

Revista Argentina de Morfología

MIEMBROS FUNDADORES DE LA REVISTA ARGENTINA DE MORFOLOGÍA

Médica Sonia M. Alonso Salas	Prof. Dr. César Aranega	Prof. Dr. Rodolfo Ávila
Prof. Dra. María E. Dionisio de Cabalier	Prof. Dr. Enrique Castellani	Prof. Médico Oscar Castellanos
Prof. Médico Rodolfo Castro Pizarro	Prof. Dr. Alberto Gustavo Corball	Prof. Médico Rubén D'Agostino
Prof. Dr. Luis M. Defagot	Médico Gabriel A. Femopase	Prof. Médico Joaquín Fernández
Prof. Dra. Mónica Glocker	Prof. Médica Liliana Grandi	Médica Miriam L. Hidalgo de Femopase
Prof. Dr. Esteban Jáuregui	Prof. Ignacio F. Lares	Prof. Lic. Oscar Alfredo Méndez Loyola
Prof. Dra. Rosa E. Páez	Prof. Médico Héctor Ríos	Prof. Médico Marcelo Ruggieri
Prof. Dr. Diego Sánchez Carpio	Prof. Dr. Carlos Sánchez Carpio	Prof. Dra. María Elena Samar
Prof. Médico Néstor Simondi	Prof. Lic. Alicia Tobares	Prof. Médico Sergio Traverso

MIEMBROS ACTIVOS AÑO 2012 DE LA REVISTA ARGENTINA DE MORFOLOGÍA

Prof. Médico Pablo Balmaceda	Téc. Laboratorio Rosario Barello	Prof. Dr. Edgardo Bettucci
Prof. Dra. María E. Dionisio de Cabalier	Prof. Médico Oscar Castellanos	Prof. Dra. Melcky Castro
Prof. Médico Rodolfo Castro Pizarro	Prof. Dra. María Rosa Chaig	Prof. Dr. Alberto Gustavo Corball
Prof. Médico Esteban Criado Del Río	Prof. Dr. Luis M. Defagot	Mgter. M. Veterinaria Noemí Friedrich
Prof. Dr. Esteban Jáuregui	Prof. Médico Sebastián López Bubica	Prof. Médico José M. Mariconde
Prof. Dr. Vicente Adelio Montenegro	Prof. Dra. Rosa E. Páez	Prof. Médico Héctor Ríos
Prof. Médico Marcelo Ruggieri	Prof. Dr. Carlos Sánchez Carpio	Prof. Dr. Diego Sánchez Carpio
Prof. Médico Néstor Simondi	Prof. Médico Néstor Villegas	

COMITÉ EDITORIAL

DIRECTORES:

Prof. Dra. Rosa E. Paéz

Prof. Dr. Carlos Sánchez Carpio

Prof. Dr. Esteban Jáuregui

EDITOR ASOCIADO:

Prof. Dra. María E. Dionisio de Cabalier

COMITÉ DE REDACCIÓN:

Prof. Médico Oscar Castellanos (UNC)	Prof. Médica Melcky Castro (UNC)	Prof. Médico Rodolfo Castro Pizarro (UNC)
Prof. Dr. Alberto Gustavo Corball (UNC)	Lic. Comunic. Raúl AN Falcón (UNSL)	Prof. Dra. María Rosa Chaig (UNC)
Mgter M. Veterinaria Noemí Friedrich (UNC)	Prof. Dr. Roberto Brain (UNC)	Prof. Dr. Vicente Adelio Montenegro (UNC)
Dra. Fonoaud. María Verónica Salinas (UNSL)	Prof. Dr. Diego Sánchez Carpio (UNC)	Prof. Médico Néstor Simondi (UNC)
Prof. Médico Sergio Traverso (UNC)	Prof. Dr. Julio Cosiansi (UNC)	Prof. Dra. María Susana Kein (UNC)
Lic. Fonoaud. Norma B. Hernández (UNSL)	Prof. Dra. Ana María Juárez (UNC)	

CONSULTORES NACIONALES:

Prof. Dr. César I. Aranega

Prof. Dr. Gabriel Fonseca.

Prof. Dr. Rodolfo Ávila

Facultad de Odontología - UNC

Prof. Dr. Carlos F. Buonanotte

Lic. Fonoaud. María E. Funéz Universidad

Prof. Dr. Ricardo Cortés

Nacional de San Luis

Prof. Dra. María Rosa Chaig

Prof. Leonor Gauna Añasco

Prof. Dr. Luis María Defagot

Facultad de Ciencias Veterinarias - UBA

Prof. Dr. Ismael Fonseca

Dr. Roberto Miguel Ángel Colque Sociedad

Prof. Dr. Gustavo Iríco

de Cardiología de Córdoba

Prof. Dr. Rolando B. Montenegro

Prof. Dr. Pedro Pizarro

Prof. Dr. Daniel Salica

Prof. Dr. Mario E. Zernotti

Facultad de Ciencias Médicas - UNC

CONSULTOR INTERNACIONAL:

Prof. Dr. Alejandro Peralta Soler

Prof. Marcelo N. Rivolta

Dermatopathologist, Richfield Laboratory of Dermatopathology, Centre for Stem Cell Biology Department of Biomedical Science The Ameripath, Cincinnati, EEUU. University of Sheffield, UK

Dr. Pablo Luis Sánchez

Departamento de Cirugía, División de Cirugía Cardíaca.

Universidad de Maryland, EEUU.

EDITORIAL

Es un honor para mi persona la deferencia que han tenido sus directores de haberme elegido para poder escribir estas líneas en la editorial de la Revista Argentina de Morfología.

Revista que nace de un lugar que se conjuga con los gratos recuerdos de mis inicios académicos como integrante de la Cátedra de Anatomía Normal, y que fueron la cuna del ejercicio de la docencia que realizo actualmente, como Profesor Universitario.

Originada por la inquietud y el esfuerzo de colegas anatomistas, con la intención de plasmar en sus páginas sus observaciones e investigaciones morfológicas, se ha constituido ya, en un factor relevante de transferencia de información y actualización para distintas áreas del conocimiento médico.

La lectura de sus publicaciones, evidencian con la participación progresiva de distintas Especialidades y Congresos, un rol gráfico e informático polivalente e interdisciplinario, basado en que la alteración estructural y/o funcional de la morfología establece la aparición de la patología de cada especialidad.

Esta realidad, receptada con beneplácito, obliga a los miembros integrantes de la Revista a dar inclusión a otras Especialidades e invita a las mismas a participar a través de ella, en el proceso de actualización y de educación continua, siempre necesario en todas las áreas de la Ciencias Médicas.

*Roberto Brain
Prof. Titular 1^a Cátedra de ORL
Universidad Nacional de Córdoba*

ÍNDICE / CONTENTS

Miembros Fundadores de la Revista Argentina de Morfología	
Miembros Activos Año 2012 de la Revista Argentina de Morfología	
Comité Editorial	
Editor Asociado	
Comité de Redacción	
Consultores Nacionales	
Consultor Internacional	
Editorial	
 Enfermedad de Creutzfeldt Jakob: reporte de un caso. Creutzfeldt Jakob disease: a case report. Villarreal Saavedra, V	1
 Vólvulo gástrico intratorácico crónico. Presentación de un caso. Chronic intrathoracic gastric volvulus. Report of a case. Páez RE, Chaig MR, Benítez N, Jáuregui E	8
 Estudio de haplogrupos en la región D-Loop del ADN mitocondrial en niños con alergia a la leche de vaca. Haplogroups mitocondriales en alérgicos a la leche de vaca. Haplogroups study in the D-loop region of mitochondrial DNA in children allergic to cow's milk. "Mitochondrial Haplogroup in children allergic to cow's milk". Boudet RV, Muiño JC, Chaig RdV, Geréz de Burgos N, Copioli JC, Chaig MR.	15
 Grado de conocimiento sobre métodos de detección del cáncer de cuello uterino en las mujeres residentes en el noroeste (N.O) cordobés. Argentina. 2015. Level of knowledge about cervical cancer detection methods in women living in the northwest in the province of Córdoba, Argentina, 2015. Juárez, AM	25
 Neuroblastomas del sistema nervioso central según la clasificación de Del Río Ortega. Estudio con técnicas. Neuroblastomas of Central Nervous System According to the Classification by Del Río Hortega. Technical Study. Herrero MV, Rodríguez A, Bengio V, Moyano Crespo G, Cejas HA	38
 Resultados de examen clínico objetivo estructurado (ECOE) realizados a alumnos del cuarto año de la carrera de medicina durante el año 2012 - primero y segundo cuatrimestre. Cátedra de Clínica I II UHMI 4 Hospital Misericordia. Cosiansi JB; Tolosa M, Keim MS.	42
 Ligamento esplenorenal: ruptura por síndrome de Wunderlich. Ligament splenorenal: Wunderlich Break Syndrome. López Bubica S, Páez R, Pelaes R, Jáuregui E.	45
 NORMAS DE PUBLICACIÓN	48

Revista Argentina de Morfología
Año 2015, Volumen III Nº 2.



Editorial:

recursos fotográficos. Deán Funes 52 - 3er piso - Of 320 - Pasaje Central - Teléfono y fax: (54) 351-4244219 - 0351-155509375 - 0351-155523555 -
Córdoba - Argentina - X5000AAB - Argentina. recfot@gmail.com - benitoal@arnetbiz.com.ar - www.recfot.com.ar
ISSN 1852-8740

Tirada 200 ejemplares. Todos los derechos reservados.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitida por otro medio electrónico,
mecánico, fotocopiador, registrador, etc.; sin permiso previo por escrito del Comité Editorial.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic,
mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission in writing from the authors and Publisher.

La editorial recursos fotográficos no es responsable de las opiniones, imágenes, tablas, gráficos, ilustraciones y fotos publicadas por los autores.

Diseño y edición: Alfredo E. Benito

ENFERMEDAD DE CREUTZFLEDT JAKOB: REPORTE DE UN CASO. CREUTZFLEDT JAKOB DISEASE: A CASE REPORT

Víctor Villarroel Saavedra

SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL ITALIANO DE CÓRDOBA.

CATEDRA DE ANATOMIA NORMAL FCM. UNC.

RESUMEN

La corteza cerebral y ganglios basales están constituidos por los cuerpos celulares de las neuronas, citoestructuralmente la corteza cerebral tiene 6 capas o estratos. La enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJ) es una enfermedad neurodegenerativa producida por un prion y es parte de un conjunto de enfermedades llamadas priónicas, que tienen largos períodos de incubación y el progreso inexorable, una vez que aparecen los síntomas clínicos. La ECJ es la más frecuente de las enfermedades priónicas humanas. Mujer de 51 años con cuadro progresivo de trastorno cognitivo, temblor y ataxia de tronco, se realiza Resonancia Magnética nuclear (RMN) de cerebro que muestra cambio de señal a nivel de la cabeza del n úcleo caudado y una hiperintensidad difusa cortical en regiones medial frontal y frontotemporal en T2 - FLAIR y difusión. En la evolución presenta signos de compromiso piramidal con hemiparesia derecha, mioclonias generalizadas, crisis tonicoclonicas generalizadas. Que evolución a un estado vegetativo persistente con posterior fallecimiento, la autopsia de cerebro da diagnostico de ECJ. El rápido deterioro progresivo mental y mioclonías son las dos manifestaciones clínicas cardinales de ECJ. Estudios complementarios como la RMN de cerebro con secuencia difusión, el electroencefalograma y la detección de la proteína 14.3.3 en líquido cefalorraquídeo además de la anatomía patológica cerebral son fundamentales para el diagnóstico.

Palabras claves: Prion, Enfermedad de Creutzfeldt Jakob, neurodegenerativo.

SUMMARY

The cerebral cortex and basal ganglia consist of the cell bodies of neurons, cerebral cortex citostructurally has 6 layers. Creutzfeldt Jakob disease (CJD) is a neurodegenerative disease caused by a prion and is part

of a group of diseases called prion, which have long incubation periods and the inexorable progress, once clinical symptoms appear. CJD is the most common human prion diseases. Woman the 51 year old, with progressive cognitive impairment box, trunk tremor and ataxia, Nuclear Magnetic Resonance (NMR) brain showing signal change at the level of the head of the caudate nucleus and a diffuse hyperintensity medial frontal cortical regions is made and frontotemporal in T2 - FLAIR and diffusion. In the evolution signs of widespread pyramid commitment right hemiparesis, generalized myoclonus, tonic crisis. That progress to a persistent vegetative state with subsequent death, autopsy diagnosis of CJD brain gives. The quick mental deterioration and progressive myoclonus are the two cardinal clinical manifestations of sCJD. Additional studies such as NMR brain with diffusion sequence, the electroencephalogram and protein detection in cerebrospinal fluid 14.3.3 besides the cerebral pathology are essential for diagnosis.

Keywords: Prion, Creutzfeldt Jakob disease, neurodegenerative

INTRODUCCIÓN

La corteza cerebral o córtex cerebral es una lámina gris formada por cuerpos de las neuronas que cubren los hemisferios cerebrales, la clasificación filogenética lo clasifica de acuerdo a su antigüedad en arquicortex (hipocampo), paleocortex (corteza olfativa: Entorrinal y preamigdalina) y neocortex o isocortex (es la más evolucionada, representa una complejidad estructural y funcional en el hombre). La Citoarquitectura de la corteza cerebral se caracteriza por su disposición en capas, dichas neuronas se distribuyen formando 6 capas o estratos de la superficie a la profundidad en: 1) Estrato molecular, 2) Estrato granular externo, 3) Estrato piramidal externo, 4) Estrato granular interno, 5) Estrato piramidal interno y 6) Estrato multiforme. Figura 1.

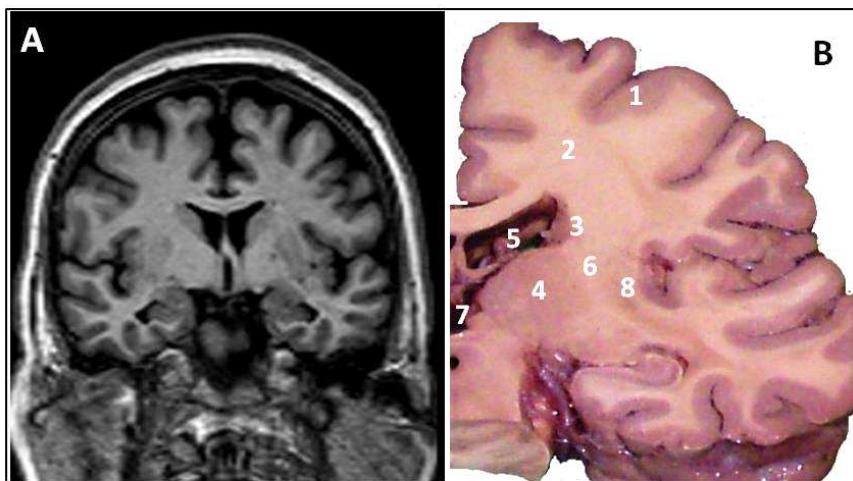


Figura 1. A) RMN de cerebro, secuencia T1 corte coronal, donde se evidencia la diferenciación entre sustancia blanca gris y sustancia blanca y ganglios de la base B) Preparado anatómico de cerebro de la Cátedra de Anatomía Normal de la UNC, corte coronal donde se evidencia la configuración interna: 1) Corteza cerebral, 2) Sustancia blanca, 3) Núcleo caudado, 4) Tálamo, 5) Ventrículo lateral, 6) Capsula interna, 7) tercer ventrículo, 8) Núcleo putamen

Los ganglios basales son acumulaciones de cuerpos de las neuronas, localizadas en la base del cerebro, dentro del telencéfalo, están constituidos por: núcleo caudado, putamen, globo pálido, talamo, núcleo subtalámico, sustancia negra.

La enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJ) es una enfermedad producida por un prion (una partícula infecciosa formada por una proteína denominada priónica) y es parte de un conjunto de enfermedades llamadas priónicas, que son enfermedades neurodegenerativas que tienen largos períodos de incubación y de progreso inexorable, una vez que aparecen los síntomas clínicos (1). La neuropatología de esta enfermedad muestra cambios atrofia del cerebro que incluso compromete estructuras grises como el núcleo caudado, putamen y talamo, las principales características histológicas de enfermedad priónica son: 1) cambio espongiforme, 2) la perdida neuronal (especialmente capas corticales III-IV) 3) presencia de la proteína del prion.

Se han reconocido cinco enfermedades priónicas humanas actualmente: kuru, la enfermedad de Creutzfeldt Jakob, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJv), el síndrome de Gerstmann-Sträussler Scheinker (GSS), y el insomnio familiar fatal (IFF). Estas enfermedades priónicas humanas comparten ciertas características comunes neuropatológicas que incluyen pérdida neuronal, proliferación de células gliales, la ausencia de una respuesta inflamatoria, y la presencia de pequeñas vacuolas dentro del neuropilo, que produce una apariencia espongiforme (2).

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la más frecuente de las enfermedades priónicas humanas, los subtipos descritos: Esporádica (ECJe), familiar (ECJf), iatrogénica (ECJi), y las formas variantes de ECJ (ECJv) están reconocidos. La gran mayoría de casos de ECJ son esporádicos (85 a 95 por ciento), mientras que el 5 al 15 por ciento se deben a ECJf; y la ECJi generalmente representa menos del 1 por ciento (3). Aproximadamente un caso de ECJ esporádica se produce por un millón de habitantes por año, con una distribución en todo el mundo (2).

La edad promedio para el inicio de la enfermedad es de entre 57 y 62 años, aunque los casos raros en adultos jóvenes y mayores de 80 años de edad se han reportados (4). No hay predilección de género. La incidencia de la ECJ se incrementa de 30 a 100 veces en ciertas regiones geográficas, incluyendo las zonas del norte de África, Israel, Italia y Eslovaquia, debido principalmente a grupos de ECJf (5). En Argentina el Centro de Referencia Neuropatológico y de Biología Molecular para las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles, en FLENI mostró un reporte de casos desde 1980 hasta 2013 de 367 casos (definidos 159, probables 208). (6)

PRESENTACION DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 51 años de edad, diestra con estudios terciarios y antecedentes de hipotiroidismo, TEC con pérdida de conocimiento hace 30 años sin secuelas, temblor en miembro superior derecho en estudio tres meses previos a la consulta. Es asistido en el Hospital Italiano de Córdoba – Argentina, por presentar trastorno de la marcha, temblor en miembros superiores (MMSS), bradipsiquia; al examen físico de la primera evaluación, paciente vigil, disastria leve a moderada, bradipsiquia, lenguaje conservado, valoración cognitiva de difícil valoración por la bradipsiquia con minimental test: 21/30 puntos, no signos meníngeos, pares craneales sin alteraciones, no signos motores ni sensitivos, si se evidencia temblor postural y de fin de acción en MMSS y miembros inferiores (MMII), taxia: se evidencia un aumento en la base de sustentación con un marcha lenta e

insegura con lateralización bilateral. Se solicita Neuroimagen de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de Cerebro con secuencia difusión que mostro: En secuencia FLAIR un cambio de señal a nivel de la cabeza del núcleo caudado y una hiperintensidad difusa cortical en regiones medial frontal y frontotemporal bilateral con predominio izquierdo (Figura 2) y en secuencia difusión se observa una mejor visualización de las lesiones descripta con mayor zona de afección cortical

difusa bilateral y que compromete así mismo además del núcleo caudado al putamen bilateral (Figura 3).

Paciente con evolución desfavorable, con deterioro marcado de funciones superiores (memoria, cálculo, apraxia, agnosias) y la aparición de mioclonias generalizadas faciales y en MMSS y MMII, que se incrementa con estímulos sonoros, táctiles. A nivel motor se evidencia hemiparesia facioobraquicural izquierda 4 en 5 (figura 4), hiperreflexia generalizada y la presencia de

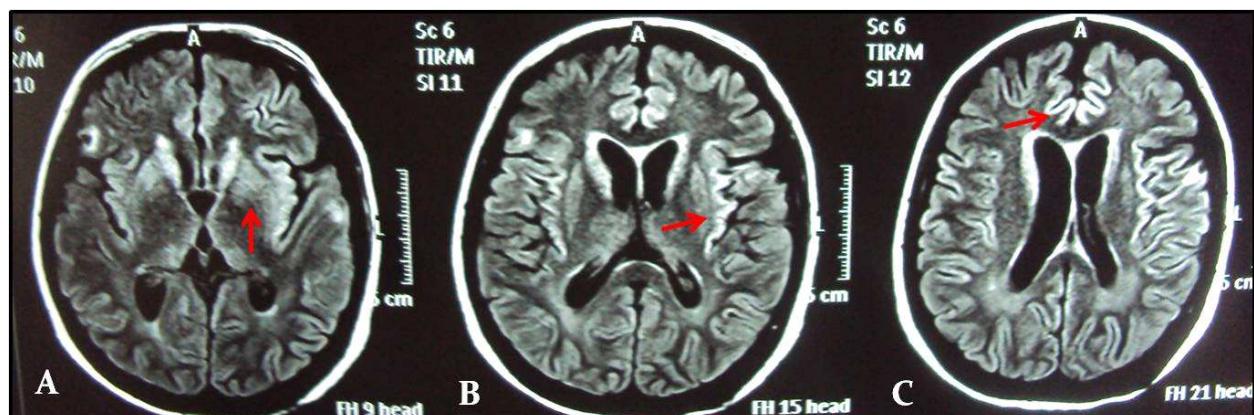


Figura 2. RMN de cerebro en corte axial, secuencia FLAIR muestra un cambio de señal con hiperintensidad a nivel de cabeza de nucleo caudado (flechas imagen A) y una hiperintensidad cortical difusa (flechas) que compromete tanto medial frontal como frontotemporal bilateral con predominio izquierdo (Imagen B y C)

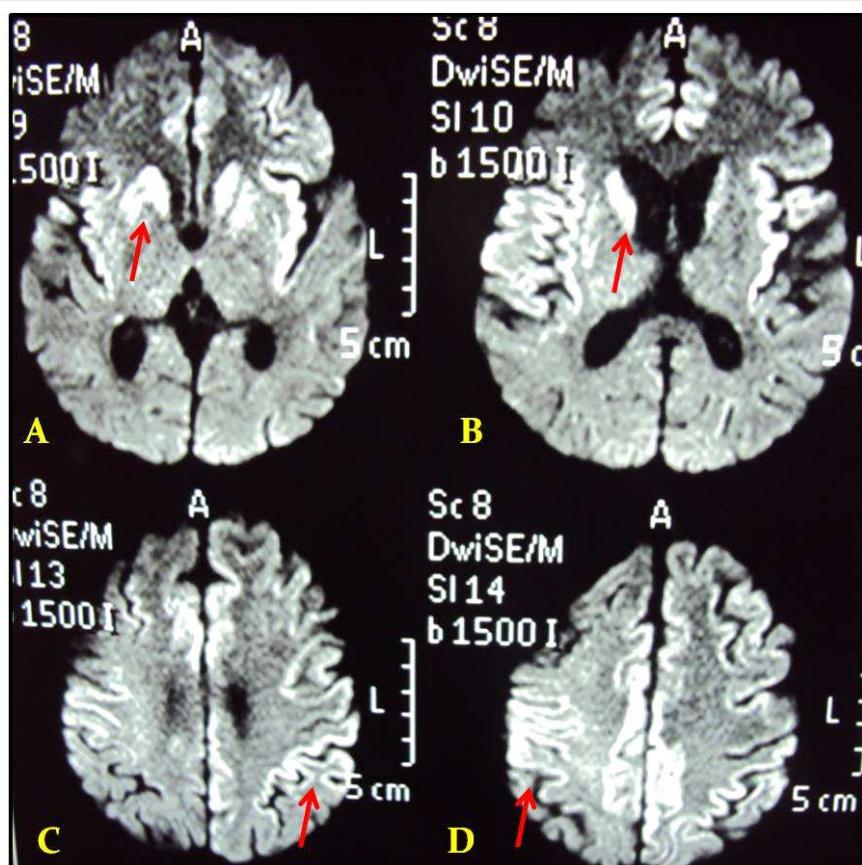


Figura 3. RMN de cerebro en secuencia difusión, muestra mas claramente las lesiones a nivel del núcleo caudado y putamen (Flecha imagen A y B) y la lesión difusa cortical bilateral (flechas en imagen A, B, C y D)

ataxia de tronco y pruebas índice nariz y talón rodilla bilateral. Se realizo estudios complementarios de laboratorio con perfil inmunológico y trombofilias sin alteraciones, VSG: 15, anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa negativos, serología negativa, dosaje de vitamina B12: normal. Se realizo un Punción lumbar: mostro una leve pleocitosis con 13 glóbulos blancos con predominio linfocitario; cultivos y PCR virales en LCR negativo, VDRL negativo, Western Blot de proteína 14.3.3 en LCR: negativa y EEG: desorganización difusa con ondas lentas generalizadas.

Durante la evolución presenta crisis epilépticas tónico clónicas generalizadas que llegan a estado de mal epiléptico el cual requiere intubación orotraqueal para asistencia mecánica respiratoria y medicación

antiepileptica, se realiza una nueva Punción lumbar donde se solicita nuevamente Western Blot de la proteína 14.3.3: positiva. Paciente evolución con estado vegetativo persistente por lapso de 13 meses y fallece. Se realizo autopsia con derivación al Centro de Referencia Neuropatológico de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles en Buenos Aires que informa: Técnica: Inclusión en parafina HE. Luxol Fast Blue- PAS, Inmunomarcación para GFAP, PrP, Se evaluó: leptomeninges, corteza, sustancia blanca, caudado con conclusión: Severa atrofia cortical, depleción neuronal extrema e hiperplasia astrogial, Cambios espongiformes en caudado, Inmunoamrcacion PrP: sináptica. Dichos datos confirma diagnostico de: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.



Figura 4. Paciente presenta al examen físico una hemiparesia faciobraquicural derecha

DISCUSIÓN

El rápido deterioro progresivo mental y mioclonías son las dos manifestaciones clínicas cardinales de la ECJe. (7). En el caso que presentamos estos dos síntomas estuvieron en la evolución y fueron importantes para la orientación diagnóstica del caso, si bien en un inicio la presencia de mioclonias no estuvo presente hasta la 5 semana de iniciado los síntomas.

