia Ferrari

Dr. Jorge Hauri

Dra. María Herrero

Dra. Susana Larrañaga

Dra. Rosario Merlino

Dr. Carlos Peltzer

Dr. Daniel Pollono

Dra. Ana Rigoni

Dra. Zulma Santucci

Dr. Edgardo Segal

Dra. Cristina Serra

Dr. Néstor Siri

Dirección Asociada de
Docencia e Investigación:

Tel. (54-221) 453-5929

institutoinvestigaciones@hotmail.com

LUDOVICA PEDIÁTRICA

es una edición trimestral de

Ediciones de la Guadalupe

Tel/fax: (54-11) 4372-8327

Tel.: (54-11) 4373-6366

edicionesdelaguadalupe@fibertel.com.arludovica@fibertel.com.ar

La reproducción total o parcial
de los artículos de esta publicación

no puede realizarse
sin la autorización expresa
por parte de los editores.

La responsabilidad por
los juicios, opiniones,
puntos de vista
o traducciones expresados
en los artículos publicados
corresponde exclusivamente
a sus autores.

Registro de la propiedad
Intelectual 01818

El volumen VIII N° 3 de
Ludovica Pediatría
pertenece a los meses de
julio, agosto, septiembre
de 2006



EDICIONES
DE LA GUADALUPE

Dirección Editorial:
Iris Uribarri

Diagramación y armado:
Eugenia Grané

Departamento de Publicidad:
Jessica Sánchez Voci

mielinizada como sustancia gris ⁽¹⁾. La biología no es matemática, y por ello existe cierta tolerancia al elegir las muestras y evaluar los resultados. Sin embargo, desde el cálculo estadístico que apoya el razonamiento biológico en toda una serie de trabajos similares me pregunto en este caso en particular, y que sirve como ejemplo de muchos otros en general, cuál es el límite de la licencia anatómica. Dicho de otro modo, hasta dónde podemos permitirnos ver lo que en realidad no estamos viendo.

El material de necropsia es cada vez más difícil de obtener, no sólo por la menor mortalidad de los pacientes, lo cual es muy deseable, sino por las cambiantes actitudes legales, médicas, familiares y sociales ⁽²⁾. Así las cosas, ha llegado a suceder muy recientemente que un médico (Jefe) de nuestro hospital se asome a la puerta (de Patología) y pregunte: *¿Continúan ustedes haciendo necropsias, o ya no...?*

O ya casi no... esa es la verdadera respuesta. Trescientas cincuenta pretéritas necropsias anuales contra las treinta y cinco actuales es ya casi un "no" bartlebyano.

Producto de esa situación, existe desde hace algunos años una fuerte tendencia a describir y clasificar las enfermedades a través de los estudios por imágenes ⁽³⁾; sin embargo, debemos entender que la descripción de los cuadros anátomo-clínicos no puede estar basada sólo en criterios emanados de las imágenes por RMN ⁽⁴⁾, y que la presencia o ausencia de los distintos tipos de células sólo es visualizable a través del examen histopatológico ⁽⁵⁾. Y no hay otra forma. Por ahora.

Finalmente, la histopatología es la semiología microscópica del paciente. El patólogo es un médico consultor que evalúa la mencionada semiología en el contexto del caso.

Marta Jones

1. Limperopoulos C, Soul JS, Haidar H. Impaired trophic interactions between the cerebellum and the cerebrum among preterm infants. *Pediatrics*, 2005; 116:844-850.
2. Rees S, Inder T. Fetal and neonatal origins of altered brain development. *Early Hum Dev* 2005; 81: 753-761.
3. Triulzi F, Parazzini C, Righini A. MRI of fetal and neonatal cerebellar development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10:411-420.
4. Boltshauser E. Cerebellum-small brain but large confusion: a review of selected cerebellar malformations and disruptions. *Am J Med Genet A*. 2004; 126:376-85.
5. Norman MG, Mc Gillivray BC, Kalousek DK, Hill A, Poskitt KJ. *Congenital Malformations of the Brain*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1995, p 343.

ADIÓS A UN AMIGO
IN MEMORIAM A JAVIER PÉREZ DE EULATE
(1937-2006)



Llegó a nuestro Hospital en los finales de los '60 para formar parte del grupo - *ad honorem* - de la prestigiosa **Guardia de los días martes**, comenzando de esta forma su participación hospitalaria en una de sus grandes pasiones: la Pediatría.

Su dedicación, su manifiesta obsesión por el orden, respeto por las instituciones y difusión permanente de la actividad pediátrica motivó su ingreso a la **Sociedad de Pediatría**, donde ocupó diversos cargos en su Comisión Directiva hasta llegar a ser Presidente por dos periodos consecutivos. Siguió ligado a la misma, no sólo como directivo, sino también como consejero de los pediatras jóvenes.

Hizo impronta en la docencia Universitaria integrado a la Cátedra de Pediatría, fue por años Ayudante Diplomado de la misma, demostrando sobresalientes aptitudes para la didáctica en la formación del alumno de pre-grado.

De vastísima cultura, Javier fue lector apasionado y aficionado a todas las disciplinas del arte, destacándose su habilidad plástica sobre todo en el arte del "collage" en el cual sus trabajos fueron expuestos en varias muestras locales y nacionales. Enamorado de la música en todas sus manifestaciones, especialmente de la ópera, su tarea como médico en el Teatro Argentino le brindó la oportunidad de estar en permanente contacto con los artistas y cultores del género. Javier cumplía ampliamente con los preceptos del buen pediatra: humano, honesto, humilde y con gran sentido del humor. Respetuoso y solidario, cultivaba a la vez la amistad como una norma de vida. Viajero incansable, inquisidor de cuanto hecho cultural hubiera, austero y para nada ambicioso. Solía decirnos: - *Mi gran fortuna es mi familia* -.

Entre sus preocupaciones principales privaron hasta sus últimos días las consideraciones hacia el bienestar de los niños y sus familias y, desde el Comité de Familia, cuidaba que el aspecto ético de nuestra profesión, aún en los actos cotidianos, brindara una atención por la que la dignidad del niño y su entorno familiar estuviera en todo momento preservada.

Conociéndolo se podía tener el orgullo de la amistad. Se me ocurre, para evocarlo, unos versos de García Lorca - uno de sus poetas preferidos - al hablar de un amigo: - *Pasará mucho tiempo en nacer; sí es que nace* - y va a pasar mucho tiempo hasta que reaparezca alguien como Javier. Adiós amigo, hasta todo momento.

Dr. Carlos D. Cipolla



Eduardo A. Cueto Rúa ⁽¹⁾
Gabriela Nanfite ^(1,2)
Luciana Guzmán ^(1,2)

¹ Servicio de Gastroenterología
² Unidad de Intestino Delgado
 Hospital de Niños "Superiora Sor
 María Ludovica". La Plata.

✉ cuetorua@netverk.com.ar

La Enfermedad Celíaca

Resumen

La Enfermedad Celíaca (EC) es la intolerancia alimentaria de orden genético más frecuente de la especie humana. En nuestro Servicio de Gastroenterología hemos diagnosticado más de 1900 casos en los últimos 34 años, y 92 y 73 nuevos casos en los años 2004 y 2005, respectivamente.

La EC es el resultado de la interacción entre factores genéticos (constante absoluta) expresados en la mucosa intestinal y la respuesta inmune (constante relativa) por una parte, y factores ambientales y culturales (variable absoluta), como el consumo de trigo en cantidades impensables para la especie humana hace no más de 5.000 años. La hipótesis etiopatogénica más aceptada y extendida de la EC es que resultaría de una respuesta inmune peculiar de la mucosa intestinal al gluten del TACC. En esta revisión analizamos los aspectos históricos de la enfermedad así como información sobre la patogenia y la forma actual de reconocer las características clínicas, de laboratorio, histopatológicas y de tratamiento de la misma. También se analizan la fisiopatología y la experiencia de nuestro grupo, haciendo especial énfasis en el espectro de las enfermedades asociadas.

Palabras clave: enfermedad celíaca.

Abstract

Celiac disease

Celiac disease (CD) is the most frequent human genetic food intolerance. In our Gastroenterology Unit we have diagnosed more than 1900 cases in the last 34 years, 92 and 73 new cases in years 2004 and 2005, respectively. CD results from the interaction of genetic factors expressed in the bowel mucosa and immune response on one side and cultural and environmental factors such as the use of extremely large amounts of wheat as food by human beings in the last 5,000 years. The most widely accepted etiopathogenetic hypothesis is that CD results from a peculiar immune response of bowel mucosa to the gluten of wheat and related grains. In this review we analyze historical data as well as information regarding pathogenesis,

up-to-date clinical, laboratory, and histopathological features and treatment modalities of CD. We also present data about the fisiopathology of CD and our experience emphasizing particularly the range of associated diseases.

Keywords: celiac disease.

Introducción

La Enfermedad Celíaca (EC) es la intolerancia alimentaria de orden genético más frecuente de la especie humana. En nuestro Servicio de Gastroenterología hemos diagnosticado más de 1900 casos en los últimos 34 años y 92 y 73 nuevos casos en los años 2004 y 2005, respectivamente.

Se trata de una particular respuesta inmune a proteínas de la dieta acompañándose frecuentemente, pero cada vez menos, de un cuadro de malabsorción. Su tratamiento consiste simplemente en eliminar "el pan nuestro de cada día" y todos aquellos alimentos que puedan contener lícita o ilícitamente gluten de trigo, avena, cebada y centeno (TACC). Dicho de otro modo, la celiaquía es casi un modo de ser.

Mencionamos "frecuentemente, pero cada vez menos", porque gran cantidad de recientes estudios poblacionales, en grupos de riesgo o no, permiten suponer que la mayoría de los celíacos podrían presentar cuadros oligosintomáticos o sencillamente silentes.

Para dimensionar adecuadamente la importancia de la celiaquía en el mundo actual remitimos al lector a un trabajo de Catassi ⁽¹⁾ y, para la mejor comprensión o con la idea de desentrañar algunos aspectos de la etiopatogenia, sugerimos el trabajo de Chirido y col ⁽²⁾, ambos de muy cómoda lectura.

La EC es el resultado de la interacción entre factores genéticos (constante absoluta) expresados en la mucosa intestinal y la respuesta inmune (constante relativa) por una parte, y factores ambientales y culturales (variable absoluta), como el consumo de trigo en cantidades impensables para la especie humana hace no más de 5.000 años. Agreguemos que ingerimos gran variedad de granos enteros, pero sólo los de trigo en forma de harina. Si la respuesta inflamatoria o alérgica tiene que ver con la oferta de antígenos, la harina de trigo lo está haciendo más que ningún otro alimento y desde hace milenios.

Esta descomunal cantidad de moléculas proteicas derivadas de prolaminas de trigo, avena (cuestionada), cebada y centeno desencadenan un fenómeno inflamatorio propio en algunos aspectos, y generales en otros, causante de esta enfermedad. Nadie ve a la vera del camino plantaciones que lleguen hasta el horizonte como sí ocurre con los trigales, que dan un inconfundible y áureo espectáculo.

Inmunopatología

Los linfocitos T CD4+ de la lámina propia de la mucosa intestinal son protagonistas centrales de la inmunopatogenia de la celiaquía. Ellos reconocen péptidos de gliadinas modificados por la enzima transglutaminasa tisular (tTG o TG2) ⁽³⁾ en individuos que presentan membranas celulares con los antígenos HLA-DQ2/DQ8. Este contacto o encuentro pone en marcha un proceso inflamatorio con liberación de citoquinas y otros mediadores de la respuesta inflamatoria que, en conjunto, determinan los cambios histocitológicos característicos ⁽⁴⁻⁷⁾. Hemos considerado a la EC como el resultado de una respuesta inmune singular frente a macromoléculas de la región 56-88 de las alfa-gliadinas ⁽⁸⁻¹¹⁾. Sin embargo, la inmunidad innata parece jugar un rol importante en el proceso inflamatorio y éste en la inmunopatogenia ^(12-15a).

Componente genético

Ya se mencionó que "la EC es la intolerancia alimentaria de orden genético más frecuente de la especie humana". La aparición de casi 1 caso cada 150 habitantes en nuestra población ⁽¹⁶⁾, la existencia de un 10 a 12 % de celíacos en familiares de los casos índices, y la alta concordancia entre gemelos idénticos, hablan de un componente genético indiscutible ⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Lo confirma además, la existencia de un patrón característico de los antígenos de histocompatibilidad (HLA). Entre los alelos del locus DQ, el DQw2 se encuentra presente en cifras cercanas al 100% de los pacientes. De los alelos DR, los DR3 y DR7 lo están con mucha frecuencia. Las diferentes combinaciones entre una cadena alfa y otra cadena beta? de los alelos DQ asociados a determinados alelos DR por desequilibrio de liga-

mento darían lugar a los distintos fenotipos presentes en los celíacos ⁽²¹⁻²³⁾.

El encuentro Gluten - Epitelio - Inmunidad

La hipótesis etiopatogénica más aceptada y extendida de la EC es que resultaría de una respuesta inmune peculiar de la mucosa intestinal al gluten del TACC. Los mecanismos responsables incluirían una alteración de la permeabilidad por defectos en algunas proteínas reguladoras del epitelio como la zonulina ^(24,25) y, especialmente, en la absorción de péptidos de gliadina para su presentación a linfocitos T CD4+ de la lámina propia. La modificación enzimática de dichos péptidos por la transglutaminasa tisular (tTG) aumentaría su unión a los receptores HLA clase II en las células presentadoras de antígeno resultando en activación de linfocitos T capaces de inducir lesión y muerte celular. Esta situación resultaría en hipertrofia compensadora de las criptas que, con la desaparición de las vellosidades genera la lesión característica ^(2,7) (ver Tabla graficada 1).

En los pacientes con EC la respuesta inmune frente a las prolaminas de TACC (o TCC) es específica y se desarrolla por una parte en la lámina propia y por otra en el epitelio. Aunque la implicancia de los linfocitos intraepiteliales (LIE) T CD8+ es menos conocida parecería ser una constante ⁽⁷⁾ así como su linaje (gamma delta). Ambas situaciones podrían ser inherentes a la genética del celíaco y no a una respuesta inflamatoria singular ^(7,26).

Se ha sugerido que la puesta en marcha de la respuesta mediada por linfocitos T CD4+ requiere del reconocimiento del antígeno unido a las moléculas HLA-DQ2. Este hecho es propio del celíaco y pertenece a la inmunidad adaptativa. Además, intervendrían mecanismos innatos como por ejemplo IL-15 que tendría una doble función en la inmunopatogenia de la EC al inducir la destrucción del epitelio por intermedio del par MIC A / NKG2D, y al servir de nexo con la inmunidad adaptativa, aspectos que se están estudiando y que también fueron observados por nuestro grupo ^(2,15,15a).

