

LIBRO DE CASOS CLÍNICOS

XIV REUNIÓN ENFERMEDADES MINORITARIAS

V REUNIÓN ENFERMEDADES MINORITARIAS RESIDENTES

25 · 26 · 27 de ABRIL 2024
Santiago de Compostela

CAMINO DE LA INNOVACIÓN EN LAS
ENFERMEDADES MINORITARIAS



CASOS CLÍNICOS

ISBN: 978-84-09-60998-7

Queda prohibida la reproducción total o parcial de los textos y gráficos contenidos en esta publicación, tanto en soportes digitales, electrónicos, mecánicos, como impresos sin previo conocimiento y autorización escrita de los editores.

ÍNDICE

CASOS CLÍNICOS 6

ENFERMEDADES POR DÉPOSITO

Caso clínico 2	7
Caso clínico 5	10
Caso clínico 6	15
Caso clínico 12	19
Caso clínico 16	23
Caso clínico 22	26
Caso clínico 23	29
Caso clínico 26	33
Caso clínico 31	36
Caso clínico 32	39
Caso clínico 36	43
Caso clínico 43	52
Caso clínico 52	58

ENFERMEDADES LISOSOMALES

Caso clínico 29	62
Caso clínico 40	64
Caso clínico 45	70
Caso clínico 49	73
Caso clínico 51	76

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

Caso clínico 3	80
Caso clínico 4	85
Caso clínico 10	88
Caso clínico 13	90
Caso clínico 14	94

XIV REUNIÓN
ENFERMEDADES MINORITARIAS

V REUNIÓN ENFERMEDADES
MINORITARIAS RESIDENTES

CAMINO DE LA INNOVACIÓN EN LAS
ENFERMEDADES MINORITARIAS

25 · 26 · 27 de ABRIL 2024
Santiago de Compostela

ÍNDICE

Caso clínico 20	96
Caso clínico 21	101
Caso clínico 27	107
Caso clínico 28	111
Caso clínico 30	117
Caso clínico 34	121
Caso clínico 35	126
Caso clínico 37	130
Caso clínico 41	135
Caso clínico 42	140
Caso clínico 46	146
Caso clínico 48	151
Caso clínico 50	157
Caso clínico 54	160

ENFERMEDADES VASCULARES

Caso clínico 7	164
Caso clínico 9	173
Caso clínico 11	178
Caso clínico 15	181
Caso clínico 17	186
Caso clínico 18	190
Caso clínico 19	197
Caso clínico 24	202
Caso clínico 25	206
Caso clínico 33	212
Caso clínico 38	217
Caso clínico 39	221
Caso clínico 44	227
Caso clínico 47	230
Caso clínico 53	236

LIBRO de CASOS CLÍNICOS



XIV REUNIÓN
ENFERMEADES MINORITARIAS

V REUNIÓN ENFERMEADES
MINORITARIAS RESIDENTES

CAMINO DE LA INNOVACIÓN EN LAS
ENFERMEADES MINORITARIAS

25 · 26 · 27 de ABRIL 2024
Santiago de Compostela

ÍNDICE

Caso clínico 37	156
Caso clínico 39	159
Caso clínico 41	161
Caso clínico 44	169
Caso clínico 45	172
Caso clínico 46	175
Caso clínico 47	178
Caso clínico 51	183
Caso clínico 52	186
Caso clínico 53	190

LIBRO de CASOS CLÍNICOS



XIV REUNIÓN
ENFERMEDADES MINORITARIAS

V REUNIÓN ENFERMEDADES
MINORITARIAS RESIDENTES

CAMINO DE LA INNOVACIÓN EN LAS
ENFERMEDADES MINORITARIAS

25 - 26 - 27 de ABRIL 2024
Santiago de Compostela

CASOS CLÍNICOS

LIBRO de CASOS CLÍNICOS



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES POR DÉPOSITO

2 ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO. ALCAPTONURIA, A PROPÓSITO DE UN CASO.

Mehamed Mohamed Mehamed, Sara Pintos Otero, Andrea Moreno González, Emilia Martínez Velado, Pablo García Carbó, Cristina Rodríguez Martín.

Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora, España.

Antecedentes patológicos

Hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía valvular con implante transcáteter de válvula aórtica (TAVI) por estenosis aórtica grave e insuficiencia mitral leve/moderada, portadora de marcapasos por bloqueo auriculoventricular completo, hipoacusia mixta bilateral de predominio neurosensorial, nefrectomía izquierda por litiasis renales coraliformes en contexto de pielonefritis crónica, gonartrosis derecha.

Enfermedad actual

Se presenta el caso de una paciente de 80 años con vida basal activa ingresada por neumonía bilateral secundaria a COVID-19, presentando insuficiencia respiratoria en su evolución con los hallazgos exploratorios incidentales que presentamos a continuación.

Exploración física

Destacaba coloración azulada-negruzca en ambos pabellones auriculares, con buena perfusión distal en el resto de zonas acras. También se observó punteado oscuro esclerótico bilateral. Llama la atención el signo de “blue drum” retrotimpanico desde el punto de vista otorrinolaringológico.

Exploraciones complementarias destacadas

Con sospecha de metabopatía hereditaria no diagnosticada hasta el momento, se realizó recogida de orina que se dejó reposar, con cambio de coloración progresiva que se observa en las imágenes y se solicitó ácido homogentísico en orina de 24 horas, con importante elevación (5357 mg/L), siendo el límite superior de normalidad: 8 mg/L.

Diagnóstico

El diagnóstico de esta entidad debe realizarse basándose en la sospecha clínica y la detección de ácido homogentísico en orina por espectrometría de masa. Por lo general, el amplio abanico de semiología ocrónica se inicia en la tercera década de edad (pigmentación azulada de pabellones auriculares, tímpano, esclera),

CASOS CLÍNICOS

mientras que en la franja etaria más avanzada puede ocasionar artropatía periférica (rodillas, caderas), valvulopatía por depósito (con predominio aórtico y mitral), pérdida auditiva y litiasis renal[1]. Todo ello resultó objetivable en el caso presentado.

Tratamiento instaurado

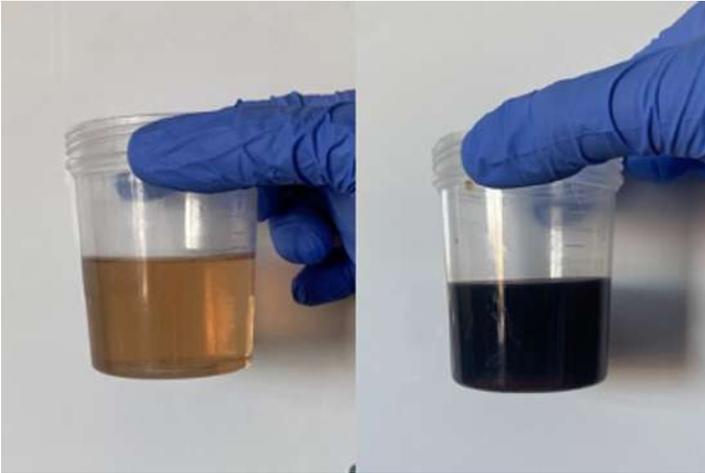
La alcaptonuria es una enzimopatía congénita provocada por la deficiencia de homogentisato dioxigenasa que condiciona el acúmulo de ácido homogentísico en sangre y orina. Como consecuencia, éste se deposita en tejidos ricos en colágeno, provocando manifestaciones sistémicas en la edad adulta. El tratamiento por lo general es de soporte. No obstante, recientemente se ha aprobado en Europa el uso de un inhibidor competitivo de la 4-hidroxifenilpiruvatodioxigenasa, la nitisinona. Se postula que podría disminuir la morbilidad en estos pacientes iniciado antes de la fase sintomática[2], de ahí la importancia del cribado neonatal de esta enfermedad. Por tanto, nuestra paciente no es candidata a tratamiento específico de la misma. Desde el punto de vista de la infección COVID, tras completar tratamiento con tocilizumab y dexametasona, la paciente evoluciona bien clínica y radiológicamente.

Referencias bibliográficas

1. Phornphutkul C, Inrone WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med.* 347 (2002): 2111–21.
2. Milan AM, Hughes AT, Davison AS, Devine J, Usher J, Curtis S, et al. The effect of nitisinone on homogentisic acid and tyrosine: a two-year survey of patients attending the National Alkaptonuria Centre, Liverpool. *Ann Clin Biochem.* 54 (2017): 323–30.



CASOS CLÍNICOS



Cambio característico en la coloración de la orina.



Ocronosis en pabellón auricular y pigmentación oscura en esclera o signo de Osler.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES POR DÉPOSITO

5 MÁS ALLÁ DEL SÍNDROME DE SHAPIRO.

Iratxe Martínez Bermejo, Diana Alegre González, Ana Yasmina Brito Díaz.

Hospital San Pedro, Logroño, España.

Antecedentes patológicos

Paciente sin alergias medicamentosas conocidas.

Natural de Argentina. Embarazo materno sin incidencias conocidas con parto eutócico a término llevado a cabo en Buenos Aires con peso al nacer de 3650 gr y Apgar 9-10.

A los 12 meses de edad en relación con un episodio de gastroenteritis aguda de origen viral comienza a presentar episodios de somnolencia y desconexión del medio, siendo diagnosticada de narcolepsia. Al año y medio de edad comienza a presentar episodios casi diarios de hipotermia espontánea de $<33^{\circ}\text{C}$ acompañado de cianosis mucosa y conjuntival por lo que ingresa para estudio hospitalario. Al cumplir la paciente el año y medio de edad se inicia estudio exhaustivo de su patología con revisiones periódicas. Las manifestaciones clínicas comprenden episodios recurrentes de hipotermia (temperatura central $<33^{\circ}\text{C}$) con sudoración profusa, náuseas e hiporreactividad, siendo la periodicidad de los episodios variable (desde un par de minutos a horas de duración, con resolución espontánea de los mismos). A la exploración física se objetiva palidez de piel y mucosas, escleróticas azules y bradicardia sin alteraciones del ECG. Durante el período de estudio la paciente presentó un episodio de hipotermia severa ($<28^{\circ}\text{C}$) tras la administración de Paracetamol en relación con un episodio febril en el contexto de una gastroenteritis aguda, precisando ingreso en la Unidad de cuidado intensivos. Ante el cuadro clínico descrito la paciente es diagnosticada de síndrome de hipotermia periódica espontánea (o síndrome de Shapiro) a los 3 años de edad.

A los 5 años durante la realización de una resonancia magnética cerebral programada la paciente presentó una parada respiratoria en relación con la administración de anestésicos inhalados. Se realizó posteriormente nueva resonancia magnética sin contraste no hallándose alteraciones significativas y con conservación de la integridad del cuerpo calloso. Se realizaron varios electroencefalogramas sin evidencia de actividad epileptiforme.

A los 10 años la paciente se traslada de forma definitiva a España con su familia. Se confirma la presencia de un coeficiente intelectual levemente reducido (CI 87) siendo el resto del desarrollo psicomotor de la paciente normal. Desde los 10 años a los 13 años presentó uno o dos episodios anuales de hipotermia $<33^{\circ}\text{C}$. A lo largo de todo este proceso la paciente recibió diferentes tandas de tratamiento con

CASOS CLÍNICOS

Metilfenidato, Carbamacepina sin mejoría clínica. Ante la ausencia de respuesta se inicia tratamiento empírico con Hidroxitriptófano 10 mg, apreciándose una ligera reducción de la hipersomnía diurna y de los episodios de hipotermia

Enfermedad actual

En 2023 la paciente es remitida desde consultas de Neuro-Pedriatría de nuestro centro a la Unidad de enfermedades raras de nuestro centro. Ante la presencia de episodios de cianosis en ambas escleras acompañados de somnolencia y tendencia a hipotensión se solicitó estudio de posible síndrome disautonómico en centro de referencia que confirmó la presencia de una leve disautonomía asociada.

A los 3 meses del inicio del seguimiento la paciente acude de forma Urgente a la consulta con un test de embarazo positivo. Se informa a la paciente que dada su patología de base y edad el embarazo es considerado de alto riesgo, deseando aún así la paciente llevar a término el mismo.

Dada la situación clínica excepcional, se llevó a cabo un comité multidisciplinar con Ginecología y Anestesiología de nuestro centro para establecer un plan de seguimiento personalizado. Se realizó un seguimiento en las consultas externas de embarazo de alto riesgo cada 3 semanas y un seguimiento en consultas externas de Medicina interna mensual. Durante todo el embarazo la paciente presento cifras tensionales >90/50 mmHg, siendo la mayor parte del tiempo superiores a 100/50 mmHg con una frecuencia cardíaca superior a 60lpm. Se realizaron tomas de temperatura durante sus visitas, manteniéndose en todo momento > 34°C.

Se consultó con varios centros extranjeros que habían reportados casos de síndrome de Shapiro, contactando con el único caso publicado hasta la fecha sobre embarazo y Sd Shapiro "Management of a patient with Shapiro syndrome variant during pregnancy. Elkoundi A et all. Int J Obstet Anesth. 2020 Aug;43:87-88". Tras la revisión de la literatura y valoración en el comité multidisciplinar se opta por la realización de un parto por vía vaginal con anestesia epidural, seleccionando entre todos los anestésicos locales aquel con menor respuesta disautonómica (Ropivacaína 5 ml al 0,2% a 8ml/h). Se creó un protocolo de manejo de inducción del parto, manejo de la hipotermia intra paritorio y de plan de emergencia en caso de precisar la paciente una cesárea de Urgencias.

Finalmente, la paciente dio a luz a una niña de 3,2Kg de peso completamente sana, con un parto vaginal para el que no preció inducción y con un manejo analgésico con anestesia epidural previamente seleccionada sin incidentes.

Exploración física

Constantes vitales: Temperatura habitual 34,8-35°C. FC 57 lpm. TA: 104/66 mmHg
GENERAL: Consciente y orientada. Eupneica en reposo. Normohidratada, palidez cutánea. Buen estado general.

CASOS CLÍNICOS

EXPLORACIÓN OCULAR: Esclerótica derecha con ligero tinte cianótico. Pequeñas manchas conjuntivales en ojo derecho nasal y temporal. Córneas y cristalinos transparentes.

AUSCULTACIÓN CARDÍACA: Rítmica sin soplos audibles.

AUSCULTACIÓN PULMONAR: Murmullo vesicular conservado.

ABDOMEN: Blando, depresible, no clínica de dolor a la palpación. Ruidos de peristaltismo conservados

EXTREMIDADES INFERIORES: No edemas, no fóvea. No signos de celulitis ni de trombosis venosa profunda

Exploraciones complementarias destacadas

Generales:

-Análítica de bioquímica básica (iones y glucemias normales), hemograma y coagulación normal.

-Serologías negativas excepto: VHA IgG +, VEB IgG +, CMV IgG+, VHS IgM +, VVZ IgG +, Rubeola IgG+.

-Electrocardiograma: Ritmo sinusal a 60 lpm. Sin alargamiento de PR. QRS estrecho.

QT dentro de la normalidad.

-Ecografía primer trimestre: Feto único CRL 48 mm (corresponde 11+3 semanas).

Latido cardíaco fetal presente.

Específicas:

-Análítica eje hipotálamo-hipofisario noviembre de 2020: normal.

-Resonancia magnética con espectroscopia en julio 2021: normal.

-Electroencefalograma (EEG) con privación del sueño en marzo de 2021: Registro EEG de vigilia y sueño no muestra alteraciones significativas. Está dentro de la normalidad. No se identifica actividad epileptiforme.

-Polisomnografía nocturna y test de latencias múltiples de sueño (14/04/2021): Se registra sueño en 2 siestas, con una latencia de sueño no acertada. No se registra sueño

REM en ninguna de ellas. No muestran datos de hipersomnia.

Diagnóstico

Embarazo de alto riesgo en paciente con Síndrome de Shapiro.

Tratamiento instaurado

Al comenzar con trabajo de parto se decide analgesia mediante Óxido Nitroso inhalado hasta colocación de catéter epidural, que se realiza técnica sin incidencias. Se realiza parto vaginal eutócico, con pinzamiento tardío y alumbramiento dirigido (con placenta y membranas íntegras). La paciente presenta desgarro grado I que se sutura de manera continua y piel con puntos sueltos en condiciones asépticas.



CASOS CLÍNICOS

Recién nacido mujer, peso 3200 gramos. Apgar 9/10.

Dado el alto riesgo que presenta la paciente sin manejo de su patología asociada al respecto, se desarrolla protocolo de actuación en:

PROTOCOLO DE MANEJO GINECOLÓGICO:

MADURACIÓN CERVICAL:

- Maniobra Hamilton: Preferible.
- Maduración mecánica: Balón Cook.
- Maduración farmacológica: Dinoprostona PG-E2: No contraindicado (pues no produce hipotermia) pero ante otras opciones con menos efectos secundarios, se prefiere intentar maduración mecánica (Cook / Hamilton)

*Efectos secundarios prostaglandina: alteraciones frecuencia cardiaca fetal, hipotensión, taquicardia.

INDUCCIÓN / ESTIMULACIÓN DE PARTO:

- Oxitocina exógena: No contraindicado. Se permite su uso sólo si precisa durante la evolución del parto no progresión de parto correcta, si ante toma de medidas más conservadoras (Amniorexis artificial: Preferible) no progresa parto.

Recomendaciones si administración oxitocina:

*Administrar en dosis mínima eficaz con la que se consiga dilatación uterina y progresión adecuada del parto.

*Monitorización continua de constantes vitales maternas junto con Tª de manera periódica.

*Monitorización fetal continua.

PROTOCOLO DE MANEJO DE HIPOTERMIA INTRA PARITORIO

-MEDIDAS FÍSICAS:

- Indicadas en hipotermia <32°C
- Mantener a la paciente seca
- Evitar corrientes de aire y contacto con fluidos por lo que se pueda perder calor
- Emplear mantas de calor o material térmico para minimizar la pérdida de calor corporal

-FLUIDOTERAPIA

-Administrar fluidos calientes de tipo cristaloides a una temperatura de 40-42°C hasta lograr una temperatura corporal superior a 32°C

-Mantener un aporte continuo de fluidoterapia durante todo el proceso dada la presencia de hipotensión severa e hipoperfusión en relación con los episodios de hipotermia

-Si presenta dificultad por el aumento de temperatura corporal a pesar de medidas físicas y fluidoterapia caliente emplear la administración de sueros lavadores calientes a través de sonda urinaria

EN CASO DE FIEBRE:

-MEDIDAS FÍSICA:

- Indicadas en caso de presentar una temperatura superior a 38,8°C



CASOS CLÍNICOS

- Realizar siempre bajo una estrecha monitorización
- Retirar mantas de calor y ropa de abrigo
- Colocación de compresas frías en frente, cuello, axilas, abdomen e ingles
- Suspender medidas físicas una vez se alcance la temperatura de 38.8°C
- FLUDIOTERAPIA:
 - Administración de fluidoterapia de tipo cristaloides a temperatura ambiente
 - Evitar la administración de fluidoterapia conservada a bajas temperaturas (aumenta la contracción muscular).
- ANTIPIRÉTICOS:
 - Evitar terminantemente el uso de Paracetamol
 - Ibuprofeno 400mg cada 8 horas (tolerancia testada)
 - Prednisona 30mg 1 comprimido cada 24 horas como alternativa
- FÁRMACOS A EVITAR:
 - Alfa bloqueantes
 - Anticolinérgicos
 - Calcioantagonistas
 - Beta bloqueantes
 - Antidepresivos
 - Benzodiazepinas
 - Anti- inflamatorios no esteroideos.