Nuestra paciente presento al inicio del cuadro signos como temblor, ataxia con posterior progresión de síntomas piramidales, reflejos extensores (signo de babinski) antes de las mioclonias que difieren de la presentación habitual. Sin embargo, una serie de variantes o subtipos de la enfermedad se han definido sobre la base de los hallazgos neurológicos focales que reflejan la participación predominante de regiones cerebrales individuales. Ejemplos de estos incluyen formas con principalmente visual (variante Heidenhain), cerebelar (variante Oppenheimer-Brownell), y talámico (8). Nuestro caso se consideró como variante cerebelar.

Cuando los datos clínicos son muy sugestivos de

un posible diagnóstico de ECJ debe considerarse la RMN de cerebro con secuencia difusión como una herramienta para el diagnóstico (9) las lesiones en RMN de nuestra paciente mostraron lesiones a nivel del núcleo caudado y putamen bilaterales, así mismo lesiones a nivel cortical difuso bilaterales tanto en secuencias T2 – FLAIR y difusión. El aumento anormal intensidad de la señal T2 y FLAIR en el putamen y la cabeza del caudado son el hallazgo más común en pacientes con ECJ (10) Con menos frecuencia, se observan áreas de hipointensidad en T2 y FLAIR en el globo pálido, talamo, la corteza cerebelosa, y sustancia blanca. La densidad de protones de la secuencia difusión son más sensibles que en T2 y FLAIR para la detección de las lesiones relacionadas con la ECJ (11).

La detección de la proteína 14.3.3 en LCR es un marcador de daño neuronal y debe considerarse un coadyuvante en lugar de la prueba absoluta para el diagnóstico (12). Un resultado negativo no excluye el diagnóstico, sobre todo en casos de posible ECJf o ECJe no clásica, y un resultado positivo puede presentarse en

otras patologías no prionicas (encefalitis por herpes simple, encefalopatía hipoxica, metástasis cerebrales, enfermedades paraneoplásicas y encefalopatía metabólicas). Sin embargo, una prueba positiva aumenta la probabilidad de ECJ cuando otras características clínicas son sugestivas, pero no de diagnóstico (13). En el caso que presentamos la detección de la proteína fue evaluada en dos oportunidades, siendo negativa en el inicio y posteriormente positiva a la cuarta semana de iniciado los síntomas.

El electroencefalograma característico muestra los complejos de onda periódica sincrónos bi- o trifásicas y se observan en el 67 a 95 por ciento de los pacientes con ECJ en algún momento durante el curso de la enfermedad. (14), en el paciente que presentamos no encontramos el EEG característico, sin embargo no era normal ya que presento desorganización difusa y ondas lentas, es necesario realizar EEG seriados para poder encontrar dichas características que ayuden al diagnóstico

La Anatomía patológica de la biopsia o autopsia cerebral sigue siendo el gold estándar de diagnóstico para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Sin embargo, los datos clínicos y una serie de pruebas como el EEG, la RMN de cerebro, detección de proteína 14.3.3 en LCR, puede evocar el diagnóstico y clasificación de ECJ probable y ECJ definitivo.

CREUTZFLEDT JAKOB DISEASE: A CASE REPORT

INTRODUCTION

The cerebral cortex or cerebral cortex is a sheet formed by bodies of neurons covering the cerebral hemispheres, phylogenetic classifies according to their seniority in archicortex (hippocampus), paleocortex (olfactory cortex: entorhinal and preamigdalina) and neocortex or isocortex (it is the most advanced, it represents a structural and functional complexity in man). Cytoarchitecture of the cerebral cortex is characterized by its strata; these neurons are distributed forming 6 layers or strata from the surface to the depth of 1) Molecular stratum, 2) external granular stratum 3) External pyramidal stratum 4) Internal granular stratum, 5) Internal pyramidal stratum and 6) Multiforme Stratum. Figure 1.

The basal ganglia are accumulations of bodies of neurons, located in the brainstem, in the telencephalon,

they are constituted by: caudate nucleus, putamen, globus pallidus, thalamus, subthalamic nucleus, substantia nigra.

Creutzfeldt Jakob disease (CJD) is a disease caused by a prion (infectious particle composed of a protein called prion) and is part of a group of diseases called prion, which are neurodegenerative diseases that have long incubation periods and progress inexorable, once clinical symptoms (1) appear. The neuropathology of this disease shows atrophy brain changes even committed gray structures such as the caudate nucleus, putamen and thalamus, the main histological characteristics of prion disease are: 1) spongiform change 2) neuronal loss (especially cortical layers III-IV) 3) Accumulation of prion protein.

Have been recognized five human prion diseases currently: kuru, Creutzfeldt Jakob disease, variant Creutzfeldt Jakob disease (vCJD), Gerstmann-Sträussler Scheinker (GSS), and fatal familial insomnia (FFI). These human prion diseases common share certain neuropathological features including neuronal loss, proliferation of glial cells, the absence of an inflammatory response, and the presence of small vacuoles within the neuropil, which produces a spongiform appearance (2).

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most common human prion diseases, described subtypes: Sporadic (sCJD), family (fCJD), iatrogenic (iCJD), and variant forms of CJD (vCJD) are recognized. The vast majority of CJD cases are sporadic (85 to 95 percent), while 5 to 15 percent are due to fCJD; iCJD and generally represents less than 1 percent (3) .Approximately a case of sporadic CJD occurs per million populations per year, with a worldwide distribution (2).

The average age for the onset of the disease is between 57 and 62 years, although rare cases in young adults and older than 80 years old have been reported (4). No gender predilection. The incidence of CJD is increased by 30-100 times in certain geographic regions, including areas of North Africa, Israel, Italy and Slovakia, mainly due to fCJD groups (5). In Argentina Neuropathological Reference Center and Molecular Biology for Transmissible Spongiform Encephalopathies in FLENI showed a report of cases from 1980-2013 of 367 cases (159 definite, probable 208). (6)

CLINICAL CASE PRESENTATION

Female patient, 51 years old, right hand with tertiary education and background of hipotiroidismo, TEC with

loss of consciousness for 30 years without sequelae, trembling in the right arm study three months prior to the visit. It is evaluated on guard to present gait disturbance, tremor in the upper limbs (MMSS), bradipsiquia; to physical examination of the first assessment, patient vigil, mild to moderate disastria, bradipsiquia, preserved language, cognitive assessment difficult to assess the bradipsiquia with minimental test: 21/30 points, no meningeal signs, cranial nerves without changes, no signs motors an increase is evident in the support base with slow and unsteady gait with bilateral lateralization neither sensitive, so if postural and action tremor in upper limbs and lower limbs (MMII) taxia evidenced. Neuroimaging Nuclear Magnetic Resonance (NMR) is requested brain with diffusion sequence showed: FLAIR sequence a signal change at the level of the head of the caudate nucleus and a diffuse cortical hyperintensity in bilateral medial frontal and frontotemporal left-dominated regions (Figure 2) and sequential broadcasting a better view of the described lesions is observed more diffuse bilateral cortical area condition and also commits addition to bilateral caudate putamen (Figure 3).

Unfavorable patient, with marked deterioration of higher functions (memory, calculation, apraxia, agnosia) and the appearance of facial and generalized myoclonus MMSS and MMII, which increases with sound, tactile stimuli. A motor level 4 faciobraquicural left hemiparesis in 5 (Figure 4), generalized hyperreflexia and the presence of ataxia of the trunk and index tests nose and heel bilateral knee evidence. Additional laboratory studies was performed with immunological profile and thrombophilia unaltered, VSG 15, thyroglobulin antibodies and peroxidase negative, negative serology, dosage of vitamin B12: Normal. Lumbar puncture was done: he showed a slight pleocytosis with 13 predominantly lymphocytic white blood cells; PCR and viral culture negative CSF VDRL negative, Western blotting of CSF protein 14.3.3: Negative and EEG: diffuse disorganization with generalized slow waves.

During evolution presents generalized tonic clonic seizures arriving in status epilepticus which requires endotracheal intubation for respiratory mechanical assistance and seizure medication, a new lumbar puncture where Western Blot again requests 14.3.3 protein is made: positive. Evolution patient with persistent vegetative state for span of 13 months and dies. Autopsy was done with referral to the Reference Center for Transmissible Spongiform Encephalopathies

Neuropathological in Buenos Aires reporting: Technique: HE paraffin embedding. Luxol Fast Blue- PAS, GFAP immunostaining, PrP, was evaluated: leptomeninges, cortex, white matter, caudate with conclusion: Severe cortical atrophy, depletion neuronal and astroglial extreme hyperplasia, spongiform changes in the caudate, Inmunoamrcacion PrP: synaptic. These data confirmed diagnosis of: Creutzfeldt-Jakob disease

DISCUSSION

The quick mental deterioration and progressive myoclonus are the two cardinal clinical manifestations of sCJD (7). In our case these two symptoms were in evolution and were important for orientation diagnosed case, although initially the presence of myoclonus was not present until five weeks after the start of symptoms.

Our patient presented at the start of box signs such as tremor, ataxia with pyramidal further progression of symptoms, extensor reflexes (Babinski sign) before myoclonus that differ from the usual presentation. However, a number of variants or disease subtypes have been defined on the basis of focal neurologic findings reflect the predominant share of individual brain regions. Examples of these include primarily visual forms (Heidenhain variant), cerebellar (Oppenheimer-Brownell variant), and thalamus (8). In our case it was considered as cerebellar variant.

When clinical findings are highly suggestive of a possible diagnosis of CJD should be considered MRI of the brain with sequence spread as a tool for diagnosis (9) lesions in MRI of our patient showed lesions in the caudate nucleus and bilateral putamen and same injury level bilateral diffuse cortical both on T2 - FLAIR and diffusion. The abnormal increase intensity T2 and FLAIR signal in the putamen and caudate head are the most common finding in patients with CJD (10) less frequently observed areas of hyperintensity on T2 and FLAIR in the globus pallidus, thalamus, the cerebellar cortex and white matter. The proton density of the diffusion sequence is more sensitive than in T2 and FLAIR for the detection of injuries related to CJD (11).

Detecting 14.3.3 CSF protein is a marker of neuronal damage and should be considered an adjuvant in place of the absolute test for diagnosis (12). A negative result does not exclude the diagnosis, especially in cases of possible fCJD or classic sCJD, and a positive result may occur in other non-prion diseases (herpes simplex encephalitis, hypoxic encephalopathy, brain metastases,

paraneoplastic diseases and metabolic encephalopathy). However, a positive test increases the likelihood of CJD when other clinical characteristics are suggestive, but not diagnostic (13). In our case the detection of the protein was evaluated twice, being negative at the start and then positive in the fourth week of onset of symptoms.

The characteristic EEG displays complex periodic waveform and synchronous bi- or triphasic observed in 67 to 95 percent of sCJD patients sometime during the course of the disease. (14), the patient presented the characteristic EEG did not find, however was not normal because I present diffuse disorganization and slow waves, serial EEG is necessary to find those features that help the diagnosis

The Pathology of brain biopsy or autopsy remains the gold standard of diagnosis for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). However, clinical data and a series of tests such as EEG, MRI of the brain, protein detection 14.3.3 CSF can evoke the diagnosis and classification of CJD, definitive probable CJD.

REFERENCIAS

- 1) Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P, Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol.* 2012 Jul;11(7):618-2
- 2) Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Poser S, Kretzschmar H, Rietveld I, Mitrova E, Cuesta Jde P, Martinez-Martin P, Glatzel M, Aguzzi A, Knight R, Ward H, Pocchiari M, van Duijn CM, Will RG, Zerr I, Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology.* 2005;64(9):1586.
- 3) Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Bernoulli C, Asher DM, Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol.* 1979
- 4) Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne P, The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature.. *Neurology.* 1987;37(6):895
- 5) Ladogana A, Puopolo M, Poleggi A, Almonti S, Mellina V, Equestre M, Pocchiari M, High incidence of genetic human transmissible spongiform encephalopathies in Italy. *Neurology.* 2005;64(9):1592.
- 6) Centro de Referencia Neuropatológico de Encefalopatías Espóndiformes Transmisibles, material complementario, disponible en: <https://cloud.fleni.org.ar/public.php?service=files&t=6560815cb5b00e4ea46dc3fc0a9f9c92>
- 7) Haywood AM, Transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med.* 1997;337(25):1821.
- 8) Appleby BS, Appleby KK, Crain BJ, Onyike CU, Wallin MT, Rabins PV, Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants. *Arch Neurol.* 2009;66(2):208
- 9) Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, Colchester AC, Knight R, Will RG, MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol.* 2001;56(9):726.
- 10) Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, Colchester AC, Knight R, Will RG, MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol.* 2001;56(9):726.
- 11) Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, Johnson DY, Miller BL, Geschwind, Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology.* 2011;76(20):1711.
- 12) Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG, The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med.* 1996;335(13):924
- 13) Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, van Duijn C, Poleggi A, Pocchiari M, Almonti S, Cuadrado-Corrales N, de Pedro-Cuesta J, Budka H, Gelpi E, Glatzel M, Tolnay M, Hewer E, Zerr I, Heinemann U, Kretzschmar HA, Jansen GH, Olsen E, Mitrova E, Alpérovitch A, Brandel JP, Mackenzie J, Murray K, Will RG, Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain.* 2006;129(Pt 9):2278.
- 14) Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar HA, Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 2004;56(5):702.

VÓLVULO GÁSTRICO INTRATORÁCICO CRÓNICO. PRESENTACIÓN DE UN CASO
CHRONIC INTRATHORACIC GASTRIC VOLVULUS. REPORT OF A CASE

Páez RE (1-2), Chaig MR, Benítez N, Jáuregui E (2)

Centro Médico Privado. Corvalán 3095(1) Córdoba, Argentina. Cátedra de Anatomía Normal(2)
Private Medical Center . 3095 Corvalán Córdoba Argentina

RESUMEN

El vólvulo gástrico intratorácico es una entidad de presentación excepcional, incluye distintos órganos del aparato digestivo. Es ocasionada por variadas causas entre ella la más frecuente hernia diafragmática y no siempre se manifiesta con la tríada clásica descripta por, Borchardt en 1904: dolor epigástrico severo, arcadas sin vómitos, y la imposibilidad para pasar una sonda nasogástrica y/o otros síntomas descriptos en la literatura (dolor epigástrico intermitente, plenitud postprandial, disnea y molestias inespecíficas a nivel torácico). Presentamos el caso de una paciente que concurre a consulta presentando una leve molestia en región del hipogastrio. El diagnóstico fue realizado en consulta privada luego de un chequeo de rutina. La radiografía del tórax de la paciente mostro una imagen nodular voluminosa a nivel para cardíaca derecha, que relata la paciente la misma imagen tiene desde hace 5 años, que la cirugía le fue propuesta, pero ella no acepto. La Rx. E E y D mostro estómago volvulado intratorácico siendo intervenida quirúrgicamente en la ciudad de Córdoba Capital, Argentina.

Palabras clave: Vólvulo gástrico

SUMMARY

Intrathoracic gastric volvulus is an entity of exceptional presentation includes various digestive organs. It is produced for by several causes among them the most frequent is diaphragmatic hernia and not always it is manifested with the classic triad described by, Borchardt in 1904: severe epigastric pain, retching without vomiting, and difficulty to pass a nasogastric tube and/or other symptoms described in the literature (intermittent epigastric pain, postprandial fullness, dyspnea and nonspecific chest botheration level).

We report the case of a patient who comes to consultation showing mild discomfort in the lower abdomen region. The diagnosis was made in private practice after checkup. The chest radiograph of the patient showed a

nodular image bulky at right heart level, the patient mentioned she had the same image since five years ago and surgery was proposed to her, but she did not accept. The Rx. EE and D showed intrathoracic volvulus stomach being surgery operated in the city of Cordoba Capital, Argentina.

Keywords: Gastric volvulus

INTRODUCCIÓN

El vólvulo gástrico intratorácico es una entidad poco frecuente. Se describen distintos tipos de vólvulos. El vólvulo sigmoideo Agudo, se define como la torsión del sigmoide del colon alrededor de su eje mesentérico que conduce a la obstrucción aguda del intestino grueso, la falta de tratamiento, a menudo resulta en complicaciones potencialmente mortales, tales como isquemia intestinal, gangrena y perforación(1-3). Un temprano y correcto diagnóstico de esta enfermedad es esencial para el adecuado tratamiento dirigido a corregir cambios fisiopatológicos y restaurar el tránsito intestinal causado por el vólvulo (1). Un vólvulo del intestino grueso (LBV) es un giro del intestino a lo largo de su propio mesenterio, resultando a menudo en un bucle cerrado de obstrucción. LBV representa el 5% de todas las obstrucciones orgánicas en el intestino grueso y son más comunes entre pacientes de edades comprendidas entre 50 y 60 en América del Norte y Europa occidental (4-6). El Vólvulo gástrico (VG), se presenta esporádicamente en muchas especies, pero es reportado más frecuentemente en los caninos, los seres humanos y cerdos. En los seres humanos es raro y su incidencia no está bien definida en la literatura. Consiste en la rotación del estómago a más de 180 grados creando una obstrucción en bucle cerrado. Esta condición puede ser primaria o secundaria. La presentación secundaria se produce luego de hernia paraesofágica, siendo esta, la prevalencia más común y la incidencia máxima, se produce en la quinta década de la vida (7-9).

Hay tres tipos anatómicos de VG: organoaxial,

mesenteroaxial, y una combinación de ambos. El Vólvulo organoaxial es causado por la rotación a lo largo del eje longitudinal cardiolítico. Este es el más común, representa dos tercios de los casos y se asocia por lo general con defectos diafragmáticos, más comúnmente con una hernia paraesofágica(7). El Vólvulo mesenteroaxial ocurre cuando se produce la torsión alrededor del eje transversal del estómago. La distinción entre los tipos no es crucial, ya que la clasificación es más descriptiva que pronostica (10, 11). Las presentaciones clínicas de VG varían ampliamente, desde un estudio radiográfico incidental, como resultados de vida en peligro por catástrofes y dependiendo de la rapidez de inicio, grado de rotación y el subsiguiente grado de obstrucción (10).

El estudio de bario puede ser considerado como la herramienta de diagnóstico de elección, debido a su precisión en la demostración de la rotación anormal y en la estimación de la obstrucción (10, 12-15). El VG afecta a pacientes de todas las edades, pero más a menudo se produce después de la cuarta década de la vida. Si no se detecta, el VG puede conducir a la ulceración, perforación, hemorragia o isquemia y necrosis del espesor total. Los síntomas son variables y pueden ir desde la anemia y pérdida de peso a dolor epigástrico severo y/o dolor en el pecho asociado a veces con vómitos incoercibles o gastrointestinal superior y hematemesis. La sospecha se ve reforzada por un fluido de aire grande nivel de la parte baja del tórax, observado en la Rx de tórax. El diagnóstico se realiza con un estudio de contraste superior gastrointestinal o esófago-gastro-duodenoscopia (EGD). Con el adelanto de la funduplicatura de Nissen laparoscópica y la reparación laparoscópica de las hernias de hiato paraesofágica, la reparación quirúrgica mínimamente invasiva es posible (16, 17). Esta condición se puede presentar como una emergencia abdominal aguda o una causa crónica de malestar abdominal superior. La tríada de Borchardt se cree que es de diagnóstico para el vólvulo gástrico agudo y consta de arcadas improductivas, dolor epigástrico y distensión abdominal y la imposibilidad de pasar un tubo nasogástrico. Carter y col., (18) sugieren tres conclusiones adicionales que pueden ser muy sugerente de VG: hallazgos abdominales mínimos cuando el estómago está en el tórax; una visera llena de gas en la parte baja del tórax o parte superior del abdomen, en la radiografía de tórax, especialmente cuando se asocia con una hernia paraesofágica y la obstrucción en el sitio del VG de la muestra en serie, por vólvulo superior gastroin-

testinal (GI)(7).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de sexo femenino de 70 años oriunda de Córdoba – Argentina, que acudió a la consulta clínica en Marzo de 2010 por prolapsus genital y patología Osteoarticular. Entre sus antecedentes se destacan hernia hiatal crónica de 10 años de evolución; artropatías de carácter degenerativo e inflamatorio y síndrome varicoso crónico. El examen clínico realizado a la paciente, presentaba como único dato positivo para la patología que aquí se comenta el punto epigástrico +. De los estudios de laboratorio solicitados sólo se constató hipertrigliceridemia; y la Rx. de tórax mostraba una imagen nodular voluminosa a nivel para cardíaca derecha (Figura 1). La paciente relata que esa imagen aparece desde hace varios años, en sus controles clínicos, sin precisar con exactitud y que corresponden a una hernia de hiato crónica, estudiada oportunamente. En su momento se propuso cirugía, la que nunca aceptó. Se solicitan estudios correspondientes, que no realiza. Regresa en julio de 2013, viene a consulta refiriendo sensación de leve distensión y epigastralgias también leves. Se solicita una nueva RX de tórax con igual diagnóstico al mencionado anteriormente (figura 1, imagen nodular voluminosa a nivel para cardíaca derecha) y Rx E. E y D en la que se constata: compresión del 1/3 inferior de esófago por estómago volvulado intratorácico en su totalidad, con bulbo y marco duodenal invertido a la izquierda y reflujo gastroesofágico (Figura 2, se observa compresión del 1/3 inferior de esófago por estómago volvulado intratorácico en su totalidad, con bulbo y marco duodenal invertido a la izquierda y reflujo gastroesofágico).



Figura 1: Radiografía de tórax.



Figura 2: tránsito gastroesofágico y duodenal baritado.

Se le indicó tratamiento quirúrgico para la hernia hiatal y el vólvulo gástrico. Cabe destacar que en los años de evolución de su hernia hiatal, nunca quiso aceptar la cirugía, a pesar de que le sugerían posibles complicaciones. La negativa, también es coincidente con la pobre sintomatología que la paciente relataba y sentía, aun con el vólvulo gástrico que sobrevino a posterior como complicación (ligera dispepsia postprandial, relatada como muy leve distensión y dolor en la escala del 0 al 10, en 2). En esta consulta, de diagnóstico, la Facultativa, le expresa los riesgos de las complicaciones y la paciente acepta la cirugía. Se le practica por video, plicatura o funduplicatura de esófago y estómago, y luego de fijados los órganos, se cierra por planos. La evolución fue óptima.

La presentación clínica por lo general se da a partir de la quinta etapa de la vida (aunque se han reportado a edades menores) (17), observándose en muchos casos después de los 70 años y sin consideraciones respecto al sexo. Si los signos y síntomas, son distensión con dolor epigástrico severo, vómitos improductivos, se habla de un proceso agudo y requiere intervención inmediata, siendo la colocación de la sonda nasogástrica imposible de colocar, es una tríada conocida como de Borchardt Carter(18), quien agregó: hallazgos mínimos en abdomen, y hallazgos de planos radiográficos que

incluyen un aire retro cardíaco, en consonancia con una porción intratorácica del estómago(17). El estudio con bario puede ser considerado como la herramienta de diagnóstico de elección, debido a su precisión en la demostración de la rotación anormal y en la estimación de la cantidad de obstrucción (10, 12-15), ayudando a establecer el tipo de vólvulo y también para determinar el grado de obstrucción al establecer si hay flujo de contraste oral en el duodeno(19).

En la forma crónica, se produce un vólvulo parcial y esto es menos probable que cause lesión isquémica, aunque suele referirse dolor torácico izquierdo asociado con disnea. El Vólvulo crónico, se caracteriza por malestar abdominal superior similar a la enfermedad de úlcera péptica, gastritis, colecistitis, pancreatitis crónica, o angina de pecho. Esto es más comúnmente del tipo mesentero-axial. Ya que la presentación del Vólvulo gástrico, de acuerdo a como rota sobre su eje, se subdivide en tres tipos: órgano-axial, mesentero-axial o una combinación de los dos. Órgano-axial, sería el más común y suele iniciar con hernia hiatal. Los estudios de manometría pueden resultar normales, pero generalmente el esfínter esofágico inferior no se puede evaluar (17).

Las causas etiológicas pueden ser múltiples, pero se considera una causa primaria, en presencia de laxitud de los ligamentos que soportan el estómago, lo que permite su rotación a lo largo de su mesenterio. Como

causas secundarias se consideran eventración del diafragma (hernia de hiato), adherencias abdominales, parálisis del nervio frénico, rotura diafragmática traumática o anomalías del bazo. Patologías intrínsecas del estómago o vecinas al mismo como tumores, también son predisponentes (19).

El diagnóstico, para muchos autores además del tránsito baritado, sería la endoscopía digestiva alta, que puede revelar un aspecto tortuoso del estómago que impide llegar al píloro, asociado a hernia hiatal, al igual como en nuestro caso, indicaría VG órgano-axial, sin hernia mesentero-axial (7, 16).

En cuanto al tratamiento, hay trabajos que en su presentación clínica crónica, hicieron seguimiento con tratamiento conservador, derivando a cirugía en procesos de agudización o complicaciones (20). El tratamiento conservador consistió en ninguna reducción anatómica o corrección de los procedimientos endoscópicos o quirúrgicos, y el uso de agentes procinéticos, principalmente compuestos de terapia anti-secretora y cambios en el estilo de vida, así como la modificación de la dieta (10). No obstante dada las complicaciones de morbi-mortalidad que se deben prevenir, el tratamiento definitivo de GV incluye la reducción del estómago torcido, por gastrostomía percutánea endoscópica, gastropexia, y la reparación de defectos estructurales (20). Como complicaciones post quirúrgica, las adherencias peritoneales se asocian a recidivas (20-24).

DISCUSIÓN

Creemos que la edad (geriatría, más de 70 años), podría influir en la presentación clínica poco manifiesta en esta paciente, por lo que la pobre sintomatología en la tercera edad debe ser tomada con observación especializada, en la búsqueda de patologías que determinen morbilidad y afecten la calidad de vida del paciente.

CHRONIC INTRATHORACIC GASTRIC VOLVULUS. REPORT OF A CASE

INTRODUCTION

The intrathoracic gastric volvulus is a rare entity. Different types of volvulus described. Acute sigmoid volvulus is defined as the sigmoid colon torsion around its mesenteric axis leading to acute obstruction of the large intestine, lack of treatment, often resulting in life threatening complications such as intestinal ischemia,

gangrene and perforation (1-3). Early and proper diagnosis of this disease is essential for proper treatment aimed at correcting pathophysiological changes and restore intestinal transit caused by volvulus (1). Volvulus of the large intestine (LBV) is a twisting of the bowel along his own mesentery, often resulting in a closed loop obstruction. LBV represents 5% of all organic blockages in the large intestine and are more common among patients aged between 50 and 60 in North America and Western Europe (4-6).