La falta de un modelo animal de la EC dificulta el estudio íntimo del o de los sistemas biológicos involucrados. No obstante, el estudio de cultivos de tejidos humanos frente a fragmentos de prolaminas

ha aportado valiosa información. Los trabajos de Falchuk marcaron un hito para estos estudios ⁽²⁷⁻²⁹⁾. Más recientemente, la observación de alteraciones histológicas, así como la identificación de marcadores de activación de linfocitos T en cortes de biopsias incubadas con diferentes fracciones de la proteólisis ha permitido identificar a los fragmentos tóxicos involucrados en el hecho, tal como sería la aparición de péptidos derivados de la digestión de gliadinas frente a tripsina y pepsina ⁽³⁰⁻³⁵⁾. Mediante esta técnica *in vitro* se identificaron las secuencias inductoras de estimulación T y potencialmente tóxicas ^(36, 37). Si bien la mayoría de los estudios se basan en el análisis de fragmentos derivados de gliadinas, también se encuentran secuencias tóxicas en gluteninas ⁽³⁸⁾. Además, frente a péptidos de gliadinas, hordeínas y secalinas (del gluten del trigo, cebada y centeno respectivamente) que comparten secuencias similares u homólogas se pudo observar una reactividad similar de diferentes líneas T ⁽³⁹⁾.

La observación de que los péptidos de gliadinas deamidados por tTG presentaban mayor capacidad de unión a HLA-DQ2 y, consecuentemente, mayor estimulación de las líneas de linfocitos T, introdujo un cambio substancial en la interpretación del rol de esta enzima ^(40,41,42). La deamidación de glutaminas por la tTG no es aleatoria, ya que estudiando distintos sustratos naturales o de síntesis se establecieron ciertos requisitos de secuencia para una deamidación selectiva ^(43,44).

Recientes estudios han tratado de dilucidar también los fenómenos del contacto gluten-epitelio y analizar los daños moleculares en el tejido conectivo y la matriz de la membrana celular ^(45,46).

Por otro lado, los estudios de unión de péptidos a HLA-DQ2 ^(47,48) y a DQ8 ⁽⁴²⁾ permitieron establecer las restricciones de anclaje y definir las secuencias de gliadinas que tienen mayor afinidad de unión. Considerando en conjunto las restricciones de secuencia para la deamidación selectiva y las restricciones de anclaje de las moléculas HLA-DQ2/DQ8 fue posible proponer algoritmos que predicen, en forma teórica, las secuencias potencialmente tóxicas ^(39,40).

La estimulación *in vitro* de biopsias de yeyuno de celíacos con fragmentos de gliadinas obtenidos por digestión proteolítica con péptidos sintéticos induce una respuesta de tipo Th1, en la que predomina

el IFN gamma, cuyos niveles se normalizan en la fase de remisión ^(2,49-51). Dado que IFN gamma se produce en ausencia de IL-12, su síntesis dependería de otros factores como IFN alfa ⁽⁵²⁾, y de otras citoquinas de la familia del receptor IL-2R (clase I) ⁽⁵³⁾ como IL-18, IL-7 e IL-15 ^(54,55).

La IL-10 tiene un importante rol regulador de la respuesta en la mucosa y, en particular, se ha sugerido que podría inhibir las respuestas Th1 frente al gluten ⁽⁵⁶⁾. La mucosa intestinal produce IL-10, cuyo origen puede estar en los linfocitos T de la lámina propia ⁽⁵⁷⁾ o en los linfocitos intraepiteliales (LIEs) ⁽⁵¹⁾, aunque hay estudios en los que no se ha detectado expresión de ARNm de IL-10 en el intestino de pacientes con EC ⁽⁴⁹⁾. Otro factor regulador de interés es el TGF alfa cuya expresión está disminuida en la EC comparado con el intestino sano ⁽⁵⁸⁾. Un rol importante de las células dendríticas de la lámina propia fue descrito por Chirdo y col. ya que éstas participan en la modulación de la respuesta y en la diferenciación de las células T reguladoras ⁽⁵⁹⁾.

Todo este proceso inflamatorio, en algunos aspectos propios de la celiaquía y en otros vía la respuesta natural de la inflamación, produce la lesión de la mucosa intestinal que se traduce en un polifacético cuadro clínico y en una puesta en marcha de la respuesta inmune que, en la mayoría de los casos, retrograda absolutamente una vez iniciada la dieta ⁽⁷⁾.

Hitos de la Enfermedad Celíaca

Se reconocen al menos 4 hitos que han cambiado su historia.

1- **Samuel Gee**, quien en 1888 hizo una descripción minuciosa de la enfermedad que hoy, con mínimas observaciones, sigue siendo de sorprendente precisión, vigencia y utilidad ⁽⁶⁰⁾.

2- **Dicke y Van de Kamer**, quienes en 1950 demostraron que el alimento causante de este cuadro era el trigo. Luego avena, cebada y centeno. Estos investigadores permitieron por primera vez un tratamiento eficaz de la celiaquía ^(61,62).

3- **Las Asociaciones Celíacas**, quienes en la búsqueda y/o construcción de un mundo mejor para ellos o sus hijos, cambiaron la historia del tratamiento y el modo de ver la celiaquía. Estos grupos se iniciaron en Inglaterra como Sociedad Celíaca en el año

1968 ⁽⁶³⁾. En La Plata, a fines de 1978 se fundó el primer grupo argentino como Club de Madres de Niños Celíacos, que fuera la base de la Asociación Celíaca Argentina ⁽⁶⁴⁾.

4- **Los autoanticuerpos**, cuyo descubrimiento permitió la sospecha diagnóstica, el seguimiento y pesquisa de EC ⁽⁶⁵⁾. En esta área, nuestro grupo publicó la primera serie en el mundo de casos positivizados durante el desafío, trabajo realizado en el año 1985 ⁽⁶⁶⁾ y el primer estudio de determinaciones al diagnóstico, al seguimiento en cumplidores, en transgresores y en familiares asintomáticos, realizado en 1986 ⁽⁶⁷⁾.

Formas clínicas

Sintomáticas

Síndrome de malabsorción agudo, las 3 "D": diarrea, distensión, desnutrición ^(68,69).

Síndrome de malabsorción crónico: baja talla comparativa (BTC) y signos carenciales (SC) en piel, mucosas y faneras ⁽⁷⁰⁾.

Asociadas a otras enfermedades tales como inmunodeficiencias, autoinmunes, del colágeno y genéticas ⁽⁷¹⁻⁷⁵⁾. Este grupo se está buscando enfáticamente desde hace 15 años al poder contar con marcadores serológicos que nos permitían un catastro ("screening") en grupos de riesgo.

Oligosintomáticas

Fueron y dejarán de ser rarezas sólo cuando los cuadros "inexplicables" se acompañen de una determinación de autoanticuerpos.

Silente o asintomáticos

Observable en familiares directos o en hallazgos de "screening" de población sana. Esta forma se ve cada día más por la gran cantidad de celíacos que se diagnostican en la actualidad gracias a la forma simple de su pesquisa, la cual evita prolongadas o tediosas pruebas de absorción.

Latente

Este extraño cuadro clínico se caracteriza por haber sido celíaco confirmado mediante biopsias, pruebas terapéuticas y desafíos y no presentar en la actualidad atrofia vellositaria a pesar de la in-

gesta regular de gluten. Estos pacientes mantienen la integridad del epitelio intestinal y buen estado general.

Potencial

Tener los marcadores genéticos, el ambiente para desarrollarla y no padecerla. Tal vez el ejemplo más claro sea el de los mellizos idénticos en los cuales uno es celíaco y el otro no ⁽⁷⁶⁾.

Laboratorio de absorción

El laboratorio de absorción ha sido clásicamente la determinación de grasas en materia fecal por métodos cuantitativos como el Van de Kamer (VN: < 2,5gr por 24hs) y Esteatocrito (VN: < 3%) o cualitativos (Químico Funcional) como la observación directa de glóbulos de grasa en el examen microscópico de materia fecal o puestos en evidencia con Sudan IV ^(61,62,77,78). Otra determinación clásica del laboratorio de absorción ha sido la D-Xilosa (VN: > 30 mg a 1^{ra} y 2^{da} h.), pero esta prueba ha quedado en la actualidad relegada o sólo utilizada para documentar la absorción de hidratos de carbono en los trabajos de investigación clínica ^(79,80).

El "clearance" de alfa-1 antitripsina (alfa-1AT) es una prueba también muy utilizada. Se trata de la determinación de una proteína circulante que se excreta por el intestino dañado indicando la existencia de una enteropatía perdedora de proteínas. Esta molécula es muy estable y resiste la degradación enzimática y bacteriana en la luz del intestino (VN: 12,3 ml/24hs). Otros marcadores (indirectos) de mala absorción (aporte o síntesis) son la determinación de Hb que con valores < 10 gr/l debe hacer sospechar tanto una carencia del aporte como una mala absorción del mismo. Finalmente y similar interpretación puede hacerse con la Albúmina sérica, cuyo valor inferior a 2,5 gr/l debe ser siempre un signo de "alarma nutricional". Todos en conjunto integran un *criterio mayor* para indicación de biopsia denominado *Laboratorio de Absorción Alterado*. Queda por destacar la determinación de IgA (e IgG) antigliadina cuya muy buena sensibilidad, especificidad y costo han sido de mucha utilidad para la pesquisa de la celiaquía. Es también considerada por nosotros un "criterio mayor" ⁽⁸¹⁾.

Anatomía patológica

Las lesiones producidas en el epitelio duodeno-yeyunal se caracterizan por una importante respuesta inflamatoria celular linfoplasmocitaria inespecífica y un agrupamiento (o incremento) de los linfocitos intraepiteliales gamma/delta singularmente aumentados en la EC ⁽⁸²⁻⁸⁴⁾ combinado con una progresiva atrofia y posterior desaparición total (o subtotal) de las vellosidades intestinales y una (inevitable) hipertrofia regenerativa de las criptas, compensatoria del daño ocurrido. Este fenómeno es cráneo caudal y más intenso cuanto más proximal, describiéndose clásicamente como universal.

En la foto-gráfica 1 puede verse claramente la relación vellosidad/cripta. Nuestro punto de corte para decir mucosa compatible con enfermedad celíaca corresponde a los grados III y IV. En ocasiones hay enteropatía grado II con altos títulos de autoanticuerpos que nos hacen poner en marcha el proceso diagnóstico de EC. En ocasiones una sola biopsia alcanza; en otras el diagnóstico se toma su tiempo ^(7,85,86).

Fisiopatología

Para entender debidamente la fisiopatología recordemos que el intestino delgado cumple funciones finales *digestivas* (disacáridos y polipéptidos) y *absortivas* (ácidos grasos alfa, monoglicéridos beta, monosacáridos, aminoácidos y dipéptidos, además de vitaminas, minerales y oligoelementos).

Los aminoácidos, a diferencia de los hidratos de carbono y lípidos, se absorben tanto en el yeyuno como en el ileon. Recordemos que un adulto normal pierde de su tracto digestivo aproximadamente 100 gr de células/día, que deben ser digeridas y reabsorbidas donde quiera que esto ocurra. La materia prima del cuerpo humano (proteínas) se absorben plenamente y el excedente se pierde casi exclusivamente por orina ⁽⁷⁷⁾.

Las primeras porciones del duodeno y del yeyuno son además los sintetizadores y disparadores de las hormonas digestivas (colecistoquinina, pancreozimina, secretina y enterogastrona), las que son responsables de la inducción, síntesis y secreción enzimático-digestiva (lipasas, proteasas y amilasas). De

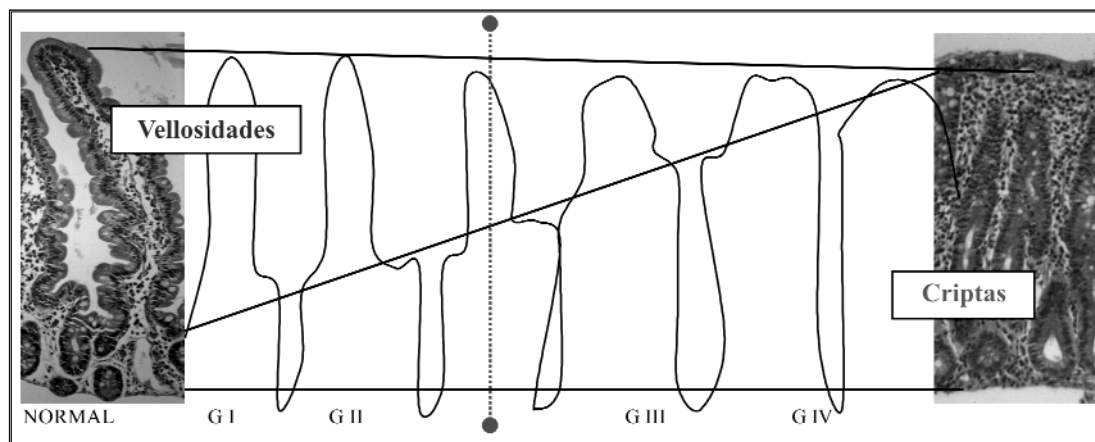


Foto graficada 1

este modo una atrofia vellositaria con destrucción de los enterocitos alteraría el fenómeno hormonal-enzimático, agregándose ahora un fenómeno de mala digestión, a un proceso inicialmente sólo malabsortivo ^(87,88). Este fenómeno no pudo ser corroborado por nuestro grupo ⁽⁸⁹⁾.

Tratamiento

En 7 segundos se indica un tratamiento que debe hacerse 70 años. Al momento de decir "Observamos una atrofia completa de vellosidades intestinales y debe hacer una dieta sin trigo, avena, cebada y centeno (SIN TACC) y no puede comer ningún alimento industrializado que los pueda contener", hemos cambiado la vida del paciente de una vez y para siempre. A partir de este momento es tan importante lo que se pone en el cuerpo como nutrientes como lo que se pone en la cabeza como concepto de la celiaquía.

Se mencionó al inicio que **la celiaquía no es una enfermedad, es un modo de ser**. Agregamos lo que comúnmente dicen las madres de la Asociación Celiaca Argentina (ACA), "Si usted cree que es celíaco, concurra a su médico; si sabe que lo es venga a las reuniones de la Asociación" ⁽⁶⁴⁾.

Establecido el tratamiento correcto tanto del cuerpo como del modo de ser, nuestro grupo ha podido comprobar el descenso de la IgA, EmA, AGA y tTG en controles trimestrales que demostraron que la IgA AGA desciende muy rápidamente (lo que la hace apta para verificar el cumplimiento de la die-

ta) y no así las otras dos (EmA y tTG) que perduran en el tiempo a pesar de la dieta correcta y mucho más aún las respuestas de estos marcadores mediada por IgG ⁽⁹⁰⁾.

Nuestra experiencia

Desde hace poco más de tres décadas realizamos el estudio sistemático del síndrome de malabsorción con biopsia de intestino delgado (5000 biopsias de yeyuno, dato del Servicio de Anatomía Patológica) y nos guiamos en esta decisión desde hace poco más de 10 años por los criterios explicitados en la Tabla 1. Decimos que podemos hacer una biopsia con al menos dos criterios mayores o uno mayor y dos menores. Damos un valor de 4 puntos a cada signo o dato objetivable y 3 a cada síntoma o dato subjetivo (Gráfico 1). Hemos aquilatado una experiencia de casi 2000 celíacos diagnosticados por esta rutina ^(72, 90-93).

Tratamos de adiestrar al médico en la sospecha ante las distintas formas de presentación y hacemos propia la expresión "el que no sabe lo que busca no entiende lo que encuentra".

SMA Agudo

Cuadro clínico observable preferentemente en niños de primera infancia con una media y modo de 2 años. Representan en el universo de nuestra población el mayor porcentaje de pacientes (78 %), aunque esta incidencia, por obra del conocimiento

Tabla 1. Criterios para indicación de BID. Incidencias y promedios de los puntajes.