Referencias bibliográficas

"Management of a patient with Shapiro syndrome variant during pregnancy. Elkoundi A et all. Int J Obstet Anesth. 2020 Aug;43:87-88".

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES POR DÉPOSITO

6 MIOCARDIOPATÍA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE CAUSA METABÓLICA.

Pablo Solís Sánchez¹, Leticia Jiménez Díez-Canseco², Nuria Puente Ruíz¹, Belén Pedrero De La Puente¹, Mercedes De La Fuente Vázquez¹, Montserrat Morales Conejo².

1. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

2. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Antecedentes familiares: Un hermano fallecido a los 21 años, diagnosticado de miocardiopatía dilatada y que estaba pendiente de un trasplante cardíaco. Tiene otra hermana de 52 años que al igual que sus dos padres están sanos.

Antecedentes personales: Mujer de 43 años. Tiene funciones intelectuales superiores conservadas, si bien tanto ella como su familia refieren falta de concentración y problemas con los estudios. Tenía múltiples ausencias escolares secundarias a cuadros de cetosis. Es exfumadora de 3 paquetes-año. No consume alcohol ni otras drogas. No factores de riesgo cardiovascular. Miocardiopatía dilatada con función sistólica global conservada diagnosticada en una ecocardiografía en 2016. Sin alteraciones segmentarias ni valvulares. Estudio electrocardiográfico y coronario normal. Se realizó un panel genético para descartar una miocardiopatía hereditaria, que fue negativo. Enfermedad renal crónica estadio 4, diagnosticada en Agosto de 2015, secundaria a una nefritis tubulointersticial crónica, con biopsia en 2016, donde se detecta también esclerosis glomerular global difusa y hialinosis arteriolar, sin hallazgos compatibles con enfermedad de Fabry. Tras varios años de diálisis peritoneal, en 2019 se le realiza un trasplante renal de cadáver. No presenta complicaciones más allá de un episodio de psicosis secundario al tratamiento corticoide. En 2021 es ingresada en Psiquiatría por alteraciones conductuales atribuidas a un síndrome confusional por déficit de vitamina B12, con sospecha de origen digestivo. Se realiza una resonancia nuclear magnética que evidencia lesiones hipercaptantes en T2 y STIR a nivel de los ganglios basales, en la cabeza de ambos núcleos caudados y en el tercio anterior de los putámenes. A raíz de este hallazgo se realiza una serie de pruebas para estudio de patologías metabólicas, obteniendo un diagnóstico por el cual es remitida.

Enfermedad actual

Acude en el año 2021 a la Unidad de referencia de Enfermedades Metabólicas del Hospital 12 de Octubre por un diagnóstico genético reciente, y para seguimiento e inicio de tratamiento.

Exploración física



CASOS CLÍNICOS

Peso 71 Kg. Talla 154 cm. IMC 29. Tensión arterial 151/84 mmHg. FC 76 lpm. No alteraciones fenotípicas. No signos de hiperlaxitud. No lesiones cutáneas. Auscultación cardíaca sin soplos ni roce ni extratonos. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular normal. Abdomen sin masas ni visceromegalias. Extremidades sin edema y con pulsos distales simétricos.

Exploraciones complementarias destacadas

Análítica: Glucosa 70 mg/dL, Creatinina 0.8 mg/dL, Perfil hepático normal, Iones normales, Albumina 3.6 mg/dL, CPK 40 mcg/L, Vitamina B12 <148 pg/mL, Ácido fólico 2.2 ng/mL, Ceruloplasmina 30 mg/dL, Homocisteína 12.2 mcmmol/L, Amonio 30 µ/dL, Leucocitos 7.700 /mm³, Hemoglobina 11.6 g/dL, VCM 81 fL, Plaquetas 294 x 10³/µL

Elemental y sedimento urinario: Glucosa ++, proteínas 30 mg/dL, cuerpos cetónicos 80 mg/dL

Gasometría venosa: pH 7.40, HCO₃ 21 mEq/L, pCO₂ 34 mmHg, Lactato 0.68 mmol/L

Acilcarnitinas en plasma: Aumento de propionilcarnitina (C3), heptadecanoilcarnitina (C17) y de la relación C3/C2.

Ácidos orgánicos en orina: Ácido hidroxipropiónico 146 mmol/mol creatinina (VN<5),

Ácido metilcitrato 99 mmol/mol creatinina (VN<5), tiglilglicina 11 mmol/mol creatinina (VN<5).

Diagnóstico

La acidemia propiónica (AP) (OMIM 606054) es un trastorno metabólico autosómico recesivo, causado por un funcionamiento defectuoso de la enzima mitocondrial propionil-CoA-carboxilasa (PCC), dependiente de biotina, y que consta de dos subunidades (α y β), codificadas por los genes PCCA y PCCB, respectivamente. Esta enzima cataliza la transformación de propionil-CoA en D-metilmalonil-CoA. En la AP se produce un acúmulo intracelular de propionil-CoA, que se elimina a través de vías secundarias alternativas, formando principalmente metilcitrato por condensación con oxalacetato y 3-hidroxipropionato. Asimismo, el aumento de propionil-CoA se conjuga con glicina dando lugar a la formación de propionilglicina y tiglilglicina. Mediante la conjugación con carnitina se produce propionilcarnitina (C3) y deficiencia de carnitina. Todos estos metabolitos son marcadores de la enfermedad.

Además, el propionil-CoA también puede actuar como cebador en lugar del acetyl-CoA en la síntesis de ácidos grasos, produciendo un aumento relativo de los ácidos grasos de cadena impar, entre ellos también el ácido heptadecanoico, que se conjugará con carnitina formando heptadecanoilcarnitina (C17).

El espectro de la AP varía desde la enfermedad de inicio neonatal hasta la de

CASOS CLÍNICOS

aparición tardía. La forma neonatal es la más común y grave, y se caracteriza por un comienzo en la primera semana de vida, tras un intervalo libre de síntomas de duración variable. La acumulación de ácidos orgánicos y el aumento de los niveles de amonio dan lugar a los primeros síntomas de tipo intoxicación, similares a una sepsis neonatal: dificultades para la alimentación con rechazo de esta, succión débil, vómitos y un cuadro de encefalopatía progresiva en forma de letargo, convulsiones o coma, que puede provocar la muerte. Son frecuentes los movimientos involuntarios y alteraciones del tono, debido a la afectación de los ganglios basales.

Los individuos con AP de inicio tardío pueden permanecer asintomáticos y sufrir una crisis metabólica bajo estrés catabólico (como por ejemplo por otra enfermedad, cirugía o ayuno), o pueden experimentar un inicio más insidioso con el desarrollo de complicaciones multiorgánicas que incluyen vómitos, intolerancia a las proteínas, hipotonía, regresión en el desarrollo, trastornos del movimiento o miocardiopatía. La afectación cardíaca aislada en ausencia de descompensación metabólica o déficit neurocognitivo es rara, como ocurre con nuestro paciente. Otras complicaciones raramente reportadas incluyen atrofia óptica, pérdida de audición, insuficiencia ovárica prematura e insuficiencia renal crónica. La orientación diagnóstica en los pacientes con sintomatología clínica se basa en la analítica básica y los hallazgos bioquímicos específicos. Así, en los momentos de descompensación se puede encontrar acidosis metabólica con anión gap aumentado, con lactato normal o moderadamente elevado, hiperamonemia grave y cetonemia/cetonuria con glucemia normal o elevada. También se pueden encontrar citopenias o mielodisplasias, así como alteraciones de la función hepática con ligero aumento de aminotransferasas.

Para la confirmación diagnóstica se puede utilizar la medida de la actividad de la propionil-CoA-carboxilasa en linfocitos o fibroblastos cultivados, o bien el estudio de los genes PCCA y PCCB.

En conclusión, nuestro caso presenta varias peculiaridades dentro de las acidemias propiónicas, empezando por lo poco frecuente de formas tardías con enfermedad renal crónica o miocardiopatía sin crisis frecuentes de descompensación metabólica.

Además, debemos recalcar la importancia de la sospecha de las patologías metabólicas, en concreto las acidemias orgánicas, ante cuadros de afectación cardíaca, renal o cerebral de causas desconocidas, tras un amplio estudio de otras etiologías más frecuentes.

Tratamiento instaurado

El tratamiento es complejo y puede estar dirigido a la fase aguda de descompensación hiperamonémica, mediante fármacos quelantes (fenilacetato sódico, benzoato sódico y fenilbutirato), estimuladores del ciclo

CASOS CLÍNICOS

de la urea (N-carbamilglutamato, L-arginina) y cofactores (L-carnitina, biotina, hidroxibalamina). El tratamiento crónico basado en la restricción proteica debe ser individualizado en función del estado nutricional y el número y gravedad de las descompensaciones, de las cuales dependerá el pronóstico de la acidemia orgánica.

Referencias bibliográficas

- Gil Ortega D, et al. *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo*. 2ª edición. Ergon. 2018.
- Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. *Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia*. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Sep 2;9:130. PMID: 25205257.

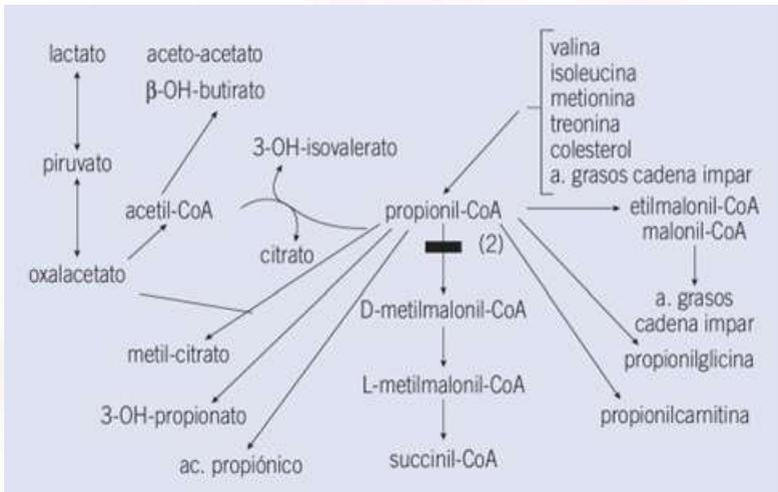


Figura 1. Precusores principales del propionilCoA y metabolitos.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES POR DÉPOSITO

12 MIL CARAS DE LA CLONALIDAD CELULAR.

María Pilar Iranzo Alcolea¹, Cecilia Suárez Carantoña^{1,2}, Mercedes Peña Rodríguez¹, Mónica López Rodríguez^{1,2}, Jose Luis Calleja López¹.

1. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

2. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá (UAH), Alcalá de Henares. Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 52 años, ingresa a cargo de Medicina Interna por astenia. Como antecedentes personales presenta miomas uterinos y tiroidectomía subtotal con hipotiroidismo residual en tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Enfermedad actual

En seguimiento por Oftalmología por tumoración intraconal orbitaria izquierda, diagnosticada tras dos años de pérdida de agudeza visual. Fue intervenida mediante craneotomía frontal hemicoronar y la histología fue compatible con xantogranulomatosis. Recibió corticoides a dosis altas y posteriormente pauta descendente de prednisona, que mantenía aún en el momento del ingreso.

Exploración física

A la exploración física presenta buen estado general, facies cushingoide y marcada ptosis palpebral izquierda como secuela de cirugía previa con pupila arreactiva y pérdida completa de agudeza visual de ese ojo. Presenta también marcada limitación de la motilidad ocular izquierda en todas las posiciones de la mirada, dolor orbitario izquierdo y leve exoftalmos bilateral de nueva aparición. En la exploración neurológica destaca debilidad proximal y simétrica de miembros inferiores sin otras alteraciones. El resto de la exploración física resulta anodina.

Exploraciones complementarias destacadas

Se realiza analítica sanguínea básica donde destaca alteración del perfil lipídico con colesterol 252 mg/dL y triglicéridos 215 mg/dL, glucosa 207 mg/dL (70-110), así como PCR 147 mg/L (0-5) con procalcitonina negativa. Destaca también una leucocitosis de 16.3×10^3 (4-10) a expensas de neutrofilia. El resto de los parámetros tanto bioquímicos como del hemograma, se encontraban dentro de la normalidad. El estudio de función tiroidea, las inmunoglobulinas y el perfil completo de autoinmunidad a excepción de una cifra de ANA 1/80, resultaron normales.

Se realizaron radiografías de huesos largos que mostraron lesiones esclerosantes de aspecto blástico irregulares afectando de manera simétrica a diáfisis y

CASOS CLÍNICOS

metáfisis de ambas tibias, cúbito y radio.

Ante estos hallazgos se solicita Tomografía Computarizada (TC) de cuerpo completo donde se describe una masa de partes blandas que rodea aorta ascendente, cayado aórtico, troncos supraaórticos y que desciende hasta la aorta abdominal con especial afectación de la mesentérica superior. Además, muestra aumento de densidad a nivel de la cara posterior de la aurícula derecha que contacta con las venas pulmonares y derrame pericárdico moderado. El riñón izquierdo presenta una dilatación pielocalicial grado III y hay desflecamiento y engrosamiento de la grasa perirrenal de manera bilateral. A nivel de ambas arterias renales hay de nuevo un manguito de tejido denso perivascular que condiciona estenosis significativa de la arteria renal izquierda. Por último, a nivel de la raíz del mesenterio existe intensa afectación de la grasa observándose un tejido de densidad de partes blandas que rodea todos los vasos de la raíz con desflecamiento y adenopatías locales.

Se confirma la existencia de un engrosamiento de la pared posterior e inferior de la aurícula derecha, orejuela y septo interauricular con similar realce al que presenta la masa de partes blandas que rodea la aorta mediante Resonancia Magnética (RM) cardíaca.

Finalmente, ante la marcada limitación de la motilidad ocular, el estudio se completa con RM de órbitas objetivándose, a nivel de órbita izquierda, recidiva de tumoración que ocupa todo el espacio intracónico y engloba los músculos oculares y en órbita derecha masa de partes blandas que envuelve todo el tercio medio del nervio óptico. La paciente es intervenida de orbitotomía transpalpebral. Presenta una tumoración amarillenta y dura que no es posible resecar, por lo que se toman biopsias y se realiza descompresión orbitaria.

Diagnóstico

El estudio intraoperatorio de la lesión es de lesión xantogranulomatosa fibrosante de la órbita. En el estudio inmunohistoquímico destaca abundante tejido fibroso con extensos agregados de histiocitos espumosos y escasos agregados linfoides CD20 y CD3 positivos. Las células histiocíticas son positivas para CD68 y las escasas células plasmáticas no expresan IgG4.

La paciente finalmente es diagnosticada de Enfermedad de Erdheim-Chester multisistémica con afectación orbitaria, cardiovascular, renal, mesentérica y ósea, así como miopatía y dislipemia metaesteroideas.

Tratamiento instaurado

Se inicia tratamiento con Interferón alfa 2a pegilado 180mcg semanales y pauta descendente de corticoides hasta la suspensión completa.

La paciente ingresa de nuevo cuatro meses después por un cuadro de escasas horas de evolución de inestabilidad de la marcha y sensación de mareo sin giro de



CASOS CLÍNICOS

objetos. En la exploración neurológica destaca una ligera disimetría en la prueba dedo-nariz, Romberg con discreta retropulsión y marcha con ampliación de la base de sustentación. Resto de la exploración, anodina. En el análisis de sangre destaca un discreto empeoramiento de la función renal de novo Cr 1.89 mg/dL, TFG 33 mil/min y un llamativo aumento de la PCR 436 mg/l (0-5) y VSG 84 mm/h (0-10) Se realiza una TC de cráneo donde únicamente se describen los nódulos retroorbitarios ya conocidos y estables. Durante el ingreso presenta un episodio de bajo nivel de conciencia por lo que se realiza una punción lumbar sin datos de inflamación en el líquido cefalorraquídeo ni datos de infiltración meníngea. Se realiza una RM craneal que presenta alteración de la señal en pedúnculos cerebelosos, protuberancia, olivas, tubérculos cuadrigéminos, ambos brazos posteriores de la cápsula interna y a nivel periventricular de forma parcheada en relación con enfermedad de base.

Ante estos nuevos hallazgos de progresión de la enfermedad de base con afectación de Sistema Nervioso Central (SNC) se decide cambio de tratamiento e inicio de quimioterapia sistémica con cladribina, ciclofosfamida y corticoides.

Recibe tres ciclos de quimioterapia, sin objetivarse respuesta clínica ni por técnicas de imagen por lo que se plantea posibilidad de tratamiento con Vemurafenib y se solicita estudio genético sobre la mutación V600E del gen BRAF siendo BRAF nativo no mutado.

La paciente requiere nuevo ingreso hospitalario por infección respiratoria de vías bajas. Durante su estancia hospitalaria, sufre un traumatismo facial sin sintomatología aparente y un día después presenta bajo nivel de conciencia con signos de descerebración y posterior episodio de asistolia por lo que finalmente fallece. Se solicita autopsia clínica. En el estudio macroscópico se describe un llamativo engrosamiento de la pared posterior de la aurícula derecha y un nódulo subcentrímetro por encima de la válvula tricúspide, derrame pericárdico y una masa de 5 cm de aspecto necrótico a nivel de mesenterio. Por otro lado, el estudio microscópico reveló infiltración de histiocitos espumosos CD68 positivos y CD1 negativos a nivel pulmonar, perirrenal, raíz mesentérica, glándulas suprarrenales, médula ósea y sistema nervioso central.

En conclusión, se trata de una paciente con diagnóstico de Erdheim-Chester con afectación multisistémica muy extensa, que incluye la afectación de la práctica totalidad de todos los órganos descritos en la literatura. La mutación más frecuentemente detectada, incluso en más del 50% de los pacientes, corresponde al gen BRAF V600E, que nuestra paciente no presentaba. La tendencia actual incluye cada vez más frecuentemente el uso de fármacos dirigidos contra dianas moleculares específicas, relegando a un segundo plano el uso de interferón o quimioterapias sistémicas.

CASOS CLÍNICOS

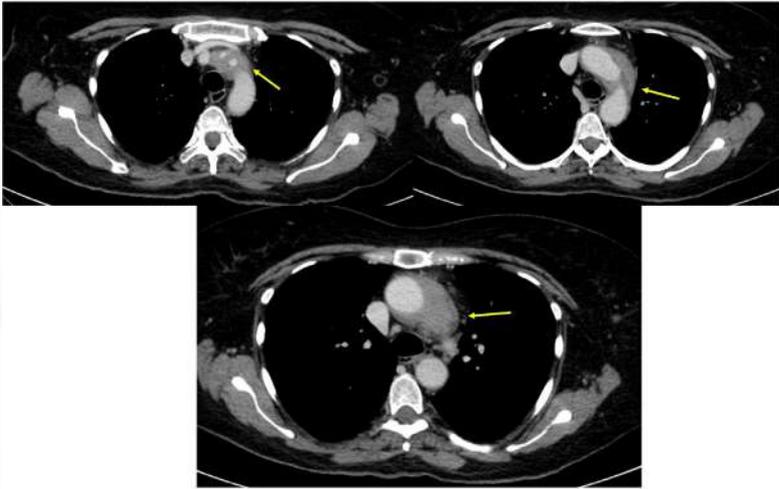


Figura 1. Imagen de TC con masa de partes blandas que rodea aorta ascendente, cayado aórtico y troncos supraaórticos.