Gastric volvulus (VG), occurs sporadically in many species, but it is reported more frequently in canines, humans and pigs. In humans it is rare and its incidence is not well defined in the literature. It consists stomach rotation over 180 degrees creating a closed-loop obstruction. This condition can be primary or secondary. The secondary display comes after paraesophageal hernia, this being the most common prevalence and the maximum incidence occurs in the fifth decade of life (7-9).

There are three types of anatomical VG: organoaxial, mesenteroaxial, and a combination of both. Organoaxial volvulus is caused by rotation along the longitudinal axis cardiopilórico. This is the most common, accounting for two thirds of the cases and is generally associated with diaphragmatic defects, most commonly with a paraesophageal hernia (7). The mesenteroaxial volvulus occurs when torque occurs about the transverse axis of the stomach. The distinction between the types is not crucial, since the classification is more descriptive than forecast (10, 11).

The clinical presentations of VG vary widely, from an incidental radiographic study, as a result of life-threatening catastrophe and depending on the speed of onset, degree of rotation and the subsequent degree of obstruction (10).

Barium study can be considered as the diagnostic tool of choice because of its accuracy in demonstrating abnormal rotation and the estimate of the obstruction (10, 12-15). The VG affects patients of all ages, but most often occurs after the fourth decade of life. If not detected, the VG may lead to ulceration, perforation, hemorrhage or ischemia and necrosis of the total thickness. Symptoms vary and can range from anemia and weight loss to severe epigastric pain and / or chest pain sometimes associated with uncontrollable vomiting or upper gastrointestinal and hematemesis. The suspicion is reinforced by a large air-fluid in the lower chest, observed in the chest radiograph. The diagnosis is made with an upper gastrointestinal

contrast study of the esophagus or gastro-duodenoscopy (EGD). With the advancement of laparoscopic Nissen fundoplication and laparoscopic repair of paraesophageal hiatal hernias, minimally invasive surgical repair is possible (16, 17).

This condition can present as an acute abdominal emergency or a chronic cause of upper abdominal discomfort. Borchardt's triad is believed to be diagnostic for acute gastric volvulus and consists of unproductive retching, epigastric pain and bloating and the inability to pass a nasogastric tube. Carter et al (18) suggest three additional conclusions that can be highly suggestive of VG: minimal abdominal findings when the stomach is in the chest; a visor full of gas in the lower chest or upper abdomen in the chest radiography, especially when associated with a paraesophageal hernia and obstruction at the site of VG of the sample series, upper gastrointestinal volvulus (GI)(7).

CLINICAL CASE

We report the case of a female patient of 70 years native of Cordoba - Argentina, who came to the clinic visit in March 2010 by genital prolapse and Osteoarticular pathology. Among her highlights chronic history hiatal hernia 10 years of evolution; degenerative joint disease and chronic inflammatory nature and varicose syndrome. The clinical examination the patient presented as the only positive note for the pathology described is the epigastric point. In laboratory studies requested only hypertriglyceridemia was found; and chest radiography showed a voluminous nodule heart level to right (Figure 1). The patient reports that the image appears from several years, in her clinical controls, without specifying exactly and it correspond to a chronic hiatus hernia, studied in due course. At the time surgery it was proposed, which never accepted. Appropriate studies, performed not requested. Back in July 2013, comes to consulting referring slight feeling of relaxation and mild epigastric pain also. A new chest RX is requested with the same diagnosis as mentioned above (Figure 1) and Rx E. E and D in which it is found: 1/3 compression lower intrathoracic esophagus by gastric volvulus in full, and frame bulbous duodenal inverted left and gastroesophageal reflux (Figure 2), in figure 2: lower esophageal 1/3 compression is observed by intratoráxico volvulado stomach in full, with frame duodenal bulb and inverted left and gastroesophageal reflux.

It was indicated surgical treatment for hiatal her-

nia and gastric volvulus. It notes that in the years of evolution of the hiatal hernia, never wanted to accept the surgery, even though it suggested possible complications. The negative is also coincident with the poor symptomatology and the patient reported feeling even with gastric volvulus that befell later as a complication (light postprandial dyspepsia, told as very mild strain and pain on a scale of 0 to 10 in 2). In this consultation, diagnostic, the Project, expresses the risks of complications and the patient accepts the surgery. He will practice video, plication or fundoplication esophagus and stomach, and then set the organs, it is closed in layers. The outcome was optimal.

The clinical presentation usually occurs after the fifth stage of life (although there have been reported at younger ages) (17), observed in many cases after 70 years without regard to gender considerations. If signs and symptoms are bloating with severe epigastric pain, unproductive vomiting, there is talk of an acute process and requires immediate intervention, with the impossible placement nasogastric tube. Is a triad known as Borchardt Carter (18), who added: minimal findings in the abdomen, and radiographic findings include cardiac planes retro feel, consistent with Xan intrathoracic portion of the stomach (17). The barium study can be considered as the diagnostic tool of choice due to its accuracy in demonstrating abnormal rotation and in estimating the amount of blockage (10, 12-15), helping to establish the type of volvulus and also to determine the degree of obstruction to establish whether oral contrast flow into the duodenum (19).

In the chronic form, a partial volvulus occurs and this is less likely to cause ischemic injury, although usually refers left chest pain associated with dyspnea. Chronic volvulus, is characterized by upper abdominal discomfort similar to peptic ulcer disease, gastritis, cholecystitis, chronic pancreatitis, or chest angina. This is most commonly the type mesenteroaxial. Since the presentation of gastric volvulus, according to how rotates on its axis, is divided into three types: organo-axial, mesetero-axial or a combination of the two. Organoaxial, it would be the most common and usually begins with hiatal hernia. Manometry studies may be normal, but generally the lower esophageal sphincter can not be evaluated (17).

The etiological causes can be multiple, but is considered a primary cause in the presence of laxity of the ligaments that support the stomach, allowing its

rotation along its mesentery. They are considered as secondary causes hernia of the diaphragm (hiatal hernia), abdominal adhesions, phrenic nerve palsy, traumatic diaphragmatic rupture or abnormalities of the spleen. Intrinsic diseases of the stomach or surrounding the same such as tumors, are also predisposing (19).

The diagnosis, for many authors, further of barium transit, would be upper endoscopy, which can reveal a tortuous aspect of the stomach that prevents reach the pylorus, associated with hiatal hernia, as well as in our case, indicate VG organoaxial without mesentero -axial hernia (7, 16).

As for treatment, there are jobs in its chronic clinical presentation, did follow up with conservative treatment, leading to intensification processes surgery or complications (20). Conservative treatment consisted of no anatomical reduction or correction of endoscopic or surgical procedures, and the use of prokinetic agents, mainly composed of anti-secretory therapy and changes in lifestyle and diet modification (10). However given the complications of morbidity and mortality should be prevented, the definitive treatment of GV includes reducing the twisted stomach, percutaneous endoscopic gastrostomy, gastropexy and repair structural defects (20). As post surgical complications, peritoneal adhesions are associated with relapses (20-24).

DISCUSSION

We believe that age (geriatrics, more than 70 years) could influence the little clinical presentation seen in this patient, so the poor symptomatology in the elderly should be taken with specialized observation, in search of conditions that determine morbidity and mortality and affect the quality of life of patients.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) *Zheng Lou, En-Da Yu, Wei Zhang, Rong-Gui Meng, Li-Qiang Hao, Chuan-Gang Fu Appropriate treatment of acute sigmoid volvulus in the emergency setting World J Gastroenterol 2013 August 14; 19(30): 4979-4983*
- 2) *Katsikogiannis N, Machairiotis N, Zarogoulidis P, Sarika E, Stylianaki A, Zisoglou M, Zervas V, Bareka M, Christofis C, Iordanidis A. Management of sigmoid volvulus avoidin sigmoid resection. Case Rep Gastroenterol 2012; 6: 293-299*
- 3) *Raveenthiran V. Observations on the pattern of vomiting and morbidity in patients with acute sigmoid volvulus. J Postgrad Med 2004; 50: 27-29*
- 4) *Carlijn T. de Betue & Doeke Boersma & Matthijs W. Oomen & Marc A. Benninga & Justin R. de Jong Volvulus as a complication of chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome Eur J Pediatr (2011) 170:1591-1595*
- 5) *Jones DJ. ABC of colorectal diseases. Large bowel volvulus. BMJ 1992;305:358-60.*
- 6) *Lau KC, Miller BJ, Schache DJ, Cohen JR. A study of largebowel volvulus in urban Australia. Can J Surg 2006;49:203-7.*
- 7) *Anthony P. Cardile DO and David S. Heppner DO Gastric Volvulus, Borchardt's Triad, and Endoscopy: A Rare Twist HAWAII MEDICAL JOURNAL, VOL 70, APRIL 2011*
- 8) *Wasselle JA, Norman J. Acute Gastric Volvulus: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Am J Gastroenterol. 1993;88(10):1780-4.*
- 9) *Singleton AC. Chronic gastric volvulus. Radiology 1940; 34:53-61*
- 10) *Andrew J. Anderson, MD, Wesley B. Vanderlan, MD Cicatrical Cecal Volvulus Following Laparoscopic Cholecystectomy JSLS (2013)17:333-337*
- 11) *Dalgaard JB. Volvulus of the stomach case report and survey. Acta Chir Scand 1952; 103: 131-153*
- 12) *Hiroaki SatoABCEF, Toshiko TanakaCDE, Noriyuki TanakaABCG Hemorrhagic shock caused by sigmoid colon volvulus: An autopsy case Med Sci Monit, 2011; 17(12): CS145-148*
- 13) *Teague WJ, Ackroyd R, Watson DI, Devitt PG. Changing patterns in the management of gastric volvulus over 14 years. Br J Surg 2000; 87: 358-361*

- 13) Gourgiotis S, Vougas V, Germanos S, Baratsis S. Acute gastric volvulus: diagnosis and management over 10 years. *Dig Surg* 2006; 23: 169-172
- 14) Pistocchi GF. [Radiologic aspects of gastric volvulus] *Ann Radiol Diagn (Bologna)* 1966; 39: 30-60
- 15) Kontorinis N, Waters TE, Zimmerman M, Kaard A. Images of interest. *Gastrointestinal: gastric volvulus.* *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 227
- 16) Jabi E, Shriki MD, Khanh Nguyen MD, Juan Carlos Rozo MD, George J. Reul MD, Ali Mortazavi, MD. Rare Chronic Gastric Volvulus Associated with Left Atrial and Mediastinal Compression. *Gastric Volvulus and Left Atrial Compression* Volume 29, Number 4, 2002
- 17) Luke T. Channer, MD, Gregory T. Squires, MD, Phillip D. Price, MD. Laparoscopic Repair of Gastric Volvulus *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons JSLS* (2000)4:225-230
- 18) Carter R, Brewer LA, Hinshaw DB. Acute gastric volvulus. A study of 25 cases. *Am J Surg* 1980;140:99-104
- 19) Shalini Wijesuriya, Roland Watura. Acute gastric volvulus: an uncommon complication of a hiatus hernia *BMJ Case Reports* 2011; doi:10.1136/bcr.09.2011.4753 1 of 3
- 20) Yao-Chun Hsu, Chin-Lin Perng, Chun-Ku Chen, Jai-Jen Tsai, Hwai-Jeng Lin. Conservative management of chronic gastric volvulus: 44 cases over 5 years *World J Gastroenterol* 2010 September 7; 16(33): 4200-4205
- 21) Teague WJ, Ackroyd R, Watson DI, Devitt PG. Changing patterns in the management of gastric volvulus over 14 years. *Br J Surg* 2000; 87: 358-361
- 22) Gourgiotis S, Vougas V, Germanos S, Baratsis S. Acute gastric volvulus: diagnosis and management over 10 years. *Dig Surg* 2006; 23: 169-172
- 23) Haas O, Rat P, Christophe M, Friedman S, Favre JP. Surgical results of intrathoracic gastric volvulus complicating hiatal hernia. *Br J Surg* 1990; 77: 1379-1381
- 24) Tsang TK, Walker R, Yu DJ. Endoscopic reduction of gastric volvulus: the alpha-loop maneuver. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 244-248

**ESTUDIO DE HAPLOGRUPOS EN LA REGIÓN D-LOOP DEL ADN MITOCONDRIAL EN NIÑOS CON ALERGIA A LA
LECHE DE VACA**
HAPLOGRUPOS MITOCONDRIALES EN ALÉRGICOS A LA LECHE DE VACA

**HAPLOGROUPS STUDY IN THE D-LOOP REGION OF MITOCHONDRIAL DNA IN CHILDREN ALLERGIC TO
COW'S MILK**
"MITOCHONDRIAL HAPLOGROUP IN CHILDREN ALLERGIC TO COW'S MILK"

Boudet RV¹, Muñoz JC³, Chaig RdV, Geréz de Burgos N¹, Copioli JC², Chaig MR^{1,3}.

1. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, 2. Cátedra de UHMI N° 1 HNC, 3. Cátedra de UHMI N° 4 HM.
FCM, UNC.

RESUMEN

Antecedentes: Los genotipos asociados con la alergia a la leche de vaca (ALV) son desconocidos. Aún no han podido ser replicados en poblaciones independientes, y podrían ser responsables de la marcada variabilidad de la respuesta clínica individual a las proteínas lácteas.

Objetivos: Caracterizar haplogrupos, de la Región D-Loop del ADN mitocondrial, en un grupo de niños ALV, con el fin de arribar a un mejor conocimiento de la herencia biológica y genética en la etiología de la enfermedad.

Lugar de realización: Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

Diseño: Análisis de mutaciones o variantes de la región D-loop del genoma mitocondrial. Población: 41 niños de ambos sexos de 0-2 años, 11 alérgicos ALV y 30 controles.

Método: Los pacientes ALV se dividieron, según la sintomatología que presentaban en: Dermatitis Atópica (DA) + Enfermedad Gastrointestinal (EGI), (6 casos) y Rinitis y Asma (RA), (5 casos). La Región D-Loop del genoma mitocondrial se amplificó por PCR, utilizando primers específicos. El análisis filogenético fue calculado usando el programa CLUSTAL OMEGA, the Neighbor-Joining, BLOSUM62, con los datos estudiados y grabados por Jukes-Cantor y luego con Kimura-2, programas específicos disponibles (software).

Resultados: Se encontró una mutación no descripta o variante T16519C en la transición de haplogrupos asociados a pacientes ALV con DA + EGI en 6/6 de los casos, en comparación con 5/5 casos con RA que no lo tienen, mientras que en los controles se observó sólo en 6/30, p = 0, 0312; RR 2,900.

Conclusiones: Estos hallazgos sugieren que esta mutación podría estar involucrada en la manifestación clínica AD+GID en niños que padecen ALV.

Palabras clave: Alergia a la leche de vaca, haplogrupos, niños, mutación no descripta, genoma mitocondrial.

SUMMARY

Background: The genotypes associated with allergy to cow's milk (CMA) are unknown. They have not yet been replicated in independent populations, and might be responsible for the marked variability of individual clinical response to milk proteins.

Objective: To characterize haplogroups, the D-loop region of mitochondrial DNA, a group of children CMA , in order to arrive at a better understanding of biological and genetic inheritance in the etiology of the disease.

Locality: Rio Cuarto, Córdoba, Argentina.

Design: Analysis of mutations or variants of the D-loop region of the mitochondrial genome.

Population: 41 boys and girls aged 0-2, allergic CMA 11 and 30 controls.

Method: The CMA patients were divided according to the symptoms presenting in: 6 cases with Atopic Dermatitis (DA) + Gastrointestinal disease (EGI) and in 5 cases with rhinitis and asthma (RA). The D-Loop Region of mitochondrial genome was amplified by PCR using specific primers. Phylogenetic analysis was calculated using the program: CLUSTAL OMEGA, the Neighbor-Joining, BLOSUM62, with studied and recorded by Jukes-Cantor data and then with Kimura-2, available specific programs (software).

Results: We found a non-descript mutation or variant T16519C in the transition of haplogroups associated with CMA patients with DA+EGI in 6/6 cases, compared with 5/5 cases with RA that they have not it, whereas in controls was observed it only in 6/30, p = 0, 0312 RR 2,900.

Conclusions: These findings suggest that this mutation probably increases the possibility of suffering CMA associated with AD + GID.

Keywords: Allergy to cow's milk, haplogroups, children, non-descript mutation, mitochondrial genome.

INTRODUCCIÓN

La alergia a los alimentos es un problema de salud pública a nivel global. Su incidencia ha aumentado en la última década más rápidamente de lo que permitirían los cambios en el genoma. Sin embargo, todavía no se ha podido determinar cuáles son los factores ambientales que podrían interactuar con el riesgo adquirido genéticamente para desarrollar la enfermedad (1,2). Algunos individuos poseen factores genéticos que confieren susceptibilidad o resistencia a una determinada patología en un entorno particular.

La historia familiar es un potente factor de riesgo para el desarrollo de la alergia alimentaria. Hay buena evidencia proveniente de estudios en gemelos, que señalan la importancia de la variación genética, más aún cuando se asocia con otras enfermedades atópicas (3-7). La predisposición genética conduce a la producción de citocinas predominantemente TH2 (IL-4, IL-5, IL-9 y IL-13) que contribuyen a la sensibilización alérgica, originada en defectos intrínsecos de células T o de células presentadoras de antígenos (8).

La alergia a la leche de vaca (ALV) es la principal causa de alergia alimentaria, afecta mayormente a los niños y no existe suficiente información referente a tendencias geográficas en su desarrollo. En ese sentido, los genotipos asociados con la ALV son desconocidos (aún no han podido ser replicados en poblaciones independientes) y podrían ser responsables de la marcada variabilidad de la respuesta clínica individual a la proteína láctea (9). Por eso, en la actualidad el riesgo de padecer ALV es definido de acuerdo a los antecedentes familiares (10-15).

La población humana ha acumulado un alto número de substituciones de bases en el ADN mitocondrial (ADNmt) a lo largo de linajes maternales, en los cuales las combinaciones específicas constituyen los haplogrupos mitocondriales supuestos(16,17). Los haplogrupos ADNmt específicos para una población, pueden ser funcionalmente diferentes y ejercer influencias que podrían afectar los resultados de las enfermedades, ya sea exacerbando, retrasando o bien amino-rando la sintomatología dada(16-18).

El avance en los estudios de secuenciación de la Región Hiper-variable uno (HVI) de la región D-Loop en el ADNmt ha revelado que la tasa de mutación es diferente a lo largo del segmento. Algunas posiciones de la Región HVI, son extremadamente variables entre los linajes, mientras que otras, son relativamente constantes(19).

El objetivo de esta investigación fue caracterizar haplogrupos de la Región D-Loop del ADN mitocondrial, en un grupo de niños alérgicos a la leche de vaca, con el fin de arribar a un mejor conocimiento de la herencia biológica y genética en la etiología de la enfermedad.

MÉTODO

Se estudiaron, 41 niños de 0 a 2 años de edad y de ambos sexos, que viven en la ciudad de Río Cuarto, Córdoba, Argentina (Figura 1). Once (11) de ellos tenían diagnóstico de ALV y treinta (30) individuos sanos conformaron el grupo control. En todos los pacientes el diagnóstico se confirmó, luego de dos semanas de exclusión del alimento, por medio del desafío oral abierto, atendiendo a razones prácticas como son la corta edad de los niños y la baja sensibilidad de las pruebas diagnósticas realizadas (RAST IgE específica y Prick Test con extractos estandarizados).

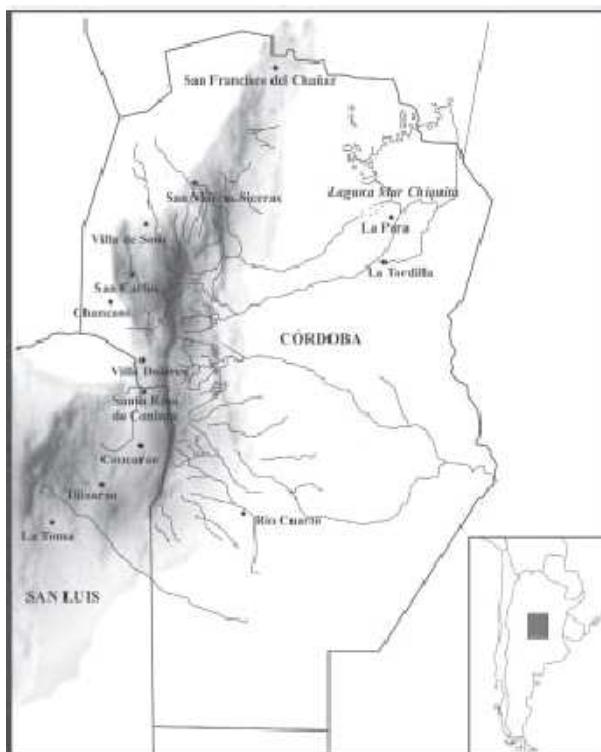


Figura 1: En el mapa de Córdoba, se señala ubicación de la Ciudad de Río Cuarto. On Córdoba map, it was pointed out the Río Cuarto city.

Los niños ALV se dividieron de acuerdo al tipo de manifestaciones clínicas con que iniciaron la enfermedad: 6 casos con Dermatitis atópica (DA) + Enfermedad Gastrointestinal (GI) y en 5 casos con Rinitis y Asma (RA).

La región D-Loop y sus segmentos o Regiones Hipervariables HVI, HVII y HVIII del genoma mitocondrial (Gmt), fue amplificada por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Los “primers” utilizados fueron: Fw

16033 a 16055 y Rev. 50 a 29 (RHVI); Fw 29 a 51 y Rev. 713 a 693 (HVII y III). Las condiciones de la mezcla de incubación, para amplificar los productos en la PCR, tenían una temperatura de annealing (para los diferentes segmentos) en un rango de 56°C a 58°C. Posteriormente se realizó electroforesis en geles de agarosa al 2%, para la visualización de las bandas de ADN, con luz UV. Cada fragmento fue purificado y mandado a secuenciar para su análisis (dos determinaciones). Los resultados fueron comparados con la puesta del Consenso de la secuencia de Cambridge (GenBank Accession No.: NC_012920.1). Además, se utilizó la base de datos de GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/MITOMAP>), y las base de datos The Human Mitochondrial Genome Database H.M.G.D. (www.mitomap.org; www.genpat.uu.se/mtDB/).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para determinar la asociación entre los haplogrupos y la enfermedad, se utilizaron tablas de contingencia y cálculo de riesgo (OR). El resumen estadístico de la diversidad genética fue calculado usando el programa CLUSTAL OMEGA versión 2.0.12 (Múltiples Alineaciones de la Secuencia). Para la filogenia se utilizó el Neighbor-Joining (NJ), BLOSUM62 (BLOcks of Amino Acid SUbstitution Matrix, o matriz de sustitución de bloques de aminoácidos) con datos estudiados y re-

gistrados por Jukes-Cantor y luego con Kimura-2(20-23).

Finalmente, se generaron nuevos árboles filogenéticos utilizando los métodos: Average distance tree using PID; Neighbour Joining tree using PID, Average distance tree using BLOSUM62.

Este estudio se realizó previo consentimiento informado y con la aprobación del Comité de Bioética del Ministerio de Salud, Gobierno de la Provincia de Córdoba. Resolución Nº 296.

RESULTADOS

La Región D-Loop del ADNmt fue comparada con cada matriz de la Región Hipervariante (HVI, HVII y HVIII) de cada paciente (paso 1). Se observó que las variantes de la Región HVI, se distribuyen acercándose o alejándose del ADNmt. El árbol filogenético, usado para guía del proceso de múltiple alineamiento final, se calculó, de la distancia matriz del paso 1, usando Neighbour Joining method. Este árbol indica qué pacientes o controles se alejan más del ADNmt. El paciente 13a BS, fue, en nuestra investigación, el más próximo al ADNmt, el "2a CG" el más alejado, y el "1a MJC" está alineado matrilineal con el ADNmt y con "13a BS", pero se aleja de los otros individuos (Figura 2). El árbol dibujado para la HVII y HVIII, no refleja lo mismo, aunque si lo hace para 2b CG y 17b LB. Esto demuestra los cambios sufridos en el tiempo para ciertas variables (cambios nucleotídicos).

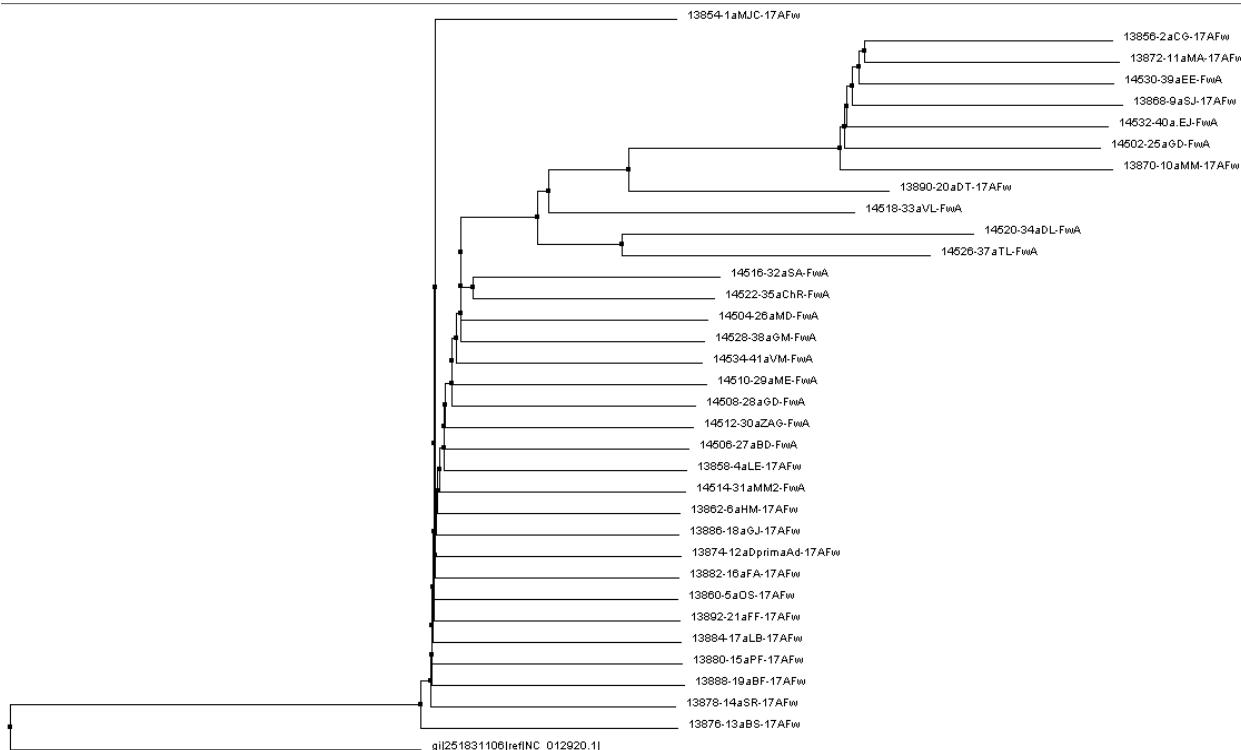


Figura 2: Árbol filogenético de la RHVI, de la población casos y controles, alergia e intolerancia a la leche de vaca, de la Ciudad de Río Cuarto, Córdoba Argentina. RHVI phylogenetic tree of the population case-control, allergy and intolerance to cow's milk, of the city of Rio Cuarto, Córdoba Argentina.