TOTAL CELÍACOS: 232. MUJERES: 161 (69,4%). VARONES: 71 (30,6%)			
MAYORES 4 Puntos (signos digestivos)	PROMEDIO 17	MEDIANA 20	MODO 24
1- Diarrea Crónica	141	[60,8 %]	
2- Desnutrición	143	[61,5 %]	
3- Disten Abdominal	188	[81 %]	
<i>D+D+D</i>	93	[40,0 %]	
4- Signos Carenciales SC	142	[61,2 %]	
5- Baja Talla Compar. BTC	82	[35,3 %]	
<i>SC+BTC</i>	61	[26,7 %]	
6- Abdomen Inferior Mate	147	[60,4 %]	
7- Lab. de Abs. Alterado	64	[27,6 %]	
8- Antic. IGA (IGG) AGA	123	[53,0 %]	
9- Prolapso Rectal	1	[]	
10- Alteración Esmalte	18	[3,4 %]	
11- Edad Ósea < 2 a / cronol	5	[2,1 %]	
12- Edemas	6	[2,6 %]	
INCLUYENTES 4 puntos (situaciones especiales)	PROMEDIO 4	MEDIANA 4	MODO 4
1- Enfermedades Inmunes	7	*[]	
2- Diabetes Tipo I	10	*[4,3 %]	
3- Síndrome de Down	4	*[1,7 %]	
4- Colagenopatías	4	*[1,7 %]	
5- Hepatitis Autoinmune	-	*[]	
6- Tiroiditis	3	*[]	
7- Nefropatía Depósitos de IgA	-	*[]	
8- Pariete Celíaco en 1 Grado	64	*[29,3 %]	
9- Hermanos Eutróficos	78	*[33,6 %]	
MENORES 3 Puntos (síntomas)	PROMEDIO 8	MEDIANA 9	MODO 6
1- Flatos Fétidos	142	[61,2 %]	
2- Náuseas-Vómitos	75	[32,3 %]	
3- Dolor Abdominal	129	[55,6 %]	
4- Astenia-Plenitud	99	[42,8 %]	
5- Diarrea Intermitente	32	[13,8 %]	
6- Irritabilidad	134	[57,7 %]	
7- Autismo	-	[]	
8- Transtornos de Conducta	-	[]	
MENORES EXTRADIGESTIVOS 3 Puntos (signos)			
1- Abortos Reiterados	1	[]	
2- Artro-mialgias	13	[1,3 %]	
3- Sueño Alterado	22	[9,5 %]	
4- Retraso Puberal	2	[]	
5- Menarca Tardía	2	[]	
6- Convulsiones	3	[1 %]	
7- Impotencia Sexual	-	[]	

EXCLUSIVOS 8 Puntos (enfermedades o marcadores fuertemente asociados a EC)			
1- EmA (+) Anti endomio	147	[64,4 %]	
2- tTG (=) Anti transglutaminasa tisular	143	[61,6 %]	
3- Calcificaciones Cerebrales	1	[]	
4- Enfermedad de Dühring	-	[]	
5- Sospecha de Linfoma	-	[]	
PUNTAJE OBJETIVO:	MEDIA 27	MEDIANA 28	MODO 24
PUNTAJE SUBJETIVO:	MEDIA 9	MEDIANA 9	MODO 12
PUNTAJE TOTAL:	MEDIA 36	MEDIANA 37	MODO 40

y de los marcadores serológicos, ha descendido en los últimos 3 años al 40%. Esto demuestra que los niños no acuden al consultorio con el grado de desnutrición observable hace apenas 15 años. En el Gráfico 2 vemos el mayor impacto en el peso y menor en la talla. El peso de estos niños está en una media de Percentilo 3 y una Talla del Percentilo 15. En los últimos tres años es del de Percentilo 5,5 para el peso y 16,7 para la talla.

Nuestra estrategia y tarea fue y es transmitir nuestra experiencia y difundir los CRITERIOS⁽⁹¹⁻⁹³⁾ que hemos utilizado durante décadas para la indicación de biopsia (BID) y la forma de hacer las pesquisas en los grupos de riesgo. Esto nos ha permitido tener una de las series más importantes de la República Argentina. Como dijimos estos cuadros no son excluyentes y pueden presentarse conjuntamente. Nuestro grupo de trabajo ha predicado la sospecha de la EC en aquellos niños entre 1 y 2 años de edad que presentan el *SMA Agudo* de las tres "D" (diarrea, desnutrición, distensión abdominal). Esta sospecha debe incrementarse si el cuadro persiste luego de haber sido sometidos a una dieta hipofermentativa (sin residuos) y además haber sido tratado con una droga que tenga efectos bactericida y parasiticida (furazolidona o metronidazol). En áreas de mayor riesgo social se puede intentar con la primera propuesta o apelar la doble terapia (mebendazol-tinidazol). De continuar este cuadro y ser irreductible el puntaje, nuestra postura es apelar al sondeo duodenal y la BID para descartar la EC y/o las otras causas que pueden producir un cuadro clínico de estas características (Abetalipoproteinemia, linfangiectasia intestinal, strongiloidiasis, Enfermedad de Whipple, etc.).

Esta enfermedad debe sospecharse especial y siste-

máticamente cuando nuestro paciente es el único miembro de la familia que presenta esta sintomatología, independientemente de las condiciones sociales. Este dato anexo, "único miembro", por su importancia estratégica, lo hemos considerado también un criterio incluyente de valor similar al de tener un familiar con EC.

SMA Crónico

El cuadro clínico caracterizado por la BTC frente a hermanos y/o padres y la observación de SC en piel mucosas y faneras, constituyen una forma de presentación característica de este síndrome y, podríamos agregar, casi propio de la segunda infancia (edad pre-escolar y escolar) (media 5 años). Esta forma clínica fue especialmente difundida por nuestro grupo⁽⁷⁰⁾. Se realizaron campañas de información por los medios de difusión pública promocionando la consulta "del primer alumno de la fila escolar", "el petiso del grado", más aun cuando sus hermanos estaban en la zona media de la fila. Y se pesaron miles de niños con miles de notas de autorización explicitando el motivo. En nuestra serie representan el 10 %. En la actualidad este cuadro representa el 26,3%. Esto demuestra el mayor índice de sospecha en padres y pediatras ante estas observaciones clínicas. "No es que más adelante va a crecer, tampoco que la calidad del cabello mejorara con algún tipo de champú, acá hay algo y nuestra tarea es encontrarlo". En el Gráfico 2 vemos el impacto tanto en la talla como en el peso. Nuestra estrategia en el *SMA Crónico* se caracterizó por difundir lo que podríamos definir como un "niño frágil", con baja talla comparativa con hermanos y/o padres. Este niño no satisfacía la altura

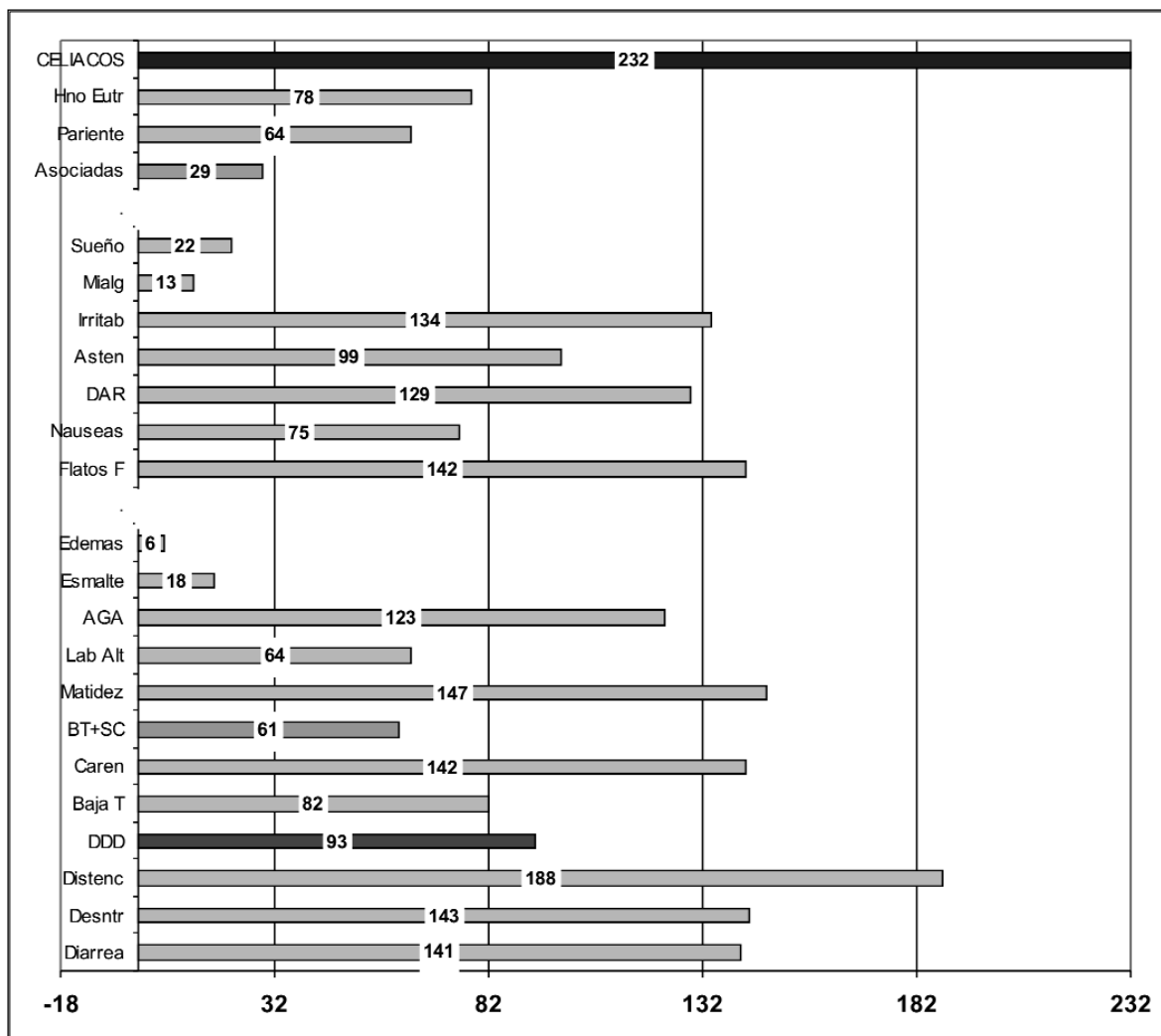


Gráfico 1

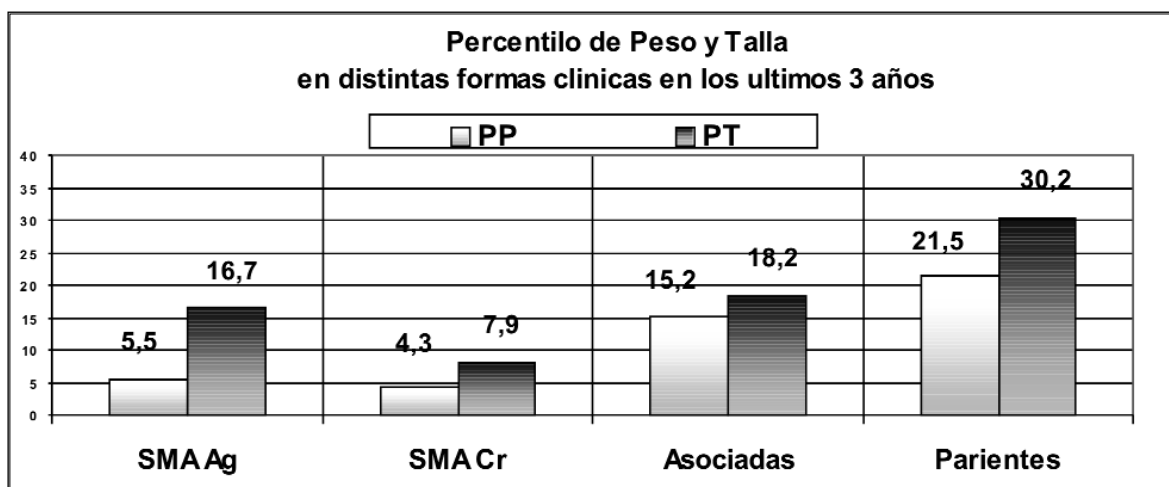


Gráfico 2

esperada en función del mensaje genético y solía contar con la presencia de signos carenciales en piel mucosas y faneras ⁽⁷⁰⁾, signos fácilmente observables. En la boca aparece la llamada *lengua depapilada* (que permite ver las papilas caliciformes a costa de la desaparición de las fungiformes). Los desnutridos raramente o nunca tienen lengua saburral, no producen y no descaman a pesar del ayuno. En la comisura de los labios se observa la llamada *queilitis angular*. En faneras se destacan el *pelo seco, descolorido, quebradizo y uñas fragmentadas*. En la piel se percibe su característica de "pálida" y/o áspera, seca y fina. Estos signos clínicos denuncian una malabsorción vitamínica y, ante la observación de los mismos, siempre debe sospecharse EC.

Enfermedades asociadas

Este grupo especial, cada vez más numeroso, ha sido estudiado en pacientes que originariamente presentaron inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes y del colágeno, y luego en el grupo de pacientes con Diabetes tipo I, Síndrome de Down, enfermedad de Dühring, hipotiroidismo, síndrome de Sjögren, hepatitis crónica autoinmune, artritis, epilepsia y autismo. Estos pacientes tienen una media de edad de 7 años.

Los Servicios de Endocrinología, Inmunología, Reumatología, Hematología, Nefrología, Neuropsiquiatría y Genética que atienden estos pacientes derivan a Gastroenterología estos niños con determinación previa de autoanticuerpos (tTG y EmA). Llama la atención que este grupo puede no presentar signos de malabsorción aguda o crónica. Nuestro grupo los registra y diagnostica preferentemente mediante biopsias endoscópicas múltiples. "De este modo podemos seleccionar el área adecuadamente o destacar mediante la cromoendoscopia el sitio ideal de la toma" ^(94, 95). Este grupo de pacientes representa sólo el 11 % del universo.

Nuestra estrategia. Propusimos establecer la sospecha de la celiaquía en todas las enfermedades asociadas cargando las tintas en las enfermedades de carácter autoinmune. Un capítulo especial mereció el estudio de esta forma de presentación. El diagnóstico de este grupo de pacientes suele presentarse sin el clásico cuadro de malabsorción, no obs-

tante su tratamiento mejora la calidad de vida y la evolución de la enfermedad primaria (¿inicial?) o secundaria (y agravada) que padece ⁽⁹⁶⁾. Como se mencionó, vínculos genéticos e inmunológicos determinan estas asociaciones. Este grupo representa en nuestra casuística de los últimos lustros el 11% de los pacientes diagnosticados.

Inicialmente reconocimos los pacientes con inmunodeficiencia de IgA asociada a esta enfermedad. Luego el grupo de los pacientes con dermatitis herpetiforme ⁽⁶⁵⁾, y más tarde, los niños con *Diabetes Tipo 1, Síndrome de Down, y Epilepsia* con o sin *calcificaciones cerebrales occipitales*; posteriormente el resto de las *enfermedades autoinmunes* y, recientemente, *enfermedades del colágeno* ⁽⁹⁷⁻¹⁰⁴⁾. En los últimos 3 años diagnosticamos un 12,5% de pacientes celíacos con estas enfermedades: 10 niños con diabetes, 7 con deficiencia de IgA, 4 con Síndrome de Down, otros 4 con colagenopatías, 3 con tiroiditis y 1 niño con calcificaciones cerebrales.