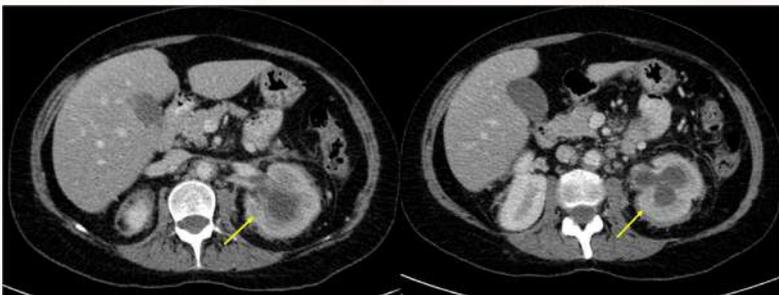


Figura 2. Imagen de TC abdominal donde el riñón izquierdo presenta una dilatación pielocalicial grado III y hay desflcamiento y engrosamiento de la grasa perirrenal.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES POR DÉPOSITO

16 TRAS LAS HUELLAS DEL DOLOR: LA BATALLA CONTRA LA ENFERMEDAD DE MCARDLE.

Roberto Pertusa Mataix, Manuel Garrido Montes, Concepción Teresa Ruíz Montoya, Carlos Hernández Quiles, José Salvador García Morillo.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Antecedentes patológicos

El paciente que exponemos no presenta consanguinidad en su familia. Tiene una hermana de 30 años en buen estado de salud, al igual que sus padres, quienes tienen una creatinina quinasa (CPK) normal. Asimismo, su hijo de 4 años está sano. No hay antecedentes de enfermedades neurológicas en la familia.

En cuanto a sus antecedentes personales, el paciente no refiere reacciones adversas a medicamentos conocidas. Es fumador ocasional. Ha sido intervenido quirúrgicamente en tres ocasiones: una por fractura de peroné derecho, otra por ginecomastia idiopática y la última por una lesión en el codo tras un traumatismo. Es importante destacar que el paciente ha utilizado varios tipos de anabolizantes en el pasado, incluyendo Primobolan, Trembolona, Ventolase, Winstrol Depot, Sustanon, Testosterona, Teltesmud, Nandrolona, Decanoato de Nandrolona, Testelmud, Boldenona, hormona de crecimiento (Jintropin) y Leporid, entre otros. Sin embargo, en la actualidad no está recibiendo ningún tratamiento de forma habitual.

Enfermedad actual

El paciente, de 31 años, que es un deportista habitual, ha experimentado varios episodios de elevación de CPK. Ha sido evaluado en la Medicina Privada y se han aportado informes y analíticas donde se observan cifras de CPK mayores de 5000 en una ocasión, lo que ha llevado a requerir ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Es relevante destacar que tras un período de reposo físico, los niveles de CPK tienden a disminuir o incluso a normalizarse.

Aunque los síntomas musculares son prominentes durante el ejercicio, el paciente también ha experimentado fatiga crónica y debilidad muscular, que pueden persistir durante varios días después de la actividad física. Estos síntomas limitan su capacidad para participar en actividades deportivas.

Exploración física

Al realizar la exploración física, se encontró al paciente consciente y orientado en tiempo, espacio y persona.

En la auscultación pulmonar, se observó un murmullo vesicular conservado,



CASOS CLÍNICOS

indicando una adecuada ventilación pulmonar. El examen cardiovascular reveló un ritmo cardíaco regular sin soplos ni otros hallazgos anormales en la auscultación cardíaca.

El abdomen se encontraba blando, depresible y no doloroso a la palpación. No se detectaron masas ni megalias en la región abdominal.

En los miembros inferiores, no se observaron edemas, signos de trombosis venosa profunda ni evidencia de isquemia. Además, no se evidenció déficit de fuerza muscular ni artritis en las articulaciones.

El paciente presentaba un fenotipo musculoso, sin amiotrofias ni hipertrofias. No se identificaron retracciones musculares durante la exploración.

Se realizó una evaluación neurológica completa, que incluyó un examen del fondo de ojo, campimetría por confrontación, evaluación de los pares craneales y balance muscular. Todos estos hallazgos fueron normales, con una fuerza muscular bilateral de 5/5, sensibilidad normal y reflejos osteotendinosos presentes y simétricos. Los reflejos cutáneo-plantares fueron flexores bilateralmente, sin signos de alteraciones cerebelosas. La marcha del paciente se encontraba dentro de los parámetros normales, y pudo realizar los movimientos de ponerse de puntillas y de talones sin dificultad. No se observó el signo de Gowers, que indicaría debilidad muscular proximal.

Exploraciones complementarias destacadas

Se llevaron a cabo análisis sanguíneos, incluyendo ANA, Anti-DNA, ANCA y ENA, los cuales arrojaron resultados negativos. Además, se examinaron las acilcarnitinas, las cuales se encontraron dentro de los rangos normales.

Posteriormente, se realizaron estudios de electrodiagnóstico (ENG/EMG), los cuales informaron de hallazgos polifásicos con conducciones normales.

Una biopsia muscular fue realizada, revelando la ausencia de infiltrados inflamatorios.

Se procedió a realizar una nueva analítica sanguínea, observándose un aumento de la CPK a 1336 U/L, con niveles de GOT y GPT de 41 U/L y 46 U/L respectivamente. Los niveles de urea fueron de 46 mg/dL y creatinina de 1.12 mg/dL, mientras que el resto de los parámetros analíticos se encontraron dentro de los rangos normales. Un test de ejercicio en isquemia fue llevado a cabo, revelando un aumento significativo de los niveles de amoníaco y lactato. El aumento del amoníaco fue aproximadamente siete veces mayor que el del lactato, sugiriendo un desequilibrio metabólico.

Además, se realizó una resonancia magnética de miembros inferiores, la cual no mostró infiltración grasa ni mixedema.

Se llevó a cabo un estudio de alfa glucosidasa en gota seca, el cual arrojó resultados normales.

Finalmente, se realizó una secuenciación del gen PYGM, revelando una

CASOS CLÍNICOS

heterocigosis compuesta de dos cambios ya descritos como patógenos: p.Ala365Val/p.Trp798Arg.

Diagnóstico

Episodios de rabdomiólisis recurrentes tras ejercicio físico: Enfermedad de McArdle.

Tratamiento instaurado

El tratamiento de la Enfermedad de McArdle se centra en manejar los síntomas y minimizar el riesgo de episodios de rabdomiólisis recurrente.

Aunque no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad, se pueden tomar medidas para mejorar la calidad de vida del paciente y reducir los riesgos asociados con la actividad física. Por lo tanto, el manejo y recomendaciones dadas al paciente fueron las siguientes:

Dado que la enfermedad produce intolerancia al ejercicio y limita la participación en actividades que requieren esfuerzo físico, es importante adaptar el entorno laboral para evitar puestos que impliquen actividad física intensa. Esto puede ayudar a prevenir la aparición de episodios de rabdomiólisis inducidos por el ejercicio.

Se recomienda realizar ejercicio aeróbico de forma regular para favorecer el fenómeno conocido como “second wind”, que es la mejora en la capacidad de ejercicio experimentada por algunos pacientes con Enfermedad de McArdle después de un período inicial de fatiga.

En caso de sufrir nuevos episodios debe acudir a Urgencias para recibir una hidratación intensiva.

Referencias bibliográficas

1. Smith J, Jones A, Johnson B, et al. McArdle Disease: A Comprehensive Review of Pathophysiology and Management. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2023;24 :215-230.
2. Garcia-Macias JA, Navarro-Sastre A, Tort F. McArdle Disease: Recent Advances in Diagnosis and Treatment Strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23 :20.
3. Gonzalez-Cruz A, Martinez-Garcia D, Fernandez-Costa JM, et al. Novel Insights into the Genetics and Pathophysiology of McArdle Disease. *Neuromuscul Disord.* 2023;33: 305-320.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES POR DÉPOSITO

22 ENCEFALOPATÍA METABÓLICA EN PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL.

Sara Astor Molero¹, Josefa Sousa Otero¹, Álvaro Hermida Ameijeiras².

1. *CHU Pontevedra, Pontevedra, España.*

2. *Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago De Compostela, España.*

Antecedentes patológicos

Intolerancia a calcioantagonistas.

Independiente para todas las actividades básicas de la vida diaria y sin deterioro cognitivo.

HTA malignizada en 1995. Insuficiencia renal crónica por nefroangiosclerosis maligna, descartándose glomerulopatía primaria por biopsia. Trasplante renal de donante vivo en 2005. Disfunción crónica del injerto e inicio de terapia renal sustitutiva con diálisis peritoneal en 2021.

Múltiples ingresos por infecciones urinarias de repetición.

Meningitis linfocitaria en 2006.

Herpes zóster en 2019.

Tratamiento domiciliario: Pantoprazol, Atorvastatina, Carvedilol, Sertralina, Alprazolam, Quetiapina.

Enfermedad actual

Mujer de 44 años que ingresa por cuadro de 3 meses de evolución de alteración del comportamiento, con pérdida progresiva de la capacidad para realizar las actividades habituales, negativa a ingesta con marcada pérdida de peso, labilidad emocional y encamamiento. El episodio coincide con la sospecha de infección del catéter de diálisis peritoneal. En ingresos hospitalarios previos, presenta alteraciones conductuales leves y transitorias, consistentes en episodios de desconexión del medio, desorientación y pérdida de memoria, iniciándose tratamiento psiquiátrico.

Exploración física

TA 168/99 Pulos 89 latidos por minuto. Afebril. Caquexia. No dismorfias faciales. No adenopatías periféricas. No bocio. No lesiones cutáneas. No signos meníngeos. Consciente. Orientada en espacio. Lenguaje espontáneo reducido. Obedece a órdenes sencillas. Pupila midriáticas reactivas. Rigidez generalizada, postura de extremidades en flexión. Hiperreflexia. Imposibilidad para sedestación y deambulación.

Auscultación cardiopulmonar normal. Exploración abdominal sin masas ni megalias, ligeramente dolorosa a palpación profunda, sin defensa ni signos de

CASOS CLÍNICOS

irritación peritoneal. No edemas ni datos de trombosis venosa profunda.

Exploraciones complementarias destacadas

En analítica de ingreso presenta hemoglobina de 10,6 g/dL, VCM 99,6 fl, plaquetas 115.000/mcL, coagulación normal, glucosa 95 mg/dL, urea 44 mg/dL, creatinina 4,58 mg/dL, sodio 140 mmol/L, potasio 3,8 mmol/L, albúmina sérica 2,8 g/dL, calcio corregido 9,8 mg/dL. Determinación de GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina, gasometría venosa con lactato sérico normales. El estudio de tóxicos en orina identifica benzodiazepinas y el sedimento de orina proteinuria y hematuria ++. La VSG es de 29 mm/1ª hora con PCR 2,55 mg/dL. Se completa estudio con vitamina B12, ácido fólico, TSH, cortisol, ACTH, cobre, ceruloplasmina, plomo, aluminio, tiamina, test de Hoesch, amonio normales. El estudio de autoinmunidad de autoinmunidad con ANA, antiDNA, ENA, ANCA, antitransglutaminasa, enfermedades hepáticas autoinmunes, antigangliósidos, MOG, NMO, receptor de acetilcolina y onconeuronales en sangre y LCR son negativos. En los estudio microbiológicos presenta un urocultivo positivo para *Klebsiella pneumoniae*, siendo los hemocultivos y cultivos del LCR y serologías para virus negativos.

Se envían muestras de LCR par estudio bioquímico, cultivos, autoinmunidad para encefalopatías, incluyendo anticanales de calcio, potasio, NMDA y GABA negativos. Se detecta la presencia de bandas oligoclonales en LCR y equivalentes en suero con perfil en espejo, y proteína 14-3-3 positiva. El estudio de RT-QUIC es negativo. En los estudios de imagen la ecografía descarta hepatoesplenomegalia, con algún quiste renal cortical simple y en TC cerebral destaca una atrofia cortical cerebral significativa para la edad de la paciente. Se completa con angioRM cerebral con dilatación aneurismática en bifurcación de arteria cerebral media derecha y colecciones subdurales en convexidad de ambos hemisferios compatibles con higromas subdurales o hematomas subdurales crónicos que podrían estar en relación con hipotensión intracraneal y moderada atrofia cortical global. La RM columna presenta extrusión discal posterocentral izquierda C5-C6 y L5-S1.

El EEG no detecta actividad epileptiforme, con trazado lento, de bajo voltaje y ENMG descarta polineuropatía sensitivo-motora con ausencia de denervación activa sin posibilidad de valoración del patrón voluntario por falta de activación.

Ante la sospecha de encefalopatía metabólica se solicita homocisteína sérica de 212 mmol/L, determinación de ácidos orgánicos en orina con aumento de ácido 3- hidroxibutírico de 238 mmol/mol (valores normales menores de 3 mmol/mol) y ácido metilmalónico (AMM) de 243 mmol/mol (valores de referencia hasta 2 mmol/mol) con cociente AMM/creatinina de 506,10 mmol/mol (normal hasta 13) y estudio de carnitina libre y acilcarnitinas en sangre.

Los hallazgos clínicos y analíticos son compatibles con aciduria metilmalónica con homocistinuria, por lo que se realiza estudio genético con la detección de dos variantes en el gen MMACHC: c271dup (p.Arg91LysfsTer14) y c.565C>A(p.

CASOS CLÍNICOS

Arg198Ser), ambas descritas como patogénicas para esta entidad.

Diagnóstico

Aciduria metilmalónica con homocistinuria (déficit de CblC).

Tratamiento instaurado

Se instaura tratamiento con restricción proteica, suplementos dietéticos con fórmulas específicas modificadas libres de metionina y valina para control de niveles de AMM, L-carnitina a dosis de 200 mg/Kg/día, Betaína a dosis de 100 mg/Kg/día, vitamina B12 parenteral inicialmente en forma de hidroxicobalamina en dosis de 1mg/día parenteral y ácido fólico con buena evolución clínica. Se realiza seguimiento con monitorización de carnitina sérica libre, ácidos orgánicos en orina, AMM y homocisteína en sangre y orina, aminoácidos séricos, pH y amonio. Actualmente la paciente presenta una recuperación de funciones cerebrales superiores completa, con progresiva mejoría desde el punto de vista motor, con posibilidad de bipedestación y deambulación con apoyo.

Referencias bibliográficas

1. Kalantari S, Brezzi B, Bracciamà V, Barreca A, Nozza P, Vaisitti T, Amoroso A, Deaglio S, Manganaro M, Porta F, Spada M. Adult-onset CblC deficiency: a challenging diagnosis involving different adult clinical specialists. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Feb 2;17(1):33. doi: 10.1186/s13023-022-02179-y. PMID: 35109910; PMCID: PMC8812048.
2. Lemoine M, François A, Grangé S, Rabant M, Châtelet V, Cassiman D, et al. Cobalamin C deficiency induces a typical histopathological pattern of renal arteriolar and glomerular thrombotic microangiopathy. *Kidney Int Reports.* 2018;3(5):1153–1162. doi: 10.1016/j.ekir.2018.05.015.
3. Long Y, Nie J. Homocysteine in renal injury Yanjun. *Kidney Dis.* 2016;2:80–7.
4. Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Jan;35(1):91-102. doi: 10.1007/s10545-011-9364-y. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21748409; PMCID: PMC4219318.
5. Huemer M, Diodato D, Martinelli D, Olivieri G, Blom H, Gleich F, et al. Phenotype, treatment practice and outcome in the cobalamin-dependent remethylation disorders and MTHFR deficiency: Data from the E-HOD registry. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(2):333–52.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES POR DÉPOSITO

23 NO SÓLO PENSEMOS EN MITOCONDRIAS.

María Pascual Coloma¹, Inmaculada Colina Lorda¹, Álvaro González Hernández¹, Juan José Gavira Gómez¹, Ana Patiño García¹, Isabel Solares Fernández².

1. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

2. Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Antecedentes personales relevantes:

- Factores de riesgo cardiovascular: Obesidad grado I.
- Episodio único de acidosis láctica a los 2 años de edad, sin filiación etiológica.
- Hipoacusia neurosensorial bilateral moderada, de causa no aclarada, diagnosticada en 2019.

Antecedentes familiares:

Niega antecedentes familiares relevantes.

Enfermedad actual

Primera consulta 03/2022:

Mujer de 42 años de edad, acude a consulta relatando 15 días de evolución de clínica cardinal de insuficiencia cardíaca consistente en disnea de esfuerzo, ortopnea y edemas de extremidades inferiores, en contexto de un cuadro respiratorio viral en la semana previa como posible desencadenante. Se llevó a cabo una radiografía de tórax que identificó signos de redistribución vascular y un ecocardiograma transtorácico en el que se objetivaba una miocardiopatía dilatada con disfunción ventricular severa (FEVI: 23%) por lo que se cursó ingreso para optimizar tratamiento del debut de ICC. Durante su estancia en planta de hospitalización la paciente presenta una adecuada evolución clínica bajo tratamiento depletivo. Se lleva a cabo RM cardíaca en la que se identifica una miocardiopatía dilatada biventricular, negativa para isquemia en el estudio de estrés. Como dato adicional se identifica en dicho ingreso que la paciente presenta una diabetes mellitus tipo 2 y se confirma una hipoacusia neurosensorial bilateral moderada. Se solicita un panel genético filtrado para miocardiopatía dilatada en el que no se identificaron variantes genéticas clínicamente relevantes.

La paciente en 11/22 presenta episodio de ceguera súbita bilateral, siendo valorada en oftalmología en su centro de referencia es diagnosticada de una neuropatía óptica bilateral. Con este nuevo hallazgo se solicita valoración en consulta de enfermedades raras.

Exploración física

CASOS CLÍNICOS

Exploración física en consulta 06/23:

Paciente con buen estado general, consciente y alerta, colaboradora y atenta. Globalmente orientada con lenguaje fluido y coherente. Eupneica en reposo sin oxigenoterapia. Normocoloreada, normoperfundida y normohidratada. No talla baja.

Obesidad grado 1.

Piel y faneras: no lesiones cutáneas ni ungueales significativas.

CYC: no adenomegalias supraclaviculares, axilares, laterocervicales, submandibulares o retroauriculares. No soplos carotídeos.

AC: rítmico sin soplos audibles

AP: MVF sin ruidos patológicos sobreañadidos.

ABD: RHA de características normales, globuloso, blando, no doloroso a la palpación sin signos de peritonismo. No se palpan masas o megalias.

MMII: Sin edemas o signos de TVP.

Neurológicas: No oftalmoplejia. No ptosis. V par sensitivo y motor normal. No asimetría facial. Pares bajos sin alteraciones. Fuerza conservada en grandes grupos musculares de manera simétrica. ROT normales. RCPflexor bilateral. No clonus. No miotomía. No fasciculaciones. No alteraciones groseras en termalgesia. No disimetría ni disidiadocinesia. Marcha inestable en contexto de alteración visual pero sin aumento de base de sustentación. Romberg negativo.

Exploraciones complementarias destacadas

- ECG: Imagen 1.

- Audiometría tonal: Se aprecia hipoacusia moderada bilateral.

- Audiometría vocal: Discriminación 100%. 65db.