En la Tabla 1, se muestran los haplogrupos y la identificación de cada variante o mutación de la población estudiada, en las Regiones HVI, HVII y HVIII, siguiendo los datos registrados en el mapa genético (www.mitomap.org; www.genpat.uu.se/mtDB). Tanto los niños ALV como los controles, presentaron prevalencia de los siguientes haplogrupos: RXIZGDZV; A+C+B; TJgroup; UK,HVgroup; q; z; v; A+C1B y ACB, (el signo+ indica frecuencia).

Tabla 1. Haplogrupos y variantes genéticas en los niños estudiados. Haplogroups and genetic variants in the children studied.

HAPLOGRUPOS	n
WT, A+C B (Europa, Asia)	2
RXIZGDZV, A+C+B (Europa, Asia)	10
ACBV (Asia, Europa)	1
WDEG, ACB (Europa, Asia)	5
RXIZGD, UK,Hvgroup; Q, A+C1+B (Europa, Asia))	5
B++ AC1 (Asia)	1
UK, Hvgroup, Q, Z, V, A+C1B (Europa, Asia)	6
T, J, Tjgroup, WT, A+ C+ (Europa, Asia)	6
Q (Asia)	1
T, J, Tjgroup, UK, Hvgroup, Q, DE, A++C+B (Europa, Asia)	1
ACB (Asia)	3
Total	41

Prevalecen: RXIZGDZV, A+C+B (Europa, Asia); referencias/references
Europa: Europe. Asia: Asian.

Tabla 2. Distribución de haplogrupos por regiones geográficas en el grupo de niños alérgicos a la leche de vaca y en los controles. Haplogroups distribution by geographical regions in the group allergic to cow's milk and controls children.

HAPLOGRUPO	Controles/	ALV/C	Controles/	ALV/C	Total (%)
	Controls	MA	Controls	MA	
	(n)	(n)	(%)	(%)	
Europeo/European	21	9	51,22	21,95	73,17
Asiático – Europeo/ Asian – European	5	0	12,2	0	12,2
Asiático – Americano/ Asian – American	3	2	7,32	4,88	12,2
Africano / African		0	2,44	0	2,44
Sub-Total	30	11	73,17	26,83	100

References: ALV=grupo conformado por niños alérgicos a la leche de vaca. CMA: group made up of children allergic to cow's milk. Controles=grupo de niños sanos. Controls: group of healthy children.

En la Tabla 2, se señala su distribución porcentual por áreas geográficas. Además, se identificó cada variante, su frecuencia, su pertenencia a un haplogrupo o no, si es una variable identificada en el (www.mitomap.org; www.genpat.uu.se/mtDB), con que otras variantes se encuentra asociada y de qué región en herencia matrilineal proviene. Este procedimiento permitió observar la prevalencia del haplogrupo C; TJ group; y de la mutación o variante no descripta T16519C, Figura 3.

El diagnóstico de ALV y la presencia de la variante nucleotídica no descripta T16519C se asociaron significativamente ($p=0,095$); Coeficiente de contingencia=0,252 (Prueba chi-cuadrado para la asociación entre grupo de pertenencia y presencia de la mutación). Un paciente que posea dicha mutación, tiene mayor probabilidad de ser ALV que aquel que no la presenta: OR=3,300, IC95% 0,785; 13,879; Tabla 3.

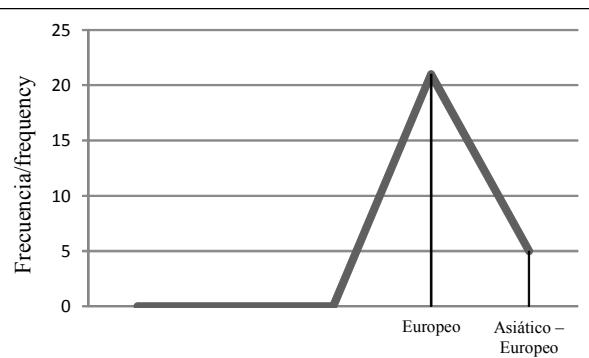


Figura 3. Prevalencia de haplogrupos y de la variante no descripta T16519C en los niños estudiados. (N=41). Prevalence of haplogroups and T16519C variant in the children studied (n=41). Europa: Europe. Asia: Asian.

Tabla 3: Asociación de la variante T16519C con manifestación clínica de ALV en los niños estudiados. Association of T16519C variant, with clinical manifestation of CMA in children studied

	Casos	Controles	Total
Con mutación	6	6	12
Sin mutación	5	24	29
Total	11	30	41

La variante T1619C, se asocia con niños que presentan manifestación clínica de DA y DG

(6) casos, no así con R y A(5) casos. The T1619C variant is associated with children with clinical manifestation of AD and DG (6 cases), but not with R and A (5 cases). Casos: cases. Controles: controls: con mutación: with mutation, sin: whitout.

Índices de evaluación se pueden resumir como: Área ROC global 64%; Sensibilidad 55%; Especificidad 73%; Predictivo Positivo 43%; Predictivo Negativo 82%.

Dada la diferente presentación clínica de ALV, en 6 niños con manifestaciones de Dermatitis atópica (DA) + Enfermedad Gastrointestinal (GI), y en 5 niños con manifestaciones de Asma y Rinitis, se asoció esta variable con la presentación clínica, utilizando la medida de asociación Razón de Odds (OR). El intervalo de confianza 95% de la OR es: 4.8 e±1.486; y los límites de confianza son: 1.086 <IC (OR95%) < 21.22

Se halló a la variante T16519C , en los 6 niños que presentaban (DA) + (EGI), mientras que no hubo asociación en los 5 niños con (RA), $p=0.0001$.

En el grupo control solo 6/30 individuos poseían la variante T16519C con una asociación también significativa, $p = 0,0312$ RR 2, 900.

DISCUSIÓN

En los últimos años se han descrito mutaciones que se han asociado con síndromes clínicos bien definidos. Las características genéticas del ADNmt, herencia materna, poliplasmia y segregación mitótica, confieren a estas enfermedades propiedades muy particulares. Las manifestaciones clínicas de estas patologías son muy heterogéneas y afectan a distintos órganos y tejidos por lo que su correcto diagnóstico implica la obtención de datos clínicos, morfológicos, bioquímicos y genéticos.

Por otra parte, la investigación de las diferencias genéticas subyacentes, heredadas por individuos predisponentes a la producción de células TH2, en respon-

ta a alérgenos alimentarios, promete identificar mecanismos involucrados en determinar el desarrollo de la tolerancia inmunológica o en su defecto la enfermedad alérgica(24). En este sentido, la variabilidad clínica observada en la presentación de la ALV, podría explicarse en parte, por la presencia de polimorfismos en genes candidatos que influyen en su desarrollo.

Las variaciones nucleotídicas encontradas en el ADNmt humano determinan los haplogrupos, los cuales trazan la ascendencia matrilineal hasta los orígenes de la especie humana en África y desde allí a su dispersión geográfica global. Los haplogrupos más antiguos son más grandes y se encuentran más dispersos y de ellos descienden numerosos subgrupos. La migración, dando por resultado el aislamiento de la población, es una de las cuatro fuerzas evolutivas junto a la selección natural, deriva genética y mutación. La disciplina de genética de la población (Gp), es el estudio de la distribución de frecuencias y del cambio en la variación del gen (alelo) bajo tales influencias(25).

La Gp observada en poblaciones modernas, ha abierto una ventana en los patrones históricos de migraciones, con una técnica iniciada por Luigi Luca Cavalli-Sforza(26).

Nuestro estudio, se concentró en conocer además de los haplogrupos nativos en América, qué otros haplogrupos en el ADNmt se presentan en la población estudiada (mediados por la inmigración y el medio ambiente u otros factores) y de qué manera influyen en el desarrollo de la enfermedad ALV.

Para observar las posibles relaciones genealógicas entre los distintos compases, utilizamos una técnica común en el análisis filogenético que nos ayudara a analizar y visualizar el conjunto de datos obtenidos en el cuadro (matriz) de distancias. Esta técnica de análisis de datos se basa en la generación de los llamados árboles filogenéticos, que son estructuras geométricas de interconexión que representan la posible relación entre las distintas especies en estudio. El común ancestro más reciente es el ADNmt, con quién se alinearon cada uno de los niños incluidos en este estudio.

El interrogatorio realizado a sus padres, determinó un origen de herencia matrilineal como descendientes de españoles, italianos y nativos. Sin embargo, la presencia del haplogrupo Q que deriva del M y éste del L3 (Africano), en este grupo de niños, indicaría migración que da origen a la diversidad del mestizaje (26,27).

Por otra parte, no es frecuente que los niños ALV comiencen la enfermedad con el sistema respiratorio afectado, como la única manifestación clínica (8). Acerca de esto, la variante T16519C estaba presente sólo en los niños ALV que iniciaron la enfermedad con manifestaciones clínicas gastrointestinales y de la piel.

CONCLUSIONES

La variante no descripta (T16519C) se presentó con mayor frecuencia en los niños que habían sido diagnosticados como ALV.

El riesgo de desarrollar ALV fue 3 veces más elevado en los pacientes que la poseían.

Todos los niños ALV que iniciaron la enfermedad con manifestaciones clínicas de Dermatitis Atópica (DA) y Enfermedad Gastrointestinal (EGI), la presentaron. Esto sugiere que la presencia de esta mutación probablemente aumente la posibilidad de padecer ALV asociada con DA+EGI.

En el desarrollo del ALV podrían estar involucrados otros factores de riesgo como: genes nucleares, factores epigenéticos que hacen al proteoma y al fenoma.

Futuras investigaciones que involucren al ADNmt completo, serán necesarias para poder correlacionar las variantes de la Región Control D-Loop con el o los haplogrupos correspondientes, lo que resultaría en los haplotipos o subhaplotipos que las caracterizan, tanto para la variante no descripta T16519C como para otras hipotéticas.

“MITOCHONDRIAL HAPLOGROUP IN CHILDREN ALLERGIC TO COW'S MILK”

INTRODUCTION

The food allergy is a public health problem globally. Its incidence has increased in the last decade faster than that would permit changes in the genome. However, it has not yet been able to identify the environmental factors that might interact with genetic risk for developing the disease acquired (1,2). Some individuals have genetic factors that confer susceptibility or resistance to a particular disease in a particular environment.

Family history is a powerful risk factor for the development of food allergy. There is good evidence from twin studies that show the importance of genetic variation, especially when associated with other atopic diseases

(3,4,5,6,7). Genetic predisposition leading to cytokine production, predominantly TH2 (IL-4, IL-5, IL-9 and IL-13) that contribute to allergic sensitization, originated in intrinsic defects of T cells or antigen-presenting cells (8).

Allergy to cow's milk (CMA) is the leading cause of food allergy, affects mostly children and there is not enough information about geographic trends in its development. In that sense, the genotypes associated with CMA are unknown (have not yet been replicated in independent populations) and could be responsible for the marked variability of individual clinical response to milk protein (9). Therefore, at present the risk of CMA is defined according to family history (10,11, 12,13,14,15).

The human population has accumulated a large number of base substitutions in mitochondrial DNA (mtDNA) along maternal lineages, in which specific combinations are supposed they constitute mitochondrial haplogroups (16,17). The specific mtDNA haplogroups for a population may be functionally different and exert influences that could affect the outcome of the disease, either exacerbating, delaying or slowing the symptoms given (16,17,18).

Advances in sequencing studies Hyper-Variable Region one (HVI) of the D-loop region in mtDNA has revealed that the mutation rate is different along the segment. Some positions of HVI Region are extremely variable among lineages, while others, relatively constant (19).

The objective of this research was to characterize the haplogroups D-loop region of mitochondrial DNA, in a children group allergic to cow's milk, in order to arrive at a better understanding of biological and genetic inheritance in the etiology of disease.

METHOD

We studied 41 children of 0-2 years of age and of both sexes, living in the city of Rio Cuarto, Cordoba, Argentina (Figure 1). Eleven (11) of them were diagnosed with CMA and thirty (30) healthy individuals formed the control group. In all patients the diagnosis was confirmed after two weeks of exclusion of food, through the open oral challenge, based on practical reasons such as the young age of the children and the low sensitivity of diagnostic tests (specific RAST IgE and Prick Test with standardized extracts).

The CMA children were divided according to the type of clinical manifestations with which began the disease: 6 cases with atopic dermatitis (AD) + gastroin-

testinal (GI) and 5 patients with rhinitis and asthma (RA).

D-Loop region and its segments or hypervariable regions HV_I, HV_{II} and HV_{III} of the mitochondrial genome (Gmt), was amplified by polymerase chain reaction (PCR). The primers used were: Fw 16033-16055 and Rev. 50-29 (RHVI); Fw 29-51 and Rev. 713-693 (HVII and III). The conditions of the incubation mixture to amplify PCR products, having a temperature of annealing (for different segments) in a range of 56°C to 58°C. Subsequently it electrophoresed on agarose gels 2%, and visualization of DNA bands with UV light.

Each fragment was purified and sent for analysis sequence (two determinations). The results were compared with the setting of Consensus Cambridge Sequence (GenBank Accession No.: NC_012920.1). Furthermore, not only the GenBank database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/MITOMAP>), but the database The Human Mitochondrial Genome Database was used HMGD (www.mitomap.org; www.genpat.uu.se/mtDB).

STATISTICAL ANALYSIS

To determine the association between haplogroups and disease, contingency tables and calculation of risk (OR) were used. The statistical summary of genetic diversity was calculated using the CLUSTAL OMEGA (Multiple sequence alignments) program, version 2.0.12. Neighbor-joining (NJ), BLOSUM62 (Blocks of Amino Acid Substitution Matrix, or substitution matrix blocks of amino acids) was used for the phylogeny, with data studied and recorded by Jukes-Cantor and then with Kimura-2 (20,21,22,23).

Finally, new phylogenetic trees were generated using the methods: Average distance tree using PID; Neighbour Joining tree using PID, Average distance tree using BLOSUM62. This study was conducted (prior informed consent) with the approval of the Bioethics Committee of the Ministry of Health, Government of the Province of Cordoba. Resolution No. 296.

RESULTS

The D-loop region of mtDNA was compared with each matrix from hypervariable region (LVH HV_{II} and HV_{III}) of each patient (step 1). It was observed that LVH region variants, are distributed toward or away from mtDNA. The phylogenetic tree, used to guide multiple final alignment process, is calculated from the distance matrix from step 1, using Neighbour Joining method. This tree indicates which patients (or controls) move away more from the mtDNA. The 13a BS patient was, in our research, closer

to mtDNA, The “2a CG” the farthest and The “1aMJC” is matrilineal aligned with mtDNA and with the “13a BS”, but away from the other individuals (Figure 2). The tree drawn for HV_{II} and HV_{III}, does not reflect the same, but if it does for 2b CG and 17b LB. This shows the changes undergone in time for certain variables (nucleotide changes).

In Table 1, are shown the haplogroups and the identification of each variant or mutation of the study population, in HV_I, HV_{II} and HV_{III} Regions, according to the data recorded on the genetic map (www.mitomap.org; www.genpat.uu.se/mtDB). Both children CMA as controls, showed prevalence of the following haplogroups: RXIZGDZV; A + B + C; TJgroup; UK, HVgroup; q; z; v; A + C1B and ACB, (the + sign indicates frequency). In Table 2, the percentage distribution by geographical areas is indicated. In addition, we identified: each variant, their frequency, their membership of a haplogroup or not, if a variable is identified in the www.mitomap.org; www.genpat.uu.se/mtDB, with what other variants are associated, and of which region comes in matrilineal inheritance. This procedure allowed us to observe the prevalence of haplogroup C; TJ group; and mutation or variant not described T16519C, Figure 3.

The CMA diagnosis and the presence of the nucleotide variant not described T16519C were significantly associated ($p = 0.095$); Contingency coefficient = 0.252 (chi-square test for the association between group membership and presence of the mutation). A patient in possession of such mutation is most likely to be CMA that he who does not present: OR = 3.300, 95% CI: 0.785 - 13,879; Table 3.

Evaluation indexes can be summarized as: ROC area 64% overall; 55% sensitivity; 73% specificity; Predictive Positive 43%; Negative predictive 82%.

Given the different clinical presentation of CMA: 6 children with manifestations of atopic dermatitis (AD) + gastrointestinal (GI). 5 children with symptoms of asthma and rhinitis.

This variable was associated with the clinical presentation, using the measure of association Odds Ratio (OR). The 95% confidence interval of the OR is 4.8 $e^{(\pm 1.486)} = 1,086 < IC (OR95%) < 21.21$.

It was found to T16519C variant, in 6 children who had (DA) + (EGI), whereas there was no association in the 5 children (RA), $p = 0.0001$.

In the control group only 6/30 individuals had the T16519C variant with a significant association, $p = 0, 0312$ RR 2, 900.

DISCUSSION

In recent years, mutations have been described that have been associated with well-defined clinical syndromes. The mtDNA genetic characteristics, maternal inheritance, polyplasmia and mitotic segregation, give to these diseases very particular properties. Clinical manifestations of these diseases are very heterogeneous and affect different organs and tissues, so proper diagnosis involves obtaining clinical, morphological, biochemical and genetic data.

Furthermore, the investigation of the underlying genetic differences inherited by individuals predisposed to the production of TH2 cells, in response to food allergens, promises to identify mechanisms involved in determining the development of immunological tolerance or not to allergic disease (24). In this sense, the clinical variability seen in the presentation of the CMA, could be explained in part by the presence of polymorphisms in candidate genes that influence its development.

The nucleotide variations found in human mtDNA determine haplogroups, which trace the matrilineal origins of the human species in Africa and from there to its global geographical spread. The oldest haplogroups are larger and are more dispersed and from them descend numerous subgroups. The migration, resulting in the isolation of the population, is one of the four evolutionary forces along with natural selection, genetic drift and mutation. The discipline of population genetics (Pg), is the study of the frequency distribution and the change in the variation of the gene (allele) under such influences (25).

The Pg observed in modern populations, has opened a window on the historical patterns of migration, a technique pioneered by Luigi Luca Cavalli-Sforza (26).

Our study focused not only in knowing the native haplogroups in America but what other mtDNA haplogroups were present in this population (mediated by immigration and the environment or other factors) and how they influence the development of the CMA disease.

To observe the possible genealogical relationships between different measures, a common technique used in the phylogenetic analysis will help us analyze and visualize the data set obtained in the (matrix) box distances. This analysis technique is based on the generation of so-called phylogenetic trees, which are geometric structures that represent the possible interconnection relationship between the different species under study. The most recent common ancestor is the mtDNA, with whom lined up each of the children included

in this study.

The interrogation to his parents, determines an origin of matrilineal heritage as descendants of spanish, italian and natives. However, the presence of haplogroup Q derived from the M and this from the L3 (African) in this group of children, would indicate that migration gives rise to the diversity of miscegenation (26,27).

Moreover, it is not frequent that CMA children start the disease with the affected respiratory system, as the only clinical manifestation (8). About this, the variant T16519C was present only in the CMA children who started the disease with gastrointestinal and skin clinical manifestations.

CONCLUSIONS

The non-descript variant (T16519C) occurred more often in children who had been diagnosed as CMA, the risk of CMA was 3 times higher in patients who had. All CMA children who initiated the disease with clinical manifestations of atopic dermatitis (AD) and Gastrointestinal Disease (EGI), had it. This suggests that the presence of this mutation probably increases the possibility of suffering CMA associated with AD + EGI.

In the development of the CMA could be involved other risk factors such as: nuclear genes, epigenetic factors that make the proteome and the phenome. Future research involving the complete mtDNA is necessary in order to correlate the variants of the D-Loop Control Region with the corresponding haplogroups, resulting in haplotypes or subhaplotipos that characterize both the variant not described T16519C as for other hypothetical.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. (2009). *Pediatrics* 124:1549-55.
- 2) Tan N TH, Ellis JA, Saffery R, Allen KJ. The role of genetics and environment in the rise of childhood food allergy. (2012). *Clin Exp Allergy* 42:20-29.
- 3) Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. (2007). *J Allergy Clin Immunol* 120:638-46.
- 4) Kirsi M. Järvinen, Jennifer E. Westfall, Max S. Seppo, Aisha K. James, Angela J. Tsuang, Paul J. Feustel, Hugh A. Sampson, and Cecilia Berin, Role of maternal elimination diets and human milk IgA in development of cow's milk allergy in the infants. (2014).

- Clin Exp Allergy.* 44(1): 69–78.
- 5) Julie Wang, Jing Lin, Ludmilla Bardina, Marina Goldis, Anna Nowak-Wegrzyn, Wayne G. Shreffler, Hugh A. Sampson. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. (2010). *J Allergy Clin Immunol.* 125(3): 695–702.e6.
- 6) Hourihane JO, Dean TP, Warner JO. Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. (1996). *BMJ* 313:518-21.
- 7) Tsai HJ, Kumar R, Pongracic J. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study. (2009). *Clin Exp Allergy* 39:101-9.
- 8) Umetsu DT, DeKruyff RH. TH1 and TH2 CD41 cells in human allergic diseases. (1997). *J Allergy Clin Immunol* 100:1-6.
- 9) Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. (2006). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20:467-83.
- 10) Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna SL, Von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. (2010). *Pediatr Allergy Immunol* 21:1-125.
- 11) American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulae. (2000). *Pediatrics* 106:346-49.
- 12) K. M. Järvinen, L. Geller, R. Bencharitiwong, and H. A. Sampson Presence of functional, autoreactive human milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. (2012). *Clin Exp Allergy.* 42(2): 238–247.
- 13) Juandy Jo, Johan Garssen, Leon Knippels, Elena Sandalova Role of Cellular Immunity in Cow's Milk Allergy: Pathogenesis, Tolerance Induction, and Beyond Mediators of Inflammation. (2014). Volume Article ID 249784, 10 pages
- 14) Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, Bresson JL, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. (1999). *Arch Dis Child* 81:80-84.
- 15) Wallace DC, Brown MD, Lott MT. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease. (1999). *Gene* 238:211-30.
- 16) Torroni A, Wallace DC. Mitochondrial DNA variation in human populations and implications for detection of mitochondrial DNA mutations of pathological significance. (1994). *J Bioenerg Biomembr* 26:261-71.
- 17) Brown MD, Torroni A, Reckord CL, Wallace DC. Phylogenetic analysis of Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA's indicates multiple independent occurrences of the common mutations. (1995). *Hum Mutat* 6:311-25.
- 18) Kofler B, Mueller EE, Eder W, Stanger O, Maier R, Weger M, Hass A, et al. Mitochondrial DNA haplogroup T is associated with coronary artery disease and diabetic retinopathy: a case control study. (2009). *BMC Med Genet* 10:35-42.
- 19) Wakeley J. Substitution rate variation among sites in hypervariable region 1 of human mitochondrial DNA. (1993). *J Mol Evol* 37:613-23.
- 20) Saitou N, Nei M. The Neighbor-joining Method: A New Method for Reconstructing Phylogenetic Trees. (1987). *Mol. Biol. Evol.* 4(4):406-425.
- 21) Eddy SR. Where did the BLOSUM62 alignment score matrix come from? (2004). *Nat Biotechnol.* 22(8):1035-6.
- 22) Jukes TH and Cantor CR (1969). Evolution of Protein Molecules. New York: Academic Press. pp. 21–132.
- 23) Kimura M. "A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences". (1980). *Journal of Molecular Evolution* 16 (2): 111–120.
- 24) Bedoret D, Singh AK, Shaw V, Hoyte EG, Hamilton R, DeKruyff RH, et al. Changes in antigen-specific T cell number and function during oral desensitization in cow's milk allergy enabled with omalizumab. (2012). *Mucosal Immunol.* 5: 267-76.
- 25) Rieder MJ, Tayler SL, Tobe VO, Nickerson DA. Automating the identification of DNA variations using quality-based fluorescence re-sequencing: Analysis of the human

- mitochondrial genome. (1998). *Nucleic Acids Res.* 26: 967-73.
- 26) Piazza A, Rendine S, Minch E, Menozzi P, Mountain J, Cavalli-Sforza LL. Genetics and the origin of European languages. (1995). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:5836-40.
- 27) Fagundes N, Kanitz R, Eckert R. Mitochondrial population genomics supports a single pre-Clovis origin with a coastal route for the peopling of the Americas. (2008). Book: *Biomolecular Archaeology: An Introduction* 284-86.

GRADO DE CONOCIMIENTO SOBRE MÉTODOS DE DETECCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN LAS MUJERES RESIDENTES EN EL NOROESTE (N.O). CORDOBÉS. ARGENTINA. 2015

LEVEL OF KNOWLEDGE ABOUT CERVICAL CANCER DETECTION METHODS IN WOMEN LIVING IN THE NORTHWEST IN THE PROVINCE OF CORDOBA, ARGENTINA 2015

Juárez Ana. María

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino (CCU) constituye un ejemplo de inequidad en salud Pública de Latinoamérica. Objetivo: Investigar en las Ciudades la Falda, Cruz del Eje, Villa de Soto y Salsacate, la relación entre: conocimientos sobre prevención de CCU, frecuencia de utilización y estudios cursados. Resultados Se desconocen métodos de prevención del CCU, bajas frecuencias de utilización y escolaridad precaria. Conclusión la salud pública no realiza promoción de la salud, sumado a la frágil escolaridad de las mujeres y desconocimiento por la utilidad de los métodos, las convierten en poblaciones con alto riesgo para CCU.