En el Gráfico 2 vemos que los pacientes no presentan un grado de desnutrición preocupante, más bien corresponden a parámetros de la población normal.

Oligosintomática

Es frecuentemente observada en adolescentes mayores o adultos jóvenes, o en parientes de celíacos en primer grado pesquisados por serología. Gran cantidad de personas consultan por haberse "familiarizado" con la celiaquía y sus variados signos o síntomas de poco o ningún impacto en la vida cotidiana, pero de carácter crónico tales como dolor abdominal recurrente, anemia, pelo ralo, sueño alterado, irritabilidad, diarreas intermitentes, abortos, decaimiento, astenia, etc. Representan en nuestra serie sólo el 1 %.

En el Gráfico 2 vemos que los parientes en primer grado (en nuestro caso hermanos de caso índice) son eutróficos, y se han diagnosticado por haber presentado marcadores positivos en una prueba de búsqueda en grupos de riesgo.

En el adulto en la cuarta década de la vida se presenta nuevamente al igual que en pediatría, con su nueva forma florida. Aproximadamente sólo el 50% de pacientes tienen diarrea clínica significati-

va. La anemia por deficiencia de hierro es ahora la presentación clínica más común. Otras anomalías del laboratorio incluyen anemia macrocítica debido déficit de absorción de folatos (o, raramente, vitamina B12), coagulopatía que resulta de deficiencia de vitamina K, o hipocalcemia y niveles elevados de fosfatasa alcalina resultantes de deficiencia de vitamina D. Otras manifestaciones reconocidas incluyen *abortos espontáneos, infertilidad, fracturas, síndromes psiquiátricos, autismo*, así como variados cuadros neurológicos como *neuropatía periférica y ataxia* ⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁹⁾. Nos han consultado adultos (registro Data Med) sólo en pocas oportunidades. Los pacientes referían abortos reiterados, SC en piel mucosas y faneras (cabello y uñas) o adelgazamiento y diarrea crónica, y también mujeres jóvenes que hasta llegar al diagnóstico de EC habían sido estudiadas y tratadas como anorexia nerviosa y/o bulimia ^(110, 111). Del análisis de los criterios clínicos para indicación de BID surge que cuando hay 24 puntos hay una

posibilidad entre dos de que el paciente tenga una atrofia severa de intestino. Nosotros indicamos la biopsia sin ningún otro análisis cuando el paciente llega a este score.

Cuando llega a la consulta un paciente con autoanticuerpos positivos, cualquiera sea el puntaje clínico y aun sin ningún signo o síntoma se hace la biopsia de intestino (silente). El valor que tendemos a atribuirle al dato de Autoanticuerpos EmA y/o tTG positivos estaría en el orden de los 36 puntos, ya que con este guarismos, la incidencia de atrofia vellositaria es del 87% similar a EmA+ (89%) y tTG+ (82%) ^(112, 113).

Concluimos esta actualización recordando que "de poco sirve tener una persona sana, eutrófica y físicamente íntegra que cree que padece una enfermedad genética de carácter crónico que lo condiciona o limita" y agregamos: "Tan importante es lo que se pone en la boca de estos pacientes como lo que se pone en la cabeza al momento de construir el modo de ser celíaco".

Bibliografía

1. Catassi C. El mapa mundial de la enfermedad celíaca. *Acta Gastroenterol Latinoamer* 2005; 35: 46-55.
2. Chirido F, Garrote J, Arranz E. Nuevas perspectivas terapéuticas, basadas en un mejor conocimiento de su patogenia molecular. *Acta Gastroenterol Latinoamer* 2005; 35: 183-9.
3. Amantea G, Gammarano M, Zefferino L, et al. Molecular mechanisms responsible for the involvement of tissue transglutaminase in human diseases: Celiac Disease. *Front Biosci* 2006; 11:249-55.
4. Leon AL, Garrote JA, Arranz E. Cytokines in the pathogenesis of celiac disease. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 508-16.
5. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Rev* 2002; 2:647-55.
6. Schuppan D, Hahn EG. Gluten and the gut - lessons for immune regulation. *Science* 2002; 297:2218-20.
7. Drut R, Cueto Rua E. "Análisis cuantitativos e inmunohistoquímico de la mucosa yeyunal de niños con enfermedad celíaca y con dieta libre de gluten. *Arch Arg Pediatr* 1985; 83: 20-24. www.e-gastroped.com.br/sept97/index.htm
8. Arentz-Hansen H, Korner R, Molberg O, et al. The intestinal T-cell response to a-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deaminated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med* 2000; 191:603-12.
9. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, et al. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as a dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nat Med* 2000; 6:337-42.
10. Qiao SW, Bergseng E, Molberg O, et al. Antigen presentation to celiac lesion-derived T-cells of a 33-mer gliadin peptide naturally formed by gastrointestinal digestion. *J Immunol* 2004; 173:1757-62.
11. Qiao SW, Bergseng E, Molberg O, Jung G, Fleckens-tein B, Sollid LM. Refining the rules of gliadin T cell epitope binding to the disease-associated DQ2 molecule in celiac disease: importance of proline spacing and glutamine deamidation. *J Immunol* 2005; 175:254-61.
12. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T-cells in coeliac disease. *Lancet* 2003; 362:30-7.
13. Londei M, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Quarantino S, Maiuri L. Gliadin as a stimulator of innate responses in celiac disease. *Mol Immunol* 2005; 42:913-8.
14. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Unexpected role of surface transglutaminase type II in celiac disease. *Gastro-*

- enterology 2005; 129:1400-13.
15. Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004; 21:367-77.
 - 15a. Allegretti Y, Cueto Rua E, Nanfito G, et al. MIC An expression in normal and coeliac intestinal mucosa. Poster 343. Abstract book p.91. VII Latin American Congress of Immunology. ALAI. 2-6/10, 2005. Córdoba, Argentina.
 16. Gómez JC, Selvaggio G, Viola M, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata Area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2700-4.
 17. Marchison S. Anticuerpos tTG en pacientes asintomáticos con riesgo genético para EC. Congreso de la SLAGNP. Córdoba, Junio 2001, 113, p. 60.
 18. Auricchio S, Casaca G, Tosi R, Visakorpi J, Maki M, Polanco I. Coeliac disease as a familial condition: identification of asymptomatic coeliac patients within family groups. *Gastroenterology international* 1988; 1:25-31.
 19. Nistico L, Fagnani C, Coto I, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006 Jan 24; (en prensa).
 20. Tursi A, Inchingolo CD, Rella G. Identical endoscopic and histological findings on two monozygotic twins affected by coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2006; 38:65-7.
 21. Mearin ML, Biedma I, Pena S, et al. HLA DR phenotype in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetic of the disease. *Gut* 1983; 24:532-7.
 22. Bunawan T, Angelini G, Larrick J, et al. A combination of a particular HLA DP beta allele and an HLA DQ heterodimer confers susceptibility to coeliac disease. *Nature* 1989; 339:470-3.
 23. Sollid L, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of a celiac disease to a particular HLA DQ alpha / beta heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169:345-50.
 24. Fasano A, Not T, Wang W, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000; 355:1518-9.
 25. Smecuol E, Shugai E, Niveloni S, et al. Permeability, zonulin production, and enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:335-41.
 26. Watson RG, Johnston SD. Intra-epithelial T-cells in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 961-8.
 27. Falchuk ZM, Nelson DL, Bernardin JE, Kasarda CC, Hague NE, Strober W. Gluten-sensitive enteropathy. Influence of histocompatibility type on gluten sensitivity in vitro. *J Clin Invest* 1980; 66:227-33.
 28. Falchuk ZM. Update on gluten-sensitive enteropathy. *Am J Med* 1979; 67:1085-96.
 29. Katz AJ, Falchuk ZM. Definitive diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. Use of an in vitro organ culture model. *Gastroenterology* 1978; 75:695-700.
 30. Ciclitira PJ, Ellis HJ. In vivo gluten ingestion in celiac disease. *Dig Dis Sci* 1998; 16:337-40.
 31. Ellis HJ, Pollock EC, Engel W, et al. Investigation of the putative immunodominant T-cell epitopes in celiac disease. *Gut* 2003; 52:212-17.
 32. Fraser JS, Engel W, Ellis HJ, et al. Coeliac disease: in vivo toxicity of the putative immunodominant epitope. *Gut* 2003; 52:1698-702.
 33. Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, et al. Detoxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:483-91.
 34. Ciclitira PJ, Jonson W, Dewar DH, Ellis HJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Mol Aspects Med* 2005; 26:421-58.
 35. Ellis HJ, Ciclitira PJ. Natural variation in toxicity of wheat. *Gastroenterology* 2005; 129:2129.
 36. Arentz-Hansen H, McAdam SN, Molberg O, et al. Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. *Gastroenterology* 2002; 123:803-9.
 37. Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-9.
 38. Molberg O, Uhlen AK, Jensen T et al. Mapping of gluten T cell epitopes in the bread wheat ancestors, implications for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128:393-401.
 39. Vader LW, Stpniak DT, Bunnik EM, et al. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology* 2003; 125:1105-13.
 40. Koning F, Vader W. Gluten peptides and celiac disease. *Science* 2003; 299:513-5.
 41. Molberg O, Mc Adam SN, Korner R, et al. Tissue Transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T-cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4:713-17.
 42. Van de Wal Y, Kooy Y, Van Veelen P, et al. Selective deamination by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T-cell reactivity. *J Immunol* 1998; 161:1585-8.
 43. Vader W, Kooy Y, Van Veelen P, et al. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology* 2002; 122:1729-37.
 44. Vader W, Stepniak D, Kooy Y, et al. The HLA-DQ2 gene

- dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:12390-5.
45. Verbeke S, Gotteland M, Fernández M, Brunser O. The role of connective tissue in the morphology and function of intestinal mucosa. Its participation in the pathogenesis of celiac diseases. *Rev Med Chil* 2001; 129:1333-42.
46. Verbeke S, Gotteland M, Fernández M, Bremer J, Rios G, Brunser O. Basement membrane and connective tissue proteins in intestinal mucosa of patients with coeliac disease. *J Clin Pathol* 2002; 55:440-5.
47. Kim CY, Quarsten H, Bergseng E, et al. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101:4175-9.
48. Costantini S, Rossi M, Colonna G and Facchiano AM. Modelling of HLA-DQ2 and its interaction with gluten peptides to explain molecular recognition in celiac disease. *J Mol Graph Model* 2005; 23:419-31.
49. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:551-63.
50. Troncone R, Gianfrani C, Mazzarella G, et al. The majority of gliadin-specific T-cell clones from the coeliac small intestinal mucosa produce both interferon gamma and IL-4. *Dig Dis Sci* 1998; 43:156-61.
51. Forsberg G, Hernell O, Melgar S, et al. Paradoxical co-expression of pro-inflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T-cells in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 2002; 123:667-78.
52. Monteleone G, Pender SLF, Alstead E, et al. Role of interferon-gamma in promoting T helper cell type 1 responses in the small intestine in coeliac disease. *Gut* 2001; 48:425-9.
53. Trinchieri G, Pflanz S, Kastelein RA. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players of T-cell responses. *Immunity* 2003; 19:641-4.
54. Salvati VM, MacDonald TT, Bajaj-Elliot M, et al. Interleukin 18 and associated markers of T helper cell type 1 activity in celiac disease. *Gut* 2002; 50:186-90.
55. Maiuri L, Ciacci C, Auricchio S, et al. Interleukin-15 mediates epithelial changes in celiac disease. *Gastroenterology* 2000; 119:996-1006.
56. Salvati VM, Mazzarella G, Gianfrani C, et al. Re-combinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T-cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa. *Gut* 2005; 54:46-53.
57. Beckett CG, Dell'Olio D, Kontakou M, et al. Analysis of interleukin -4 and interleukin-10 and their association with the lymphatic infiltrate in the small intestine of patients with coeliac disease. *Gut* 1996; 39:818-23.
58. Lionetti P, Pazzaglia A, Moriondo M, et al. Differing patterns of TGF-beta expression in normal intestinal mucosa and in active celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:308-13.
59. Chirdo FG., Millington OR, Beacock-Sharp H and McI Mowat A. Immunomodulatory Dendritic Cells in Intestinal Lamina Propria. *Eur. J Immunol* 2005; 35:1831-40.
60. Gee S J. On the coeliac affection. *St. Bartholomew's Hospital Reports*, 1888; 24:17-20.
61. Dick W K. Coeliac disease. investigation of harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. MD Thesis Univ Utrecht.
62. Dicke W K, Weijers H A, Van de Kamer J H. Coeliac disease presence in weath of a factor having deleterius effects in cases of coeliac disease. *Acta Paediat* 1953; 42; 34-42.
63. Polanco Allue I. Enfermedad Celiaca. Estudios Sanitarios Ministerio de Sanidad y Consumo. Apéndice II, Las Asociaciones de Celiacos, 99-100. Madrid 1991.
64. Cueto Rua E, Pecotche G. La enfermedad celiaca y su entorno. Creación del Club de Madres. XI Congreso Argentino de Pediatría. Mar del Plata. Sesión de Temas Libres 1981. www.celiaco.org.ar
65. Chovzelski T P, Beutney E H, Tchorzwska et al. IgA antiendomysium anti body. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis. *Br J Derm* III. 1984; 111:395-402.
66. Cueto Rua E, Menna M E, Morales V, Pecotche G. Enfermedad celiaca y anticuerpos antimúsculo liso. *Arch Arg Pediatr* 1986; 84:269-273. (www.e-gastroped.com.br) Diciembre.
67. Cueto Rua E, Menna M E, Morales V, Drut R. Anticuerpos antimúsculo liso en la detección y seguimiento del enfermo celiaco. *Acta Gastroent Latinoamer* 1987; 3:227-234. (www.e-gastroped.com.br) Junio.
68. Toccalino H y col. Diarrea en la Infancia 1° y 2° parte. *Pediatría Panamericana* 1974; 3:2-3.
69. Cueto Rua E y Balcarce NE. Criterios mayores y menores e indicación de biopsia yeyunal. XXXI Congreso Argentino de Pediatría Mendoza 1997. Resúmenes, p.133.
70. Cueto Rua E y Pecotche G. El niño celiaco en edad escolar. Comunicación Científica N°4 "NESTLE" 1983 y publicado en *Acta Gastroent Latinoamer* 1984; 3:235-242.
71. Cueto Rua E A. The clinical spectrum of diseases associated with celiac disease in children. An experience from