- Panel genético de miocardiopatía dilatada que incluía los siguientes 121 genes: ABCC9, ACTA1, ACTC1, ACTN2, AKT1, ALMS1, ALPK3, ANKRD1, ANO5, BAG3, BRAF, CALR3, CASZ1, CAV3, CAVIN4, CHRM2, COL7A1, CRYAB, CSRP3, DES, DMD, DNAJC19, DNMT1, DOLK, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, EMD, EYA4, FBXO32, FHL1, FHL2, FHOD3, FKRP, FKTN, FLNC, GAA, GATA4, GATA5, GATA6, GATAD1, GLA, GLB1, GSK3B, GYG1, HFE, IDH2, ILK, JARID2, JUP, KCNJ2, LAMA2, LAMA4, LAMP2, LDB3, LMNA, LMOD2, MEF2C, MIB1, MYBPC3, MYBPHL, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYOT, MYPN, NEBL, NEXN, NKX2-5, NONO, NRAP, OBSCN, OPA3, PDLIM3, PKD2, PKP2, PLN, PPA2, PPCS, PPP1R13L, PRDM16, PRKAG2, PSEN1, PSEN2, PTPN11, QRS1, RAF1, RBM20, RBM24, RYR2, SCN5A, SDHA, SGCA, SGCB, SGCD, SGGC, SLC22A5, SPEC, SYNE1, SYNE2, TAZ, TBX20, TCAP, TMEM43, TMOD1, TNNC1, TNNI3, TNNI3K, TNNT2, TOR1AIP1, TPM1, TRIM63, TTN, TTR, TXNRD2, VCL, WISP1, XK, ZBTB17.

- Ácidos orgánicos: Imagen 2.

Diagnóstico

Por la asociación de DM2 en paciente joven, hipoacusia neurosensorial de

CASOS CLÍNICOS

causa no aclarada, miocardiopatía dilatada con disfunción severa de etiología desconocida y amaurosis súbita en relación a una neuropatía óptica bilateral, se decide optimizar estudio genético para patología mitocondrial.

En este estudio se identifica:

-Variante c.210dupC (p.Arg71GlnfsTer12) en heterocigosis en el gen RDH12, clasificada como patogénica. Mutaciones patogénicas en este gen se han asociado a amaurosis congénita de Leber.

-Variantes c.752C>T (p.Thr251Ile) y c.1760C>T (p.Pro587Leu), en heterocigosis, clasificadas como patogénicas en el gen POLG. La mutación en RDH12 justificaba la pérdida visual brusca en contexto de una neuritis óptica de Leber. Sin embargo, aunque el espectro fenotípico de los cuadros de depleción mitocondrial asociados a mutaciones en POLG es muy variable, es característica la afectación muscular, epilepsia, ptosis/oftalmoplejía y la leucoencefalopatía. La paciente no presentaba datos clínicos ni semiológicos sugestivo de afectación a dichos niveles por lo que se decide completar un estudio POLG dirigido mediante la realización de RM cerebral, RM muscular y EMG, resultando todas las pruebas normales. Además, se procede a la segregación familiar confirmando que ambas variantes en POLG se encuentran en situación de CIS, habiendo sido ambas heredadas de su progenitora.

En la consulta de control a los 2 meses se identifica un deterioro de función renal con empeoramiento de Cr 0,8 a 1,3 no asociado a proteinuria. La DM de la paciente estaba teniendo un muy difícil control, con necesidad de 3 fármacos e insulinización, lo que no es característico de la DM mitocondrial. Se reevalúa el fenotipo cardíaco y no solo se identifica un QT largo si no que la paciente presenta una MCP dilatada sin fibrosis, que si bien posible, es menos característica que las formas hipertróficas en las enfermedades mitocondriales.

Se plantea por tanto la posibilidad de que la paciente presente una enfermedad con acúmulo de sustancias tóxicas que esté generando un daño orgánico multinivel (oído, riñón, corazón...) y además condicione una disfunción mitocondrial que haya desenmascarado la neuropatía óptica de Leber (entidad conocida por su baja penetrancia clínica).

Se decide por tanto solicitar ácidos orgánicos en orina, confirmando el significativo acúmulo de propionato, propionilglicina, metilcitrato y tiglilglicina. El perfil de acilcarnitinas se evidencia en plasma un significativo aumento de propionilcarnitina (C3) y un descenso de carnitina libre (C0). La paciente es finalmente diagnosticada de una acidemia propiónica con debut tardío.

Diagnóstico

Tras el diagnóstico se inician medidas dietéticas con restricción proteica, suplementación con carnitina, coenzima Q10 y medebiotín.



CASOS CLÍNICOS

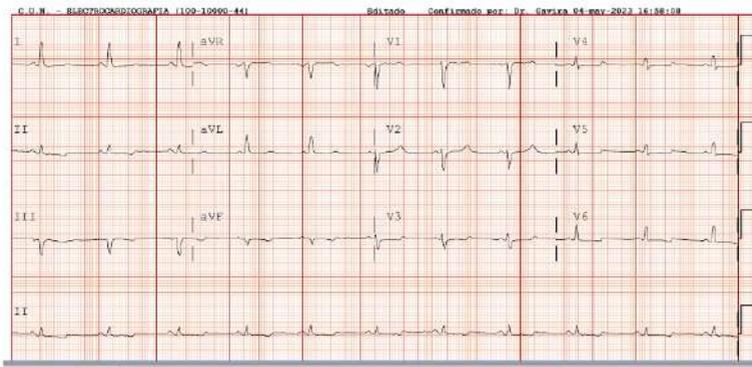


Imagen 1.

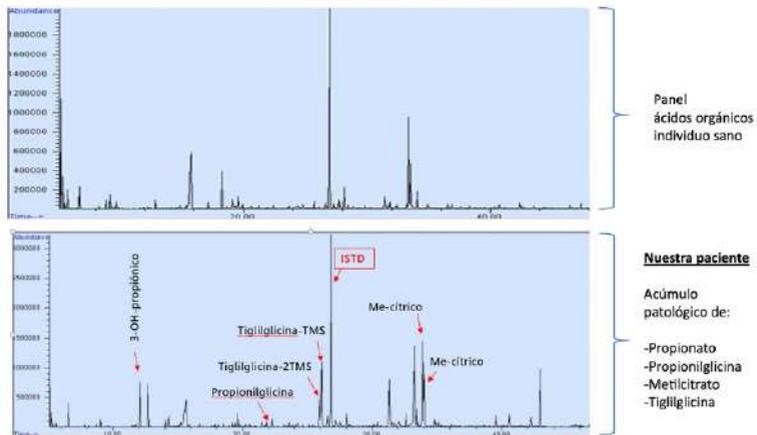


Imagen 2.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES POR DÉPOSITO

26 ENFERMEDAD DE TANGIER, LA ENFERMEDAD ANARANJADA.

Rocío Prado Álvarez¹, Lucía Gómez Suárez¹, María Del Mar Mosquera Arcos¹, Néstor Vázquez Agra², Álvaro Hermida Ameijeiras^{2,3,4}.

1. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Santiago de Compostela, Santiago De Compostela, España.

2. Fundación Instituto Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS). Universidad de Santiago de Compostela (USC), Santiago De Compostela, España.

3. CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias. MetabERN. CIBERER, Santiago de Compostela, España.

4. Unidad de Enfermedades Minoritarias. Grupo de Trabajo en Enfermedades Minoritarias SEMI (GTEM), Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Antecedentes patológicos

Hombre de 59 años, prejubilado y fumador de 10 cigarrillos al día.

Entre sus antecedentes familiares, su padre y su madre, con probable cosangüinidad entre ambos, han fallecido a una edad longeva por una causa no cardiovascular y con un estudio ApoA-I y ApoB normales. Eran 6 hermanos, actualmente solo viven 2. Tres de ellos han fallecido por eventos cardiovasculares prematuros y presentaban polineuropatía desmielinizante, alteraciones en el perfil lipídico (con ApoA-I y Apo B bajas), trombopenia y esplenomegalia. Un cuarto hermano ha fallecido por un cáncer de laringe sin otros antecedentes relevantes conocidos y otro hermano se encuentra vivo, sin ninguna de estas alteraciones presentes.

Como antecedentes médicos previos relevantes presenta una gammapatía monoclonal de significado incierto IgA lambda e IgG kappa, un síndrome ansioso-depresivo y una migraña. También ha sufrido un neumotórax y fractura-aplastamiento vertebral de D11 postraumáticos y una tuberculosis peritoneal. Recibe como tratamiento crónico únicamente Escitalopram 10mg.

Enfermedad actual

Se trata de un paciente remitido a nuestro CSUR de Enfermedades Metabólicas Hereditarias para la caracterización molecular de una dislipidemia severa con importante carga familiar de enfermedad cardiovascular a edad precoz.

Exploración física

Presenta normopeso, atendiendo al índice de masa corporal, y una presión arterial discretamente elevada. Se observan acropaquias, ictericia conjuntival,



CASOS CLÍNICOS

amígdalas anaranjadas y también lesiones nodulares rojizas, muy pruriginosas, en la región posterior del cuello. No obstante ausencia de adenopatías y de signos de dislipemias familiares (xantomos, xantelasmas, arco corneal, signo de Frank). En la auscultación cardíaca destaca un soplo aórtico y mitral irradiado a carótidas y axila, respectivamente, con una auscultación pulmonar sin alteraciones. En la exploración abdominal se palpa una hepato- y esplenomegalia llamativas y posee una hernia umbilical. En miembros inferiores se ausculta un soplo femoral bilateral y en la exploración neurológica destaca una arreflexia aquilea bilateral.

Exploraciones complementarias destacadas

Radiografía de tórax, electrocardiograma, monitorización ambulatoria de la presión arterial: normales.

Análítica sanguínea: colesterol total 48 mg/dl, LDL 3 mg/dl, HDL 2 mg/dl, VLDL 42 mg/dl, triglicéridos 211 mg/dL, Lipoproteína A 1 mg/dl, ApoA-I 0 mg/dl y Apo B 51 mg/dl. Además, anemia, trombopenia, elevación de reactantes de fase aguda, hipovitaminosis D e hipoalbuminemia leves. Alteración de las pruebas de función hepática, de patrón mixto, con mayor predominio del componente colestásico. Tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activada discretamente alargados. Proteinograma, inmunoglobulinas y citometría compatibles con su gammapatía conocida. Cociente albúmina-creatinina en orina normal. Estudio de hepatopatía (autoinmunidad, serologías y marcadores tumorales) negativos.

Ecografía abdominal ampliada a TAC abdomino-pélvico: hepatomegalia a expensas del lóbulo hepático izquierdo y en menor medida hipertrofia del caudado (diámetro craneocaudal: 17 cm). Contorno hepático irregular, sugiere enfermedad hepática crónica, sin lesiones ocupantes de espacio. Severa discopatía L4-L5 (que estenosa los recessos laterales), con leve retrolistesis de L4. Ateromatosis calcificada en el eje aortoiliaco leve.

Biopsia hepática: agregados de histiocitos de citoplasma espumoso (PAS negativos, sugieren un contenido de naturaleza lipídica), distribuidos difusamente por el lobulillo, espacios porta y región centrolobulillar. Se objetiva cierta nodularidad y algunos puentes de fibrosis.

Aspirado y biopsia de médula ósea: abundantes histiocitos espumosos, sin otros hallazgos relevantes.

Electroneurografía: asimetría de amplitud de la respuesta sensitiva en ambos nervios surales.

Electromiografía: trazados de cronicidad en músculos de territorios L5 y S1 bilateral y fasciculaciones, sin denervación.

Ecocardiograma transtorácico: valvulopatía aórtica, mitral y tricúspidea leves. Función sistólica del ventrículo izquierdo preservada.

CASOS CLÍNICOS

Diagnóstico

Dado el contexto clínico del paciente se decide realizar un estudio genético para descartar trastornos congénitos del metabolismo lipídico. En la secuenciación del exoma completo (WES) se evidencia la presencia en homocigosis de la variante c.4799A>G (p.His1600Arg) en el exón 36 del gen ABCA1 (NM_005502.4). La patogenicidad se predijo utilizando MutationTaster y DANN, que corresponden a “perjudicial”. No está registrada en ClinVar ni fue detectada en bases de datos de población. Se clasifica por lo tanto como probablemente patogénica según criterios de ACMG y se confirma el diagnóstico definitivo de Enfermedad de Tangier según los criterios de Koseki et al.

Tratamiento instaurado

En nuestro paciente se realizó una esplenectomía, con mejoría en el recuento plaquetario, aunque posteriormente presentó un empeoramiento de su hepatopatía, precisando ingreso por descompensación hidrópica. Actualmente, se encuentra a tratamiento con ácidos Omega 3 con normalización de los niveles de triglicéridos.

Referencias bibliográficas

Koseki M, Yamashita S, Ogura M, Ishigaki Y, Ono K y Tsukamoto K. *Current Diagnosis and Management of Tangier Disease. J Atheroscler Thromb*, 2021; 28: 802- 810. doi: 10.5551/jat.RV17053.

Richards, S.; Aziz, N.; Bale, S.; Bick, D.; Das, S.; Gastier-Foster, J.; Grody, W.W.; Hegde, M.; Lyon, E.; Spector, E.; et al. *Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genetics in Medicine* 2015, 17, 405423, doi:10.1038/gim.2015.30

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDEADES POR DÉPOSITO

31 ELEVACIÓN DE CREATIN-CINASA (CK), NO TODO ES SOLO UNA RABDOMIÓLISIS.

Sara Astor Molero, Carme Malvárez Martín-Aragón, Josefa Sousa Otero, Eide Diana Alves Pereira.

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 17 años con antecedentes entre los que destacan: epistaxis de repetición, acné comedogénico, cifosis, lordosis e inestabilidad lumbar, pies cavos y trastorno de la actividad y de la atención con discapacidad intelectual en tratamiento con guanfacina y metilfenidato.

Enfermedad actual

Ingresa en noviembre de 2022 en medicina interna por cuadro de mialgias intensas de miembros inferiores tras realización de ejercicio físico, objetivándose CK 167.673 U/L, hematuria sin insuficiencia renal, elevación de GOT, GPT, LDH y aldolasa. Con la sospecha diagnóstica de rabdomiólisis se inicia sueroterapia intensiva con mejoría progresiva de cifras analíticas y resolución del cuadro clínico.

Exploración física

Constantes vitales: TA: 130/70, FC: 50 lpm Afebril SatO2 basal 96% Consciente, orientado, colaborador. Normocoloreado, normohidratado, normoperfundido. Eupneico basal. Buen estado general.

AC: rítmica, sin soplos

AP: MVC

Abdomen: RHA presentes, blando, depresible, no doloroso a la palpación. No defensa ni datos de irritación peritoneal.

EEII: no edemas ni datos de TVP.

NRL: No rigidez de nuca ni signos meníngeos. Pupilas isocóricas normorreactivas. Pares craneales sin alteraciones. Fuerza proximal y distal conservada en 4 extremidades. Sensibilidad conservada. Deambulación sin alteraciones.

Exploraciones complementarias destacadas

Dado que presenta niveles muy elevados de CK al ingreso, se completa estudio con ecocardiograma y ecografía abdominal sin hallazgos patológicos y biopsia muscular describiéndose alteraciones mínimas inespecíficas (ausencia de infiltrados inflamatorios, necrosis, fibrosis, miofagia o sustancias adiposas). En abril de 2023 ingresa nuevamente tras presentar mialgias generalizadas de 3 días de evolución y coluria, sin claro desencadenante físico salvo cuadro catarral

CASOS CLÍNICOS

previo con ingesta de paracetamol y acetilcisteína. Se objetiva nuevamente elevación de parámetros analíticos de perfil muscular y se completa estudio con electromiograma de cintura pélvica que refleja signos miopáticos leve-moderados, así como RMN de miembros inferiores con discreto aumento de señal en cuadrado femoral y obturador externo del miembro inferior derecho, en relación con patrón de “edema-like”, siendo el hallazgo de etiología inespecífica; realizándose además una nueva biopsia muscular sin hallazgos patológicos incluyendo inmunohistoquímica normal. El paciente presenta déficit de ácido fólico y en el estudio de autoinmunidad, se detectan anticuerpos positivos para enfermedad celíaca (Ac antiTG IgA), completándose estudio con gastroscopia y biopsia que confirma dicho diagnóstico. Dado la alta sospecha de miopatía, se realiza solicitud de panel genético de miopatías hereditarias, estudio de sangre seca para enfermedad de Pompe, analítica con determinación de carnitinas, acilcarnitinas, ácidos orgánicos en sangre, ácido pirúvico y gasometría. Encontrándose pendiente de dichos resultados, el paciente presenta un tercer episodio de mialgias con franca elevación de CK que se resuelve tras hidratación abundante, analgesia sin paracetamol, ingesta adecuada evitando ayunos prolongados y sin ejercicio físico.

Posteriormente se obtienen los resultados del estudio genético donde se detecta la presencia de la variante c.338C>T (p.Ser113Leu) en el gen CPT2 en homocigosis.

Diagnóstico

Miopatía por deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2 con afectación de predominio muscular contexto de episodios de rabdomiólisis.

Diagnóstico

Miopatía por deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2 con afectación de predominio muscular contexto de episodios de rabdomiólisis.

Tratamiento instaurado

Se deriva a nutrición y se inicia dieta específica baja en grasas de cadena larga y alta en hidratos de carbono complejos, así como suplementos de triglicéridos de cadena media y medidas para evitar ayuno prolongado y se solicita uso de triheptanoína. En diciembre de 2023, el paciente sufre nuevo episodio de rabdomiólisis con clínica de mialgias de intensidad creciente de 5 días de evolución sin claro desencadenante ni transgresión dietética, con elevación de CK de hasta 9262 U/L. Se inicia sueroterapia y tratamiento de soporte y sustitutivo con buena evolución y disminución de cifras de CK y control de síntomas, pendiente en este momento de aprobación de inicio de triheptanoína. En la revisión post-hospitalización en enero de 2024, se objetiva estabilidad clínica e ingestas correctas con cumplimiento de restricciones dietéticas, iniciándose tratamiento

CASOS CLÍNICOS

con triheptanoína según pauta de Unidad de Nutrición. El tratamiento se fundamenta en tres pilares: evitar los factores desencadenantes, cumplir los cambios dietéticos consistentes en disminuir el uso de ácidos grasos de cadena larga y aumentar el uso de carbohidratos con suplementos de MCT, incluyendo triheptanoína, y la prevención de complicaciones durante los episodios de rabdomiolisis. La triheptanoína proporciona mejores resultados clínicos en comparación con el aceite estándar, y ha demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. 2004 Aug 27 [updated 2019 Jan 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301431.
2. Urtizbera JA, Severa C, Malfatti E. Metabolic Myopathies in the Era of Next-Generation Sequencing. *Genes (Basel)*. 2023 Apr 22;14(5):954. doi: 10.3390/genes14050954. PMID: 37239314; PMCID: PMC10217901.
3. Rocío Cortés, Karin Kleinsteuber, Carmen Paz Vargas, María de Los Ángeles Avaria, Miopatías metabólicas. *Revista Médica Clínica Las Condes*, Volume 29, Issue 6, November–December 2018, Pages 622-635. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2018.09.004>.
4. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. *Annu Rev Physiol. Fatty acid oxidation disorders*. 2002;64:477.
5. Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med*. 2004;25(5-6):495.
6. Darras BT, Friedman NR. Metabolic myopathies: a clinical approach; part I. *Pediatr Neurol*. 2000;22(2):87.
7. Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(2):118.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEADES POR DÉPOSITO

32 HEPATOPATÍA Y LIPOMAS: MEDIO SIGLO HASTA EL DIAGNÓSTICO.

María Del Mar Mosquera Arcos¹, Lucía Gómez Suárez¹, Rocío Prado Álvarez², Susana Rivera García², Álvaro Hermida Ameijeiras¹.

1. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago De Compostela, España.

2. Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 49 años, acude a consulta por sospecha de hepatopatía metabólica.

No alergias medicamentosas conocidas.

Vida activa, diseñador gráfico, no exposiciones laborales de interés.

Niega hábitos tóxicos.

Hipertensión arterial.