Palabras clave: cáncer de cuello uterino, concientización, frecuencia de utilización.

SUMMARY

Cervical Cancer (CC) constitutes an example of inequity in Latin America. Objective. To investigate in the cities of La Falda, Cruz del Eje, Villa de Soto, and Salsacate, the relationship among knowledge about CC prevention methods, frequency of use and undertaken studies. Results. CC prevention methods are not known, their frequency of use is low and schooling is poor. Conclusion. Public Health does not conduct health promotion; this coupled with poor schooling, and ignorance about the usefulness of CC methods make high-risk populations .

Key words: cervical cancer, awareness, frequency of use

INTRODUCCIÓN

El útero forma parte del aparato reproductor femenino. Tiene forma de pera invertida y está situado en la pelvis, entre el recto y la vejiga. Anatómicamente la zona más estrecha es el cuello o cérvix uterino, luego está el orificio cervical externo que comunica con el canal endocervical quien se extiende hasta el orificio cervical interno, continuándose con el istmo y el cuerpo del úte-

ro. El cuello del útero se encuentra en el interior de la vagina. La mucosa que lo recubre está en contigüidad con la vagina y se denomina ectocérvix, mientras que la que recubre el conducto o canal cervical, que lleva hasta la cavidad del cuerpo uterino se denomina endocérvix.

La mayoría de los tumores aparecen en la zona de unión del ectocérvix y el endocérvix, ó unión escamocolumnar por encontrarse allí las células totipotenciales, zona llamada de transformación, que separaría el epitelio plano del ectocérvix y el glandular que sería el endocervical.

El cáncer de cuello uterino sigue siendo un problema de salud pública en Latinoamérica, constituye uno de los ejemplos claros de inequidad en salud y la carga de la enfermedad difiere ampliamente entre países y en regiones dentro de los mismos.

El cáncer de cuello uterino (CCU), el segundo cáncer ginecológico más frecuente en la población femenina, se encuentra en la actualidad en un punto de inflexión en cuanto a su control por dos motivos fundamentales(1,10), por un lado, las proyecciones con respecto a esta patología nos indican que a pesar de los esfuerzos, el simple crecimiento y envejecimiento de la población generará un aumento en la mortalidad del mismo de aproximadamente un 25% en los próximos 10 años, por lo tanto si no se mejoran los programas de prevención, se ha estimado que el número de casos de cáncer de cuello uterino se incrementará en la región de 68 000 en el año 2008 a 126 000 en el año 2025. Más notorio resulta aún evaluar que del total de defunciones, el 88% de estas se producen en países en desarrollo, cifra que llegará al 98% para el año 2030, de mantenerse las tendencias actuales (5,6,8). Así, el problema es más grave en Nicaragua, Honduras, El Salvador y Bolivia, donde las tasas de incidencia son superiores a 35 por 100000 (5). Igualmente, la mortalidad es mayor en regiones con deficientes condiciones sociales y económicas, como los extremos norte y sur de Argentina, algunas zonas centrales de Colombia y el sur de Chile, otro

tanto sucede en el sur de México(5). Según algunas publicaciones, países que ya tenían tasas de mortalidad por debajo de 10 por 100000 en 1970, como Cuba, Argentina, Brasil y Uruguay, no han logrado mayor descenso en el riesgo de muerte por CCU(5).

Las limitaciones de la cobertura de los registros, las deficiencias en los sistemas de estadísticas vitales y la carencia de información sobre el estadio de los tumores invasores al momento del diagnóstico, no permiten valorar si los programas de "screening" han tenido un efecto real o si la reducción de las tasas de cáncer de cuello uterino se debe a mejoras sociales y/o a la disminución de las tasas de natalidad. A pesar de la deficiencia de los datos mencionados anteriormente, la razón mortalidad-inciencia (M/I) puede ser utilizada como indicador indirecto del desempeño del tamizaje y los servicios de salud en el control del cáncer de cuello uterino(5,9).

La evolución en el conocimiento con respecto a la etiología e historia natural, como así también el desarrollo y aplicación de nuevas herramientas y estrategias de prevención, dio origen a cambios en los paradigmas existentes y la manera de pensar esta patología. Las experiencias existentes en el mundo de programas para prevención y control del cáncer cervical, nos han demostrado que esta es una entidad oncológica que puede ser exitosamente prevenida, diagnosticada y tratada (1,5).

El avance en los conocimientos actuales acerca de la biología del virus del papiloma humano (HPV) y su rol crítico en la génesis de esta enfermedad no solo han permitido introducir significativos cambios en el área preventiva, de la pesquisa y de diagnóstico de pacientes, sino también en todo lo asociado tanto a los aspectos de tratamiento y manejo de pacientes con infecciones asociadas al virus de HPV como así también con lesiones precursoras. A partir de la utilización de la evidencia internacional actual y en particular, la experiencia de los países de la región, se discuten los desafíos que enfrentan los países de Latinoamérica para establecer programas sostenibles de prevención de CCU, al implementar programas de tamizaje, vacunación, o ambos, de acuerdo con los recursos disponibles en distintos escenarios (5).

El uso de la citología cérvico-vaginal convencional ha logrado reducir la mortalidad por CCU en países desarrollados, tanto cuando es aplicada en programas organizados de detección, como cuando se tamiza una proporción grande de mujeres de manera oportuna.

La citología no ha tenido mayor impacto en las tasas de incidencia y mortalidad, que aún se mantienen altas en la región .Es así como en América Latina, donde a pesar de la disponibilidad de la prueba de Papanicolaou, alrededor de 32 000 mujeres mueren cada año por CCU(1-5). Estudios recientes han demostrado que aún con adecuado control de calidad, la citología convencional tiene en promedio una sensibilidad de 53% (95%IC: 48.6-57.4%) en Europa y Estados Unidos. Esta observación sugiere que el éxito de algunos de estos programas no reside en la sensibilidad de la prueba, sino en la repetición constante de la misma y en el seguimiento sistematizado de mujeres con anormalidades citológicas que aseguran el diagnóstico y el tratamiento definitivo de lesiones detectadas, modelo que no se ha logrado replicar en regiones con escasos recursos.

La colposcopia es otra herramienta complementaria de diagnóstico, permitiendo un examen preciso y más estrecho del cuello del útero, algunos autores la recomiendan en mujeres con diagnóstico citológico de células escamosas atípicas de significado indeterminado o displasia cervical o cáncer, además a aquellos en los que se sospecha una infección por VPH. Un alto porcentaje de epitelio atípico se verificó en el contexto de hallazgos colposcópicos con: leucoplasia; mosaico; base; y atipia vascular, determinando en qué áreas anormales debe hacerse una biopsia (12,13).Así, otras publicaciones combinan en el mismo acto al citodiagnóstico con la colposcopia, resultando una precisión que puede alcanzar el 85 /90 % para el diagnóstico de lesiones de sospecha de alto grado (14-16).

El Instituto Nacional del cáncer en Argentina (2011), publica un suplemento del Atlas por Mortalidad por cáncer 2007/2011, es la primera vez que se produce en Argentina un material epidemiológico con indicadores a partir de los cuales se puede inferir la carga de enfermedad por cáncer en las distintas jurisdicciones de nuestro país, se centra en el impacto del cáncer sobre la expectativa de vida de la población, por ej. el CCU a pesar de contar con tasas relativamente bajas en términos absolutos, afecta a mujeres jóvenes preferentemente de clases vulnerables y priva a la comunidad de ellas y de su desenvolvimiento en el caso de mantenerse vivas en la comunidad(10).En la Argentina, durante el año 2013 se diagnosticaron 4,956 casos y murieron 2,127 mujeres anualmente a causa de esta enfermedad (4).Según SIVER/INC–Ministerio de Salud de la Nación en base a registros de mortalidad de la DEIS-Argentina, 2014, la mortalidad por CCU en la Argentina ha dismi-

nido en forma sostenida desde 1980. En la mayoría de las jurisdicciones del país se registraron tendencias de mortalidad específica por CCU en descenso y con datos estadísticamente significativos. Únicamente las provincias de Tucumán, San Luis y Río Negro, junto con la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) mostraron tendencias en aumento. La tasa provincial de mortalidad por cáncer de cérvix más elevada en el 2012 se registró en Corrientes (17.2×100000 mujeres), siendo Tierra del Fuego la jurisdicción con menor mortalidad por este cáncer (3.2×100000 mujeres), por lo tanto, es posible estimar que las mujeres de Corrientes registraron en 2012 un riesgo de morir por esta causa 5 veces mayor que el de las mujeres que vivían en Tierra del Fuego. A nivel Nacional la tasa de mortalidad bruta fue de 9.14 y la estandarizada por edad según población mundial de 7.0 por 100000 mujeres(11).

Soneji y colaboradores realiza un estudio concluyendo que el conocimiento de la prueba de Papanicolaou puede derivar indirectamente de un mayor nivel de educación. Las mujeres con mayor educación pueden estar más concientizadas y sumado a mejores condiciones económicas, les posibilita más oportunidades para la realización anualmente el Papanicolaou. El acceso a la atención de salud cualquiera sea el mismo, favorece a mujeres a realizar el cribado citológico, aumentando la cobertura en la prevención del cáncer de cuello uterino llevando a cabo eventos y talleres que promuevan la detección del cáncer cervical (17). Por otro lado estudios latinoamericanos coinciden en la necesidad de educar para la salud a las mujeres explicando desde la salud pública a través de propaganda o campañas, todos los aspectos referidos a la técnica del Papanicolaou, desde cuál es su utilidad hasta referirse a los miedos que genera el estudio en las mujeres, por otro lado, las poblaciones estudiadas han demostrado tener muy bajos conocimientos sobre la utilidad que tienen éstos métodos de preventión(18,19).

OBJETIVO GENERAL:

Investigar en la Ciudad de la Falda, Cruz del Eje, Localidad de Villa de Soto y Salsacate, el estado de situación de la mujer, con respecto a los grados de conocimientos sobre estudios de prevención de cáncer de cuello uterino, su utilización, conocimiento de estudios de prevención y su utilización, en mujeres de las poblaciones mencionadas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1- Analizar la relación entre el conocimiento sobre Papanicolaou, Colposcopia y frecuencia de realización de los mismos.
- 2-Analizar la relación de la frecuencia de realización Papanicolaou y colposcopia y los estudios cursados de las mujeres del lugar en estudio.

MATERIAL Y MÉTODO.

El estudio de llevó a cabo en la Ciudad de La Falda ubicada a 78 Km de la Ciudad de Córdoba, siguiendo por la ruta 38, encontramos a la Ciudad de Cruz del Eje a 144 Km de la Ciudad de Córdoba, por la misma ruta se llega a Villa de Soto a 170 Km. de la Ciudad de Córdoba por último Salsacate se encuentra al oeste de la Provincia de Córdoba entre la Localidad de San Carlos Minas y Villa Cura Brochero.

Población: Universo o población objetivo: La población objeto de estudio, son mujeres que concurren al consultorio, ya sea por el llamado radial ó por consulta espontánea.

Desde Octubre de 2014 a Mayo de 2015, se realizó un cuestionario, a mujeres de cada zona, mediante un llamado por vía radial que expresaba sobre una campaña de concientización en el estudio de prevención del cáncer de cuello uterino, realizados en Instituciones privadas de la zona. Tipo de estudio: Es una investigación prospectiva, observacional, transversal, de naturaleza descriptiva y epidemiológica.

Unidad de análisis, criterios de inclusión y exclusión: La unidad de análisis es la mujer .Criterios de inclusión: mujeres que consultan por diversas causas, o llamadas por información radial. Criterios de exclusión: hombres.

Población accesible. Muestra. Selección y tamaño de la muestra. La población accesible será:-Todas las mujeres que fueron examinadas desde octubre 2014 a mayo 2015 en las zonas ya mencionadas del N.O. cordobés. Se obtuvieron 285 encuestas.

Selección de técnica e instrumento de recolección de datos. Fuentes primarias y secundarias. La técnica será la encuesta en el momento de la consulta de la paciente siendo la fuente primaria.

Las **variables** en estudio son:

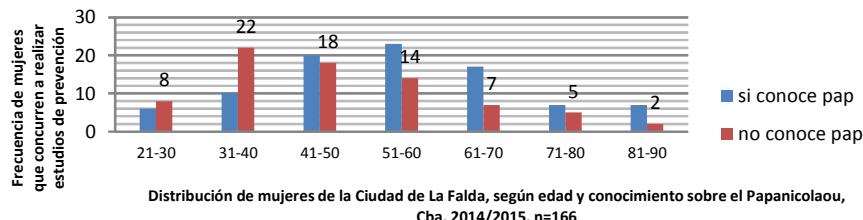
- Edad de la mujer .
- Grado de conocimiento sobre el Papanicolaou (Pap.) y Colposcopia (Colp) (si o no).
- Frecuencia de realización de los estudios de control siendo 1º vez, anual, cada 2 años, de 3 a 5 años, >6 años (abarca una amplitud de 6 a 15 años) o nunca.

-Escolaridad de la paciente encuestada, siendo:

1º completo o incompleto, 2º completo o incompleto, Tercarios completo o incompleto y Universitarios completos o incompletos.

Analisis de los datos: Se realizará con el estadístico InfoStat®.

Fig.N°1, en la ciudad de La Falda, el 45,78% desconocía la utilidad del Pap.



RESULTADOS

Este estudio surge de la observación de la práctica diaria, donde no es habitual que la mujer frecuente la consulta ginecológica. Se toman muestras de la Ciudad de La Falda, Cruz del Eje, Villa de Soto y Localidades como Salsacate.

Fig. N°2, el 77,71% desconocía la utilidad de la colposcopia

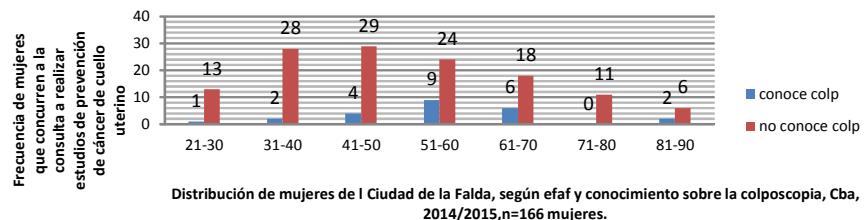


Fig. N°2- Distribución de mujeres que acuden a la consulta que responden la encuesta sobre conocimientos de la colposcopia, según franja etárea, Ciudad de La Falda, 2014/2015.

Fig. N°3, el 52,38% realiza el Pap. en forma anual o cada 2 años, el 20,35% lo realiza cada 3-5 años, 11,97% no lo realizó nunca, el 5,38% lo realizó por primera vez.

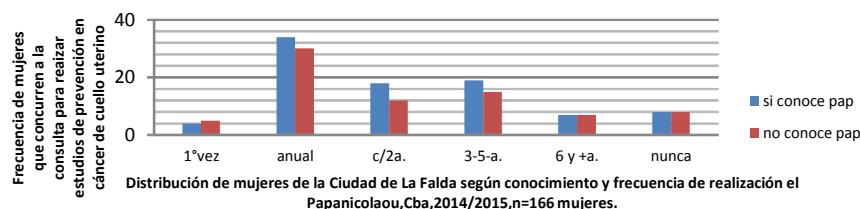


Fig. N°3- Distribución de mujeres que acuden a la consulta y responden la encuesta sobre conocimientos del Papanicolaou y frecuencia con que realizan sus estudios, ciudad de La Falda, 2014/2015.

conocía dicha práctica, independientemente de la frecuencia de realización de sus estudios de control.

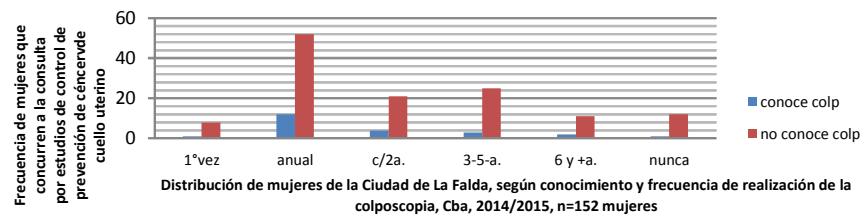


Fig. N°4- Distribución de mujeres que acuden a la consulta y responden la encuesta sobre conocimientos de la colposcopia y la frecuencia con que realizan sus estudios, ciudad de La Falda, 2014/2015.

Fig. N°4 el 84,86% des-

Fig. N°5, las mujeres con secundario completo y terciario completo realizan con mayor frecuencia los estudios de control ginecológico, siendo un 31,03% y 29,31% respectivamente, en el resto de las categorías no superan el 10%.

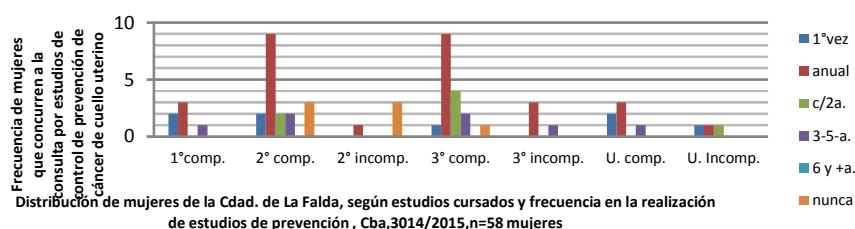


Fig. N°5- Distribución de mujeres que acuden a la consulta y responden la encuesta sobre estudios cursados y frecuencia con que realizan sus estudios, ciudad de La Falda, 2014/2015 n=58 mujeres.

Fig. N°6, En Cruz del Eje, el 54,84% desconocía la utilidad del Papanicolaou.

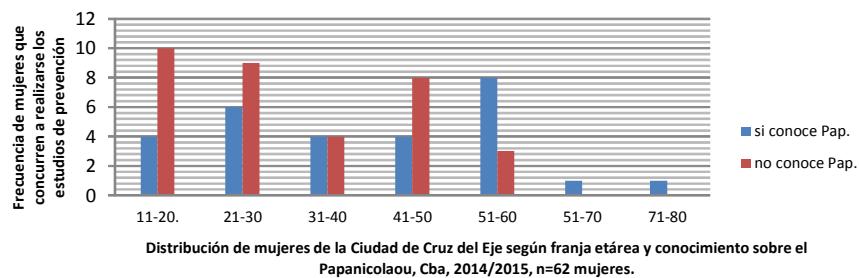


Fig. N°7, el 98,07% desconoce la función de la colposcopia

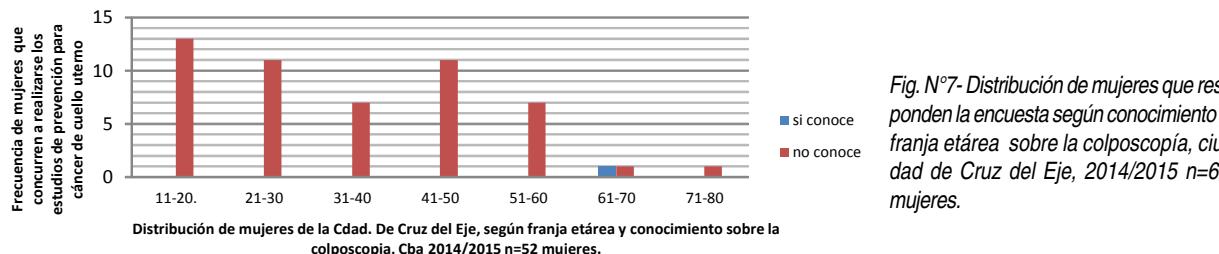


Fig. N°7- Distribución de mujeres que responden la encuesta según conocimiento y franja etárea sobre la colposcopia, ciudad de Cruz del Eje, 2014/2015 n=62 mujeres.

Fig. N°8, la frecuencia de realización del Pap. anual y cada 2 años fue 38,93%, cada 3-5 años 13,55%, por primera vez 1,69%, más de 6 años y nunca 45,76%.

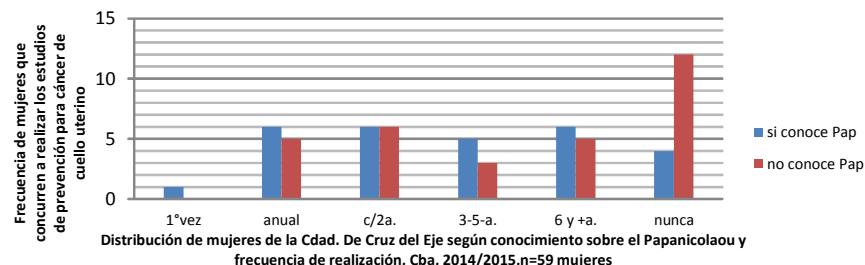


Fig. N°9, el 98,03% las mujeres no conocen sobre la utilidad de la colposcopia

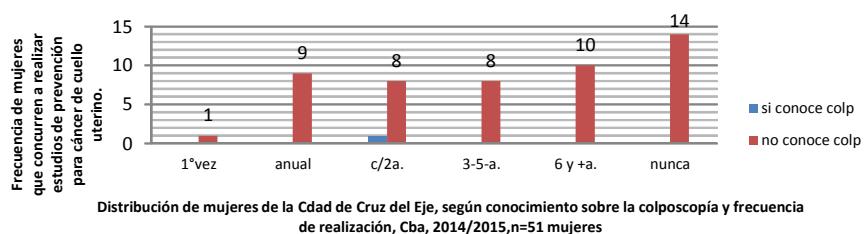


Fig. N°9- Distribución de mujeres que acuden a la consulta y responden la encuesta según conocimiento y frecuencia de realización del Papanicolaou Ciudad de Cruz del Eje, 2014/2015 n=51 mujeres.

Fig. N°10, mujeres con primario completo 20,75%, secundario completo 24,52%, terciario completo 41,50% no hay relación entre educación y frecuencia de realización.

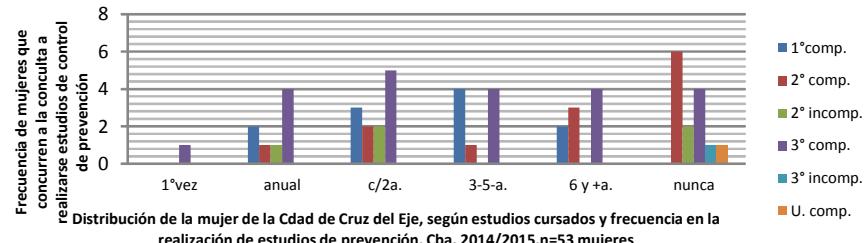


Fig. N°11 En Villa de Soto, el 57,69% desconoce la utilidad del Papanicolaou

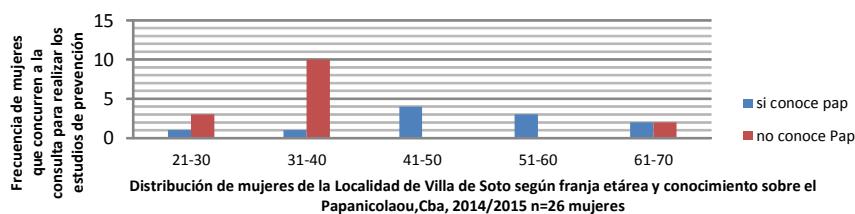
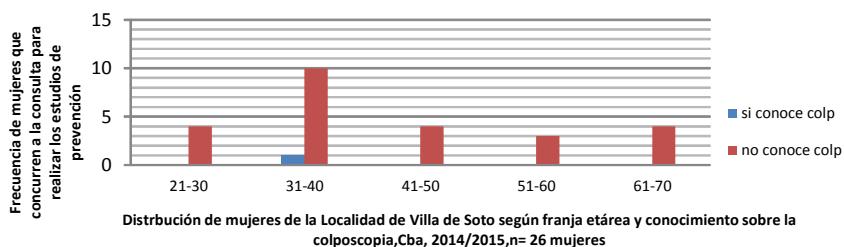


Fig. N°11- Distribución de mujeres que acuden a la consulta que responden la encuesta sobre conocimientos sobre el Papanicolaou y franja etaria en la Localidad de Villa de Soto, Córdoba, 2014/2015.

Fig. N°12, el 96,15% desconocía cuál era la función de la colposcopia, siendo similar en todas las franjas etáreas.

Fig. N°12- Distribución de mujeres que acuden a la consulta que responden la encuesta sobre conocimientos sobre la colposcopia, según franja etaria en la Localidad de Villa de Soto, Córdoba, 2014/2015.



En la Fig. N°13 la frecuencia anual y cada 2 años 62,5%, cada 3-5 años 12,5% por primera vez 4,14%, más de 6 años y nunca 20,83%; siendo el desconocimiento por el método en un 58,33% sobre todo en las mujeres que nunca se realizan el Pap.

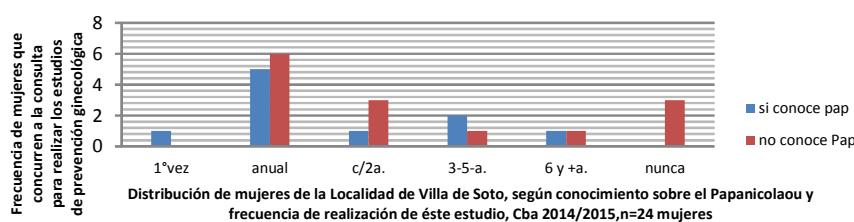


Fig. N°13- Distribución de mujeres que acuden a la consulta que responden la encuesta sobre conocimientos sobre el Papanicolaou y frecuencia de la realización del mismo, Localidad de Villa de Soto, Córdoba, 2014/2015.

En la Fig. N°14, el desconocimiento por la colposcopia es del 95,83% de las mujeres.