- Argentina J. 1er Congreso Mundial Boston 2000. *Pediatric Gastroenterol and Nutr* 31: 2000 S62.
72. Cueto Rua E, Nanfito G. La Enfermedad Celíaca. *Revista Nestlé Nutrición* 2002; 6:5-13. www.intramed.net/UserFiles/Files/Malabsorción.
73. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.
74. Otley C, Hall RP 3rd. Dermatitis Herpetiformis. *Dermatol Clin* 1990; 8:759-769.
75. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994; 35:844-846.
76. Troncone R, Grecco L, Mayer M, et al. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:10-4.
77. Cueto Rua E. Tesis Doctoral. Valores normales de sodio, potasio, residuo seco agua, grasas, nitrógeno en heces de niños normales menores de dos años y medio. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP Aprobada 1977.
78. Holmes GKT, Hill PG. Do we still need to measure fecal fat? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:1552-3.
79. Uil JJ, van Elburg RM, Mulder CJ, Heymans HS. The value of the d-xylose test compared with the differential sugar absorption test in recognizing coeliac disease. *Neth J Med* 1996; 49:68-72.
80. Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, Weir DG. Diagnosis and treatment of gluten-sensitive enteropathy. *Adv Intern Med* 1990; 35:341-363.
81. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, Jogi T, Maki M. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample: high prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38:2034-7.
82. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:234-42.
83. Iltanen S, Holm K, Ashorn M, Ruuska T, Laippala P, Maki M. Changing jejunal gamma delta T-cell receptor (TCR)-bearing intraepithelial lymphocyte density in coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1999; 117:51-5.
84. Arato A, Hacsek G, Savilahti E. Immunohistochemical findings in the jejunal mucosa of patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998; 228:3-10.
85. Molberg O, McAdam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T-cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4:713-7. [Erratum, *Nat Med* 1998;4:974].
86. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960; 38:28-49.
87. Carroccio A, Iacono G, Ippolito S, et al. Usefulness of faecal elastase-1 assay in monitoring pancreatic function in childhood coeliac disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30:500-4.
88. Carroccio A, Iacono G, Lerro P, et al. Role of pancreatic impairment in growth recovery during gluten-free diet in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 1997; 112:1839-44.
89. Ben R, Nanfito G, Kosubsky L, et al. Estudio preliminar sobre la correlación de la función pancreática exócrina e histología intestinal. XIV Congreso SLAGPN. Córdoba, junio 2001. Resumen 295 p.12.
90. Nanfito G, Cueto Rua E. Descenso o desaparición de títulos de autoanticuerpos en niños celíacos sometidos a dieta SIN TACC. 1° Congreso Argentino de Gastroenterología Pediátrica. Buenos Aires. Septiembre 1999, Resúmenes p. 43.
91. Cueto Rua E.: Celiaquía. Asistencia, Investigación, Docencia y Participación Comunitaria. Premio Profesor Fernando Schweitzer. Ministerio de Salud Pcia. de Buenos Aires. 1988.
92. Cueto Rua E y Balcarce N E. Criterios Mayores y Menores e indicación de biopsia yeyunal. XXXI Congreso Argentino de Pediatría. Mendoza 1997. Resúmenes p.133.
93. Cueto Rua E y Balcarce N. Atrofia severa vs. intestino delgado normal. Porcentajes de diagnósticos siguiendo los Criterios Mayores, Menores e Incluyentes en la indicación de la biopsia yeyunal. 1° Congreso Argentino de Gastroenterología Pediátrica. Buenos Aires. Septiembre 1999. Resúmenes p. 44.
94. Achkar E, Carey WD, Petras R, Sivak MV, Revta R. Comparison of suction capsule and endoscopic biopsy of small bowel mucosa. *Gastrointest Endosc* 1986; 32:278-81.
95. Donatone J et al. Patrón endoscópico de vellosidades y atrofia intestinal. ISBN N° 987-43-35246. Imprenta Gessa. Argentina La Plata. Endoscopia Pediátrica. 2001, p.93-8.
96. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117:297-303.
97. Catassi C, Fabiani E. The spectrum of coeliac disease in children. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11:485-507.
98. Otley C, Hall RP III. Dermatitis Herpetiformis. *Dermatol Clin* 1990; 8:759-769.
99. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac Disease And Autoimmune Thyroid Disease. *Gut* 1994; 35:844-846.
100. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol*

- Hepatology 1999; 11:283-8.
101. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Lancet* 1992; 340:439-43.
102. Cueto Rua E. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Celíaca: un desafío cotidiano. *The Elect J Ped Gast Nut Liv Dis*, 1(3), September 1997.
103. Nanfíto G, Bettiól N et al. La serología y las formas clínicas oligosintomáticas de hermanos de celíacos índices. XIV Congreso SLAGPN. Córdoba 2001. Resúmenes: 118 p. 63.
104. Sdepanian V L, Faaundez Neto U, Morais MB. Aumento de la frecuencia de las formas no clásicas y tardías de la Enfermedad Celíaca. XIV Congreso SLAGPN. Córdoba 2001. Resúmenes: 108 p.57.
105. Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet* 2000; 355:806.
106. Vásquez H, Mazure R, González D, et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:183-9.
107. Collin P, Vilska S, Heinonen PK, Hallstrom O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996; 39:382-384.
108. De Santis A, Addolorato G, Romito A, et al. Schizophrenic symptoms and spect abnormalities in a coeliac patient: regression after a gluten-free diet. *J Intern Med* 1997; 242:421-3.
109. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lo-bo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996; 347:369-71.
110. Eberman LE, Cleary MA. Celiac disease in an elite female collegiate volleyball athlete: a case report. *J Athl Train*. 2005; 40:360-4.
111. Lanzini A, Villanacci V, Apillan N, et al. Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding population-based program in an Italian community. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40:950-7.
112. Cueto Rua E, Nanfíto G, Balcarce N. Criterios para la indicación de biopsia de intestino delgado (BID): su ponderación para la sospecha de enfermedad celíaca. XL Reunión de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica. Pinar, octubre de 2002. Resumen 112, p. 136.
113. Cueto Rua E, De Rosa S, Nanfíto G, Bottero A, Marchisone S, Tocca M. Ponderación de criterios clínicos para la indicación de biopsias de intestino delgado. Mar del Plata. Octubre 2003. Actas XXXIII CONARPE p. 75. ♦



Marta Jones

*Sala de Neuropatología
Servicio de Patología
Hospital Sor María Ludovica.
La Plata. - Argentina.*

✉ Marcelinjones@aol.com

Importancia del estudio anátomo-patológico del cerebelo en el recién nacido

Resumen

Mientras el cerebro es blanco de lesiones con frecuencia severas, el cerebelo permanece aparentemente aislado y protegido en la fosa posterior. En estos últimos años, sin embargo, se ha reconocido su compromiso en diferentes patologías congénitas y adquiridas, y su participación en funciones tales como la vida social y la cognición.

Junto a cambios de fácil reconocimiento macroscópico e histológico, existen procesos que alteran sutilmente el desarrollo de este sector del sistema nervioso central y que son más complicados de detectar. Un estudio anátomo-patológico detallado puede ayudar a soslayar parte de esa problemática.

La metodología usada en nuestro laboratorio para el estudio post-mortem del cerebelo en el recién nacido incluye el peso, cálculos aproximados del volumen (medición de tres diámetros), el peso del tronco cerebral y algunas medidas histológicas. La medición de los distintos sectores muestra en los casos normales cifras constantes para cada edad, y una evolución armónica entre los mismos a través del desarrollo que hemos observado se modifica en los casos patológicos. Estos datos constituyen índices de crecimiento ligados a la topografía del cerebelo, y permiten establecer relaciones con los resultados obtenidos por medio de RMN. No sólo son de utilidad en la valoración de las distintas lesiones, sino que sirven como aproximación para una descripción más completa del contenido de la fosa posterior.

El cerebelo no es un órgano resistente a las noxas que afectan al sistema nervioso central, y su estudio puede constituir una fina clave para definir la existencia y también el momento de aparición de una determinada lesión.

Palabras clave: cerebelo - corteza cerebelosa - célula de Purkinje - desarrollo del SNC - neonatología.

Abstract

Whereas the cerebrum constitutes the target for often severe lesions, the cerebellum, within the posterior cranial fossa, seemingly remains isolated and protected from many insults. In

recent years, however, the cerebellum's involvement in both congenital and acquired pathologies has been recognized as well as its participation in functions such as social behavior and cognition. Along with changes amenable to easy gross and histological recognition, there are processes that alter the development of this area of the central nervous system more subtly and that can be more complicated to detect. A detailed study combining both gross and microscopic parameters could be of help.

The methodology used in our laboratory for the post-mortem study of the cerebellum of neonates includes weight, calculations of the rough cerebellar volume (from the lengths of three diameters), the weight of the brain stem, and certain histological measurements.

The measurement of different cerebellar regions showed consistent values with age and demonstrated a harmonic progression among them throughout development. These parameters appear modified in pathologic cases. The data constitute growth indices linked to cerebellar topography that permit to establish relationships with the nuclear magnetic resonance parameters associated with cerebellar volume and growth. These indices are useful not only in the assessment of different lesions but also as a first approximation within a more complete description of the contents of the posterior cranial fossa.

The cerebellum is, in fact, not resistant to insults that affect the central nervous system, and the study of this organ constitutes an essential key in both establishing the existence and defining the timing of a given lesion.

Key words: cerebellum- cerebellar cortex- Purkinje cell- SNC development- neonatology.

Introducción

Recluido en la fosa posterior y con patología a menudo poco ostensible, el estudio del cerebelo suele estar subordinado al de los hemisferios cerebrales. En los recién nacidos a término es frecuente que muestre cierta protección frente a las diversas noxas, en especial hipoxia-isquemia, fenómeno que

no ocurre con el cerebro^(1,2). Sin embargo, merced a recientes hallazgos ha cambiado la óptica desde la cual se mira al cerebelo. Aunque su compromiso lesional en el recién nacido pretérmino no es un concepto nuevo⁽³⁻⁶⁾, se ha observado que el nacimiento precoz lo afecta no sólo por las múltiples complicaciones y tratamientos que ocurren durante la hospitalización, sino por la prematurez en sí misma⁽⁷⁻¹⁰⁾. Aparentemente, el nacimiento pretérmino abre en el cerebelo inmaduro "ventanas de vulnerabilidad" exponiéndolo a múltiples riesgos externos. Por otra parte, en la última década se han reconocido funciones cerebelosas relacionadas con el intelecto y la cognición las cuales parecían destinadas al exclusivo ámbito del cerebro^(11,12).

El estudio post-mortem del cerebelo en recién nacidos debe registrar el peso del órgano, su correlación con el peso cerebral y corporal, cálculos aproximados del volumen, diámetros^(13,14), el peso del tronco cerebral y diversas medidas histológicas. Ello puede ser de utilidad no sólo en la valoración de las distintas patologías, sino como aproximación para una descripción más completa del contenido de la fosa posterior.

Cuantificación: antesala de la patología celular

La antropometría es tan antigua como la medicina misma. El afán de tomar medidas, pesar, volcar los resultados en tablas, constatar cambios, comparar, no es más que una intención de medir el crecimiento y desarrollo a través de una sistemática que, aplicada externa o internamente resulta rápidamente asequible y reproducible. Las medidas marcan desarrollo, cuantifican largos, superficies, y a veces volumen. Al indicar crecimiento y desarrollo, también se definen por contraposición los procesos de atrofia e hipoplasia.

Hay medidas estándar que son indiscutibles y están normatizadas de país en país. Buenos ejemplos son la altura, el peso y la superficie corporales. También el peso de los órganos, entre ellos el cerebro y el cerebelo. En torno a esto, cualquier intento de expresar una conclusión confiable debe referirse a medidas aceptadas y validadas previamente.

te. Para ello se acumulan y agrupan los casos en cuestión, se estudian y registran, y sus medidas se expresan en unidades convencionales. Del ordenamiento de los datos obtenidos, y a fin de convalidar los mismos, ellos se someten a tratamiento estadístico, y la consecuencia es la creación de una tabla de valores. Aparecen así las Tablas de Valores Normales o de Referencia.

La propuesta de por qué se recurre a esta metodología está claramente expresada por Kissane ^(14a) cuando dice: "Although occasionally used as synonyms, the terms growth and development are more commonly used together to express related and concomitant but distinct processes. Growth signifies mere increase in mass of the body or a portion of it, where-as development implies the acquisition of structural or functional elaboration tending toward that of the mature organism. Both processes are particularly pertinent to the pathology of infancy and childhood, for the study of morphologic alterations wrought by disease in the young human being must take cognizance of normal increases in organ size and in structural and functional complexity. Moreover, retardation of growth and of development is an important component, in some instances the major morphologically discernible alteration of disease in infancy and childhood".

El retardo en el crecimiento y desarrollo es, en ocasiones, el primero y muchas veces único alerta de enfermedad

La medición de pesos y diámetros, así como de medidas histológicas, constituye un criterio diagnóstico de importancia para la evaluación de las condiciones patológicas, las cuales son imposibles de definir si no se cuenta con valores normales de referencia.

En nuestro país hay diversos registros de peso y altura corporal en recién nacidos y niños hasta 12 años ^(15,16). En otros países se han registrado además valores de peso cerebral y cerebeloso ⁽¹⁷⁻²¹⁾. No hemos hallado referencias de la medición de los tres diámetros cerebelosos, ni la medición de la foliación o altura de folias como parámetros de

desarrollo en el cerebelo neonatal ⁽²²⁾. Nuestros resultados (no publicados aún) de peso cerebral y cerebeloso se aproximan a los existentes en tablas extranjeras ^(17,21,23-26).

En condiciones normales, el peso del cerebelo correlaciona en forma directa con el peso corporal y el cerebral, guardando a su vez una estrecha relación con la edad gestacional y la edad postnatal. El valor creciente de la relación entre el peso cerebeloso y el peso cerebral a través del desarrollo muestra un sostenido incremento a partir de las 30-32 semanas de edad gestacional. Ello indica que el cerebelo aumenta su ritmo de crecimiento a partir de esa etapa en mayor proporción que el cerebro, estableciéndose una meseta luego de los 2 años de vida post-natal ^(23,25). Ambos pesos, cerebral y cerebeloso, varían con los cambios del peso corporal durante el desarrollo del sistema nervioso central, tanto pre como postnatal; la detención de la ganancia ponderal y más aún los descensos importantes de peso corporal repercuten primeramente en el peso cerebral y finalmente también en el peso del cerebelo (observación personal no publicada). El sistema nervioso central no responde, aparentemente, a fluctuaciones más tardías del peso corporal ^(27,28).

En nuestro laboratorio, así como en muchos otros, el cerebelo no es separado del tronco cerebral durante la disección, respetándose de este modo la unidad anatómica de las estructuras rombencéfálicas. Las afecciones de una parte del rombencéfalo suelen repercutir en el volumen y el peso del resto de la estructura. En estados límites tales como la agenesia de un hemisferio cerebeloso, o la rarísima ausencia de la totalidad del órgano, la disquisición sobre el peso del mismo se torna en una cuestión meramente académica. La inclusión del tronco cerebral en la cifra final del peso cerebeloso tiene una representación significativa variable con la edad, lo cual debe ser tenido en cuenta en el momento de realizar el cálculo del peso cerebeloso neto, y al elaborar las conclusiones emanadas del mismo, especialmente si se va a comparar con las medidas de los diámetros cerebelosos. El cerebelo crece, al menos durante cierto período, no sólo más rápido que el cerebro, sino también más

rápido que el tronco cerebral ⁽²⁵⁾.

Los diámetros cerebelosos muestran una relación de proporción que es cambiante con la edad. En el cerebelo inmaduro (21 a 32 semanas de edad gestacional aproximadamente) el diámetro cráneo-caudal suele ser de dimensiones algo menores que el ántero-posterior, y ambos menores que el diámetro transversal. Con el crecimiento, el cerebelo se expande en sentido transversal, con lo cual este diámetro resulta bastante más grande que los restantes. El diámetro ántero-posterior permanece mayor que el cráneo-caudal. Según nuestras mediciones, estas relaciones se mantienen invariablemente en los casos normales.