Prolapso mitral asintomático.

A los 3 años de vida es diagnosticado de hipercolesterolemia primaria, con lipomas cutáneos asociados y con niveles elevados de c-LDL (colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad). Con 24 años de edad se observa en un frotis de sangre periférica la presencia de macroplaquetas y reticulocitos, sin anemia asociada en ese momento. Con 32 años realiza un estudio genético en el que no se encuentran variantes patogénicas en el receptor de las LDL ni en los receptores de ApoB (apolipoproteína B). A la edad de 40 años presentó un episodio de angina vasoespástica que motivó ingreso en cardiología. Realizaron a posteriori coronariografía en la que se identificó una estenosis del 20% en la arteria coronaria derecha y del 50% en la arteria circunfleja. Se hizo también en ese momento un ecocardiograma de esfuerzo que fue clínica y ecográficamente negativo en el pico del ejercicio, pero en la recuperación presentó dolor torácico y cambios en el electrocardiograma con ascenso del segmento ST. Presentó mal control de los niveles de LDL en los años sucesivos, siendo incluido en el 2015 en un ensayo clínico e iniciando tratamiento con Inclisiran (que fue suspendido en el 2023 por adecuada respuesta a tratamiento con rosuvastatina/ezetimibe).

Litiasis y calcificaciones renales múltiples con cólicos renales de repetición y hematuria desde la juventud. A los 41 años en una ecografía abdominal de control de observan riñones en esponja, planteándose el diagnóstico de enfermedad de Cacchi-Ricci. Un par de años más tarde, ya con 43 años, en una angioTC se observan cuatro aneurismas en la arteria esplénica, dos en el riñón derecho, uno en la arteria renal derecha y otro en el tronco celiaco; compatible con el diagnóstico de displasia fibromuscular asociada a la enfermedad de Cacchi-Ricci. Intervenciones quirúrgicas: cirugía retrógrada intrarrenal bilateral con litotricia renal izquierda y colocación de catéter doble J izquierdo en el 2018.

CASOS CLÍNICOS

Tratamiento habitual: ezetimiba/rosuvastatina, amlodipino 5mg, ácido acetilsalicílico, ácido fólico.

ANTECEDENTES FAMILIARES: padres con relación de parentesco (primos). Padre con lipomas cutáneos, fallecido a los 80 años en circunstancias no aclaradas; madre viva, con linfoma; otros tres hermanos sanos. No otros antecedentes de interés familiares.

Enfermedad actual

Hepatopatía crónica diagnosticada a los 4 años de edad de etiología no filiada. A los 4 años se realizó una biopsia en la que se observaron datos de esteatosis y necrosis hepatocelular. A los 32 años se evidencia por ecografía abdominal la presencia de esplenomegalia y hepatopatía con intensa circulación colateral. Con 40 años se comprueba por tomografía computarizada (TC) que presenta cavernomatosis portal y se descarta por endoscopia digestiva alta la presencia de varices esofágicas. Con esa misma edad se observa pancitopenia mantenida en los análisis de sangre que es atribuido a la esplenomegalia y a la hipertensión portal. Se realizan serologías de virus hepatotropos y análisis de autoinmunidad hepática que resultan negativos. Se habían solicitado niveles de lipasa ácida lisosomal que no se llegaron a realizar. Con 47 años en una RMN de control se observa la presencia de una masa de unos 3 centímetros en el segmento III hepático, que plantea entre el diagnóstico diferencial la posibilidad de que se tratase de un hepatocarcinoma, por lo que en ese momento se realiza una biopsia ecoguiada de la lesión, con resultado anatomopatológico compatible con hiperplasia nodular regenerativa.

Exploración física

Talla 178cm, peso 73 kilogramos. Envergadura de 178cm. Índice de masa corporal 23kg/m².

Presión arterial 150/81mmHg, Frecuencia cardíaca 58 latidos/minuto.

Buen estado general. Xantomas en la segunda articulación metacarpofalángica bilaterales. Múltiples angioqueratomas en el tronco y en las extremidades superiores.

Lipomas subcutáneos.

Auscultación cardíaca: rítmica, soplo telesistólico panfocal irradiado a ápex y a hueco supraesternal.

Exploración neurológica: hiperreflexia generalizada, pares craneales sin alteraciones.

Fuerza y sensibilidad conservadas en las cuatro extremidades.

Abdomen: blando, doloroso a la palpación de hipocondrio derecho. Hepatomegalia de dos traveses de dedo.

Resto de la exploración dentro de la normalidad.

CASOS CLÍNICOS

Exploraciones complementarias destacadas

Con 48 años se analiza la actividad enzimática de la Beta-galactosidasa, de la quitotriosidasa y de la lipasa ácida lisosomal, que resultaron normales. La concentración de 7-cetocolésterol libre en plasma también fue normal.

El análisis de acilcarnitinas en sangre periférica también arrojó resultados dentro de la normalidad. En el análisis de aminoácidos libres en plasma realizado en ese momento presentaba una elevación de los niveles de citrulina, ornitina y tirosina. Se comprueba también la presencia de unos niveles de amonio elevados.

Otras pruebas solicitadas en ese momento fueron una analítica general en la que se observaron unos niveles de hormona paratiroidea elevados junto con niveles bajos de 25-hidroxi vitamina D.

Se completó el estudio de las lesiones vasculares que padece el paciente realizando una RMN cerebral en la que se observó una restricción a la difusión en los pedúnculos cerebelosos, inespecífica y pequeñas lesiones isquémicas por afectación de los vasos de pequeño calibre en la sustancia blanca subcortical; se descartó por otra parte la presencia de arteriopatía periférica en miembros inferiores.

El análisis genético solicitado mostró que el paciente, presentaba en homocigosis la variante patogénica (c.1608G>A p. Trp536*) en el gen ABCG8, ubicado en el cromosoma 2 (2p21) y que codifica para una proteína transmembrana, la esterolina-2, situada en enterocitos y hepatocitos, cuya función consiste en bombear el colesterol absorbido en el epitelio intestinal y devolverlo al lumen intestinal o hacia la bilis, contribuyendo a contrarrestar una sobrecarga de esteroides en la dieta.

Se completó el estudio solicitando los niveles de sitosteroides plasmáticos: colestanol, desmosterol, 7-deshidrocolesterol, campesterol, latosterol y beta-sitosterol que se encontraban por encima del límite superior de la normalidad.

Diagnóstico

1. Sitosterolemia 1 (OMIM #210250) por variante patogénica c.1608G>A en el gen ABCG8 en homocigosis que condiciona:

1.1 Hepatopatía con hipertensión portal significativa en posible relación con la sitosterolemia.

1.1.1 Pancitopenia en relación con hiperesplenismo.

1.2 Muy alto riesgo cardiovascular con lesión de órganos diana: cardiopatía isquémica y enfermedad cerebral de pequeño vaso.

1.3 Enfermedad lipomatosa cutánea.

2. Enfermedad de Cacchi-Ricci con displasia fibromuscular arterial: aneurismas en la arteria esplénica, renal y en el tronco celíaco.

3. Hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D

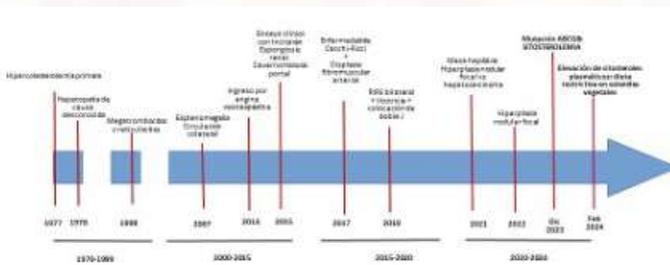
CASOS CLÍNICOS

Tratamiento instaurado

Dada la naturaleza de la enfermedad, originada en una mal función de una proteína transmembrana implicada en la regulación de la absorción de esteroides de la dieta, la estrategia terapéutica debe encaminarse a limitar el aporte dietético de estos macronutrientes y minimizar su absorción intestinal. Para ello, por el lado, se inicia dieta restrictiva en esteroides vegetales, bajo la supervisión del servicio de Endocrinología y Nutrición para proporcionar soporte en la dieta del paciente; y por otro lado intensificamos tratamiento de la hipercolesterolemia añadiendo una resina de intercambio iónico, que se titulará en función de los niveles de esteroides plasmáticos. Se inicia suplementación con calcifediol dado la presencia del hiperparatiroidismo secundario.

Debido al aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes, se hace una búsqueda activa de lesiones ateroscleróticas. Además, dada la presencia de una hepatopatía establecida con hipertensión portal, se realiza el despistaje de complicaciones de la misma con ecografía abdominal y endoscopia digestiva alta, teniendo en cuenta la necesidad de hacer una búsqueda activa de lesiones neoplásicas.

Por otro lado, dado que presenta aneurismas múltiples en las arterias mencionadas en epígrafes previos, se deberán de controlar de forma periódica con pruebas de imagen.



Patronia del caso clínico. Cronología de los eventos clínicos desde el diagnóstico de hipercolesterolemia primaria y hepatopatía crónica hasta el diagnóstico de Sitosterolemia y el inicio de la dieta restrictiva en sitosteroles vegetales. RIRS: cirugía retrógrada intrarrenal.

Patronia del caso clínico. Cronología de los eventos desde el diagnóstico de hepatopatía crónica e hipercolesterolemia final hasta el diagnóstico actual

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES POR DÉPOSITO

36 ¿QUE HAY DETRÁS DE UNA DIABETES INSÍPIDA IDIOPÁTICA?

Tatiana Bohórquez Arcila, Silvia Ruiz Abril, Leticia Salcedo Martín, Pilar Sánchez Latasa, Covadonga Junco Dopico, María Luisa Pérez García.
Complejo Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 74 años con hipertensión arterial, dislipidemia y cardiopatía isquémica con enfermedad coronaria de un vaso.

Diagnosticada en 1997 de diabetes insípida central de etiología no aclarada (idiopática), recibiendo desde entonces tratamiento con desmopresina y en seguimiento por endocrinología.

Sigue tratamiento con bisoprolol, clopidogrel, atorvastatina y lecardinipino/enalapril.

Sin antecedentes familiares relevantes.

Enfermedad actual

En marzo de 2022 consultó a urgencias por cuadro de disnea de mínimos esfuerzos que ha ido aumentando progresivamente hasta hacerse de mínimos esfuerzos con ortopnea, disnea paroxística nocturna, astenia, sensación de inestabilidad y dolor de características mecánicas en miembros inferiores con aumento del perímetro de forma bilateral. En urgencias se realiza ecocardiograma urgente donde se objetiva derrame pericárdico grave con taponamiento cardiaco y compromiso hemodinámico. Se realiza pericardiocentesis terapéutica y diagnóstica obteniéndose líquido de características inflamatorias sin datos de malignidad. Ingresa para estudio y tratamiento.

Exploración física

Paciente en regular estado general.

Tensión arterial: 80/50 mmHg, Frecuencia cardiaca 125 latidos por minuto, afebril. Proptosis bilateral y facies tosca. No hay evidencia de xantelasmas. Taquipleineia, intolerante al decúbito.

Ingurgitación yugular bilateral.

Auscultación cardiopulmonar: ruidos cardiacos rítmicos, muy apagados sin soplos. Auscultación pulmonar: crepitantes bilaterales hasta campos medios. Abdomen: Blando, depresible, no doloroso a la palpación, no se palpan masas ni megalias. Edema en miembros inferiores hasta rodilla. Sin signos de TVP.

Exploración neurológica: Consciente, alerta, orientada en las tres esferas, pares craneales sin alteración, fuerza conservada en las 4 extremidades, sin signos meníngeos.

CASOS CLÍNICOS

Exploraciones complementarias destacadas

Se continúa estudio con Resonancia magnética (RMN) cardíaca en la cual objetiva una masa infiltrante localizada entorno a cava superior y peri aorta ascendente que se extiende hacia aurícula derecha sugerente de neoplasia tipo angiosarcoma o linfoma.

Ingresa para realizar biopsia cardíaca dirigida, cuyo resultado histológico fue de infiltrado inflamatorio inespecífico sin datos de malignidad; se amplía estudio con TC toracoabdominopélvico objetivándose tejido inflamatorio envolviendo aorta torácica y engrosamiento nodular suprarrenal izquierdo, sin otros hallazgos adicionales. Durante el ingreso, presenta un accidente isquémico transitorio (AIT) realizándose un TC cerebral urgente objetivando tumoración hipofisaria y masas bilaterales orbitarias, descartando proceso vascular agudo, ante estos hallazgos se amplía estudio con RMN cerebral que pone de manifiesto, además de los hallazgos anteriores, lesiones hiperintensas bilaterales en protuberancia y troncoencéfalo.

Llegados a este punto se realiza cronología de las manifestaciones clínicas y de los hallazgos radiológicos; sospechamos entonces que se trata de una enfermedad multisistémica con afectación cardiológica, oftalmológica, neurológica y peri aórtica abriendo un amplio abanico de diagnósticos diferenciales.

Analítica, con insuficiencia renal crónica estadio 3A, función hepática normal, proteinograma e inmunoglobulinas, IgG4 normales, con autoinmunidad (ANA y ANCA negativas), ECA, así como pruebas del eje hipotálamo/hipofisario, hormonas tiroideas y pruebas del eje suprarrenal normales.

Solicitamos un PET TAC con imágenes de hipercaptación metabólica a nivel cerebral (hipófisis y retroorbitaria bilateral), cardíaca, aorta, glándulas suprarrenales, vertebrales y miembros inferiores (metáfisis distal tibial).

Rx de miembros inferiores con esclerosis metadiáfisaria en tibia bilateral.

Se solicita revisión anatomopatológica orientada de la biopsia endomiocárdica, se completa estudio ampliando pruebas de inmunohistoquímica confirmando positividad para CD68 y CD163 y negatividad para CD1a.

Diagnóstico

Enfermedad de Erdheim-Chester con afectación multisistémica grave: neurológica (hipotálamo/hipofisaria, retroorbitaria), cardíaca, periaórtica, suprarrenal y ósea.

Estudio genético del gen BRAF positivo para la mutación V600E/E2/D.

Comentario: Esta paciente estaba diagnosticada de diabetes insípida central de etiología no aclarada (idiopática). Con el diagnóstico final y teniendo en cuenta la alta prevalencia de diabetes insípida, junto con las pruebas de imagen (RMN cerebral y PET TAC) que confirman afectación a nivel hipofisario, consideramos que la etiología de la diabetes está producida por una infiltración de células

CASOS CLÍNICOS

histiocitarias No – Langerhans.

Conclusión: Antes de llegar a diagnosticar una enfermedad como idiopática, se debe de hacer un estudio exhaustivo, descartando todas las causas posibles. Lo idiopático no es siempre idiopático.

Tratamiento instaurado

Se inicia tratamiento con Vemurafenib 480 mg cada 12 horas (ajustado a función renal).

La paciente tuvo seguimiento por consulta externa mejorando toda su expresión clínica. En PET TAC de control, tras 4 meses de tratamiento, se objetivó respuesta metabólica completa de los focos patológicos, principalmente lesión hipofisaria, masas retroorbitarias, masa auricular derecha y metáfisis distal de tibias.

Respecto a la afectación hipofisaria, una vez instaurado el tratamiento con Vemurafenib, la paciente recupera funcionalidad del eje de tal forma que en el momento actual no precisa desmopresina.

Sigue tratamiento durante 1 año con buena respuesta clínica sin efectos secundarios relevantes.

Actualmente en los pacientes que presenten la mutación BRAF V600E y tengan disfunción de cualquier órgano y/o afectación cardiaca/SNC los inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib) son considerados la primera línea de tratamiento. Si no se detecta dicha mutación, se recomienda el uso de inhibidores de MEK (cobimetinib). En los casos con BRAF V600E, pero sin disfunción de órgano ni afectación cardiaca o neurológica, hay que valorar la toxicidad y elegir entre estas posibilidades terapéuticas de segunda línea: a) interferón alfa (ha demostrado remisión clínica y mejoría de la supervivencia), b) antagonistas de interleucinas (anakinra, infliximab, tocilizumab) o c) cladribina. Los esteroides se emplean asociados a sirolimus y no en monoterapia. El vemurafenib consigue una respuesta rápida en todos los territorios afectados. Tras su suspensión, la posibilidad de recaída a los 6 meses alcanza el 75% en algunas series y es frecuente y grave la toxicidad cutánea.

Referencias bibliográficas

1. Goyal G, Heaney ML, Collin M, Cohen-Aubart F, Vaglio A, Durham BH, et al. Erdheim-Chester Disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in molecular era. *Blood*. 2020; 135(22): 1929- 1318. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019002766>.
2. Goyal G, Young JR, Koster MJ, Tobin WO, Vassallo R, Ryu JH, et al. Mayo Clinic Histiocytosis Working Group. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients with Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis,

CASOS CLÍNICOS

and Rosai-Dorfman Disease. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(10): 2054- 2071. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.02.023>.

3. Fasulo S, Alkomos MF, Pjetergjoka R, Mekheal EM, Awasthi S, Chittamuri S, et al. Erdheim-Chester disease presenting at the central nervous system. *Autops Case Rep.* 2021; 11: e2021321. doi: <https://doi.org/10.4322/acr.2021.321>.

4. Álvarez-Álvarez M, Macías-Casanova R, Fidalgo-Fernández M, Miramontes González JP. Neurological Involvement in Erdheim-Chester Disease. *J Clin Neurol.* 2016; 12(1): 115–116. doi: <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.115>.

5. Cruces Fuentes E, Parlorio De Andrés E, Girela Baena E, Olalla Muñoz JR, Solano Romero AP, Tovar Pérez M. Enfermedad de Erdheim-Chester: ¿Qué hallazgos radiológicos ayudan al diagnóstico? *Seram.* 2018. Accesible en: <https://piper.espacioseram.com/index.php/seram/article/view/1718>.

Goyal G, Heaney ML, Collin M, Cohen-Aubart F, Vaglio A, Durham BH, et al. Erdheim-Chester Disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in molecular era. *Blood.* 2020; 135(22): 1929-1318.