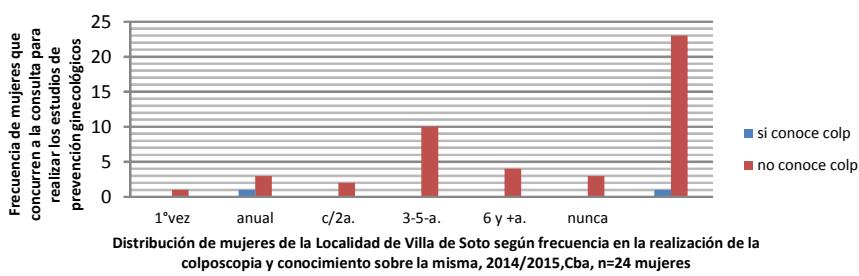


Fig. N°14- Distribución de mujeres que acuden a la consulta responden la encuesta sobre conocimientos sobre la colposcopia y frecuencia de la realización del mismo, Localidad de Villa de Soto, Córdoba, 2014/2015.

Fig. N°15, la categoría estudios cursados que mayores controles tuvieron fueron, primario completo con 29,16%, siendo de una distribución regular y de menor frecuencia en las otras categorías. Por otro lado la categoría de pacientes que se realiza anual y cada 2 años son un 62,5%, las que lo hacen cada 3-5 años 12,5%, más de 6 años y nunca son un 20,83% y una sola vez 4,16%.

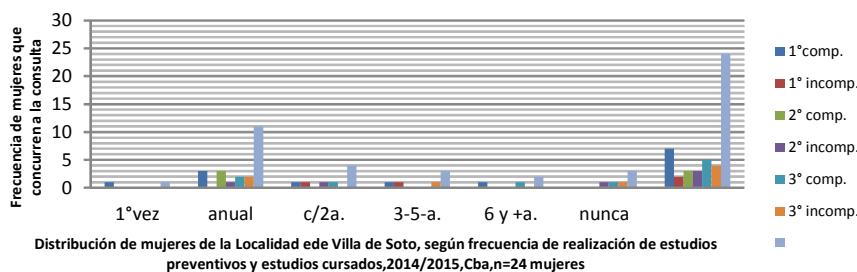


Fig. N°15- Distribución de mujeres que acuden a la consulta en la Localidad de Villa de Soto, encuesta sobre conocimientos sobre estudios cursados y frecuencia de la realización del mismo, Córdoba, 2014/2015.

Fig. N°16, el 30,76% el 69,23% no conocía qué función cumplía el Papanicolaou

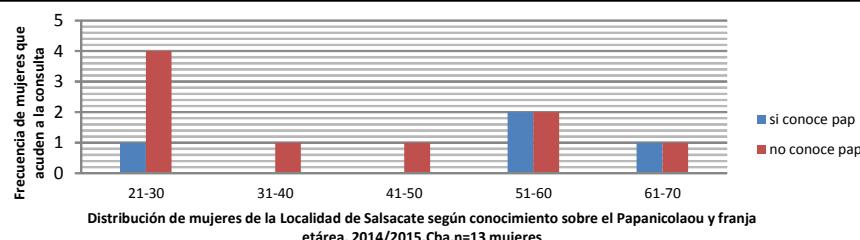


Fig. N°16- Distribución de mujeres que acuden a la consulta en la Localidad de Salsacate, encuesta sobre conocimientos de Papanicolaou y frecuencia de la realización del mismo Córdoba, 2014/2015.

En la Fig. N°17, el 96,15% desconocía cuál era la función de la colposcopia.

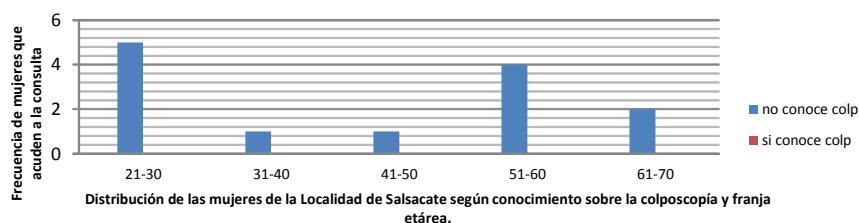


Fig. N°17- Distribución de mujeres que acuden a la consulta en la Localidad de Salsacate, encuesta sobre conocimientos en colposcopia y frecuencia de la realización del mismo Córdoba, 2014/2015.

En la Fig. N°18, las variables 3-5 años y + de 6 años tienen resultados similares ante el conocimiento o no del Papanicolaou, las que nunca desconocen su utilidad.

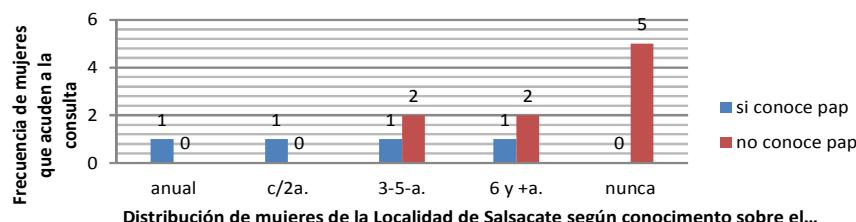


Fig. N°18- Distribución de mujeres que acuden a la consulta en la Localidad de Salsacate, encuesta sobre conocimientos en el Papanicolaou y frecuencia de la realización del mismo Córdoba, 2014/2015

En la Fig. N°19, el desconocimiento por el método es un 100% de las mujeres.

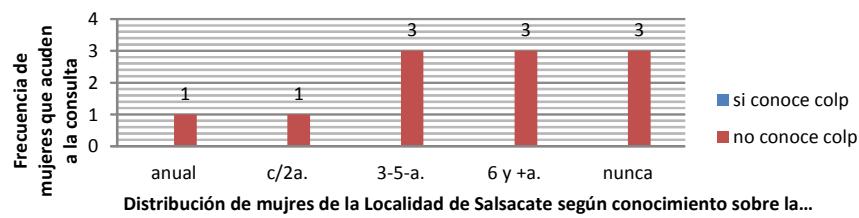


Fig. N°19- Distribución de mujeres que acuden a la consulta en la Localidad de Salsacate, encuesta sobre conocimientos en el Papanicolaou y frecuencia de la realización del mismo Córdoba, 2014/2015

En la Fig. N° 20, con estudios de primario completo un 30,74%, secundario incompleto 30,74% siendo de una distribución regular y de menor frecuencia en las otras categorías. La categoría de pacientes anual y cada 2 años son un 30,76%, cada 3-5 años 7,69%, más de 6 años y nunca son un 61,53%.

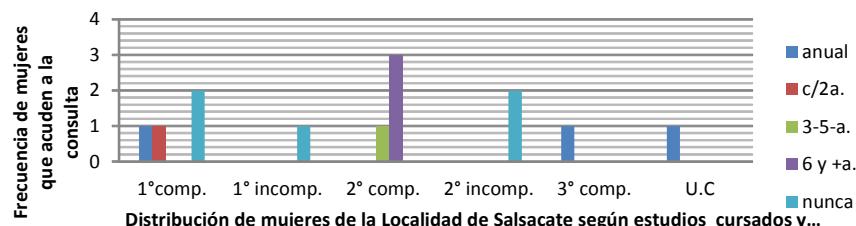


Fig. N°20- Distribución de mujeres que acuden a la consulta en la Localidad de Salsacate, encuesta estudios cursados y frecuencia de la realización de estudios de prevención Córdoba, 2014/2015

DISCUSIÓN

Estudios de la región como Paraguay describe altos niveles de desconocimiento sobre métodos de prevención para el cuello uterino(20). México también describe la falta de información que existe sobre los métodos de prevención causa por la cual las mujeres en vida sexual activa la consideran una práctica innecesaria(22).

La mayoría de estudios entre ellos estudios publicados en Perú afirman que la pobreza y el cáncer de cuello uterino van de la mano(22). Por el contrario estudios Venezolanos muestran el grado de información y concientización que tienen sus mujeres, quienes en un alto porcentaje realizan sus estudios regularmente(21). La OPS informa que en la Argentina no hay campañas de "scree-

ning" efectivas y que los datos obtenidos son de mala calidad(9)Otras publicaciones de la Ciudad de Bs As, establece una correlación entre educación, concientización y detección temprana, aceptando que las acciones sanitarias para lograr una promoción efectiva para concientizar a las mujeres sobre los métodos para detectar el cáncer de cuello uterino no son suficientes.(23)La población de la Ciudad de la Falda, Cruz del Eje, Villa de Soto y Salsacate, tienen altos porcentajes sobre la utilidad del Papanicolaou y la colposcopia. La población femenina de la Falda en general tiene estudios secundarios y terciarios completos. La población femenina de Ciudad de Cruz del Eje tiene estudios primarios en un 20,75% y terciarios completos 41,50%. La población femenina de la Ciudad de Villa de Soto tiene estudios primarios completos en un 29,16% teniendo una distribución regular y de menor frecuencia en las otras categorías de estudios cursados. La población femenina de Salsacate tiene estudios primarios en un 30,74%, 2º incompleto 30,74% siendo de una distribución regular y de menor frecuencia en las otras categorías. Estudios latinoamericanos, entre otros Brasil, manifiestan la necesidad de concientizar a la población femenina estando de acuerdo que a mayor educación, mayor concientización y por lo tanto mayor cobertura.

CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en ésta investigación, incluyen a la población estudiada, en la generalidad de países latinoamericanos en vías de desarrollo. La inercia de la salud pública por ejercitarse la promoción de la salud, la cual es responsabilidad de las autoridades sanitarias, sumado a la ignorancia de la utilidad de los métodos, la convierten en poblaciones con alto riesgo para desarrollar el cáncer de cuello uterino.

LEVEL OF KNOWLEDGE ABOUT CERVICAL CANCER DETECTION METHODS IN WOMEN LIVING IN THE NORTHWEST IN THE PROVINCE OF CORDOBA, ARGENTINA 2015

INTRODUCTION

The uterus is part of the female reproductive tract. Inverted pear-shaped form and is located in the pelvis, between the rectum and bladder. Anatomically the narrowest part is the neck or cervix, then the external cervical is communicating with endocervical canal

extends to the internal cervical, continuing with the isthmus and body of the uterus. The cervix is located inside the vagina. The overlying mucosa is contiguous with the vagina and is called ectocervix, while covering the cervical canal or duct, which leads to uterine body cavity is called endocervix .

The mostly tumours occur in the junction of the ectocervix and endocervix, or the squamo columnar junction by being here the totipotential cells, separate the squamous epithelium of the ectocervix and endocervical glandular area that would call transformation area.

Cervical cancer remains a public health problem in Latin America, is one of the clearest examples of inequity in health and disease burden differs widely among countries and regions within them.

Cervical cancer (CCU), the second most common gynaecological cancer in the female population, is currently in a turning point in terms of control for two main reasons (1,10), on the one hand, the projections for this disease indicate that despite the efforts, the simple growth and population aging will generate an increase in mortality thereof approximately 25% over the next 10 years, so if not improve prevention programs, it is estimated that the number of cases of cervical cancer will increase in the region of 68 000 in 2008 to 126 000 in 2025

More noticeable is still evaluating which of all deaths, 88% of these occur in developing countries, a figure that will reach 98% by 2030, if current trends (5,6,8) .Thus, the problem is more serious in Nicaragua, Honduras, El Salvador and Bolivia, where incidence rates are higher than 35 per 100,000 (5). Equally, mortality is higher in regions with poor social and economic conditions, such as the north and south of Argentina, some central areas of Colombia and southern Chile, the same is true in southern Mexico (5). According to some publications, countries that already had mortality rates below 10 per 100,000 in 1970 as Cuba, Argentina, Brazil and Uruguay, have not achieved greater decrease in the risk of death from CCU (5)

The limitations of the coverage records, deficiencies in vital statistics systems and the lack of information on the stage of invasive tumours at diagnosis do not allow assessing whether the "screening" programs have had a real effect or if reducing rates of cervical cancer is caused by social improvements and / or decreasing birth rates. Despite the deficiency of the above data, mortality-incidence (M / I) ratio can be used as an indirect indicator of the performance of screening and health services in the control of cervical cancer (5,9)

Developments in knowledge concerning the etiology and natural history, as well as the development and application of new tools and prevention strategies, led to changes in existing paradigms and thinking in this pathology. Existing experiences in the world of programs for prevention and control of cervical cancer, has shown us that this is an oncology company that can be successfully prevented, diagnosed and treated (1,5).

The advance on current knowledge about the biology of human papillomavirus (HPV) and critical role in the pathogenesis of this disease have not only allowed to introduce significant changes in the preventive area, screening and diagnosis of patients, but also everything associated with both aspects of treatment and management of patients with HPV-associated virus infections as well as precursor lesions. From the use of the current international evidence and in particular the experience of countries in the region, the challenges that Latin-American countries face when establishing sustainable CCU prevention programs are being debated, such as the screening processes, vaccination, or both, which depend in the available resources in different sceneries.(5)

The use of conventional pap smear has reduced mortality in developed countries CCU, both when applied in organized screening programs, such as when a large proportion of women are screened opportunistically. Cytology has not had a major impact on the incidence and mortality rates, which still remains high in the region .It well as in Latin America, where despite the availability of the Pap test, around 32 000 women die each year by CCU (1-5). Recent studies have shown that even with appropriate quality control, conventional cytology has an average sensitivity of 53% (95% CI: 48.6-57.4%) in Europe and the United States. This observation suggests that the success of some of these programs doesn't lies in the sensitivity of the test, but the constant repetition of the same and the systematic monitoring of women with cytological abnormalities ensuring definitive diagnosis and treatment of detected lesions, model that has not been able to replicate in regions with scarce resources.

Colposcopy is another complementary diagnostic tool, allowing accurate and closer examination of the cervix, some authors recommended in women with cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or cervical dysplasia or cancer in addition to those in which suspected HPV infection. A high percentage of atypical epithelium was verified in the

context of colposcopic findings, with: leucoplakia; Mosaic; and vascular atypia, determining how abnormal areas should have a biopsy (12,13) .Thus, other publications combined in the same act cytodiagnosis and colposcopy, resulting accuracy that can reach 85/90% for the diagnosis of lesions suspected high degree (14,15,16).

The National Cancer Institute in Argentina (2011), publishes a supplement for Cancer Mortality Atlas 2007/2011, it is the first time that occurs in Argentina epidemiological indicators material from which one can infer the burden of cancer diseases in the different jurisdictions in our country, focusing on the impact of cancer on the life expectancy of the population, for example the CCU despite having relatively low rates in absolute terms, affects young women preferably vulnerable classes and deprives the community of them and their development in the case to keep alive in the community (10). In Argentina, in 2013 4,956 cases were diagnosed and 2,127 women died annually from this disease (4) .According SIVER / INC-Ministry of Health of the Nation based on mortality records of the DEIS-Argentina, 2014, mortality CCU in Argentina has declined steadily since 1980. In most jurisdictions of the country-specific mortality trends were recorded by CCU in decline and statistical significant data. Only the provinces of Tucuman, San Luis and Rio Negro, along with Autonomous City of Buenos Aires(CABA) showed augmented tendencies. The higher cervix provincial mortality rate in 2012 was recorded in Corrientes (17.2 x 100,000 women), Tierra del Fuego being the jurisdiction with lower mortality from this cancer (3.2 x 100,000 women), therefore, it is possible to estimate that women in Corrientes recorded in 2012 risk of dying from it 5 times greater than that who lives in Tierra del Fuego. Nationally, the crude death rate was 9.14 and the age-standardized according to world population of 7.0 per 100,000 women (11)

Soneji and colleagues conducted a study concluding that the knowledge of the Pap test can lead indirectly to a higher level of education .The women with higher education made aware and more may be added to better economic conditions, allows more opportunities for conducting annually Pap. Access to health care regardless of the same, encourages women to perform cytological screening, increasing coverage in preventing cervical cancer conducting workshops and events to promote cervical cancer screening (17). On the other hand Latin American studies agree on the need to educate health explaining women from public health through

publishing or campaigns, all aspects related to the Papanicolaou technique, from which is useful to refer to the fears that generates the study in women, on the other hand, the populations studied have shown very little knowledge about the usefulness of these methods of prevention (18,19).

GENERAL OBJECTIVE

Research in the City of La Falda, Cruz del Eje, Locality of Villa de Soto and Salsacate, the current situation of women regarding the degree of knowledge about prevention studies of cervical cancer, its use, knowledge prevention studies and its use in women of stocks mentioned

SPECIFIC OBJECTIVES

1. To analyse the relationship between knowledge about Pap, colposcopy and frequency of conducting.2-toanalyse the relationship between the frequency of conducting smear and colposcopy and studies undertaken by local women under study.

MATERIAL AND METHOD

The study took place in La Falda City located 78km from Cordoba city, following Route 38, we find Cruz del Eje city at 144km from Córdoba City, on the same route is reached Villa de Soto to 170km. Cordoba City last Salsacate is west of the Province of Córdoba between the City of San Carlos Minas and Villa Cura Brochero.

City: universe or target population: The study population are women attending the clinic, either by the so-called radial or spontaneous consultation.

From October 2014 to May 2015, a questionnaire, women from each area was performed by a call transradial expressing on an awareness campaign on prevention study of cervical cancer, conducted in private Institutions area. Type of study: An observational, transversal, descriptive and prospective epidemiological investigation of nature.

Analysis unit, inclusion and exclusion criteria: The unit of analysis is the inclusion woman criteria: women who consult for various reasons, or calls for radial information. Exclusion criteria: men.

Population accessible. Sample. Selection and sample size. The population will be accessible: -All women who were examined from October 2014 to May 2015 in the aforementioned areas of NO Cordoba.

285 surveys were obtained.

Selection of techniques and instruments for data

collection. Primary and secondary sources. The technique will be the survey at the time of the consultation of the patient being the primary source.

The variables under study are:

-Age woman knowledge about the Pap and colposcopy (Colp) (yes or no).

-Performing frequency control studies being 1st time, annual-Grade. (Pap.) every 2 years from 3-5 years + 6 years (covering a range of 6 to 15 years) or non-Schooling of the surveyed patients, being: 1st complete or incomplete, 2nd complete or incomplete, Tertiary full University or incomplete and complete or incomplete.

Data analysis: will be performed with the statistical Infostat® .

RESULTS

This study arises from the observation of everyday practice, where it is rare for women frequent gynaecological consultation. Samples of La Falda City, Cruz del Eje City, Villa de Soto and localities as Salsacate were taken .

Fig.N ° 1, Qty. La Falda, 45.78 % were unaware of the usefulness of the Pap.

Fig. N°1- womens distribution that consult and answer the about Papanicolaouknowledge, according to age groups, La Falda City, 2014/2015.

Fig. N°2, el 77,71% doesn't known the colposcopy exam utility

Fig. N°. 2 Distribution of women attending the consultation responding to the survey on knowledge of colposcopy, according to age group, La Falda City, 2014/2015.

Fig . N°. 3, 52.38 % performed the Pap. annually or every two years, the 20.35% is done every 3-5 years, 11.97 % of them never realized, 5.38% was made for the first time.

Fig . N°. 3-Distribution of women attending the consultation and answer the survey on knowledge of Pap and often they study, La Falda city, 2014/2015.

Fig . N°. 4 the 84.86 % did not know the practice, regardless of the frequency of achieving their control studies

Fig . N°. 4 Distribution of women attending the consultation and answer the survey on knowledge of colposcopy and how often they study La Falda City, 2014/2015.

Fig . N°. 5 women with complete full secondary and tertiary most commonly performed gynaecological control studies, being a 31.03% and 29.31% respectively in other categories not exceed 10 %.

Fig . N°. 5-Distribution of women attending the consultation and answer survey completed studies and often they study, La Falda City, 2014/2015 n = 58 women .

Fig . N°. 6, in Cruz del Eje, 54.84 % were unaware of the usefulness of the Papanicolaou

Fig . N°. 6 Distribution of women attending the consultation and respond to the survey by age group and knowledge about Pap Axis Cross City, 2014-2015 n = 62 women.

Fig. N° 7, 98.07 % do not know the function of colposcopy

Fig . N°. 7- distribution of women responding to the survey by age group and knowledge about colposcopy, Cruz del EjeCity, 2014/2015 n = 62 women.

Fig . N ° 8, the frequency of performing Pap . annually and every two years was 38.93 %, 13.55% every 3-5 years, 1.69 % for the first time, more than six years and never 45.76 %

Fig . N°. 8-Distribution of women attending the consultation and answer the survey as knowledge and a Pap test frequency of Cruz del Eje City, 2014-2015 n = 59 women.

Fig . N° 9, the 98.03 % women do not know about the usefulness of colposcopy

Fig. N°9- Distribution of women attending the consultation and answer the knowledge and pap test frequency realization survey in Cruz del Eje City, 2014/2015 n=51 mujeres.

Fig. N°10, mujerescon primariocompleto 20,75%, secundariocompleto 24,52%, terciariocompleto 41,50% no hay relación entre educación y frecuencia de realización

Fig . N°. 10- Distribution of women attending the consultation and respond to the survey by frequency of Pap test and studies completed, City of Cruz del Eje, 2014/2015 n = 53 women .

Fig . N°. 11 in Villa de Soto, 57.69 % do not know the usefulness of Pap

Fig . N°. 11- Distribution of women attending the consultation responding to the survey on knowledge about the Pap and age group in the community of Villa de Soto, Córdoba, 2014/2015 .

Fig . N°. 12, the 96.15 % did not know what was the role of colposcopy, being similar in all age bands

Fig . N°. 12. Distribution of women attending the consultation responding to the survey on knowledge about colposcopy, according to age group in the community of Villa de Soto, Córdoba, 2014/2015 .

In Fig N°. 13 the annual frequency and every two years 62.5 %, 12.5 % every 3-5 years 4.14% for the first time, more than six years and never 20.83% . ; It is the ignorance by 58.33% method especially in women who never performed the Pap .

Fig . N°. 13. Distribution of women attending the consultation responding to the survey on knowledge about the Pap and frequency of embodiment thereof, Villa de Soto Parish, Córdoba, 2014/2015 .

In Fig . N°. 14, ignorance by colposcopy is the 95.83 % of women .

Fig . N°. 14. Distribution of women attending the consultation respond Survey knowledge of colposcopy and frequency of embodiment thereof, Villa de Soto Parish, Córdoba, 2014/2015 .

Fig . N°. 15 studies completed category that tighter controls had been, primary complete with 29,16 %, with an even distribution and less frequently in the other categories. On the other hand the category of patients is done annually and every two years is 62.5 %, which they do every 3-5 years 12.5 %, more than six years and never

a 20.83 % and 4.16% once .

Fig . N°. 15- Distribution of women attending the consultation in the community of Villa de Soto, knowledge survey completed studies and frequency of embodiment thereof, Cordoba, 2014/2015 .

Fig . N°16 el30.76 % 69.23 % did not know what function fulfilled the Papanicolaou.

Fig . N° 16- Distribution of women attending the consultation in the Town of Salsacate, Pap survey knowledge and frequency of performing the same Cordoba, 2014/2015 .

In Fig. N° 17, the 96.15 % did not know what was the role of colposcopy .

Fig . N°. 17- Distribution of women attending the consultation inSalsacateTown, knowledge survey colposcopy and frequency of performing the same Cordoba, 2014/2015 .

In Fig. N°. 18, variables 3-5 years and + 6 have similar results at the knowledge or Pap test, which will never know its usefulness.

Fig . N°. 18. Distribution of women attending the consultation in Salsacate Town, survey and knowledge in the frequency of Pap embodiment thereof Cordoba, 2014/2015

In Fig. N° 19, by the method ignorance 100 % of women .

Fig . N° 19. Distribution of women attending the consultation in SalsacateTown, survey and knowledge in the frequency of Pap embodiment thereof Cordoba, 2014/2015

In Fig. N°. 20, with full primary one studies 30.74% 30.74% incomplete secondary being a regular distribution and less frequently in the other categories. The category of patients annually and every two years are 30.76%, 7.69% every 3-5 years, more than six years and never a 61.53%.

Fig . N°. 20. Distribution of women attending the consultation in Salsacate's town, studies completed survey and frequency of prevention studies Cordoba, 2014/2015

DISCUSSION

Studies of Paraguay described the region as high levels of ignorance about prevention methods to the cervix cancer (20) .MEXICO also describes the lack of information available about prevention methods reason why women in active sexual life considered an unnecessary practice (22) Most studies including studies published in Peru that poverty and cervical cancer go hand in hand (22) .For the contrary Venezuelan studies show the level of information and awareness have their Women, who in a high percentage regularly perform their studies (21) .The PAHO reported that in Argentina there are no campaigns "screening" effective and that the data obtained are of poor quality (9) Other publications of the City of Buenos Aires establishes a correlation between education, awareness and early detection, accepting that the health measures for effective advocacy to sensitize women on methods to detect cervical cancer are not sufficient. (23) The population of the Skirt, Cruz del Eje City, Villa de Soto and Salsacate have high percentages

on the usefulness of Pap and colposcopy. The female population of the skirt generally has complete secondary and tertiary studies. The female population of Cruz del Eje City has primary education at 20.75% and 41.50%. The complete tertiary female population of Villa de Soto's city has completed primary education in a 29.16% having a regular distribution and less frequently in the other categories of studies taken. The female population of primary school Salsacate has a 30.74%, 30.74% 2nd incomplete being a regular distribution and less frequently in the other categories. Latin American studies, including Brazil, expressed the need to raise awareness among the female population agreeing that more education, greater awareness and therefore greater coverage.