En pacientes con peso corporal, cerebral y cerebeloso normales para edad y libres de alteraciones del desarrollo, existe una relación constante entre diámetros y peso cerebeloso que es acorde a la edad y al peso corporal. La relación de tendencia creciente entre ambos valores (peso/diámetros) podría interpretarse como una ganancia en densidad del parénquima cerebeloso a través del desarrollo del mismo, propiedad que se altera en uno u otro sentido en estados patológicos (datos no publicados). El grado de foliación y la medida (altura) de las folias del cerebelo guarda una relación constante para cada edad, que a su vez está en relación con la variación de los diámetros cerebelosos. Como consecuencia de la maduración y desarrollo del parénquima cerebeloso, la altura de las folias está en relación directa con el grado de foliación, y ambas con las medidas histológicas.

La relación de espesor que la capa de granos externa y la molecular guardan entre sí varía con la edad e implica una dinámica de crecimiento que es interesante como parámetro de maduración; tan importante como la medida de cada una de ellas por separado es la proporción que ambas presentan. Antes de la semana 28 la capa de granos externa es más alta que la molecular; hacia la semana 33 ambas son iguales, y hacia el término la capa molecular se agranda como producto de la arborización de las células de Purkinje, mientras que la capa granular externa se reduce hasta desaparecer en los primeros dos años de vida post-natal ⁽²⁹⁻³⁵⁾. También suele considerarse la suma de ambas como un

valor significativo de desarrollo ⁽³⁶⁾. Finalmente, las medidas histológicas correlacionan en su totalidad en forma de proporción directa con los parámetros macroscópicos, mostrando un crecimiento concordante con la edad alcanzada.

Conclusión

Creemos que los parámetros macroscópicos e histológicos clásicos y los usados en nuestro laboratorio constituyen índices de crecimiento ligados a la topografía del cerebelo. La medición de los distintos sectores muestra cifras constantes para cada edad, y una evolución armónica entre los mismos a través del desarrollo que se modifica en los casos patológicos. Por lo tanto pueden ser útiles para establecer relaciones con los resultados de volumen y crecimiento cerebeloso obtenidos por medio de RMN ⁽³⁷⁻³⁹⁾.

El cerebelo no es un órgano resistente a los insultos que afectan al sistema nervioso central, y su estudio puede constituir una fina clave para definir no sólo la existencia sino también el momento de una determinada lesión ^(40, 41).

Bibliografía

1. Rorke LB. Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury. *Brain Pathol* 1992; 2: 211-221.
2. Greisen G. Effect of cerebral bloodflow and cerebrovascular autoregulation on the distribution, type and extent of cerebral injury. *Brain Pathol* 1992; 2:223-228.
3. Rorke LB. Pathology of perinatal brain injury. New York: Raven Press; 1982. pp. 93-105.
4. Yu MC, Yu WH. Effect of hypoxia on cerebellar development: morphologic and radioautographic studies. *Exp Neurol* 1980; 70:652-64.
5. Takashima S. Olivocerebellar lesions in infants born prematurely. *Brain Dev* 1982; 4:361-6.
6. Mercuri E, He J, Curati WL, Dubowitz LM, Cowan FM, Bydder GM. Cerebellar infarction and atrophy in infants and children with a history of premature birth. *Pediatr Radiol* 1997; 27:139-43.
7. Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K, et al. Late gesta-

- tion cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics* 2005; 115:688-95.
8. Messerschmidt A, Brugger PC, Boltshauser E, et al. Disruption of cerebellar development: potential complication of extreme prematurity. *AJNR* 2005; 26:1659-67.
 9. Le Strange E, Saeed N, Cowan FM, Edwards AD, Rutherford MA. MR imaging quantification of cerebellar growth following hypoxic-ischemic injury to the neonatal brain. *AJNR* 2004; 25:463-8.
 10. Srinivasan L, Allsop J, Counsell SJ, Boardman JP, Edwards AD, Rutherford M. Smaller Cerebellar Volumes in Very Preterm Infants at Term-Equivalent Age are Associated with the Presence of Supratentorial Lesions. *AJNR* 2006; 27:573-9.
 11. Delgado-García JM. Structure and function of the cerebellum. *Rev Neurol* 2001; 33: 635-42.
 12. Kern JK. Purkinje cell vulnerability and autism: a possible etiological connection. *Brain Dev* 2003; 25:377-82.
 13. Siebert JR, Kapur RP. Ruler's rule: present and future applications of cerebellar morphometry. *Ped Develop Pathol* 2002; 5:422-4.
 14. Pinar H, Burke SH, Huang CW, Singer DB, Sung CJ. Reference values for transverse cerebellar diameter throughout gestation. *Ped Dev Pathol* 2002; 5:489-94.
 - 14^a. Kissane JM. Pathology of infancy and childhood. The C.V. Mosby Company, St.Louis, MI, 1975, p 4.
 15. Lejarraga H, Fustiñana C. Estandares de peso, longitud corporal y perímetro cefálico desde las 26 hasta las 92 semanas de edad post-menstrual. *Arch Arg Pediat* 1986; 84:210-4.
 16. Cusminsky M, Lejarraga H, Rodríguez A. Tablas normales de peso, estatura y perímetro cefálico desde el nacimiento hasta los doce años de edad. *Arch Arg Pediatr* 1976; 79: 281-95.
 17. Valdés-Dapena M, Kalousek DK, Huff DS. Perinatal, fetal and embryonic autopsy. Chapter 14. In: *Potter's Pathology of Fetus and Infant*. Gilbert-Barness E., ed., 1st ed., Mosby-Yearbook, St. Louis, MI, p. 483, 1997.
 18. Kissane JM. Pathology of infancy and childhood. The C.V. Mosby Company, St.Louis, MI, 1975.
 19. Singer DB, Sung CJ, Wigglesworth JS. Fetal growth and maturation with standards for body and organ development. Chapter 2. In: *Textbook of fetal and perinatal pathology*. Wigglesworth JS., Singer DB., ed., Blackwell Scientific Publications, Boston, MA, p. 11, 1991.
 20. Potter EL, Craig JM. Pathology of the fetus and the infant. Year Book Medical Publishers, Chicago, IL, 1975.
 21. Shepard TH, Ming MS, Fellingham GW et al. Organ weight standards for human fetuses. *Ped Pathol* 1988; 8:513-24.
 22. Truex R. Neuroanatomía Humana. El Ateneo, Bs. As., 1963, p. 45.
 23. Larroche JC, Encha Razavi F, de Vries L. Central Nervous System. In : *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. Enid Gilbert-Barness, Ed. Vol. 2. Mosby: St. Louis. 1997. p. 1041.
 24. Roessman U. Weight ratio between the infratentorial and supratentorial portions of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1974; 33:164-70.
 25. Guihard-Costa AM, Larroche JC. Differential growth between the fetal brain and its infratentorial part. *Early Hum Dev* 1990; 23:27-40.
 26. Shankle WR, Landing BH, Gregg J. Normal organ weights of infants and children: Graphs of values by age, with confidence intervals. *Ped Pathol* 1983; 1:399-408.
 27. Ho K. Analysis of brain weight. I. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104:635-9.
 28. Ho K. Analysis of brain weight. II. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104:640-5.
 29. Jacobson M. *Developmental Neurobiology*, 2ed. New York/London: Plenum Press; 1978, p. 79.
 30. Lemire RJ, Loeser JD, Leech RW, Alvord EC. Normal and Abnormal Development of the Human Nervous System. Maryland/New York/San Francisco/London: Harper& Row Pub.; 1975, p.152.
 31. Larroche JC. Development of the nervous system in early life. Part II: The development of the central nervous system during intrauterine life. In: *Human Development*. F Falkner Ed. Philadelphia, Saunders, 1966.
 32. Larroche JC. Quelques aspects anatomiques du développement cérébral. *Biol Neonat* 1962; 4:126-53.
 33. Larroche JC. Maturation cérébrale et hypodéveloppement pondéral du nouveau-né. *J Neurol Sci* 1967; 5:39-59.
 34. Raaf J, Kernohan JW. A study of the external granular layer in the cerebellum. *Am J Anat* 1944; 75:151-72.
 35. Sidman RL, Rakic P. Development of the Human Central Nervous System. En: Haymaker W, Adams RD. (eds.). *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas Pub.; 1982. T1, p. 97.
 36. Abraham H, Tornoczky T, Kosztolanyi G, Seress L. Cell formation in the cortical layers of the developing human cerebellum. *Int J Dev Neurosci* 2001; 19:53-62.
 37. Schmähmann JD, Doyon J, McDonald D, et al. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage* 1999; 10:233-60.
 38. Triulzi F, Parazzini C, Righini A. MRI of fetal and neonatal cerebellar development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10:411-20.
 39. Rivkin MJ. Opening the window into brain development in children more widely with magnetic resonant imaging. *Pediatrics* 2003; 111:1432-3.
 40. Jones M. Respuesta a la lesión disruptiva en el sistema nervioso central en desarrollo. Parte I: Dimensión temporoespacial y vulnerabilidad neural. *Ludovica Pediátrica* 2005; 7:133-41.
 41. Jones M. Respuesta a la lesión disruptiva en el sistema nervioso central en desarrollo. Parte II: El tiempo como clave diagnóstica. *Ludovica Pediátrica* 2006; 8:16-31. ♦



Eugenia Altamirano

*Servicio de Patología.
Hospital de Niños "Superiora Sor
María Ludovica". La Plata.*

✉ aleu@uolsinectis.com.ar

Mitocondriopatías: Las manifestaciones de una organela enferma ¿Quién hace el diagnóstico?

Resumen

Las enfermedades mitocondriales son relativamente comunes y resultan de defectos en la cadena respiratoria de esa organela. Sus manifestaciones pueden ser multisistémicas o localizadas en un solo tejido. Además, pueden ser adquiridas en forma esporádica o por herencia mendeliana o materna. Su diagnóstico es un desafío y requiere de un trabajo multidisciplinario ya que en los niños suelen presentarse con un gran espectro clínico y alteraciones bioquímicas no específicas o difíciles de demostrar. Algunas manifestaciones son funcionales y no tienen un correlato morfológico claro en la microscopía óptica, y el examen ultraestructural, si bien puede ser de ayuda cuando se lo considera junto a otros hallazgos, por sí solo es inespecífico. En esta revisión se analizan las características biológicas de las mitocondrias, la clasificación y características clínicas, de laboratorio, anátomo-patológicas y genéticas de sus enfermedades

Palabras clave: mitocondriopatías.

Abstract

Mitochondrial disease: the manifestations of a sick organoid.
Who is to be making the diagnosis?

Mitochondrial disease are relatively common and they result from defects in the respiratory chain present in the organella. Its manifestation may by multisystemic or remain localized to one tissue type. Besides, these diseases may be acquired sporadically or the result of mendelian or maternal transmission. Accurate diagnosis of mitochondrial diseases is a challenge requiring a multidisciplinary approach since in children they may present a wide range of clinical manifestations and the resulting biochemical derangements non-specific and difficult to demonstrate. Besides that some features are just functional without diagnostic specificity in the microscopic examination and ultrastructural findings are of some help if interpreted in conjunction with other data. In this paper the biological characteristics of mitochondria as well as the current classification and clinical, laboratory, pathological and genetic features of its

diseases are reviewed.

Key words: mitochondrial diseases.

Introducción

Las mitocondriopatías, también conocidas como miopatías mitocondriales o enfermedades mitocondriales, son un grupo diverso de alteraciones que resultan de la alteración genética, estructural o bioquímica de las mitocondrias, que aún hoy se hallan en una de las áreas de más difícil diagnóstico en la patología pediátrica ⁽¹⁾.

Las mitocondrias son organelas pequeñas localizadas en el citoplasma de todas las células eucariotas que tienen metabolismo aeróbico y su función principal es la producción de energía en forma de ATP. Las mitocondrias son las únicas organelas que contienen su propio genoma (ADNmt), diferente al genoma nuclear (ADNn), hecho que contribuye a la complejidad de sus alteraciones. El ADNn se hereda del padre y de la madre mientras que el ADNmt siempre es heredado de la madre.

Hasta hace poco se creía que todas las mitocondrias humanas eran de origen materno, ya que parecía que sólo el óvulo aportaba las mitocondrias a la célula original. Esta hipótesis ha sido superada ya que se ha demostrado que durante la fecundación humana, aparte de fusionarse los núcleos del óvulo y el espermatozoide, también se fusionan las mitocondrias del óvulo con las procedentes del espermatozoide, aunque la supervivencia de las mitocondrias paternas es bastante rara ⁽²⁾. Las mitocondrias del espermatozoide desaparecen después de la fertilización, durante la embriogénesis temprana, por destrucción selectiva, inactivación, o simple dilución ⁽³⁾.

Las mitocondrias poseen una molécula de ADN circular propia, conocida como "el otro genoma humano", con 16569 pares de bases conteniendo tan sólo 37 genes que codifican 13 proteínas esenciales para la cadena respiratoria, 22 ARN de transferencia (tARN) y 2 ARN ribosómicos (rARN) ⁽⁴⁾. El ADN mitocondrial humano posee información muy compactada; sin embargo, con este pequeño número de genes no se puede construir una organela de las características de la mitocondria. Se necesitan muchas más proteínas, y por lo tanto mu-

chos más genes. Existe más de un centenar de genes que, formando parte del genoma nuclear y ubicados en distintos cromosomas, codifican proteínas mitocondriales. Podría decirse que las proteínas de la cadena transportadora de electrones constituyen un mosaico genético cuyas subunidades son codificadas por dos sistemas genéticos diferentes.

Varias características diferencian la genética del ADNmt de la del ADNn ⁽⁵⁾:

1. Herencia materna, el ADNmt se hereda exclusivamente de la madre.
2. Poliplasmia, esto es que en cada célula hay cientos o miles de moléculas del ADNmt.
3. Segregación mitótica, durante la división celular las mitocondrias se distribuyen al azar entre las células hijas; en una persona normal, se tiene el mismo ADNmt (situación llamada de homoplasmia). Si en una célula se encuentran ADNmt normal y mutado se habla de heteroplasmia.
4. Alta velocidad de mutación, siendo la tasa de mutación espontánea del ADNmt diez veces mayor que en ADN nuclear. Además, el ADNmt no contiene intrones por lo que mutaciones al azar usualmente afectan secuencias de ADN codificante.
5. Finalmente, el ADNmt no tiene histonas protectoras o sistema de reparación eficaz y está permanentemente expuesto a radicales libres de oxígeno generados por la fosforilación oxidativa.

En el proceso de segregación replicativa, las proporciones de moléculas normales y mutadas varían, ya que el ADNmt es dividido entre las células hijas. En líneas generales podríamos decir que son los principios de genética de población los que gobiernan el ADNmt y no los de herencia mendeliana. De esta manera el proceso de selección ocurriría a nivel celular y molecular como ocurre en un organismo dado. El conocimiento acerca del rol de las mutaciones del ADN en las enfermedades mitocondriales ha evolucionado rápidamente ya que fue en 1988 cuando se descubrieron las primeras mutaciones en el ADNmt. Dichas mutaciones fueron posteriormente identificadas en distintas enfermedades.