CASOS CLÍNICOS

ORGAN	CLINICAL AND RADIOGRAPHIC FEATURES
Bones	Lower-extremity bone pain is the most common presenting symptom (50%); full-body (skull-to-toes) FDG-PET-CT scan or 99mTc bone scintigraphy shows bilateral symmetric osteosclerosis of metadiaphysis of femur, tibia, and ?bula in .95% cases and is pathognomonic; skull and axial skeleton less commonly involved than LCH, which typically shows lytic punched-out lesions rather than sclerotic lesions that are seen in ECD30
Nervous system	Seen in 25% to 50% patients, with predilection toward brain parenchyma of the posterior cranial fossa and dura, although in?ltrations can occur throughout the neuraxis39; these abnormalities often but do not invariably demonstrate gadolinium enhancement; rarely, may present with nontumorous neurodegenerative-like (atrophic) changes in the brainstem and cerebellum Retinal involvement has been reported as well96 Clinical manifestations depend on the site of involvement, and may include ataxia, dysarthria, cognitive impairment, headaches, or peripheral neuropathy6; some patients may present with mood lability111
Endocrine	Anterior and posterior pituitary abnormalities (40% to 70%); most commonly central DI (25% to 50%) and may precede the diagnosis of ECD by several years, sometimes decades6,35,39,109; other pituitary hormone de?ciencies that are commonly seen are growth hormone, gonadotropin, thyrotropin, and corticotropin; hyperprolactinemia can be seen in 15% to 30% patients35,109; although normal pituitary imaging does not exclude hormonal de?ciency, an abnormal pituitary stalk MRI is commonly associated with hypopituitarism; primary hypothyroidism (20%), hypogonadism (19%), and adrenal insuf?ciency (6%) can be seen as well35

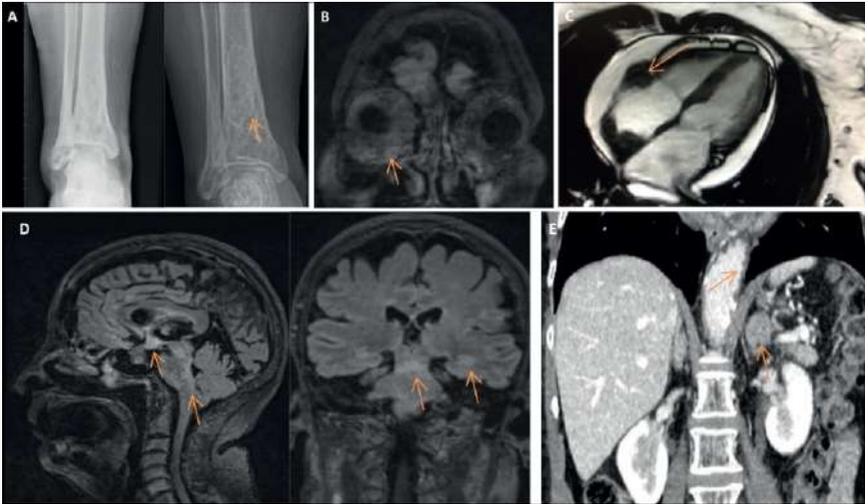
CASOS CLÍNICOS

Orbit	Unilateral or bilateral infiltration seen in 25% to 30% of patients; clinical manifestations include exophthalmos, retro-orbital pain, oculomotor nerve palsy or vision loss ^{6,36} ; differential diagnosis includes xanthogranuloma, ³⁶ RDD, Graves disease, granulomatous disease, and IgG4-related disease
Respiratory	Lung involvement in ECD is mostly asymptomatic and seen radiologically in ~50% of cases, involving either the lung parenchyma or pleura ^{6,7} ; unlike pulmonary LCH, no association with cigarette smoking has been reported; although plain chest radiographs can be normal, findings on CT of the chest may include mediastinal infiltration, pleural thickening or effusions, interlobular septal thickening, ground-glass opacities, or centrilobular opacities ^{34,38,41} ; pulmonary function tests commonly reveal a more restrictive as compared with an obstructive pattern ^{6,34} ; ECD may also involve facial sinuses, with maxillary sinus thickening in ~50% patients ⁶
Cardiovascular	Cardiovascular involvement may be asymptomatic but can be seen in 50% to 70% patients at imaging evaluation by CT and/or MRI ^{31,33,75} ; most common findings include pericardial infiltration with effusion (which may be complicated by tamponade) or myocardial infiltration in the form of right atrioventricular pseudotumor (40%) ^{6,75} ; circumferential soft tissue sheathing of the thoracic/abdominal aorta and its branches may be seen as “coated” aorta may be seen on CT scan (50% to 60%) ^{6,42} ; periarterial involvement of renal vessels may lead to renovascular hypertension (20%), is responsive to stenting, ¹¹² and can be monitored with renal artery dopplers; involvement of other visceral vessels has been reported as well; coronary arteries may be involved in 30% to 50% of patients ^{31,38}

CASOS CLÍNICOS

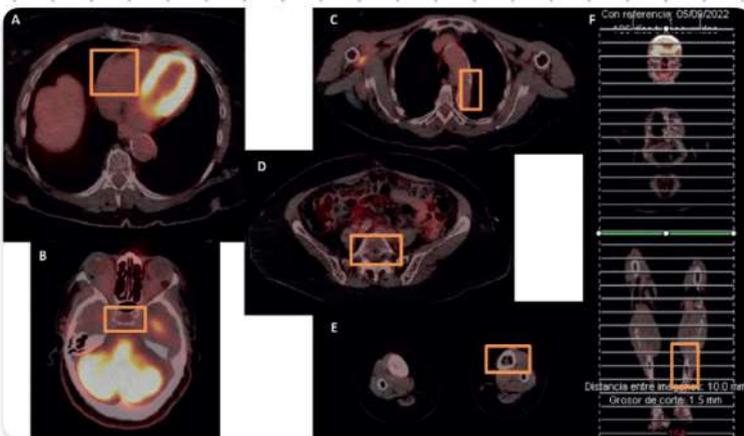
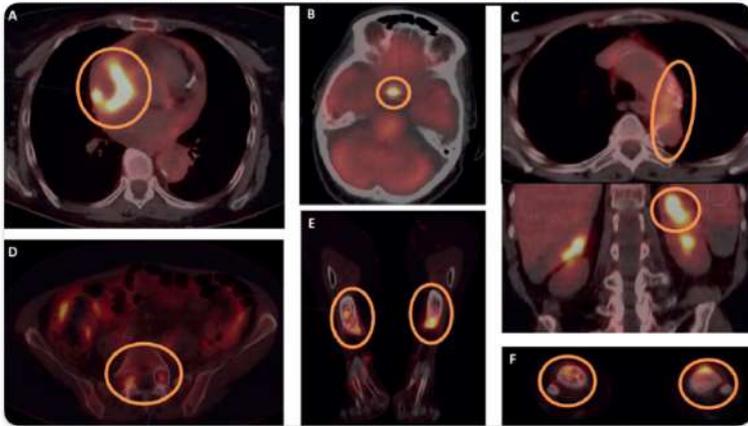
Retroperitoneum, including kidney	Manifesting as infiltrative perinephric soft tissue thickening, or “hairy kidney” (50% to 60%); perinephric infiltrates can rarely extend to involve the renal pelvis and/or renal ureters causing hydronephrosis and renal failure requiring dialysis and nephrostomy with stent placement ⁶ ; in some cases, it may also extend to involve the adrenal glands ³² ; longstanding perinephric ECD may lead to atrophy of kidneys; differential diagnosis includes retroperitoneal fibrosis and IgG4-related disease
Cutaneous	Seen in 20% to 30% patients, with one-half of the patients manifesting skin lesions as initial ECD presentation ^{6,7,37} ; most common cutaneous manifestation is xanthelasma, occurring as yellowish plaques around the eyelids but can occur as yellowish-brown papules or plaques on the face, neck, axilla, trunk or groin as well ³⁷ ; it may also present as subcutaneous nodules or granuloma annularelike lesions ³⁷
Reticuloendothelial and hematopoietic system	In one study, 11% of ECD patients had liver and spleen involvement, respectively, although the prevalence has been lower in other series ^{6,40} ; ECD rarely involves the lymph nodes, but may involve bone marrow in 8% of cases ¹³ ; ECD may also be associated with concomitant myeloid neoplasms in 10% of cases, specifically myeloproliferative neoplasm, myelodysplastic syndrome, or mixed myelodysplastic/myeloproliferative overlap syndrome including chronic myelomonocytic leukemia ²¹

CASOS CLÍNICOS



A: Radiografía de tobillos con evolución de las lesiones óseas (año 2016 - año 2022). B: RMN cerebral: infiltrado retroorbitario bilateral. C: RMN cardíaca: masa auricular. D: RMN cerebral: infiltrado hipofisario y lesiones con hipercaptación periventricular en mesencéfalo, ambos lóbulos temporales y tronco del encéfalo. E: TAC toracoabdomino- pélvico: tejido blando envolviendo aorta torácica y engrosamiento nodular suprarrenal izquierdo.

CASOS CLÍNICOS



Arriba: Imágenes PET TAC con hipercaptación metabólica. A: Cardíaca. B: Cerebral (hipófisis). C: Aorta y glándula suprarrenal izquierda. D: Vertebral. E-F: Miembros inferiores (metáfisis distal tibial). Abajo: Imágenes PET-TAC de control tras 4 meses de tratamiento con respuesta metabólica completa.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES POR DÉPOSITO

43 ASÍ OCURRIÓ Y ASÍ LO VAMOS A CONTAR...

Covadonga Junco Dopico, María Luisa Pérez García, Nora Sabrina Gutiérrez Sampedro, Virgina Velasco Tirado, Guadalupe Tabernero Fernández, Rocío Eiros Bachiller.

Complejo Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Antecedentes patológicos

Presentamos el caso de un paciente varón de 37 años, sin alergias medicamentosas conocidas, fumador de 10 cigarrillos/día. Trabaja como jardinero. Entre sus antecedentes médicos, destaca una enfermedad renal crónica secundaria a glomerulonefritis focal y segmentaria de causa no filiada desde hace dos años, en seguimiento por Nefrología. No presenta factores de riesgo cardiovascular ni otros antecedentes relevantes. No ha sido sometido a intervenciones quirúrgicas previas. Se desconocen antecedentes familiares. Dada la progresión hacia estadio 5 de la enfermedad renal, el paciente inició hemodiálisis en agosto de 2020 y fue incluido en programa de trasplante renal.

Enfermedad actual

El caso que presentamos tiene una evolución cronológica atípica, de forma que todos los antecedentes anteriormente reflejados son revisados de forma retrospectiva.

Nos situaremos primero en enero de 2022. Mientras nos encontrábamos en la consulta, recibimos una llamada desde el servicio de Dermatología, quienes habían sido previamente interconsultados por parte de Urología. En el momento previo al acto quirúrgico del trasplante, habían evidenciado en el paciente, unas lesiones cutáneas en el área genital. Ante la duda de la naturaleza de las lesiones, sospechando que pudieran ser una contraindicación para el trasplante, deciden una valoración conjunta.

El paciente procedía de un centro correspondiente a otra provincia de nuestra comunidad donde se había llevado a cabo todo el estudio de compatibilidad, pero por ser nuestro hospital referencia para trasplante renal, se había trasladado para la cirugía.

Exploración física

A nuestra llegada, el paciente presenta buen estado general y se encuentra bien nutrido, hidratado y perfundido. Eupneico en reposo con constantes estables. Tensión arterial de 144/77 mmHg, frecuencia cardiaca de 77/min y SpO2 98%.

Auscultación cardiopulmonar y exploración abdominal sin hallazgos patológicos. No adenopatías laterocervicales, supraclaviculares, ni axilares. FAVI radiocefálica

CASOS CLÍNICOS

izquierda con soplo y thrill. En extremidades inferiores no presenta edema ni signos de trombosis venosa profunda. Pulsos femorales presentes, sin soplos. Pulsos pedios palpables.

A nivel cutáneo, se observan lesiones violáceas papulosas e induradas en gran número de predominio en área genital, aunque también distribuidas por zona perineal altamente sugerentes según la opinión del servicio de Dermatología y compartida por Medicina Interna, de angioqueratomas (figura 1). El paciente refiere que presenta estas lesiones "de toda la vida" y que han ido progresivamente incrementándose en número y tamaño.

Ante la clara estirpe vascular de las lesiones y el acuerdo general de los servicios implicados, se decide continuar con la realización del trasplante.

Exploraciones complementarias destacadas

Dada la alta sospecha de una entidad de depósito que cursa con angioqueratomas, y en el contexto de un paciente joven sin factores de riesgo vascular con insuficiencia renal de etiología no aclarada, se solicita un test de gota seca. Mientras tanto y en espera de los resultados del test, se revisan las pruebas complementarias disponibles.

En la analítica al ingreso pre-trasplante, el paciente presentaba una creatinina de 5.76 mg/dL, con un filtrado glomerular estimado de en torno a 11 mL/min/1,73m². Sodio 140 mmol/L, potasio 5 mmol/L, hemograma sin hallazgos significativos. En la gasometría venosa se objetivaba una acidosis metabólica secundaria a la enfermedad renal crónica.

En la historia compartida con su centro de referencia se accede a las pruebas realizadas como parte del estudio pre-trasplante.

En agosto de 2020 se había realizado un ecocardiograma donde se objetiva una hipertrofia ventricular excéntrica leve, sin otros hallazgos de interés. Además, el paciente se había realizado una biopsia renal en el año 2011 con un informe de anatomía patológica que aportaba la siguiente información: "Alteraciones histológicas compatibles con glomeruloesclerosis segmentaria y focal. La presencia de gran cantidad de células microvacuoladas, fundamentalmente en los glomerulos (incluyendo células epiteliales) y, focalmente en los túbulos y el intersticio, plantea la posibilidad de una enfermedad de depósito, fundamentalmente enfermedad de Fabry. Aunque la presencia de depósitos de inmunoglobulinas parece descartarlo, se aconseja valorarlo clínicamente."

Tras la realización del trasplante renal se realizan en nuestro centro una serie de pruebas para la reevaluación del paciente. Se repite el ecocardiograma, que muestra de nuevo un ventrículo izquierdo no dilatado con hipertrofia concéntrica, con septo de 14 mm (figura 2) y función sistólica conservada. Se completó el estudio cardiológico con resonancia magnética cardíaca que reveló hallazgos en el análisis de T1 mapping sugestivos de afectación cardíaca por enfermedad de

CASOS CLÍNICOS

Fabry.

Se solicitó interconsulta a Oftalmología para evaluación adicional, objetivando a la exploración edema de papila bilateral de predominio izquierdo, sin otros hallazgos de interés descartando la presencia de córnea verticillata.

Cuando se reciben los resultados del test de gota seca, se observa un aumento patológico en la concentración de liso-Gb3 (109 ngr/ml, REF <4 ngr/ml) y una disminución patológica en la actividad de la alfa-galactosidasa ácida con un valor de 0.2 micromol/L/h (REF 2-11.7 micromol/L/h).

Por último se solicitó un estudio genético en el que se detectó una variante patogénica en hemiciozosis en el gen GLA (c.1033_1034del p.(Ser345Argfs*29)).

Diagnóstico

Ante la presencia de una clínica compatible con angioqueratomas en la zona del bañador, acroparestesias y anhidrosis (información obtenida tras reinterrogar al paciente), sumado a los hallazgos en ecocardiograma y resonancia magnética cardiaca y los resultados del análisis (elevación de liso-Gb3 con disminución de la actividad alfa-galactosidasa), cerramos, tras confirmación de mutación patogénica en el gen GLA, un caso de enfermedad de Fabry con evolución atípica. Nos encontramos por tanto ante una enfermedad de Fabry con afectación cutánea, renal, cardiaca y oftalmológica.

Con este caso queremos remarcar la importancia de una exploración física completa y minuciosa que muchas veces nos puede orientar al diagnóstico de entrada. Por otro lado, se recomienda revisar con detenimiento todos los resultados de las pruebas complementarias para evitar retrasos diagnósticos. Cabe destacar la importancia de los equipos multidisciplinares en el diagnóstico y tratamiento de estas patologías minoritarias.

Tratamiento instaurado

Durante el pre-trasplante, el paciente recibe un tratamiento de preparación basado en inmunoglobulinas y rituximab ante la posibilidad de glomerulonefritis de etiología no aclarada, sin poder descartar causa inmunomediada.

En el post trasplante, se inicia tratamiento inmunosupresor (tacrolimus, micofenolato y corticoide) en nuestro centro.

Surge discrepancia entre los equipos de Nefrología y Medicina Interna en cuanto al momento óptimo para iniciar la terapia de sustitución enzimática. Por un lado, desde Nefrología, se sugería retrasar el inicio de la terapia debido a la insuficiencia renal del paciente post trasplante. Mientras tanto, desde Medicina Interna, se insistió en la indicación de iniciar el tratamiento lo antes posible. Finalmente, la terapia de sustitución enzimática con agalsidasa beta (dosis de 70 mg por vía intravenosa cada 2 semanas) se inició en su centro de referencia en noviembre de 2022. Se recomendó la monitorización periódica de la concentración del

CASOS CLÍNICOS

biomarcador lisoGb3, así como la importancia del asesoramiento genético llevando a cabo la realización de un pedigrí completo y estudio familiar.

En la última evaluación realizada en enero de 2024, se registró una creatinina de 1.98 mg/dl (con una tasa de filtración glomerular estimada de 41 ml/min/m²).

Referencias bibliográficas

1. Germain, D. P., Altarescu, G., Barriaes-Villa, R., Mignani, R., Pawlaczyk, K., Pieruzzi, F., Terry, W., Vujkovic, B., & Ortiz, A. (2022). An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 137(1–2), 49–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.07.010>
2. Michaud, M., Mauhin, W., Belmatoug, N., Bedreddine, N., Garnotel, R., Catros, F., Lidove, O., & Gaches, F. (2021). Maladie de Fabry : quand y penser ? *La Revue de medecine interne*, 42(2), 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.08.019>
3. Chen, Z., Yin, B., Jiao, J., & Ye, T. (2024). Case report: enzyme replacement therapy for Fabry disease presenting with proteinuria and ventricular septal thickening. *BMC Nephrology*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03499-w>
4. Uptodate [Internet]. [Citado 2 de marzo de 2024]. Michael Mauer, MD, Eric Wallace, MD, Raphael Schiffmann, MD, MHSc, FAAN, Internet, Fabry disease: Clinical features and diagnosis.

CASOS CLÍNICOS



Figura 1. Angioqueratomas en región genital en típica disposición en "zona del bañador".

CASOS CLÍNICOS



Figura 2. Engrosamiento septo interventricular.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES POR DÉPOSITO

52 DÉFICIT DE PLASMINÓGENO: UN RETO DIAGNÓSTICO PERO UN RETO TERAPÉUTICO TAMBIÉN.

Victoria Lobo Antuña, Sofía Russo Botero, Miriam Ripoll Martínez, Francisco Sanz Herrero, Armando Mena Durán, Francesc Puchades Gimeno.

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 67 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2 y alergia medicamentosa confirmada al trimetoprim sulfametoxazol.

No presenta hábitos tóxicos. En su historia clínica destacan varios episodios de neumonía, precisando ingreso en uno de ellos, conjuntivitis leñosas y cervicitis de repetición. Entre sus antecedentes familiares, consta fallecimiento de ambos padres y una hermana por neumonía, tiene otro hermano no fallecido. Tiene dos hijas adoptivas, ambas sanas. Como antecedente laboral, se ha dedicado a la limpieza doméstica y vive en zona urbana, sin contacto con animales. Como tratamiento habitual, destaca atorvastatina 20 mg/día, olmesartán + hidrocortizida 40/12,5 mg/día y bisoprolol 2,5 mg/día.

Enfermedad actual

La paciente consulta en el servicio de Dermatología por la aparición de lesiones en la mucosas de la cavidad oral y genital de 1 semana de evolución, no dolorosas ni pruriginosas.

Refería episodios previos autolimitados de características similares, tratados ocasionalmente con blastoestimulina tópica vaginal y colirio de ácido hialurónico, sin claro impacto sobre la sintomatología. No había presentado fiebre ni sensación distérmica y a la anamnesis dirigida por aparatos sólo destacaba la presencia de tos ocasional con expectoración blanquecina de predominio matutino.

Exploración física

A la exploración física, la paciente se encontraba estable hemodinámicamente, destacando a nivel cutáneo la presencia de múltiples pits palmoplantares, no dolorosos ni pruriginosos. En la cavidad oral presentaba una hipertrofia verrucosa gingival no sangrante con papilomas que se desprendían al rascado, con ausencia de varias piezas dentales. El exámen oftalmológico mostraba la presencia de una pseudomembrana de color blanquecino-amarillento en la conjuntiva tarsal superior. Se amplió el estudio con un examen ginecológico que demostró la presencia de pseudomembranas de similares características a nivel del introito

CASOS CLÍNICOS

vaginal.