CONCLUSION:

The results obtained in this research, including study population, in the majority of Latin American developing countries. The inertia of public health by bringing health promotion, which is the health authority's responsibility, coupled with poor schooling obtained in most women and ignorance on the use of methods, make populations high risk for developing cervical cancer.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) World Health Organization. *Comprehensive cervical cancers control A guide to essential practice.* 2 ed. Switzerland : World Health Organization. 2007. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144785/1/9789241548953_eng.pdf
- 2) Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, Lazcano-Ponce E, Herrero R. *New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America.* Salud Pública Mex 2010;52(6) : 544-559.
Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v52n6/v52n6a10.pdf>
- 3) ACCP. Alliance for Cervical Cancer Prevention. *Cervical Cancer Prevention FACT SHEET. Recent Evidence on Cervical Cancer Screening in Low-Resoruce Settings.* 2011. Disponible en: http://screening.iarc.fr/documents/ACCP_cxca_screening_2011.pdf
- 4) Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Brotons M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. *ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Argentina. Summary Report 2015.* Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/ARG.pdf>
- 5) Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, Lazcano-Ponce E, Herrero R. *New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America.* Salud Pública México 2010; 52(6) : 544-559.
Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v52n6/v52n6a10.pdf>
- 6) Saracci Rodolfo; Wild Christopher P. *World Health Organization.* International Agency for Research on Cancer. 5 ed.[Internet]. Lyon, France: 2010. Disponible en: http://www.iarc.fr/en/publications/books/iarc50/IARC_50%20years.pdf
- 7- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence. Mortality and Prevalence Worldwide.* IARC Cancer Base No. 5, version 2.0., Lyon: IARC Press 2004.
- 8) Comité de Consensos Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia F.A.S.G.O. *Escuela FASGO. Manejo de las Lesiones Intraepiteliales de Cuello Uterino.* 2014. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/archivos/2014/consenso41014.pdf>
- 9) Viniegra, María. *Argentina. Cancer de mama en Argentina : Organización Cobertura y Calidad de las acciones de prevención y control: Informe final 2010.* 1ed. Buenos Aires: OPS, 2010. p141. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/equipo_medico/Cancer_de_mama/Diagnostico_de_situacion_cancer_de_mama_en_Argentina.pdf
- 10) Argentina. Ministerio de Salud [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. *Análisis De años de vida perdidos por cáncer en Argentina.* 2011. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/inc/index.php?option=com_content&view=article&id=612:analisis-de-los-anos-de-vida-perdidos-por-cancer-en-argentina&catid=6:slide-de

- noticias612
- 11) Argentina. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Dirección de Estadística e Información en Salud. Estadísticas Vitales: Información Básica 2007. Buenos Aires: El Ministerio, 2014. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro57.pdf>
- 12) Zeqiri F., Paçarada M., Kongjeli N., Zeqiri V., Kongjeli G., Zejnnullahu-Raçi P. The importance of colposcopy in the prevention of cervical malignancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 Aug; 110(2):149-50. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.03.032. Epub 2010 May 15.
- 13) Van der Marel J., van Baars R., Rodriguez A., Quint WG., van de Sandt MM., Berkhof J., Schiffman M., Torné A., Ordi J., Jenkins D., Verheijen RH., Helmerhorst TJ., Ter Harmsel B., Wentzensen N., Del Pino M. The increased detection of cervical intraepithelial neoplasia when using a second biopsy at colposcopy. *Gynecol Oncol.* 2014 Nov; 135(2): 201-207.
- 14) Tapisiz OL, Ertan K, Tyner J, Borahay M, Freeman DH, Kilic GS. Cytology at the time of cervical colposcopy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013; 34(1):36-8.
- 15) Kuramoto H., Sugimoto N, Iida M. Screening for cancer of the cervix with simultaneous pap smear and colposcopy. The efficacy of pap smear and colposcopy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011; 32(1):73-6.
- 16) Milenkovic Vl, Sparic R, Dotlic J, Tulic L, Mirkovic L, Milenkovic S, Atanackovic J. Reliability and relationship of colposcopical, cytological and histopathological findings in the diagnostic process. *Vojnosanit Pregl.* 2012 Oct;69(10):869-73.
- 17) Samir Soneji and Natsu Fukui. Socioeconomic determinants of cervical cancer screening in Latin America. *Rev Panam Salud Pública.* 2013;33(3):174-82
- 18) Ana Débora Assis Moural, Synara Maria Gomes da Silva, leiliane Martins Farias, Aline Rodrigues Feitoza. Conhecimento e motivações das mulheres acerca do exame de Papanicolaou: subsídios para a prática de enfermagem.
- Rev. Rene. Fortaleza. 2010 jan/mar; 11(1): p. 94-104
- 19) Camila Teixeira Moreira, Pinheiro Ana Karina Bezerra, Castelo Ana Rita Pimentel, Costa Lillian de Queiroz, Oliveira Roberta Grangeiro de. Conocimiento, actitud y práctica relacionada al examen de colposcopia entre usuarias de una unidad básica de salud. *Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet].* 2011 Feb [cited 2015 July 06]; 19 (1): 97-105. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/r1ae/v19n1/es_14.pdf
- 20) Ruoti de García de Zúñiga MI, Arrom de Fresco CHI, Ruoti Cosp, MII, Orué EI. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre el test de Papanicolaou (PAP) en mujeres embarazadas consultantes de hospitales públicos del Departamento de Alto Paraná, Paraguay. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2008; 6(2): 48-58. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v6n2/v6n2a08.pdf>
- 21) Nuñez-Troconis, José, Tulliani, Elisabetta, Martinez, María Gabriela, Fernandez, Ninorka. Conocimientos y actitudes como predictores en la pesquisa del cuello uterino en mujeres en un área urbana venezolana. *Invest Clin.* 2012; 54(1): 20-3
- 22) Arguero Bertha, Garcia Monroy L., Alvarez Gasca Maria A. Información y actitudes relacionadas con el Papanicolaou, en estudiantes de licenciaturas, mujeres docentes y personal administrativo. *Rev. De la Facultad de Medicina.* 2006; 49(1). Disponible en: <http://revistas.unam.mx/index.php/rfm/issue/view/465/showToc>
- 23) Gutiérrez Cesar, Alarcón Edith. Nivel de pobreza asociado al estadio de gravedad del cáncer ginecológico. *An Fac med.* 2008;69(4):239-43. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v69n4/a04v69n4.pdf>

NEUROBLASTOMAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE DEL RÍO HORTEGA. ESTUDIO CON TÉCNICAS.

NEUROBLASTOMAS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM ACCORDING TO THE CLASSIFICATION BY DEL RÍO HORTEGA. TECHNICAL STUDY.

Herrero MV, Rodríguez A, Bengio V, Moyano Crespo G, Cejas HA
Hospital Córdoba. Av. Patria 656. Córdoba- Argentina

RESUMEN

Introducción: El Neuroblastoma del Sistema Nervioso Central (SNC), es uno de los tumores malignos más frecuentes en los niños. El concepto de neuroblastoma del SNC fue sostenido por Pío del Río Hortega y Moisés Polak en 1960, para referirse a los tumores malignos de origen neuronal, localizados en el cerebelo. Otros autores apoyan la existencia del medulloblastoma, tumor maligno de los niños, de localización cerebelar, pero con histogénesis dual: neuronal y glial. Es raro en los adultos y predomina en sexo masculino.

Objetivo: realizar un estudio morfológico comparativo de neuroblastomas cerebelares con técnicas de impregnación argéntica e inmunohistoquímica, que podría clarificar y replantear la histogénesis de estos tumores con proyección a la verdad científica, y la reclasificación de los tumores del SNC.

Materiales y Métodos: se estudiaron con diseño retrospectivo 15 tumores de fosa posterior. Las técnicas utilizadas fueron de hematoxilina-eosina (H-E), tinción argéntica (TA) y de inmuhistoquímica (IHQ) para sinaptofisina (Syn), proteína glío fibrilar ácida (GFAP) y Ki67.

Resultados: De los 15 casos estudiados el 76,66% (n 11) fueron pacientes menores de 10 años. Con H-E se observaron patrones nodulares/desmplásicos y clásicos/difusos. Con IHQ se observó inmunofenotipo positivo para Syn en 14 de 15 casos y negativos en todos para la proteína glío fibrilar ácida (GFAP). El Ki67 fue alto más del 50% en todos los tumores. Con tinción argéntica, doble impregnación de Del Río Hortega, se observó en los 15 casos claras diferenciaciones neuronales.

Conclusiones: En el estudio comparativo, ambos métodos (inmunohistoquímica y tinción argéntica) fueron coincidentes en los hallazgos de diferenciación neurofibrilar. Se propone una modificación técnica para cortes en parafina, sosteniendo la validez de la clasificación de Del Río Hortega-Polak.

Palabra clave: Neuroblastoma.

SUMMARY

Introduction: Neuroblastoma of the Central Nervous System (CNS) is one of the most common malignant tumors in children. The concept of neuroblastoma CNS was supported by Pío Del Río Hortega and Moses Polak in 1960, to refer to malignant tumors of neural origin, located in the cerebellum. Other authors support the existence of medulloblastoma, a malignant tumor of children, cerebellar location, but with dual histogenesis: neuronal and glial. It is rare in adults and predominates in males.

Objective: a comparative morphological study of cerebellar neuroblastomas with techniques: silver stain and immunohistochemistry, which could clarify and reconsider the histogenesis of these tumors with projection to scientific truth, and the reclassification of CNS tumors.

Materials and Methods: retrospective study of 15 posterior fossa tumors. The techniques used were hematoxylin-eosin (HE), silver staining (SS) and immunohistochemistry (IHC) for synaptophysin (Syn) GLIO fibrillary acidic protein (GFAP) and Ki67.

Results: Of the 15 cases studied the 76.66% (n 11) were patients younger than 10 years. HE nodular/desmoplastic and classic/fuzzy patterns were observed. With IHC positive immunophenotype for Syn it was observed in 14 of 15 cases and negative in all glio fibrillary acidic protein (GFAP). Ki67 was higher than 50% in all tumors. With silver staining, double impregnation of Del Río Hortega, was observed in 15 cases clear neuronal differentiation. Conclusions: In the comparative study, both methods (immunohistochemistry and silver staining) were matched on the findings of neurofibrillary differentiation. It is proposed a technical modification for paraffin cuts, supporting the validity of the classification by Del Río Hortega-Polak.

Keyword: Neuroblastoma.

INTRODUCCIÓN

El Neuroblastoma del Sistema Nervioso Central (SNC), es uno de los tumores malignos más frecuentes en los niños. El concepto de neuroblastoma del SNC fue sostenido por Pío del Río Hortega y Moisés Polak en 1960, para referirse a los tumores malignos de origen neuronal, localizados en el cerebelo (1, 2). Otros autores apoyan la existencia del meduloblastoma, tumor maligno de los niños, de localización cerebelar, pero con histogénesis dual: neuronal y glial. Constituye el 25% de los tumores cerebrales en niños y el 40% en fosa posterior. Es raro en los adultos. Predomina en sexo masculino (3-6)

Los tumores originalmente descriptos como neuroblastomas, fueron estudiados con técnicas de impregnación argéntica por Pío Del Río Hortega, quien observó las semejanzas morfológicas entre las células neoplásicas y las células embrionarias precursoras de las neuronas. Esta disparidad entre los conceptos de Del Río Hortega y los otros autores, existe hasta nuestros días. Tuvo su origen en la descripción de la célula denominada "meduloblasto" por Bailey y Cushing, e incorporan al meduloblastoma a la primera clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central, hecha por estos autores en 1926 (3, 7) Cabe destacar que los estudios histopatológicos realizados por ellos, eran con técnicas de anilinas y argénticas, aunque con resultados insuficientes para demostrar células neoplásicas neuronales con sus prolongaciones.

Las importantes descripciones de neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y microglía, normales y patológicas aportadas por Golgi, His, Cajal, Del Río Hortega y otros autores, con la metodología de las impregnaciones argénticas, aún están vigentes.

Estos investigadores nunca observaron "meduloblastos", por eso en la Clasificación de Tumores del SNC de Del Río Hortega de 1934, no existe el "meduloblastoma" (1, 8-13)

Clasificación realizada por Del Río Hortega en 1934 y modificada por Polak en 1966 (1, 2).

1. Blastomas del Parénquima Nervioso

A. Sector Neuronal:

- Neuroepiteloma
- Neuroblastoma
- Neurocitoma

B. Sector Neuroglial:

- Glioepiteloma
- Glioblastoma.(Isomorfo, Heteromorfo)

- Astroblastoma (Esferocelular, Longicelular, Con Células Gigantes)
- Astrocitoma (Fibroso, Protoplasmático)
- Oligodendrogioma (Esferocelular, Longicelular)

C.Sector Microglial:

- Microglioma

2. Blastomas de Los Neuroepitelios

3. Blastomas de Los Órganos Anexos al Cerebro (Pineal y plexos coroideos)

4. Blastomas de Hipófisis y Región Hipofisiaria

5. Blastomas de Las Envolturas Meningeas

En las últimas Clasificaciones de Tumores del SNC, el meduloblastoma aún persiste y el neuroblastoma es considerado como una neoplasia excepcional en el SNC. Un gran desafío es contribuir a desentrañar esta controversia.

El estudio morfológico comparativo de neuroblastomas cerebelares con técnicas de impregnación argéntica y con las nuevas metodologías biomoleculares que nos aporta la inmunohistoquímica, podría clarificar y replantear la histogénesis de estos tumores con proyección a la verdad científica, y la reclasificación de los tumores del SNC (14-17).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron con diseño retrospectivo 15 tumores de fosa posterior. Todos los casos fueron incluidos en parafina y de materiales en fresco fijados en formol. Las técnicas utilizadas fueron de hematoxilina-eosina (H-E), tinción argéntica (TA) y de inmunohistoquímica (IHQ) para sinaptofisina (Syn), proteína glío fibrilar ácida (GFAP) y Ki67.

RESULTADOS

De los 15 casos estudiados el 76,66% (n 11) fueron pacientes menores de 10 años y el 26,66% (n 4) fueron mayores de 10 años. Con H-E se observaron patrones nodulares/desmplásicos y clásicos/difusos. Con IHQ se observó inmunofenotipo positivo para Syn en 14 de 15 casos y negativos en todos para la proteína glío fibrilar ácida (GFAP). El Ki67 fue alto más del 50% en todos los tumores. Con tinción argéntica, doble im-

pregnación de Del Río Hortega, se observaron en los 15 casos claras diferenciaciones neuronales en patrones clásicos y desmoplásicos, algunos con formación de rosetas.



Figura 1: Microscopía del neuroblastoma, tumor pardo blanquecino, con áreas hemorrágicas.

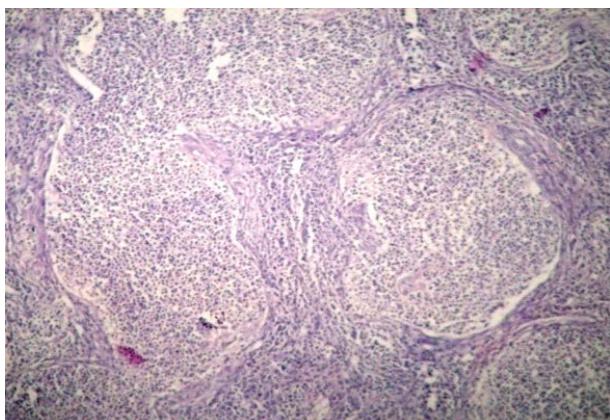


Figura 2: Microfotografía, neuroblastoma en un área claramente nodular rodeada por tejido fusocelular y sectores con desmoplasia. H-E 10X

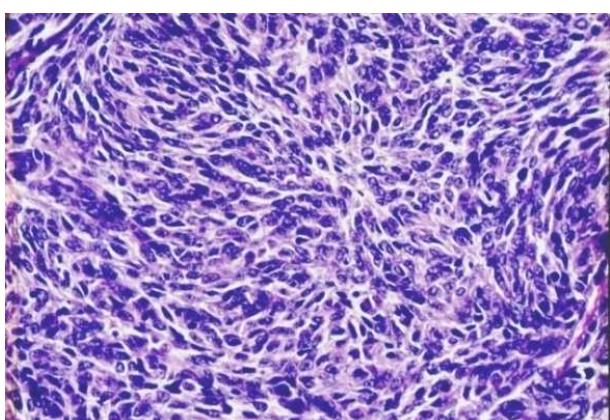


Figura 3: Microfotografía, neuroblastoma, células de disposición difusa, núcleos hipercrómicos con anisocariosis y escaso citoplasma. H-E 40X.

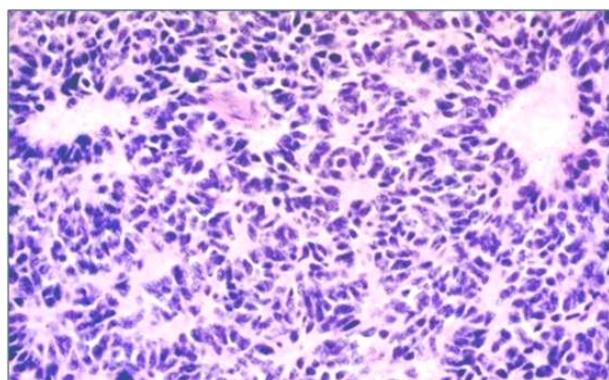


Figura 4: Microfotografía, neuroblastoma, distribución distintiva de rosetas (R) sin luz. H-E 40X.

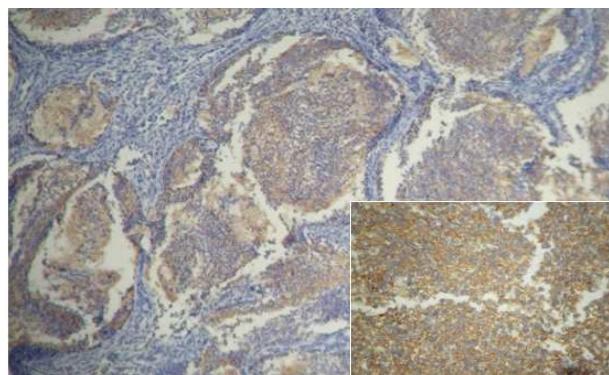


Figura 5: Microfotografía, neuroblastoma con técnica de inmunohistoquímica para sinaptofisina en áreas nodulares (N). 10X

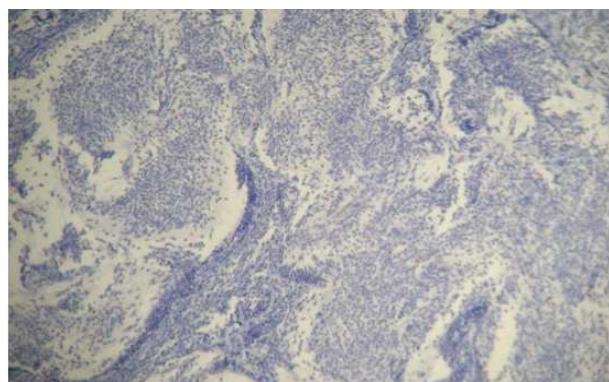


Figura 6: Microfotografía, neuroblastoma con técnica de inmunohistoquímica negativa para GFAP. 10X.

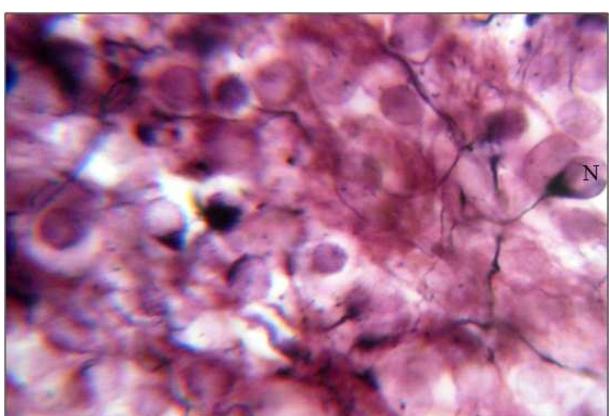


Figura 7: Microfotografía, neuroblastoma. Técnica de doble impregnación argéntica, con claros neuroblastos (N). 100X.

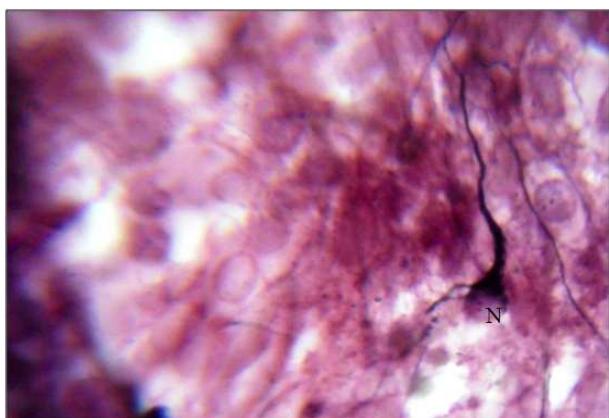


Figura 8: Microfotografía, neuroblastoma. Neuroblastos (N) con técnica de doble impregnación argéntica. 100X

CONCLUSIONES

En el estudio comparativo, ambos métodos (inmunohistoquímica y tinción argéntica) fueron coincidentes en los hallazgos de diferenciación neurofibrilar. Con Tinción Argéntica se evidenció la forma celular completa. Con GFAP sólo se evidenció focalmente positividad en glía remanente o reactiva. Se propone una modificación técnica para cortes en parafina, sosteniendo la validez de la clasificación de Del Río Hortega-Polak. Queda a futuro aumentar el número de casos para una correcta valoración estadística del estudio descriptivo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Del Río Hortega P.; *Estructura y sistematización de los gliomas y paragliomas*; Arch Esp Oncol; 2:411-678; 1934.
- 2) Polak M.; *Blastomas del sistema nervioso central y periférico. Patología ordenación histogenética*; Buenos Aires; López Libreros Editores; 1966.
- 3) Bailey P. Cushing H.; *Medulloblastoma cerebelli: a common type of midcerebellar glioma of childhood*; Arch Neurol Psychiatry; 14:192-223; 1925.
- 4) Kershman J.; *The medulloblast and the medulloblastoma: a study of human embryos*; Arch Neurol Psychiatr; 40:937-967; 1938.
- 5) Russell DS., Rubinstein LJ.; *Pathology of tumours of the nervous system*; 5th edition; London; Edward Arnold; 251-274; 1989.
- 6) Zülch KJ.; *Brain tumors. Their biology and pathology*; 3rd edition; Berlin Heidelberg New York; 324-337; 1986.
- 7) Bailey P. and Cushing H.; *A classification of tumors of the glioma group*; Philadelphia; Lippincott; 1926.
- 8) Ramón y Cajal S.; *Manual de Histología Normal y de Técnica Micrográfica*; 7º edición; Madrid; editorial Salvat; 1921.
- 9) Ramón y Cajal S.; *Recuerdos de mi vida: Historia de mi labor científica*; 4º edición; Madrid, editorial Alianza; 1984.
- 10) Katsetos CD., Del Valle L., Legido A., Charadévian JP.; Parentes E., Mörk SJ.; *On the neuronal/neuroblastic nature of medulloblastomas: a tribute to Pío del Río Hortega and Moisés Polak*; Acta Neuropathol; 105:1-13; 2003.
- 11) Katsetos CD., Karkavelas G., Frankfurter A., Vlachos I., Vogeley K., Schober R., Wechsler W., Urich H.; *The stromal Schwann cell during maturation of peripheral neuroblastomas: immunohistochemical observations with antibodies to the neuronal class III β -tubulina isotype (BIII), and S-100 protein*; Clin Neuropathol; 13: 171-180; 1994.
- 12) Katsetos CD., Legido A., Mörk SJ.; Cáliz beta-tubulin isotype: a Key cytoskeletal protein at the crossroads of developmental neurobiology and tumor neuropathology; J Child Neurol.; 18(12):851-66 discussion 867; 2003.
- 13) His W.; *Veber das Auftreten der weissen substanz und der Wurzelfasern am Ruckenmark der menschlichen Embyonen*; Arch. F Anat Physiol; 163-170, 1883.
- 14) Hardestey I.; *On the development and nature of the neuroglie*. Amer. Journ. Of Anat.; vol. 3, 1904.
- 15) Polak M., Azcoaga J.E.; *Neurohistología*; Buenos Aires; Ed. Eudeba; 1967.
- 16) Vaquero Crespo J.; *Fundamentos de la Histología*; Primera edición; Madrid; Editorial Importtencia; 158; 1982.
- 17) Del Río Hortega P.; *El método del carbonato argéntico. Revisión general de sus técnicas y aplicaciones en histología normal y patológica*. Arch Hist y Pat 2:231 y 577; 1943.

RESULTADOS DE EXAMEN CLÍNICO OBJETIVO ESTRUCTURADO (ECOE) REALIZADOS A ALUMNOS DEL CUARTO AÑO DE LA CARRERA DE MEDICINA DURANTE EL AÑO 2012 - PRIMERO Y SEGUNDO CUATRIMESTRE. CÁTEDRA DE CLÍNICA I II UHMI 4 HOSPITAL MISERICORDIA.

Cosiansi JB; Tolosa M, Keim MS.

Cátedra de Clínica I II UHMI 4 Hospital Misericordia.

RESUMEN

Durante el ciclo lectivo de 2014 y buscando alcanzar el perfil de egresado programado por Facultad de Ciencias Médicas se utilizó como método de evaluación de alumnos del cuarto año de la carrera de medicina, el examen clínico objetivo estructurado. (ECOE) Dicho método evalúa 3 áreas de competencias: comunicación, conocimiento y habilidades y destrezas. Así mismo evalúa habilidades clínicas básicas a saber: dominio de interlocución oral y escrita en la anamnesis, y otros procedimientos y prácticas básicas relacionados con el abordaje del paciente: examen clínico, utilización de métodos y técnicas de diagnóstico y manejo correcto de la terapéutica. Se programaron 10 estaciones sucesivas simulando situaciones clínicas reales con el objetivo de aplicar el razonamiento clínico y tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas. El punto de corte utilizado para calificar el examen es el 60 % sobre el total de 100%. Se evaluaron ciento treinta y seis alumnos divididos en dos planes "a": excelente 25%, muy bueno 41 %, bueno 34% y "b" excelente 41%, muy bueno 42 % y bueno 17% respectivamente. Los mejores resultados objetivados en el plan "b", se explican por las materias que se cursan en segunda etapa del año, simultáneamente con Clínica Médica II: Farmacología Aplicada I, Infectología I, Clínica Dermatológica, Clínica Oftalmológica, diagnóstico por imágenes y terapia radiante, que mejoran los resultados, como etc. La encuesta realizada expresó satisfacción por la realización de esta evaluación sobre situaciones reales que fue considerada como una autoevaluación.

Palabras clave: competencias, examen clínico objetivo estructurado, evaluación

ABSTRACT

Our experience using OSCE such as a fourth year regular medicine students evaluation instrument during 2014 and seeking to achieve the programmed profile of our F.C.M graduates were used such us an evaluation method to fourth year regular students of the career of medicine the objective structured clinical examination (OSCE). These methods evaluate three competence

areas. Communication, knowledge and skills and abilities thereby evaluate basic clinical abilities such us oral and written language skills in anamnesis and other basic practices and procedures related with the patients approach, clinical examination using of laboratory and diagnoses methods and the correct use of the therapeutic we scheduled ten successive stages simulating real clinical situations. With the purpose. To apply clinical reasoning and to take diagnostic and therapeutic determinations. The cut-off point used to qualify the exam was 60 per cent over 100 per cent. Were evaluated 136 students divided into two different plans "a" excellent 25% very good, 41%, and good 34% and "b" excellent 41%, very good, 42%, and good 17% respectively. The best result of plan "b" are due to the subjects that are studied in the second part of the year such us applied pharmacology, infectology dermatology an others: The survey made expressed satisfaction because was considered such us self-testing.