Función del ADN mitocondrial

La mitocondria, la cual probablemente evolucione desde un organismo independiente, se vuelve par-

te integral de la célula. No obstante, ella es capaz de replicar, transcribir y trasladar su ADN independientemente del ADNn. Sin embargo, las funciones de la célula y del ADNmt son interdependientes. La mitocondria genera energía para los diferentes procesos celulares en forma de ATP a través de la fosforilación oxidativa. Para ello requiere de la presencia de alrededor de cien proteínas localizadas en la membrana mitocondrial interna las cuales constituyen la llamada cadena transportadora de electrones o cadena respirato-

ria. Para ello, el ADNn codifica proteínas que participan en la fosforilación oxidativa además de un gran número de macromoléculas que forman parte de la estructura mitocondrial o que son necesarias para su función. Las proteínas codificadas por el ADNn deben ser trasladadas a la posición correcta dentro de la mitocondria.

La cadena transportadora de electrones se halla constituida por 5 complejos o unidades funcionales. Cada complejo a su vez, esta formado por varias proteínas (Tabla I).

Tabla I

Complejo	Actividad enzimática	Polipéptidos	Sintetizados por Genes ADNmt	Sintetizados por Genes ADNn
I	NADH:CoQ oxidoreductasa	25-28	7	18-21
II	Succinato:CoQ oxidoreductasa	5		5
III	CoQ:citocromo oxidoreductasa	11	1	10
IV	Citocromo c oxidasa	13	3	10
V	ATP sintasa	12	2	10

Así, defectos en el ADNmt o en los genes nucleares pueden causar enfermedades de la cadena respiratoria. Es decir, la deficiencia de uno de los complejos mencionados se puede asociar a diferentes síndromes; por otro lado es conocido que un síndrome puede ser causado por más de una deficiencia de alguno de estos complejos.

Clasificación de las enfermedades mitocondriales

Las mitocondriopatías se clasifican desde el punto de vista bioquímico o desde el punto de vista genético. Bioquímicamente, hay 5 categorías según el paso del metabolismo mitocondrial comprometido⁽⁶⁾:

1. defectos en el transporte de sustratos,
2. defectos en la utilización de sustratos,
3. defectos del ciclo de Krebs,
4. defectos de la cadena respiratoria,
5. defectos en el acoplamiento de fosforilación-

oxidación.

Desde el punto de vista genético, hay 3 categorías:

1. defectos en el ADNn,
2. defectos en el ADNmt
3. defectos en la comunicación intergenómica de los dos tipos de ADN.

Biología de las enfermedades mitocondriales

Como se mencionó, existen múltiples copias de ADNmt en cada célula y pueden coexistir ADNmt normal y mutado. Sin embargo, la fracción de ambos puede variar de célula a célula o de tejido a tejido, y puede modificarse en el transcurso del tiempo. La disfunción de los diferentes órganos varía entre los tejidos con alto y bajo requerimiento de energía. En general se afectan principalmente los órganos que dependen predominantemente de la energía mitocondrial (sistema nervioso central,

músculo, riñones, sistema endocrino). Sin embargo, como hay mitocondrias en todos los tejidos, todos pueden ser virtualmente afectados. Esta última característica es quizás la que más nos compromete, ya que hace que los médicos de las diferentes especialidades puedan tener alguna vez frente a ellos pacientes con mitocondriopatías.

La proporción de ADNmt mutado necesaria para la manifestación de enfermedad varía entre las distintas personas y los diferentes sistemas de órganos y tejidos. Este "umbral" de mutaciones del ADNmt depende finalmente del exquisito balance entre la oferta y la demanda oxidativa.

No debe olvidarse que la función mitocondrial también se puede ver afectada por otras circunstancias además de las genéticas tales como fármacos (iatrogénica) u otras patologías.

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de las mitocondriopatías no son estereotipadas y pueden resultar bastante ambiguas, especialmente en los niños. Así, los fenotipos resultan considerablemente heterogéneos; sin embargo, en muchos casos son característicos o al menos sugestivos.

Si bien las enfermedades mitocondriales pueden afectar numerosos órganos y sistemas, los que se comprometen con más frecuencia son músculos y cerebro, por lo que frecuentemente son denominadas "encefalomiopatías". Entre las manifestaciones clínicas más comunes se encuentran⁽⁷⁾: deterioro de funciones mentales, alteraciones motoras, cansancio fácil, intolerancia al ejercicio, depresión, epilepsia y accidentes cerebrovasculares e hipoacusia.

Además de estos hallazgos más característicos, las enfermedades mitocondriales pueden presentarse con signos y síntomas menos específicos⁽⁵⁾. Entre estos se incluyen: cardiopatías (cardiomiopatía, hipertensión y bloqueos), endocrinopatías (diabetes, insuficiencia pancreática exocrina, insuficiencia gonadal), patología ocular (retinitis, cataratas, ceguera, oftalmoplejía y ptosis), gastrointestinal (pseudoostrucción intestinal, hepatopatía, y pérdida de peso), nefropatía (disfunción no selectiva de la nefrona proximal recordando al síndrome de Fanconi), de la médula ósea (anemia sideroblástica hipo-

proliferativa y pancitopenia), entre otros.

A pesar de las consideraciones anteriores, la vasta mayoría de las mitocondriopatías pediátricas no se presenta como un síndrome clásico y, aunque la suma de signos y síntomas puede constituir un síndrome bien definido (MELAS, Síndrome de Kearns-Sayre, Síndrome de Pearson, etc), la presentación con sólo uno de tales hallazgos o signos y síntomas menos específicos hace necesario descartar una enfermedad mitocondrial. Por lo tanto la clínica provee la primera oportunidad para considerar el diagnóstico de mitocondriopatía.

Laboratorio

Los tests utilizados para el catastro de las mitocondriopatías incluyen la determinación de los niveles de lactato, piruvato, (y la relación lactato/piruvato o L/P) glucosa y cuerpos cetónicos⁽⁸⁾. Deben hacerse al menos cuatro determinaciones en el día después de 1 hora de cada comida. Simultáneamente debe monitorearse la glucosa y los ácidos grasos no esterificados. Se considera que la persistencia de una hiperlactacemia $> 2,5$ mmol/L (con elvada L/P y cuerpos cetónicos, principalmente en el período postabsortivo) es altamente sugestiva de deficiencia de la cadena respiratoria.

El diagnóstico bioquímico de los desórdenes de la cadena respiratoria mitocondrial requiere de cierta cautela para evitar confusiones con los defectos enzimáticos secundarios.

Los estudios bioquímicos fisiológicos de las vías de fosforilación oxidativa en el músculo en fresco han permitido algunos avances en la determinación de la actividad de los complejos enzimáticos.

Existe una serie de factores que deben ser considerados antes de interpretar los resultados de los estudios bioquímicos. La selección del tejido apropiado es problemática ya que si bien la obtención de músculo implica menos riesgos que otros tejidos como corazón, hígado o riñón, el músculo esquelético puede no ser representativo de una alteración determinada. Esto último es más frecuente en pediatría, ya que en los niños la disfunción de órganos aislados es más frecuente que en los adultos. Por otro lado, no todos los pacientes con deficiencias enzimáticas padecen una mitocondriopa-

tía, lo cual disminuye su especificidad.

El consenso para el diagnóstico en el análisis enzimático es afectado por otros factores entre los cuales se puede considerar: los altos niveles de actividad enzimática residual en los tejidos comprometidos, presencia de enfermedades musculares o neurológicas simultáneas, drogas, etc. Como para cualquier otro estudio enzimático, las variables del sustrato, tipo de muestra (mitocondrias aisladas, tejidos), cofactores, temperatura y pH influyen en el resultado final. Por todo lo expuesto se está intentando una adecuada estandarización del método.

Patología

Microscopía óptica

Las alteraciones morfológicas más constantes se reconocen especialmente en el tejido muscular esquelético mediante el empleo de técnicas especiales. La característica más importante, presente en muchas pero no en todas las biopsias de músculo, es la presencia de fibras rojas rasgadas o "haraposas" (RRF, "ragged-red fibers") con el método de tricrómico de Gomori modificado. Una parte del nombre dado a estas fibras (red) se debe a que presentan parches rojos como consecuencia de la existencia de agregados de material granular predominantemente en las fibras de tipo I. Se dice además que estas fibras son rasgadas, rotas o haraposas ("ragged") por la distorsión de las miofibrillas, lo que le confiere a la fibra muscular un contorno ligeramente irregular cuando es cortada en forma transversal. La tinción para Succinato deshidrogenasa modificada (SDH) es el método más sensible para detectar agregados mitocondriales periféricos a nivel subsarcolemal e intermiofibrilar. La presencia de vacuolas con lípidos, glucógeno u otros materiales amorfos también es un hallazgo frecuente. La inmunohistoquímica para Citocromo c oxidasa (COX) es negativa o con actividad marcadamente reducida en las RRF de prácticamente todas las mitocondriopatías.

Microscopía electrónica

Este método permite demostrar que los agregados intracelulares observados con microscopía óptica

corresponden a mitocondrias alteradas. Estas mitocondrias son anormales en morfología (con formas bizarras), número (son más abundantes), tamaño (muy pequeñas o muy grandes) y distribución. Además, muchas mitocondrias presentan cristales dispuestos en forma concéntrica o longitudinal. En algunos de estos cristales puede encontrarse una imagen, que para muchos es patognomónica, conformando inclusiones con forma de "estacionamiento de autos" ⁽⁹⁾.

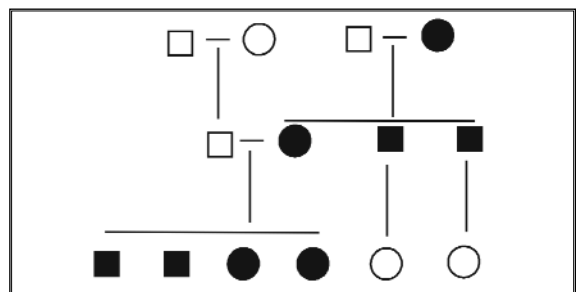
Genética

Los estudios genéticos de las citopatías mitocondriales son muy complejos. Esto se debe a que el ADNmt tiene una relación íntima con el ADNn ya que, como se explicó antes, la mayoría de las subunidades de los complejos de la cadena respiratoria son codificados por el ADNn. Por esto, en las enfermedades mitocondriales puede observarse cualquier forma de herencia: autosómica recesiva, dominante, ligada al cromosoma X, materna o esporádica.

El ADNmt puede sufrir rearrreglos estructurales (deleción simple, deleciones múltiples o duplicaciones) o bien mutaciones puntuales.

Así por ejemplo, algunas mitocondriopatías siguen un patrón de herencia mendeliana, si el defecto se encuentra en subunidades codificadas por el ADNn. Cuando hay una mutación puntual en el ADNmt la transmisión será obligatoriamente materna, sin que por ello este involucrado el cromosoma X del ADNn.

Una regla simple de la herencia materna de los defectos del ADNmt es la siguiente (Esquema): todos los hijos de las mujeres con alteraciones del ADNmt estarán afectados, mientras que ninguno de los hijos de los varones afectados tendrá la enfermedad.



Herencia por la línea materna de algunas enfermedades mitocondriales

Comentario final

Las enfermedades mitocondriales son trastornos metabólicos relativamente comunes, ocasionados por defectos en la cadena respiratoria mitocondrial. Sus manifestaciones pueden ser multisistémicas o localizadas en un solo tejido. Además, pueden ser adquiridas en forma esporádica o por herencia mendeliana o materna.

El diagnóstico de las mitocondriopatías es un desafío y requiere de un trabajo multidisciplinario ya que en los niños suelen presentarse con un gran espectro clínico y alteraciones bioquímicas no específicas o difíciles de demostrar.

Por otro lado, algunas manifestaciones son funcionales y no tienen un correlato morfológico claro en la microscopía óptica. Además, el examen

ultraestructural si bien puede ser de ayuda cuando se lo considera junto a otros hallazgos, por sí solo es inespecífico.

Los avances logrados en la comprensión de las bases genéticas moleculares de las enfermedades mitocondriales tienen una gran importancia en la detección y evaluación de las mismas. Sin embargo, al considerar los test genéticos, debemos señalar que los genes candidatos son muy numerosos y algunos probablemente aún desconocidos⁽¹⁰⁾.

Por lo tanto, a pesar de la gran explosión de conocimientos logrados en las últimas décadas en este terreno, queda un largo camino por recorrer en el futuro y las mitocondriopatías continuarán siendo un desafío diagnóstico.

Bibliografía

1. Rutledge JC, Finn LS. Pediatric mitochondrial disease: Do we have the energy to make the diagnosis? *Ped Dev Pathol* 2004; 7: 641-5.
2. Schwartz M, Vissing J. Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *NEJM* 2002; 347 :576-80.
3. Cummins JM, Wakayama T, Yanagimachi R. Fate of microinjected sperm components in the mouse oocyte and embryo. *Zygote* 1997;5:301-308.
4. Ruano-Calderón L. Para entender las mitocondriopatías. *Arch Neurocién*, 2002;7:192-6.
5. Donald RJ. Mitochondrial DNA and Disease. *NEJM* 1995; 333: 638-644.
6. De Vivo DC. The expanding clinical spectrum of mitochondrial diseases. *Brain Dev* 1993;15:1-22.
7. Jackson MJ, Schaefer JA, Johnson MA, Morris AA, Turnbull DM, Bindoff LA. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. A study of 51 patients. *Brain* 1995;118:339-57.
8. Sue CM, Hirano M, DiMauro S, De Vivo DC. Neonatal presentations of mitochondrial metabolic disorders. *Semin Perinatol* 1999;23:113-24.
9. Mierau GW, Tyson WR, Freehauf CL. Role of electron microscopy in the diagnosis of mitochondrial cytopathies. *Ped Dev Pathol* 2004; 7, 637-40
10. Aure K, Jardel C, Lombes A. Mitochondrial diseases: molecular mechanisms, clinical presentations and diagnosis investigations. *Ann Pathol* 2005; 25:270-81.

ACLARACIÓN

En los artículos publicados en el número anterior de **Ludovica Pediátrica Vol. VIII**, los autores desean incorporar a sus trabajos la siguiente información omitida en sus artículos.

Cardiomiopatía mitocondrial de presentación neonatal

Eugenia Altamirano, Marta Jones y Ricardo Drut

Resumen

Las mitocondriopatías resultan de la disfunción parcial en la producción de energía por parte de las mitocondrias y, aunque afectan a todas las células del cuerpo se presentan con frecuencia como enfermedades del tejido nervioso central, muscular esquelético y/o miocárdico. Su diagnóstico suele requerir de la intervención de un equipo multidisciplinario, y la tecnología necesaria para ello corresponde a la llamada de "alta complejidad".

Presentamos el caso de un recién nacido con una cardiomiopatía mitocondrial típica cuyo diagnóstico fue sospechado por los hallazgos clínicos, y corroborado por los datos de laboratorio y los hallazgos anátomo-patológicos, estos últimos realizados sobre tejido miocárdico proveniente de estudio post-mortem, y sobre biopsia de tejido muscular esquelético.

Palabras clave: cardiomiopatía mitocondrial - metabolopatía - biopsia muscular - citocromo-c-oxidasa - neonatología - histoquímica enzimática - enfermedades mitocondriales.

Abstract

Mitochondrial diseases result from partial dysfunctions in the energy metabolism of those organelles. These metabolic disorders affect every cell in the body, but frequently appear clinically and pathologically as diseases of the striated muscle, brain and heart. Although the most informative features come from muscle biopsy, the diagnosis is based not only on histopathological and histochemical changes, but also on molecular genetics and clinical grounds.

We are presenting the case of a neonate with typical cardiomyopathy whose diagnosis was suspected by clinical examination and corrobo-

rated by laboratory findings, muscle biopsy, and post-mortem study of the heart.