Exploraciones complementarias destacadas

En la analítica ordinaria básica no se encontraron alteraciones significativas, con hemograma y hemostasia en rango, función renal, hepática e iones normales; sin datos de inflamación sistémica, siendo los niveles de proteína-C-reactiva de 1 mg/dl.

Se realizó estudio de imagen con tomografía computarizada torácica que evidenció bronquiectasias quísticas y serpiginosas pulmonares de predominio en lóbulos inferiores, con atelectasias crónicas asociadas en ambos lóbulos inferiores y en segmento anterior de lóbulo superior derecho, así como infiltrados alveolares parcheados en ambos lóbulos superiores, sugestivos de sobreinfección respiratoria en el momento de la realización del estudio.

Se amplió el examen con un estudio histológico de las lesiones conjuntivales y genitales, que mostró depósitos de material hialino, positivo para ácido periódico Schiff en el estroma. El estudio de inmunofluorescencia directa evidenció múltiples depósitos de fibrinógeno en dermis.

Diagnóstico

Ante la sospecha de una enfermedad por déficit de plasminógeno, se solicitó la determinación de la actividad plasmática del mismo, obteniéndose un valor del 47% (valores de referencia, 75%-150%). La confirmación del diagnóstico se realizó por medio de estudio genético para el gen PLG (plasminógeno), encontrando una mutación homocigota en c.2377T>A (p.Tyr793Asn), corroborando así el diagnóstico de déficit de plasminógeno tipo 1.

Tratamiento instaurado

Se inició tratamientos sintomático con gotas artificiales oculares y broncodilatadores inhalados, que se mantienen a día de hoy.

Como tratamiento dirigido, se realizó un ensayo clínico inicial con danazol, agonista androgénico relacionado con un aumento de niveles de plasminógeno, sin embargo no se observó una respuesta analítica significativa. Se planteó como tratamiento sustitutivo el uso de plasminógeno recombinante, no obstante, debido a los problemas de dispensación en nuestro país, finalmente se optó por tratamiento con transfusiones periódicas de plasma fresco. Actualmente la paciente recibe dos concentrados de plasma fresco cada 15 días y presenta una evolución clínica favorable.

Dadas las características de esta enfermedad, se amplió el estudio genético a sus familiares directos, confirmándose el diagnóstico de déficit de plasminógeno tipo 1 también en su hermano. Debido al fallecimiento prematuro de su otra hermana, el diagnóstico no pudo confirmarse, sin embargo su historia clínica

CASOS CLÍNICOS

recogía también varios episodios de neumonía y cervicitis, haciendo probable su diagnóstico.

Discusión

El plasminógeno es una proenzima de la plasmina sintetizada principalmente en el hígado e implicada en procesos de remodelación tisular y migración celular. Su déficit conlleva una incapacidad para lisar la fibrina, produciendo como consecuencia una acumulación de esta proteína, provocando sus manifestaciones clínicas típicas debidas a la formación de pseudomembranas o membranas mucosas por distintas partes del cuerpo.

Existen dos tipos de déficit de plasminógeno: el tipo 1, o hipoplasminogenemia, en el cual los niveles y la actividad del plasminógeno están disminuidos, y el tipo 2, o displasminogenemia, en el cual los niveles son normales pero su actividad está disminuida.

El déficit de plasminógeno (PLG) tipo 1 es una entidad rara de afectación sistémica con una prevalencia de 1.6 casos por cada 1.000.000 de personas. Es hereditaria de carácter autosómico recesivo, afecta al gen PLG, encargado de codificar el plasminógeno. Sus manifestaciones clínicas suelen iniciarse en la infancia, pero pueden darse a cualquier edad. Su manifestación más frecuente es la inflamación de la conjuntiva en forma de conjuntivitis leñosa. Otros sitios afectados incluyen la cavidad oral (lesiones gingivales), tracto digestivo (úlceras duodenales), tracto respiratorio (laringitis pseudomembranosa), tracto urinario y aparato genital femenino. También, aunque menos frecuente, pueden verse afectados el sistema nervioso central (hidrocefalia oclusiva, malformación de Dandy Walker) y la piel (milio coloide juvenil).

El diagnóstico se retrasa en muchas ocasiones debido a su escasa prevalencia, y que muchas veces sus manifestaciones se solapan con otras entidades que cursan con depósitos como la amiloidosis o proteinosis amiloide. También se deben incluir otras dermatosis que cursan con hiperplasia gingival, como por ejemplo, la enfermedad de Cowden. Como parte del diagnóstico, es necesario también una revisión exhaustiva de la historia clínica personal y de los antecedentes familiares. Su tratamiento es un reto y requiere una actitud multidisciplinar, como el caso de nuestra paciente. A día de hoy, los tratamientos existentes están sobre todo dirigidos sobre todo para la manifestaciones oftalmológicas (conjuntivitis leñosa). En cuanto al tratamiento sistémico, se aprobó en 2021 el uso de concentrado de plasminógeno como tratamiento sustitutivo. Este concentrado se administra de forma endovenosa y ha demostrado eficacia en el tratamiento de las lesiones oculares y sistémicas. No obstante, en España no disponemos de este fármaco, por lo que desde la Agencia Española del Medicamento se solicitó el fármaco a países fabricantes, como Canadá. Dicha solicitud fue denegada, por lo que se recurrió como alternativa al uso de plasma fresco congelado.

CASOS CLÍNICOS

Respecto al tratamiento con plasma fresco, es una fuente de plasminógeno, empleada en pacientes que requieren plasminógeno y no tienen acceso a concentrado de plasminógeno. A diferencia del concentrado, el plasma fresco contiene concentraciones más bajas, lo que dificulta adquirir niveles adecuados sin generar una sobrecarga de volumen. A pesar de esto, su uso, tanto sistémico como tópico, está vigente en pacientes afectados y ha demostrado resolver las lesiones presentes y prevenir también la aparición de otras nuevas. En nuestro caso y acorde a la evidencia existente, se recurrió al tratamiento de segunda línea con plasma fresco, manteniendo la paciente hasta el momento, una evolución favorable.

El pronóstico sin reemplazo de plasminógeno es malo, con una morbimortalidad elevada, derivada fundamentalmente de complicaciones de las condiciones crónicas, entre ellas, obstrucciones bronquiales e hidrocefalia.

Dada la baja prevalencia de esta enfermedad, los avances terapéuticos son lentos y muchas veces dependen de la opinión de expertos especializados en patología minoritaria.

Referencias bibliográficas

1. Magdaleno-Tapia J, Hernández-Bel P, Valenzuela-Oñate C, Gimeno-Ferrer F, Rodríguez-López R, Hernández-Bel L, et al. Congenital plasminogen deficiency with long standing pseudomembranous conjunctival and genital lesions. *JAAD Case Rep.* 5 de diciembre de 2018;5(1):44-6.
2. Peña Y. Hipoplasminogenemia | FEMEXER [Internet]. 2014 [citado 21 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.femexer.org/4447/hipoplasminogenemia/>
3. Orphanet: Hipoplasminogenemia [Internet]. [citado 21 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/722>

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES LISOSOMALES

29 CANSANCIO HEREDITARIO.

Laura Lucena Torres, María Inmaculada Calle Gomez, Joaquín Escobar Sevilla.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Presentamos el caso de una mujer de cuarenta años de edad con antecedentes de fibromialgia catalogada hace años, caracterizada por astenia intensa, siendo incapaz de caminar más de quince minutos en llano sin detenerse, colon irritable con estudios endoscópicos normales, fórmula obstétrica 20222. Cuyo tratamiento crónico consiste en Gabapentina 600 mg 1-1-1, Etoricoxib 90 mg en la cena y Diazepam 10 mg en la cena.

Enfermedad actual

ES derivada para nueva valoración clínica por nuestra parte por parte de su médico de atención primaria.

Exploración física

Peso 81'5 kg Talla 169 IMC 28'5, Cuello: Bocio Ib a expensas de LTI elástico. Sin ax, Cardiorrespiratorio normal. Tono normal. Dolor a la exploración 11/18 pfm. No presenta rasgos miopáticos ni distróficos. No miasténiforme. No hiperlaxitud por puntuación de Beighton.

Exploraciones complementarias destacadas

La batería de test como Hemograma, Bioquímica básica, eje tiroides, eje Suprarrenal.

Test de Isquemia Normal (subóptimo). Gota seca para Pompe - McArdle fue negativa así como el Perfil Carnitinas.

RMN craneal: RMN cervical: Estenosis no obstructiva C3-5 y lesiones sustancia blanca periventricular (leucoaraiosis).

En los antecedentes familiares llamaba la atención de un linaje materna con afectación similar: madre catalogada de "fibromialgia", tía con diabetes y "fibromialgia", tío materno con sordera neurosensorial (imagen 1), es por ellos que se amplía el caso para enfermedades mitocondriales. Siendo los resultados tanto de paciente como su madre y el tío materno portador similar Variante en Homoplasmia – Gen MT-ATP6 m.8950G>A (V142I recogida en base de datos de Mitomap como probablemente patogénica.

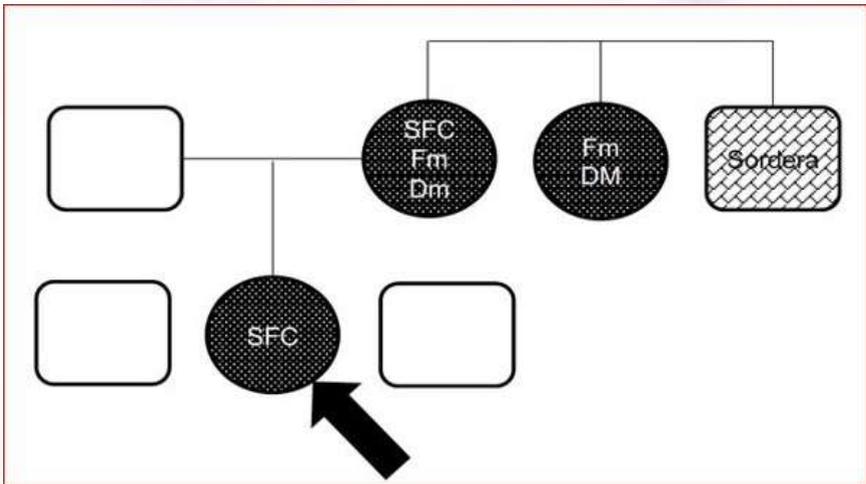
Diagnóstico

CASOS CLÍNICOS

Mutación en MT- ATP6 relacionada con Síndrome de Leigh.

Tratamiento instaurado

Se propone cóctel mitocondrial constituido con Ubiquinona o Coenzima Q10, vitamina C, vitamina B2, vitamina B1 o tiamina. Así como L- carnitina. La paciente mantiene seguimiento en nuestra unidad de Enfermedades Mitocondriales con revisiones por parte de neuromuscular, oftalmología y otorrinolaringología en conjunto.



Árbol genealógico.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES LISOSOMALES

40 ENFERMEDAD DE FABRY Y GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA SECUNDARIA A GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS (GPA).

Mercedes Guevara Garcia, Haylen Marín Gomez.

Hospital San Agustín de Linares, Linares, España.

Antecedentes patológicos

Enfermedad Anderson-Fabry portadora de variante c.53DUP; p.Leu19Profs*12 en el gen GLA, con afectación ocular (córnea verticilata sin alteración de AV) y parestesias manos y pies, no estudiado.

No alergias medicamentosas. Asma episódica frecuente.

Se encuentra en tratamiento desde hace 9 meses con Fabrazyme (TRE con agalsidasabeta 70 mg/ cada 14 días). Última infusión 5 días previos al inicio de enfermedad actual.

Antecedentes familiares:

- Padre enfermedad de Fabry documentada y misma mutación con afectación cardiológica (miocardiopatía...) en tratamiento con terapia de reemplazo enzimático (presentó hipersensibilidad tipo 1: Angioedema), dos tías y cuatro primos de línea paterna con la enfermedad.

Enfermedad actual

Mujer de 15 años de edad con antecedentes previamente descritos que inicia enfermedad actual unos 5 días previos a su llegada a urgencias presentando fiebre de 39°C sin escalofríos, que mejora con antihipertermicos convencionales, tos con expectoración con restos hemáticos, que no cede pese a tratamiento indicado por médico atención primaria (amoxicilina), y odinofagia.

Niega disnea, dolor torácico, artralgias ni edemas.

Refiere lesiones en piel de dorso de ambos pies desde hace un día, no pruriginosas, de características maculares eritematosas.

Exploración física

A su llegada a urgencias:

Buen estado general. Normocoloreada y bien perfundida e hidratada.

Hemodinámicamente estable.

Amígdalas con exudados bilaterales, enantema en mucosa mejilla derecha, no presencia de adenopatías.

Cardiopulmonar: rítmico, sin soplos. murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos. Abdomen anodino.

Extremidades: no edemas, lesiones petequiales en dorso pies bilateral, de aproximadamente 0.5 mm de diámetro, no confluyentes, no pruriginosas, no

CASOS CLÍNICOS

signos de rascado ni otro elemento llamativo, no palpables, no se modifican con la digitopresión.

A las 24 horas de su ingreso, se asocia a los hallazgos descritos, dolor torácico opresivo y disnea súbita, que no se correlacionan con alteraciones auscultatorias. Asimismo, 72 horas después, aparición de edema bilateral en extremidades, con signo de fávica positivo premaleolar.

Exploraciones complementarias destacadas

Análítica: Hemograma con leucocitosis 12200 a expensas de neutrófilos, plaquetas 425000 y Hb 11,6g/dL (Hto 36.5%). Coagulación: INR 1.37, TTPa 64s y Fibrinógeno 827. PCR 195.2.

Ac heterófilos mononucleosis negativos.

Rx tórax: Índice cardio-torácico normal, sin infiltrados ni imagen de condensación ni derrame.

En vista de la clínica acaecida durante su ingreso, se amplían estudios complementarios con angiotomografía de tórax que reporta: "Hallazgos pulmonares inespecíficos: consolidaciones alveolares parcheadas y multifocales bilaterales de tamaño variable con áreas de aumento de densidad y morfología redondeada con porción central de densidad conservada con signo del "halo inverso" que plantean diagnóstico diferencial con cavitación interna) y patrón de árbol en brotes. No muestra imágenes que sugieran tromboembolismo pulmonar".

Ante estos hallazgos, se decide ampliar analítica inmunológica y perfil renal, obteniendo: Cr *1.89, *Albumina 3.2, Proteínas 6.7, GGT 39*, Na 142 K 5.7, Cl 106, ECA *3, Mg *1.99, TSH 5.29 T4 1.11, PCR 87.8, FR 36.8, IgM levemente elevada 3.42. Orina con 1.9g de proteínas y sedimento activo.

Ac antinucleares negativo. Ac (IgG) anti citoplasma de neutrófilos POSITIVO Ac (IgG) anti proteinasa-3 (cuantificación) *98.0 U/ml

Ac anti Agalásidas Beta Negativos (IgG como los IgE)

Por último, atendiendo a la clínica descrita y los hallazgos documentados se realiza biopsia renal con el siguiente resultado: (Figura 2)

- Glomerulonefritis proliferativa extracapilar pauciimmune asociada a vasculitis ANCA positiva, en paciente con enfermedad de Fabry

- Patrón de daño glomerular: semilunas epiteliales y fibroepiteliales con marcada necrosis fibroide.

- Clasificación Berden 2010: semilunares

-Microscopía Electrónica de Transmisión. Depósitos lipídicos laminados intracitoplásmicos visibles en podocitos, células endoteliales y epiteliales tubulares.

Tras alta hospitalaria (Figura de progresión clínica) se obtuvo resolución casi completa de la proteinuria (actualmente en microalbuminuria) con normalización

CASOS CLÍNICOS

posterior de la función renal actualmente en rango normal.

Diagnóstico

- Enfermedad de Fabry complicada con glomerulonefritis rápidamente progresiva secundaria a granulomatosis con poliangeítis.
- Insuficiencia renal Aguda de etiología renal (Compromiso glomerular + lesión de podocitos por la enfermedad lisosomal)
- Nódulos pulmonares y hemorragia alveolar difusa secundaria, con lesión de inclusión de etiología de depósito.

Tratamiento instaurado

A su llegada a urgencias, en el contexto de paciente joven con odinofagia y leucocitosis en su ingreso, se asocia antibióticos empíricos: Ceftriaxona / Levofloxacino.

Al documentarse títulos de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (PR3 +) asociados al franco deterioro renal, se inicia tratamiento empírico (previo a la biopsia) con Metilprednisolona 250mg 3 días y mantenimiento con 80mg/24h, a razón de 1mg / kg peso.

Sin embargo, dado el deterioro progresivo y sostenido de la función renal (Figura 3), se decide biopsia renal (descrita previamente) y se inicia en base a los hallazgos preoperatorios, por observación directa de 90% de semilunasa terapia combinada con Rituximab, en esquema estandar (500mg 0 /15/180), y Ciclofosfamida 500 mg. Pese a ello, el deterioro renal continúa por lo que se complementa la línea terapéutica con Plasmaféresis, logrando un control exitoso de los títulos de anticuerpos (con disminución progresiva en los estudios de seguimiento visible en la figura 3) Posteriormente, se mantuvo tratamiento de soporte oportuno según la sintomatología del momento, siendo necesario transfusión de 2 hemoderivados, oxígeno de soporte, uso de diuréticos y albúmina y quelantes del potasio durante el deterioro del compromiso renal.

Al alta, aproximadamente 3 meses después y volviendo a una función renal normal, con adecuada tolerancia al tratamiento inmunomodulador, se da inicio a terapia de remplazo enzimático habitual, a dosis regular, dado que se descarta que sea esta secundaria a autoinmunidad medicamentosa, al recibir títulos de anticuerpos contra la enzima negativas, tanto los neutralizaciones como de reconocimiento.

Referencias bibliográficas

1. Rada B. Neutrophil Extracellular Traps. *Methods Mol Biol.* 2019;1982:517-528. doi: 10.1007/978-1-4939-9424-3_31. PMID: 31172493; PMCID: PMC6874304.
2. Sutariya B, et al. *Inflamación y afectación renal en la Enfermedad de Fabry*

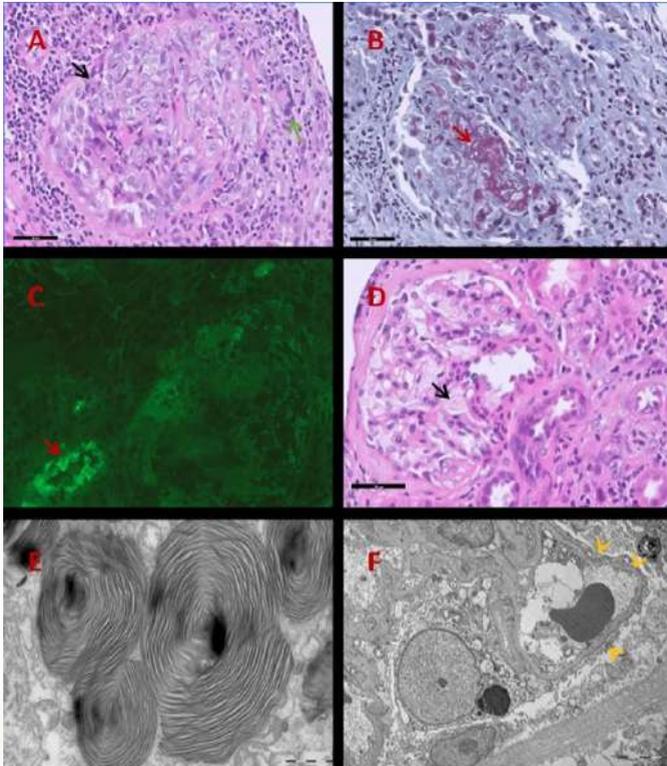
CASOS CLÍNICOS

Immunopharmacol Immunotoxicol. 2016

3. Jennette JC, Xiao H, Falk RJ: Pathogenesis of vascular inflammation by antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2006, 5:1235–1242.