Keywords: competencies, objective structured clinical examination, evaluation

INTRODUCCIÓN

Dentro de los métodos de evaluación a alumnos de la materia clínica, el ECOE (examen clínico objetivo estructurado) es una forma de examen altamente eficiente evaluar competencias.

ECOE es la forma de examinar, aplicable para nuestro perfil de egresado (resolución 1314 del Ministerio de Educación de la Nación).

El comité de prueba, con un número 4 de integrantes se responsabiliza de la construcción examen y su posterior corrección; está formado por profesionales clínicos de experiencia en los conocimientos, habilidades, destrezas y actitudes de la profesión (en este caso lo conforman profesores de la unidad académica).

OBJETIVOS

- Aplicar el ECOE en alumnos regulares de 4º año Clínica I al finalizar el cursado de la materia, adaptado a nuestra realidad.

- Poner a prueba al propio comité de prueba, a las estaciones en sí y el dictado de la asignatura en las respuestas de los alumnos.

El formato de la prueba implica objetivos de evaluación de 3 áreas de competencias: comunicación, conocimiento y habilidad y destrezas.

1. Dominar las habilidades clínicas básicas: anamnesis y examen clínico.
2. Lograr la interlocución escritas y orales.
3. Utilizar los métodos diagnósticos aplicando criterios, técnicas de diagnóstico y terapéutica.
4. Manejar los procedimientos y prácticas básicas relacionadas con el abordaje del paciente.

Estación	COMPETENCIA	Tarea	RECURSO	PUNTAJE
1°	COMUNICACIÓN	INDICAR LA TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE ORINA DE 24 HS	PAPEL PARA ESCRIBIR LAS INDICACIONES	20 PUNTOS
2°	COMUNICACIÓN	OBTENCIÓN Y PRESENTACIÓN DE UN ARTICULO EN REVISTA CON REFERATO	COMPUTADORA CONECTADA A INTERNET; PAPEL PARA IMPRIMIR	20 PUNTOS
3°	HABILIDADES Y DESTREZAS	COLOCAR LOS ELECTRODOS Y EFECTUAR EL ECG	ELECTROCAR-DIOGRAFO Y REGISTRO SOBRE PAPEL	20 PUNTOS
4°	HABILIDADES Y DESTREZAS	Realizar EXAMEN FÍSICO DE ABDOMEN	PACIENTE INTERNADO EN SALA	20 PUNTOS
5°	CONOCIMIENTO	INTERPRETAR REGISTRO UN ECG	REGISTRO ECG EN PAPEL	20 PUNTOS
6°	HABILIDADES Y DESTREZAS	INTERPRETAR UNA RX DE TORAX	PLACA RADIOGRÁFI-CA DE PACIENTE INTERNADO EN SALA	20 PUNTOS
7°	CONOCIMIENTO	INTERPRETAR ANALISIS DE SANGRE	ANALISIS DE LABORATO-RIO	20 PUNTOS
8°	HABILIDADES Y DESTREZAS	EXAMEN FISICO DE TÓRAX	PACIENTE INTERNADO EN SALA	20 PUNTOS
9°	HABILIDADES Y DESTREZAS	Diagnosticar y tratar un síndrome diarreico	Resultado de examen directo de materia fecal	20 PUNTOS
10°	CONOCIMIENTO	INTERPRETA LA NOTA DE DERIVACION DE PACIENTE DESDE DISPENSARIO A LA GUARDIA HOSPITAL.	NOTA DE DERIVACION	20 PUNTOS
EN TODAS LAS ESTACIONES SE EVALUA ADEMÁS LA ACTITUD Y EL ESTADO DE MÉDICO				

DESARROLLO

El comité de prueba estaba formado por las Profesoras Adjuntas María Susana Keim y Mónica Tolosa, y Médica María Eugenia Barile con la anuencia del Professor Titular Julio Cosiansi.

Los contenidos de la prueba fueron los temas desarrollados durante el plan. El examen se desarrolló a lo largo de 10 estaciones sucesivas que simulaban situaciones clínicas reales para aplicar el razonamiento clínico, decisiones diagnósticas y terapéuticas. Se tomó en el dispensario Antonio Nores de nuestro hospital.

Para su corrección se estableció el punto de corte para el examen de 60% sobre el total. Una vez cumplido el tiempo estipulado para las diez estaciones, se dieron las respuestas correctas y sus fundamentos. Y los resultados de la evaluación, obtenidos por los alumnos, se registraron en la ficha personal junto a las calificaciones de los exámenes parciales.

RESULTADOS

Se evaluó con característica de examen integrador, un total de 136 alumnos regulares del cuarto

año, 63 del primer plan (marzo a julio-2014) y 73 del segundo plan (julio a octubre-2014).

Sobre diez estaciones se aprobó con el 60% del total de las mismas.

El estudio lo completaron 136 estudiantes que obtuvieron los siguientes resultados:

Calificación de los exámenes	Plan 2104	
	marzo – junio	julio – octubre
Excelente	25%	41%
Muy bueno	41 %	42 %
Bueno	34%	17%

CONCLUSIONES

La implantación de un examen tipo ECOE en el cuarto curso de la carrera de Medicina se realizó de forma satisfactoria. El examen exploró tres de los cuatro niveles de la pirámide de millar saber; saber cómo y demostrar cómo.

Las diferencias encontradas entre ambos planes, del mismo año, serían por las materias que deben ser cursadas simultáneamente con Clínica Médica II de la segunda etapa del año, como Farmacología Aplicada I, Infectología I, Clínica Dermatológica, Clínica Oftalmológica, Diagnóstico por Imágenes y Terapia Radiante, etc.

Los alumnos expresaron su satisfacción en la realización de esta evaluación por la posibilidad de la puesta en escena de un hecho que los acerca a la realidad de la consulta con situaciones reales, considerándolo como una autoevaluación.

Dado lo logrado en estas aplicaciones se propone para los cursos lectivos siguientes, la realización obligatoria de la aprobación de ECOE para lograr la regularidad de la materia Clínica I.

Los mejores sistemas de evaluación son aquellos que se acercan a la realidad, y este ECOE posiblemente sea uno de ellos. El tener que pasar por varias estaciones mostrando las competencias específicas tal como sería en la consulta diaria es ineludiblemente la prueba de todo médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tobón, S. *Formación integral y competencias: pensamiento complejo, currículo, didáctica y evaluación*. 3ra. Ed. Bogotá: ecoe ediciones; 2013, pp93- 292.
2. Oseguera, JF. *El humanismo en educación médica*. Revista educación 2006; 30(1).
3. Consultado en febrero de 2014 [Http://www.fm.uach.mx/conocenos/2011/08/31/mision_vision_valores/](http://www.fm.uach.mx/conocenos/2011/08/31/mision_vision_valores/)
4. Consultado en febrero de 2014. [Http://www.oei.es/salactsi/ispajae.htm](http://www.oei.es/salactsi/ispajae.htm):
5. Parra, H. *Modelo de gestión de calidad centrado en la formación integral por competencias del médico interno de pregrado*. Ira. Ed. México d.f.: mc. Graw hill education; 2013, pp1-102.
6. García-Fraile JA, Tobón S, López NM. *Curriculum, didáctica y evaluación por competencias. Análisis desde el enfoque socio formativo*. Caracas: universidad metropolitana; 2009, pp84-92.
7. Consultado en febrero de 2014. [Http://www.uach.mx/academica_y_escolar/modelo_educativo/2008/05/21/modelo_Educativo_uach/](http://www.uach.mx/academica_y_escolar/modelo_educativo/2008/05/21/modelo_Educativo_uach/)
8. Valenzuela, JR. *Evaluación de instituciones educativas*. Nvo.león, méxico: itesm monterrey; 2003.
9. Ferrater, J. *Diccionario de filosofía*. Barcelona, españa: ed. Ariel; 2001.
10. Merchesi, A. En: *velaz de m, vaillant d. Aprendizaje y desarrollo profesional docente*. México: oei; sin fecha.

LIGAMENTO ESPLENORRENAL: RUPTURA POR SÍNDROME DE WUNDERLICH**LIGAMENT SPLENORENAL: WUNDERLICH BREAK SYNDROME**

López Bubica S, Páez R, Pelaes R, Jáuregui E.

Cátedra de Anatomía Normal. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba
Chubut 419 Alberdi Cordoba Argentina CP 5000

RESUMEN

El síndrome de Wunderlich, hemorragia renal espontánea subcapsular o perirrenal de etiología no traumática es una afección poco frecuente pero importante, ya que conlleva a una colección hemática brusca en la fossa renal. El hemoperitoneo es excepcional, pues la hemorragia está limitada por la resistencia del tejido perirrenal, pero cuando la hemorragia es retroperitoneal espontánea, el paciente presenta un cuadro clínico confuso y variado, que van desde el simple dolor abdominal al shock hipovolemico y la muerte.

Una de las causas es el angiomiolipoma renal, que es un tumor benigno, constituido por vasos sanguíneos de paredes frágiles, por lo que a veces se produce su ruptura y el consiguiente sangrado.

En éste trabajo, presentamos un caso de una paciente con un angiomiolipoma que provocó un sangrado retroperitoneal importante, ocasionado por el descenso del riñón y la tracción del ligamento esplenorenal, el cual lo fija al polo inferior del bazo, además este ligamento se adosa con una hoja anterior de peritoneo que contiene en su interior el pedículo esplénico, continuando hasta la cola del páncreas. Esta tracción ligamentaria provoca a veces la ruptura del bazo y la lesión de la vena esplénica originando la hemorragia retroperitoneal.

Palabras clave: Ligamento esplenorenal – Síndrome de Wunderlich – Angiomiolipoma renal.

ABSTRACT

Wunderlich syndrome or spontaneous renal subcapsular or perirenal etiology of non traumatic hemorrhage is a rare but important condition because it leads to a sudden collection of blood in the renal fossa. Hemoperitoneum is exceptional, because the bleeding is limited by the resistance of perirenal tissue, but when the bleeding is spontaneous retroperitoneal , the patient presents a confusing clinical picture and varied, ranging from simple abdominal pain to hypovolemic shock and death.

One cause is renal angiomyolipoma is a benign tumor composed of blood vessels with fragile walls , so that

sometimes his break occurs and the consequent bleeding.

In this paper, we present a case of a patient with an angiomyolipoma which caused a major retroperitoneal bleeding, caused by the decrease of kidney and traction splenorenal ligament, which is fixed to the lower pole of the spleen, besides this ligament is attached with a previous sheet containing peritoneum inside the splenic pedicle, continuing to the tail of the pancreas. This sometimes causes tension ligament rupture of the spleen and splenic vein injury causing retroperitoneal hemorrhage

Keywords: Esplenorenal ligament – Winderlich syndrome – Renal angiomolipoma.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wunderlich con hemorragia retroperitoneal espontánea, es excepcional y esta provocado en la mayoría de las veces por el sangrado de cualquier vaso u órgano del retroperitoneo, debido a enfermedades locales (riñón, suprarrenal, anomalías vasculares) o sistémicas (poliarteritis nodosa, coagulopatías, discrasias sanguíneas).

Se trata de una entidad poco frecuente y su importancia radica en su forma típica de presentación como una situación urgente que puede implicar compromiso vital.

El ligamento esplenorenal es un doble pliegue peritoneal (dos hojas adosadas) que une la cola del páncreas con el hilio esplénico, y que por su espesor trascurre la arteria y vena esplénica, su hoja posterior se refleja a nivel del hilio esplénico cubriendo la cara postero-interna del bazo y la cara anteroexterna del riñón, a nivel del 1/3 superior, la cual se adosa a la hoja anterior de la fascia de Gerota, quedando de esta manera unido el polo superior del riñón a la parte más baja del bazo.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 56 años de edad,

con antecedente patológico de depresión e HTA, que ingresa a la guardia del hospital por dolor abdominal súbito, en flanco izquierdo, se acompañaba de hipotensión.

Al examen físico PPRI (+), tumoración en fosa lumbar izquierda.

Laboratorio: Hto 22%, Hb 7,5 g/dL. Se repone volemia y se administra analgésicos respondiendo a dicha terapia. Con la paciente estable se realiza tomografía abdominal, donde se observa: gran colección hemática retroperitoneal sin poder distinguir el riñón homolateral.



Figura 1: TC de abdomen. Gran colección en retroperitoneo sin poder distinguir el parénquima renal (flecha).

Se diagnostica Síndrome de Wunderlich y se decide realizar la intervención quirúrgica.

A la apertura del retroperitoneo se drena 2300 cc de sangre con coágulos, se clamaea el pedículo renal y se realiza la nefrectomía, posterior a la misma continua un sangrado activo importante, donde la semiología intraoperatoria nos indica que proviene de la celda esplénica, por lo que se procede realizar la esplenectomía.

En la pieza quirúrgica se observa una tumoración renal en el polo superior del riñón izquierdo y una lesión de la cara externa del bazo con ruptura del pedículo esplénico.



Figura 2: Pieza de nefrectomía. Tumor en polo superior del riñón izquierdo.



Figura 3: Pieza de esplenectomía. Laceración del bazo (flecha). Coagulo sobre el pedículo esplénico por lesión del mismo (estrella)

El informe anatomo patológico indica un tumor en polo superior del riñón izquierdo compatible con un angiomiolipoma.

A nivel del bazo se informa ruptura de la vena esplénica cerca del hilio y laceración de la cara externa del bazo.

DISCUSIÓN

El síndrome de Wunderlich, hemorragia retroperitoneal espontánea, es una entidad infrecuente que puede presentarse clínicamente de la forma más variada, que va desde la simple lumbargia inespecífica, hasta el grave cuadro de shock hipovolemico, pasando por el abdomen agudo quirúrgico.

Puede también presentarse con la tríada de Lenks, que incluye, dolor en flanco, hipersensibilidad en fosa lumbar, masa palpable y signos de sangrado interno (hematuria). El dolor en flanco se presenta en el 41% de los casos y la masa palpable y hematuria en el 11% de los casos.

El angiomiolipoma es una neoplasia renal benigna, en alguna ocasión considerada como un raro hamartoma, es reconocido actualmente como una neoplasia relativamente común con una incidencia aproximada de 10 millones de personas a nivel mundial.

La causa más frecuente de hemorragia retroperitoneales por ruptura de aneurisma de aorta abdominal, seguida por el angiomiolipoma, que constituye la segunda causa de sangrado retroperitoneal. La tendencia a la ruptura de este tipo de tumor se ha asociado a estructuras vasculares pobres en elastina.

Patológicamente existen dos tipos de angiomi-

lipomas: el clásico que contiene tejido muscular liso, vascular, graso y raramente infiltración perirenal, y el segundo tipo que contiene un cuarto componente de células epiteloides perivasculares, haciéndolo más agresivo que el angiomiolipoma tradicional, de aquí la variación invasiva que constituye una variación maligna.

Al encontrarnos en el acto quirúrgico con un sangrado esplénico, se pensó también en un angiomiolipoma del bazo, pero dicha asociación es poco frecuente, la ruptura esplénica espontánea es poco frecuente y se dan en pacientes con esplenomegalia secundaria a citomegalovirus o a leucemias, pero no existe su ruptura sin patología de base.

CONCLUSIONES

La ruptura del bazo y de su pedículo es la gran incógnita de este caso clínico-quirúrgico, al tener un bazo sin ninguna patología no se explica dicha ruptura, es por eso que recurrimos al conocimiento anatómico.

La ruptura del angiomiolipoma renal provocó en esta paciente un grave sangrado perirrenal, lo que anatómicamente desplazó al riñón hacia abajo, produciendo una tracción no solo del ligamento esplenorenal (figura 4) sino también de la región caudal del bazo, lesionando así la vena y el parénquima esplénico, ocasionando un hematoma retroperitoneal expansivo.



Figura 4: Disección del Ligamento Esplenorenal (flecha) Bazo (estrella blanca) Riñón (estrella roja) cola del Páncreas (estrella amarilla)

BIBLIOGRAFÍA

1. Tordera P, Salvador G, Montaner MJ, Cervera JI, Micó L, Calabuir JR. Síndrome de Wunderlich como primera manifestación de angiomiolipomatosis renal bilateral. *An Med Interna*. 2004;21:42-3.
2. Zhang JQ, Fielding JL, Zou KH. Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage a meta-analysis. *J Urol*. 2002;167:1593-6.
3. Machuca Santa-Cruz FJ, Barros Rodriguez JM, Guate Ortiz JL, Mata Varela J, Ojea Calvo A, Figueiredo Godoy L, et al. Cirugía conservadora de urgencia por rotura de angiomiolipoma renal. *Arch Esp Urol*. 1990;43:179-81.
4. Pode D, Metetik S, Shapiro A, Lame M, Frcks MS. Diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *Urology*. 1985;5:461-7.
5. Gimeno Argente V, Bosquet Sanz M, Ramírez Backhaus M, Trassierra Villa M, Arlandis Guzmán S, Jiménez Cruz JF. Hemorragia retroperitoneal espontánea: nuestra experiencia en los últimos 10 años. *Actas Urol Esp*. 2007;31:521-7.
6. López Cubillana P, Hita Rosino E, Asensio Egea L, Rigabert Montiel M, Hita Villaplana G, Pérez Albacete M. Síndrome de Wunderlich. Revisión diagnóstica y terapéutica. A propósito de siete observaciones. *Actas Urol Esp*. 1995; 19:772-6.
7. Alonso A, Domínguez F, Verez M, Rodríguez B, Benavente J, Barros JM, et al. Síndrome de Wunderlich por metástasis de sarcoma gástrico en riñón. Aportación de un caso. *Actas Urol Esp*. 1996;20:395-8.
8. Yip KH, Peh WC, Tam PC. Spontaneous rupture of renal tumors: The role of imaging in diagnosis and management. *Br J Radiol*. 1998; 71:146-54.

REVISTA ARGENTINA DE MORFOLOGIA

NORMAS DE PUBLICACIÓN

1- Contenido: la Revista Argentina de Morfología es la revista oficial de la Asociación de Anatomistas de Córdoba, que se publica semestralmente, constituyendo los dos números anuales un volumen. Considerará para su publicación trabajos relacionados con todas las temáticas de las Ciencias Morfológicas desde una perspectiva multidisciplinaria e interdisciplinaria, en las siguientes áreas: Anatomía e Histología humanas, animal y vegetal, Embriología, Bioética, Epidemiología, Investigación básica y clínica, Educación e Historia de las Ciencias Morfológicas.

2- Condiciones: Los trabajos que se reciban para su publicación se aceptarán sobre la base de ser originales e inéditos, y que no hayan sido publicados total o parcialmente, ni remitidos a otra revista o medio de difusión. Los editores informarán a los autores de la recepción del trabajo. Todo material propuesto para su publicación será revisado por el Comité Editorial y enviado para su evaluación a dos evaluadores externos. Los autores recibirán los comentarios de los evaluadores debiendo incorporar las modificaciones sugeridas. La REVISTA ARGENTINA DE MORFOLOGIA se reserva el derecho de aceptar o rechazar los artículos y hará sugerencias para mejorar su presentación.

3- Tipos de artículos: la revista publica artículos originales, editoriales, artículos de revisión, ensayos, actualizaciones, casos clínicos, conferencias, comunicaciones breves, cartas al editor.

4- Presentación de los artículos: los artículos podrán redactarse en español, inglés o portugués. Mecanografiados a doble espacio, en páginas numeradas desde la correspondiente al título, escritas en una sola carilla, fuente Times New Roman 12. El texto se entregará por triplicado, en hojas tamaño A4, acompañado de disco compacto en Word, indicando en la etiqueta el número de versión, título del artículo y el nombre del autor principal. En archivo aparte se enviarán las figuras, gráficos y tablas.

5- Referencias bibliográficas: Serán enumeradas en hojas diferentes a las del texto, con números arábigos de forma consecutiva a su aparición en el texto, según las Normas Vancouver, que se pueden consultar en la dirección electrónica: http://www.fisterra.com/recursos_web/mbe/vancouver.asp#ejemplos

LIBROS Y MONOGRAFÍAS

Autor. Título. Edición. Lugar. Editorial y año

Lolas, F. Bioética: el diálogo moral en las ciencias de la vida. Segunda Edición. Santiago de Chile. Editorial Mediterráneo, 2001.

CAPÍTULO DE UN LIBRO

Autor del capítulo. Título del capítulo. En: Apellido del autor del libro. Título del libro. Edición. Lugar. Editorial, año. Volumen y páginas consultadas y serie.

Ocaña Riola, R. Análisis descriptivo. En: Burgos Rodríguez, Rafael. Metodología de Investigación y escritura científica en clínica. Segunda Edición. España. Escuela Andaluza de Salud Pública, 1996. 131-154

ARTÍCULO DE REVISTA

Autor. Título del artículo. Título de la Revista. Año; vol: (nº), páginas.

Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005; 124 (16): 606-612.

DOCUMENTOS ELECTRÓNICOS: ARTÍCULO DE REVISTA EN FORMATO ELECTRÓNICO

Francés I, Barandiarán M, Marcellán T, Moreno L. Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. An Sist Sanit Navar [revista en INTERNET, o revista online o revista en línea] 2003 setiembre-diciembre. [acceso o citado 19 de octubre de 2005]; 26(3). Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n3/revis2a.html>

NO SE DEBEN INCLUIR:

- Resúmenes o abstracts de presentaciones a congresos.
- Publicaciones internas de instituciones públicas o privadas.
- Datos sin publicar.

DATOS SIN PUBLICAR: ESTA INFORMACIÓN SE CITA EN EL TEXTO DE LA SIGUIENTE MANERA:

- según Polak (sin publicar) according to Polak (unpub. data)

ARTÍCULOS EN PREPARACIÓN Y ARTÍCULOS EN ETAPA DE REVISIÓN PERO NO ACEPTADOS AÚN:

- según Polak (in litt.) according to Polak (in litt.)

COMUNICACIONES PERSONALES

- según Polak (com. pers.) according to Polak (pers. comun.)

ARTÍCULOS ORIGINALES:

Con una extensión máxima de 12 páginas, incluyendo texto, ilustraciones y referencias. Las secciones se ordenarán por separado, de la siguiente manera: * primera página o página del título; segunda página, resumen estructurado (objetivo, materiales y métodos, resultados, principales conclusiones) en el idioma original del trabajo y en inglés y hasta cinco palabras clave después del resumen; a partir de la tercera página, el texto dividido en Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión.

En la página del título se indicarán los siguientes datos: título del trabajo en el idioma original y en inglés, nombre y apellido de los autores,

nombre completo y dirección del centro o institución donde se desarrolló el trabajo, título abreviado de hasta 40 caracteres incluyendo los espacios, dirección del autor responsable del trabajo y correo electrónico para la correspondencia y fuente de financiación de la investigación realizada, si corresponde.

Fotografías, gráficos y figuras deberán ser de buena calidad y tendrán una dimensión máxima de 10 x 15 cm. Se citarán en el texto por orden de aparición.

Las imágenes podrán ser en color o blanco y negro. En las imágenes microscópicas incluir técnica de coloración y aumento según el objetivo utilizado o la escala. En hoja aparte se incluirán los pies de figura debidamente numerados. Las tablas se incluirán en número de una por hoja, con su número y enunciado. Tablas, gráficos y figuras deberán ser lo suficientemente autoexplicativos para que no se necesite remitirse al texto para su comprensión.

ARTÍCULOS BREVES (SHORT COMMUNICATIONS)

De estructura similar a la de los artículos originales, escribir introducción, materiales y métodos, resultados y discusión en un solo bloque, con una extensión máxima de 3 páginas.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN (REVIEW)

Constará de introducción, desarrollo según el tipo de estudio, conclusiones. Se puede acompañar de resumen, cuadros, figuras y referencias. Debe incluir un análisis crítico de la literatura y datos propios de los autores.

EDITORIALES

Sección que se receptará sólo por invitación para expresar una opinión, reflexión o punto de vista sobre un asunto de actualidad o para comentar algún artículo reciente de particular interés. Abarcará una o dos páginas, tendrá un firme sustento científico y puede incluir algunas referencias.

ENSAYO

Sección de análisis y reflexión de contenido analítico, que expresa la opinión del autor sobre un tema específico o de actualidad, constará de introducción, desarrollo y conclusiones, en un texto de una a dos páginas, con firme sustento científico y pocas o ninguna referencias

ACTUALIZACIONES

Estos trabajos descriptivos en los que se expone una visión global y actualizada sobre la situación de un área podrán ser tan extensos o breve como se requiera.

CASOS CLÍNICOS

En estos trabajos se presentarán resumen, introducción, presentación del caso clínico, discusión, referencias.

6- Remisión del manuscrito: El manuscrito se enviará a la dirección postal Chubut 419 Bº Alberdi Córdoba CP 5000, y/o al correo electrónico: paezbenitez@hotmail.com.ar . **Ética:** cuando se informen trabajos con pacientes, cadáveres o animales, es indispensable tener la aprobación del Comité de Ética de la institución donde se realizó el estudio y estar de acuerdo con la última revisión de la declaración de Helsinki.

7- Nomenclatura: La terminología utilizada estará de acuerdo a la última edición de Anatomic Terminology, Nomina Anatómica Veterinaria, Terminología Histológica (Federative International Committee on Anatomical Terminology – FICAT –)

8- Costo de publicación y separatas: El costo de las imágenes en colores correrá por cuenta de los autores. Costo por artículo: 25 dólares. Costo de 10 separatas: 25 dólares.

9- Fotografías: Deberán enviarse en imágenes digitales con terminación .jpg, de más de 300 dpi, nítidas y bien definidas. En el pie de figura de cada imagen anotará la palabra clave que identifique el trabajo, el número de la ilustración y apellido del primer autor. Si la fotografía se incluyera en material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los Derechos de Autor. Todas las imágenes deberán citarse en el texto en orden de aparición. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse o elaborarse con un programa de computación y adjuntarlas al mismo CD del texto; se debe señalar en la etiqueta el programa utilizado.