Keywords: mitochondrial cardiomyopathy - metabolic disease - muscular biopsy - citochromo-c-oxidase - neonatology - histochemical studies - mitochondrial diseases.

Síndrome de Munchausen por mandato

Miguel A. Esteban y cols.

Palabras clave: síndrome de Münchausen - maltrato infantil- psicopatología.

Keywords: Münchausen's Syndrome - child abuse - psychopathology.

Diagnóstico del estado nutricional de micronutrientes y evaluación antropométrica en una población infantil suburbana de la Provincia de Buenos Aires

Horacio González y cols.

Keywords: malnutrition - micronutrients - anemia - iron - zinc - copper - Vitamin A.



Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP)
Hospital de Niños de La Plata - CIC

Cursos Universitarios de Postgrado

Certificados por la UNLP

Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud.

Directora:
Dra. Graciela Etchegoyen

Dermatología Pediátrica.

Directora:
Dra. Alicia Rositto

Diagnóstico por Imágenes en Pediatría.

Director:
Dr. Juan J. Bertolotti

Cardiología Pediátrica.

Directora:
Dra. Cristina Serra

Seguridad Alimentaria: Prácticas y Representación.

Un abordaje Antropológico de la Conducta Alimentaria

Directora:
Dra. Patricia Aguirre

Metodología de Investigación Cualitativa.

Directora:
Lic. Ana Castellani

Nutrición.

Director: Dr. Juan C. Gómez

3 Orientaciones:

- Pediátrica

Directora: Adriana Fernández

- Clínica

Directora: Adriana Crivelli

Asistencia Odontológica de Pacientes con Patologías Complejas (3 Niveles).

Directora:
Dra. Lidia Pinola

Otros Cursos

Manejo de Bases de Datos y Análisis Estadístico de la Información
Programas gráficos en la Elaboración de Posters y Presentaciones Interactivas.

Informes e Inscripción

Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas del Hospital de Niños de La Plata. Calle 63 N° 1069.

Teléfonos: (0221) 453-5901/07 y 453-5929 Interno 1435.

E-mail: institutoinvestigaciones@hotmail.com

Fax: (0221) 453-5901 Int 1435

Programas: www.ludovica.org.ar/idip

NORMAS DE PRESENTACIÓN

de trabajos en Ludovica pediátrica



LUDOVICA PEDIÁTRICA es una publicación científica del Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría, Superiora Sor María Ludovica de La Plata y considerará para su publicación los trabajos relacionados con la Pediatría. La Revista consta de las siguientes secciones:

Originales

Trabajos de investigación sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, diagnóstico, prevención y tratamiento. Los diseños recomendados son de tipo analítico en forma de encuestas transversales, estudio de casos y controles, estudios de cohorte y ensayos controlados. La extensión del texto (sin incluir resumen, bibliografía, tablas y pies de figuras) no debe superar un total de 3.000 palabras. El número de citas bibliográficas no será superior a 40 y se admitirán hasta un máximo (incluyendo ambos) de 8 figuras, tablas o gráficos. Es recomendable que el número de firmantes no sea superior a seis.

Casos Clínicos

Descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que supongan un aporte importante al conocimiento de la enfermedad. La extensión máxima del texto (que no debe incluir resumen) será de 1.500 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 20 y se admitirán hasta un máximo (incluyendo ambos) de 4 figuras o tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a cinco.

Cartas al Director

En esta sección se admitirán la discusión de trabajos publicados y la aportación de observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto. La extensión máxima será de 750 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura y una tabla. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a cuatro.

Editoriales

Discusión de avances recientes en Pediatría. Estos artículos son encargados por la Redacción de la Revista. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en esta Sección deberán consultar previamente con la Secretaría de Redacción.

Artículos Especiales

Bajo este epígrafe se publicarán trabajos de interés particular para la Pediatría y que, por sus características, no encajen bajo el epígrafe de Editorial. Son aplicables las mismas normas de publicación que en la sección precedente.

Educación Continuada

Puesta al día de temas básicos de interés general para el pediatra que se desarrollarán de manera extensa a lo largo de varios números.

¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación breve de un caso clínico problema y de su resolución. La presentación en la Revista se hará en dos páginas independientes: en una se presentarán nombres y dirección profesional de los autores y el caso clínico, acompañado de un máximo de 2 figuras, y en la otra (que se publicará en contraportada) se efectuarán los comentarios diagnósticos y terapéuticos pertinentes, acompañados de un máximo de 1 figura y 5 citas bibliográficas. Se aceptan aportaciones a esta sección. Los originales deben adecuarse al modelo de publicación mencionado. El texto de cada página no debe sobrepasar 750 palabras (si no hay figuras), 500 palabras (si hay una figura) y 400 palabras (si hay 2 figuras).

Crítica de libros

Los libros que sean enviados a la Secretaría de Redacción serán objeto de crítica si se considera de interés para los lectores. El envío de un libro no implica necesariamente que será publicada su crítica. En cualquier caso, los libros remitidos no serán devueltos ni se enviará reconocimiento de su recepción.

Otras secciones

Se publicarán los informes técnicos de las Secciones y Grupos de trabajo del Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica así como el contenido de sus reuniones. Cada Sección dispondrá de un máximo de 15 páginas impresas anuales, lo que representa aproximadamente unos 40 resúmenes.

Presentación y estructura de los trabajos

Todos los trabajos aceptados quedan como propiedad permanente de Ludovica Pediátrica y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin el permiso editorial de la revista. Los artículos, escritos en español o en inglés, deben entregarse en diskette, con su impreso correspondiente y en procesador de textos Word. Los componentes serán ordenados en páginas separadas de la siguiente manera: página titular, resumen y palabras clave, texto, bibliografía, tablas y pies de figuras. Todas las páginas deberán ser numeradas consecutivamente, comenzando por la página titular.

Página titular

Deberá contener los datos siguientes:

- Título del artículo no mayor a 12 palabras.
- Lista de autores en el mismo orden en el que deben aparecer en la publicación. Debe citarse primero nombre y luego apellido.
- El título académico de los autores aparecerá con una llamada al lado del apellido, que será referida al pie de página con el grado correspondiente.
- Nombre del centro de trabajo y dirección completa del mismo. Si el trabajo ha sido financiado debe incluirse el origen y numeración de dicha financiación.
- Nombre, dirección, número de teléfono y número de fax del autor al que debe dirigirse la correspondencia.
- Fecha de envío.

Resumen

La extensión del resumen no será superior a 250 palabras ni inferior a 150 palabras. El contenido del resumen deberá ser estructurado en cuatro apartados diferentes que deberán figurar titulados en el mismo: Objetivos, Métodos, Resultados, y Conclusiones. En cada uno de ellos se describirán, respectivamente, el problema motivo de la investigación, la manera de llevar a cabo la misma, los resultados más destacados y las conclusiones que se deriven de los resultados.

Palabras claves

Tres a diez palabras clave deberán ser incluidas al final de la página donde figure el resumen. Deberán usarse términos mencionados en el **Medical Subject Headings** del *Index Medicus*.

- Inglés. Deberá incluirse una correcta traducción al inglés de título, resumen y palabras clave.
- Texto. Se recomienda la redacción del texto en impersonal. Conviene dividir los trabajos en secciones. Los originales en: Introducción, Material o Pacientes y Métodos, Resultados y Discusión. Las notas clínicas en: Introducción, Observación clínica y Discusión. Se recomienda que cada sección encabece páginas separadas.

En general, es deseable el mínimo de abreviaturas, aceptando los términos empleados internacionalmente. Las abreviaturas poco comunes deben ser definidas en el momento de su pri-

mera aparición. Se evitarán abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando existan tres o más abreviaturas se recomienda que sean listadas en una tabla presentada en hoja aparte. Los autores pueden utilizar tanto las unidades métricas de medida como las unidades del Sistema Internacional (SI). Cuando se utilicen las unidades SI es conveniente incluir las correspondientes unidades métricas inmediatamente después, en paréntesis. Las drogas deben mencionarse por su nombre genérico. Los instrumentos utilizados para realizar técnicas de laboratorio u otras deben ser identificados, en paréntesis, por la marca así como por la dirección de sus fabricantes.

Bibliografía

Las citas bibliográficas deben ser numeradas consecutivamente por orden de aparición en el texto, figurando el número entre paréntesis.

La referencia de artículos de revistas se hará en el orden siguiente: autores, empleando el o los apellidos seguido de la inicial del nombre, sin puntuación y separado cada autor por una coma; el título completo del artículo en lengua original; el nombre de la revista según abreviaturas del *Index Medicus*; año de aparición del ejemplar, volumen e indicación de la primera y última página.

Con respecto al número de citas, se recomienda que los trabajos originales incluyan entre 20-30 referencias; los originales breves y notas clínicas entre 10-20 referencias; las cartas al director un máximo de 10, y las revisiones, artículos de actualización y artículos especiales un mínimo de 30 referencias.

Deben mencionarse todos los autores cuando sean seis (6) o menos; cuando sean siete (7) o más deben citarse los tres primeros y añadir después las palabras "et al". Un estilo similar se empleará para las citas de los libros. A continuación se exponen tres ejemplos:

Artículo: Beltra Picó R., Mira Navarro J., Garramone G. *Gastroquiasis. A propósito de cinco casos.* An. Esp. Pediatr. 198 1; 14: 107-111.

Libro: Fomon S. J. *Infant Nutrition*, 2ed. Filadelfia /Londres/Toronto: WB Saunders; 1974.

Capítulo de libro: Blines J. E. *Dolor abdominal crónico y recurrente.* En: Walker Simith J. A., Hamilton J. R., Walker W. A. (eds.). *Gastroenterología pediátrica práctica.* 2da. ed. Madrid: Ediciones Ergon; 1996. p. 2537.

No deben incluirse en la bibliografía citas del estilo de "comunicación personal", "en preparación" o "sometido a publicación". Si se considera imprescindible citar dicho material debe mencionarse su origen en el lugar correspondiente del texto.

Trabajos no publicados. (Salinas Pérez C. *Estudio patogénico de la nefropatía IgA.* En preparación) (Smith J. *New agents for cancer chemotherapy.* Presentado en el Third Annual Meeting of the American Cancer Society, 13 Junio 1983, New York).

Tablas

Deben ser numeradas en caracteres romanos por orden de aparición en el texto. Serán escritas a doble espacio, no sobrepasarán el tamaño de un folio y se remitirán en hojas separadas. Tendrán un título en la parte superior que describa concisamente su contenido, de manera que la tabla sea comprensible por sí misma sin necesidad de leer el texto del artículo. Si se

utilizan abreviaturas deben explicarse al pie de la tabla. Debe evitarse presentar los mismos datos en texto, tablas y figuras.

Figuras

Tanto se trate de gráficos, dibujos o fotografías, se numerarán en caracteres árabes por orden de aparición en el texto. Deben entregarse en papel o en copia fotográfica nítida en blanco y negro (no diapositiva) de un tamaño máximo de 20,3 por 25,4 cm. Los autores deberán tener en cuenta, para el tamaño de símbolos, letras, cifras, etc., que después de la reducción, si se precisa, deben tener una dimensión de 3 milímetros. En el dorso de la figura deberá adherirse una etiqueta en que figuren: número de la figura, nombre del primer autor y orientación de la misma (mediante una flecha, por ejemplo). Las figuras se entregarán en un sobre, sin montar. En el caso de que las figuras ya estén escaneadas, las mismas deben remitirse en formato *.jpg*.

Las microfotografías deben incluir escala e indicación de los aumentos. Eventualmente es posible la reproducción de fotografías o dibujos en color, siempre que sea aceptado por el Comité de Redacción y exista acuerdo previo de los autores con el Grupo Editor.

Si se reproducen fotografías de pacientes éstos no deben ser identificados. Las figuras se acompañarán de una leyenda, escrita en hoja incorporada al texto, que debe permitir entenderla sin necesidad de leer el artículo.

Responsabilidades Éticas

Permisos para reproducir material ya publicado. Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir en Ludovica Pediátrica material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.

Autoría. En la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo. Haber ayudado en la colección de datos o haber participado en alguna técnica no son por sí mismos criterios suficientes para figurar como autor. En general, para figurar como autor se deben cumplir los siguientes requisitos:

1. Haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado como resultado el artículo en cuestión.
2. Haber participado en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo.
3. Haber aprobado la versión que finalmente va a ser publicada.

La Secretaría de Redacción de Ludovica Pediátrica declina cualquier responsabilidad sobre posibles conflictos derivados de la autoría de los trabajos que se publican en la Revista.

Publicación previa. En la carta de presentación que debe acompañar el envío del artículo debe hacerse constar que el contenido del mismo es completamente original y que no ha sido publicado previamente. De no cumplirse este requisito debe hacerse constar si:

1. Parte de los resultados han sido ya incluidos en otro artículo.
 2. Una parte de los pacientes ha sido ya reportada en un trabajo anterior.
 3. El texto o parte del texto ha sido ya publicado o está en vías de publicación en actas de congreso, capítulo de libro o carta al director.
 4. Todo o parte del texto ha sido ya publicado en otro idioma.
- Ludovica Pediátrica acepta material original, pero considera la publicación de material en parte ya publicado si el nuevo texto aporta conclusiones diferentes sobre un tema. El autor debe ser consciente que no revelar que el material sometido a publicación ha sido ya total o parcialmente publicado constituye un grave quebranto de la ética científica.


Consentimiento informado. Los autores deben mencionar en la sección de métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras obtención de un consentimiento informado de los padres. Es también conveniente hacer constar que el estudio ha sido revisado y aprobado por los Comités de Investigación y/o Ética de la institución donde se ha realizado el estudio.

Envío de originales

Los trabajos deben ser enviados con una copia y su versión electrónica, indicando el sistema operativo. El manuscrito debe acompañarse de una carta de presentación firmada por todos los autores en la que se debe hacer constar la originalidad del trabajo así como la aceptación expresa de todas las normas. Se aconseja guardar una copia de todo el material enviado. El envío se efectuará a:

Docencia e Investigación. Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica de La Plata. **Calle 14 N° 1631. La Plata 1900.** La Secretaría acusará recibo. El manuscrito será inicialmente examinado por el comité de redacción y si se considera válido será remitido a dos revisores externos. El Comité de Redacción, ya directamente o una vez atendida la opinión de los revisores, se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no juzgue apropiados, así como de proponer las modificaciones de los mismos que considere necesario. En caso de aceptación, si es necesario, el autor recibirá material para su corrección, que procurará devolver a la Secretaría de Redacción dentro de las 48 horas siguientes a su recepción.

Compruebe el contenido de su envío:

Carta con firma de todos los autores; copia completa del artículo; página titular incluyendo: título, lista de autores, nombre y dirección del centro, financiación, teléfono, fax del autor y correo electrónico, fecha de envío; resumen en castellano (en hoja aparte); resumen en inglés (en hoja aparte); palabras claves (en castellano e inglés); texto; bibliografía (en hoja aparte); leyendas de las figuras (en hoja aparte); tablas (en hoja aparte); figuras identificadas (tres unidades); carta de permiso si se reproduce material; consentimiento informado para fotos. 

THE ENGLISH VERSION OF THESE INSTRUCTIONS ARE AVAILABLE BY REQUEST TO
horaciofgonzalez@gmail.com, MarcellinJones@aol.com, patologi@netverk.com.ar