4. Moiseev S, Karovaikina E, Novikov PI, Ismailova D, Moiseev A, Bulanov N. What rheumatologist should know about Fabry disease. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):e71

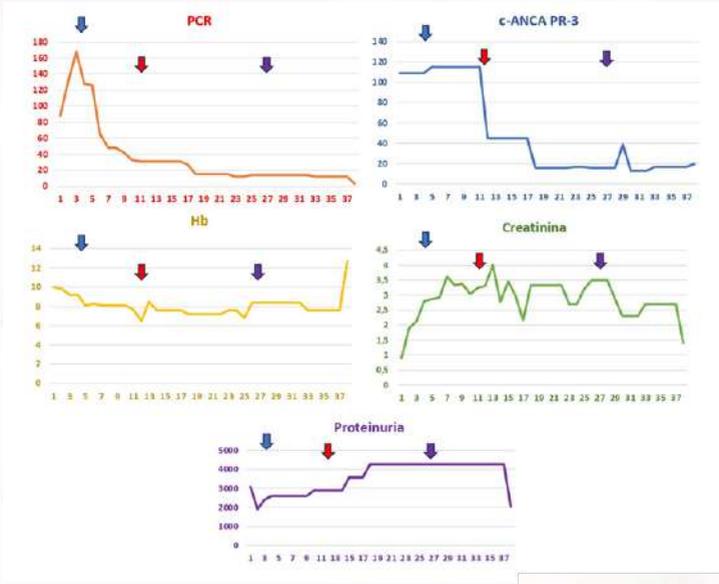
CASOS CLÍNICOS



A.- H&E. Glomérulo con formación de semiluna epitelial (flecha negra) con rotura de la cápsula de Bowman, reacción inflamatoria crónica periglomerular con células gigantes (flecha amarilla). B.- Tricrómico de Masson. Marcada necrosis fibrinoide (flecha roja) del capilar glomerular. C.- Inmunofluorescencia. C3. Ausencia de depósitos en el glomérulo (depósitos inespecíficos en pared de arteriola: flecha roja).

D.- H&E. Células del epitelio visceral con citoplasmas espumosos (flecha negra). E.- Microscopía Electrónica de Transmisión. Depósitos lipídicos laminados intracitoplásmicos visibles en podocitos, células endoteliales y epiteliales tubulares. F.- Microscopía Electrónica de Transmisión (panorámica): marcada fusión pedicelular podocitaria (flechas amarillas).

CASOS CLÍNICOS



Evolución analítica de la paciente durante el ingreso hospitalario. Flecha azul: bolos de metilprednisolona durante 3 días consecutivos a dosis de 250 mg diarios. Flecha roja: bolos de metilprednisolona a dosis de 250 mg diarios durante 5 días consecutivos + 500 mg de ciclofosfamida intravenosos + 500 mg de rituximab + plasmaféresis 7 sesiones a días alternos. Flecha morada: 2ª dosis de ciclofosfamida 500 mg intravenosos y 2ª dosis de 500 mg de rituximab intravenosos; eje vertical: valores analíticos; eje horizontal: días de ingreso; PCR: proteína C reactiva (mg/L); Hb: hemoglobina (g/dL); creatinina (mg/dL); c-ANCA PR-3 (UI/mL); proteinuria (cociente proteína/creatinina mg/mg).

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES LISOSOMALES

45 DÉFICIT DE BIOTINIDASA.

Laura Viñolo Díaz, Belén Murcia Casas, Luis Gámez Salazar, Ana Galdeano Escánez, Luisa María Flores Serrano.
Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España.

Antecedentes patológicos

Paciente de 45 años de edad, padres sanos sin antecedentes de consanguinidad ni patología familiar reseñable. No alergias a medicamentos ni otras sustancias empleadas durante la asistencia sanitaria. Niega hábitos tóxicos. Taquicardia paroxística supraventricular mediada por vía oculata que degenera en fibrilación auricular y precisó ablación de vía lenta. Taquicardia intranodal lenta-rápida. Protusión discal C6-C7. Intervenido de raquis lumbar L4-L5-S1. Estudiado en 2015 por clínica de debilidad muscular con biopsia de cuádriceps crural sin alteraciones. Perniosis en invierno de 2021.

Enfermedad actual

El paciente refiere clínica de debilidad de predominio en MMII de 15 años de evolución, que se acompaña de mialgias, calambres y movimientos espontáneos a dicho nivel y que se desencadena con el ejercicio físico. Además, presenta astenia ante la bipedestación y la deambulación. Sin embargo, cuando está sentado tiene que tumbarse o cambiar de posición. Refiere discreta mejoría del dolor ante la toma de estimulantes basados en cafeína. Niega episodios de rabdomiólisis y mioglobinuria. No descompensaciones metabólicas. No lesiones cutáneas. No alteraciones auditivas.

No insuficiencia renal. No síntomas respiratorios. No fenómeno de Raynaud. No fiebre. No mioclonías ni convulsiones. No infecciones recientes. No toma de fármacos.

No proceso oncológico concomitante.

Exploración física

Hemodinámicamente estable.

A la exploración neurológica, consciente y orientado en las 3 esferas. Funciones superiores conservadas. No alteraciones en la emisión ni en la articulación del lenguaje. Movimientos oculares extrínsecos conservados. Pupilas isocóricas normorreactivas. No nistagmo. Campimetría por confrontación normal. Pares craneales normales. Balance muscular conservado en todos los miembros. Sensibilidad táctil, algésica, vibratoria y posicional normal en los cuatro miembros. No discinesias ni disidiadocinesias. Reflejos miotáticos normales, reflejo cutaneo-plantar flexor bilateral. No atrofas musculares ni hipertrofas anómalas.

CASOS CLÍNICOS

Marcha (talones, puntillas), estación y tandem: normales.

A nivel cutáneo, impresiona de manos de mecánico. No otras lesiones.

En la auscultación cardiaca, tonos rítmicos sin soplos audibles, roces ni extratonos, la exploración pulmonar muestra murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos sobreañadidos. Abdomen anodino. No edemas ni semiología TVP.

Exploraciones complementarias destacadas

-Analítica: Función renal normal. Función hepática normal. Iones normales. Metabolismo óseo mineral normal. Metabolismo ferrocínico normal. Perfil lipídico y tiroideo normales. CK normal, aldolasa normal, carnitina normal. Equilibrio ácido-base y cuerpos cetónicos en sangre y orina, fueron normales. Proteinograma sin hallazgos significativos. Inmunoglobulinas normales. PCR, VSG y complemento normal.

Hemograma sin anemia, leucocitosis ni leucopenia y con plaquetas en rango.

Coagulación sin alteraciones.

-Autoinmunidad:

--ANA, ANCA, anti DNA ds, antifosfolípidos, anti SSA/Ro-52, anti-CCP y FR negativos.

--Anticuerpos anti PM-Scl- 75 y 100 negativos. Anticuerpo anti MI-2, anti Jo-1, anti SRP, anti TIF1 gamma (p 155), anti MDA5, anti Ku y anti NXP2 negativos.

--Anticuerpos antisintetasa negativos.

--Anticuerpos anti receptor de acetilcolina negativo.

--Anticuerpos anti barrera de canales de calcio negativo.

-Serologías VEB, CMV, VHB, VIH y treponema pallidum: negativas.

- Niveles de alfa glucosidasa: 4.9 (normal <15). Se descarta Enfermedad de Pompe.

-A nivel cardiaco, y para descartar las afectaciones más frecuentes, como las valvulopatías, miocardiopatías y arritmias, se han realizado ecocardiografía, electrocardiograma, holter cardiaco y ergometría, sin alteraciones patológicas.

-A nivel torácico, se realiza TC de tórax sin hallazgos significativos.

-Electromiograma: sin datos sugestivos de miopatía ni neuropatía periférica en MMII.

Ante la ausencia de hallazgos patológicos en las pruebas complementadas realizadas, se realiza estudio genético en el que se objetiva:

--Heterocigosis en una variante de significado patogénico, según los criterios ACMG, en el gen *BTD*, relacionado con deficiencia de biotinidasa. Las patologías relacionadas con este gen presentan herencia autosómica recesiva (AR), por lo que el paciente sería considerado portador.

--Heterocigosis en dos variantes de significado clínico incierto, según los criterios ACMG, en los genes *MFN2* y *MPZ*, relacionada con neuropatía no compatible fenotípicamente.

-Se solicita biotina, que resulta dentro del rango de la normalidad y actividad de

CASOS CLÍNICOS

biotinidasa reducida (4.7, normal 7.8-13.1 nmol/L/mi).

Diagnóstico

Déficit parcial de biotinidasa.

La enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva que afecta al gen *BTD*, es un trastorno raro que condiciona una actividad parcial o ausente de biotinidasa, que a su vez interviene en el metabolismo de los aminoácidos, la gluconeogénesis y la síntesis de ácidos grasos.

Las manifestaciones clínicas son heterogéneas e inespecíficas, por lo que diagnóstico clínico suele ser difícil y por tanto, tardío. Debe de tenerse en cuenta ante afectaciones cutáneas que se presenten acompañadas de clínica neurológica o auditiva.

El hecho de que el paciente manifieste una repercusión clínica larvada puede explicarse porque presenta estado de heterocigosis de una variante patogénica del gen *BTD*.

Tratamiento instaurado

Se inicia Biotina 10 mg/día, con lo que mejoran los síntomas que presenta el paciente.

No se han evidenciado efectos secundarios respecto a este tratamiento de suplementación. Se recomienda evaluación clínica anual y oftalmológica-auditiva bianual.

El déficit de biotinidasa es un proceso de alta morbi-mortalidad, tiene baja incidencia y es tratable. Por eso es importante realizar un diagnóstico precoz, ya que el tratamiento consigue notoria mejoría en pacientes sintomáticos, evita la manifestaciones clínicas y previene la aparición de secuelas permanentes (sordera neurosensorial, atrofia óptica, entre otras...).

Referencias bibliográficas

1. Pope S., Artuch R., Heales S., Rahman S. Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019;42:655–672. doi: 10.1002/jimd.12092.
2. Leon-Del-Rio A. Biotin in metabolism, gene expression, met Dis. 2019 Jul; 42 (4): 647-54
3. Campistol J, Vilaseca MA, Ribes A, Riudor E. Déficit de biotinidasa. Forma de presentación y respuesta al tratamiento. *An Esp Pediatr.* 1996;44:389–92.
4. Serrano M, Perez-Dueñas B et al. Genetic causes of cerebral biochemical and therapeutic aspects. *Drug Discov Today.* 2012
5. Wolf B. Biotinidase deficiency. *GeneReviews.* 2016.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES LISOSOMALES

49 PARAPARESIA ESPÁSTICA ASOCIADA A FENILCETONURIA DIAGNOSTICADA EN LA EDAD ADULTA.

Lucía Gómez Suárez, María Del Mar Mosquera Arcos, Rocío Prado Álvarez, Adela Lama López, Clara Casar Cocheteux, Álvaro Hermida Ameijeiras.

Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago De Compostela, España.

Antecedentes patológicos

Se trata de una paciente de 67 años. Actualmente jubilada, trabajó en Suiza en una conservera durante unos 20 años y posteriormente, al trasladarse a España, en el sector de la limpieza.

Está casada y tiene tres hijos sanos. Su padre falleció a los 71 años de cáncer de pulmón y su madre por un accidente cerebrovascular a los 81. Es la tercera de cuatro hermanos, la mayor fue intervenida por cáncer de colon y el segundo de cáncer de próstata. Ninguno de ellos con discapacidad cognitiva.

Con respecto a sus antecedentes personales, no tiene alergias conocidas a medicamentos, no es fumadora ni consume habitualmente alcohol u otras sustancias.

Se intervino de varices a los 53 años. Está a tratamiento con baclofeno 10mg (1 comprimido cada 8 horas).

Enfermedad actual

Durante la entrevista comenta que en mayo de 2020 comienza a notar dificultades para caminar, quedando limitada funcionalmente y provocando que tuviese caídas de forma reiterada. Un mes después del inicio de la clínica, a consecuencia de una de esas caídas sufre una fractura del tobillo derecho, necesitando que se realice osteosíntesis sobre la misma. A raíz de este incidente comienza a quejarse de lumbalgia de características mecánicas, por lo que es derivada al servicio de Rehabilitación en julio de 2021. Allí se objetiva una alteración de la marcha y se sospecha la existencia de una patología neurológica. Acude entonces a consultas de neurología en febrero de 2022 para estudio y seguimiento, donde tras hallazgos en las diferentes pruebas realizadas es enviada a la Unidad de Enfermedades Raras.

Exploración física

En la exploración física destaca una tensión arterial elevada (189/92 mmHg en consulta) no conocida previamente, peso de 68 kg con un perímetro de cintura de 96 cm. No presenta adenopatías palpables. A la exploración neurológica nos encontramos que las funciones cerebrales superiores son adecuadas, los pares

CASOS CLÍNICOS

craneales normales y la sensibilidad y coordinación no presentan alteraciones. Se objetiva hiperreflexia generalizada, de predominio en extremidades inferiores, con clonus aquileo bilateral de predominio derecho y Babinski también bilateral. Además, paraparesia de predominio proximal (3/5) y debilidad para extensión de los pies (4/5). La marcha es autónoma, aunque dificultosa, paretoespástica, con imposibilidad de caminar sobre los talones. Tiene pies cavos. El resto de exploración no presenta alteraciones significativas.

Exploraciones complementarias destacadas

Entre las pruebas realizadas nos encontramos una radiografía lumbar (julio 2021) donde solamente se objetivan cambios degenerativos. A continuación, se lleva a cabo una RM de columna completa (noviembre de 2021) que muestra moderada cervicoartrosis con rectificación e inversión de la lordosis fisiológica, deformidad y leve acuñamiento de los cuerpos vertebrales y complejos discoosteofitarios posteriores que comprometen el agujero de conjunción del lado izquierdo del espacio intervertebral de C4-C5 y a nivel lumbar una mínima protrusión discal central sobre el espacio intervertebral de L3-L4. Dado que los hallazgos no explicarían la situación de la paciente, se realiza una RMN cerebral (mayo de 2022) que muestra múltiples pequeñas lesiones puntiformes hiperintensas en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, sugestivo de patología isquémica crónica de pequeño vaso, e hiperséñal periventricular, sugestivo de leucoaraiosis. Tanto los núcleos de la base, el tálamo y sistema ventricular son normales. En la ENG (junio 2022) hay ausencia de datos sugestivos de polineuropatía, objetivándose únicamente un síndrome de túnel carpiano sensitivo izquierdo muy incipiente. En la EMG tampoco se visualizan datos relacionados con afectación de segunda motoneurona.

Analíticamente no hay ningún parámetro alterado de forma significativa en el hemograma, coagulación y bioquímica básicas.

Pese a la normalidad de las pruebas complementarias realizadas hasta ese momento, tanto la clínica como la presencia de pies cavos hacen sospechar que se trate de un cuadro que pueda estar en relación con una paraparesia espástica hereditaria, por lo que se decide solicitar un estudio genético. En este no se detectan variantes patogénicas asociadas al fenotipo de la paciente, aunque sí se consideran como relevantes dos variantes patogénicas detectadas en el gen PAH, causantes de fenilcetonuria, NM_000277.3:c.527G>T(;)c.781C>T y NP_000268.1:p.Arg176Leu(;)p.Arg261Ter.

La primera es de tipo missense, c.527G>T, origina un cambio aminoacídico en el codón 176 (p.Arg176Leu) que se notificó en múltiples pacientes con hiperfenilalaninemia y se detectó junto con 11 variantes patogénicas (PMID: 27121329, 9634518 y 29288420), además, estudios experimentales de dos publicaciones han demostrado que tiene un efecto nocivo (PMID: 17924342

CASOS CLÍNICOS

y 30037505). Cumple los criterios para ser clasificada como patogénica. El segundo cambio hallado, c.781C>T (p.Arg261Ter), es una variante truncante por lo que previsiblemente origina una proteína truncada o la ausencia de la misma. Análisis funcionales mostraron que p.Arg261Ter está asociada con una reducción significativa de la actividad enzimática. Se ha reportado en múltiples pacientes con fenilcetonuria y se clasifica como patogénica en la literatura científica, así como por múltiples laboratorios en el repositorio ClinVar y por el panel de expertos de ClinGen para PAH: criterios ACMG/AMP aplicados: PVS1, PP4, PM3 (ClinGen PAH Variant Curation Expert Panel).

A continuación, se solicita una determinación de fenilalanina con un resultado de 269 micromoles (4.43 mg/dL).

Diagnóstico

Se diagnostica a la paciente de fenilcetonuria moderada y paraparesia espástica probablemente secundaria a hiperfenilalaninemia.

Tratamiento instaurado

Se deriva a la unidad de nutrición de Endocrinología para valoración e inicio de una dieta acorde a sus necesidades con reducción del aporte de proteínas.

Se mantiene seguimiento en consulta con controles periódicos de fenilalanina, pendientes de la evolución de los síntomas tras la modificación de la dieta.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES LISOSOMALES

51 DEL MÚSCULO A LA ENFERMEDAD: GLUCOGENOSIS MUSCULAR LIGADA A X.

Luisa María Flores Serrano, Belen Murcia Casas, Marta Segura Díaz, Patricia Urrutia Lopez, Carmen Mar Sanchez Cano.
Hospital Universitario Torrecardenas, Almería, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 36 años, sin alergias a medicamentos, ni enfermedades de interés previas.

Tratamiento con sertralina 50 mg 1 comprimido al día, lorazepam 1mg 1 comprimido al día y gabapentina 300 mg 1 comprimido al día.

Intervenciones quirúrgicas: artroscopia de cadera y amigdalectomía.

Se pregunta sobre antecedentes familiares sin describir ninguna enfermedad relevante, ningún familiar con limitación funcional.

Enfermedad actual

Paciente que acude a consultas externas de medicina interna por presentar clínica de un año de evolución de dolor en cuello, cintura escapular y en cadera que se irradia a cuádriceps e isquiotibiales, acompañado de debilidad muscular simétrica, y sensación de rigidez muscular. Dicha clínica empeora con el ejercicio físico. No refiere debilidad ocular ni bulbar. No progresión de dicha sintomatología desde su inicio. Niega orina de color rojizo. No hay otra clínica presente.

Niega consumo de tóxicos, no ha incluido nuevos medicamentos en los últimos meses.

Exploración física

Estado general conservado. Consciente y orientado en tiempo y espacio. Eupneico en reposo.

Se realiza una exploración estructurada por sistemas y aparatos.

Exploración cardiorrespiratoria y abdominal sin hallazgos patológicos.

Exploración neurológica: Sin focalidad neurológica. Pares craneales conservadas. No atrofia lingual, ni fasciculaciones. Fuerza y sensibilidad conservada en 4 extremidades.

Buen balance muscular. No signos de atrofia o distrofia muscular. Reflejos miotáticos presentes.

Exploraciones complementarias destacadas

Se realizan pruebas complementarias dirigidas en caracterizar la debilidad muscular y determinar la causa específica.

CASOS CLÍNICOS

En analítica de sangre completa podemos objetivar función renal y hepática normal.

Valores de lesión muscular creatin kinasa (CK) aumentados progresivamente (261.0 U/L, 480 U/L actualmente) , fructosa-bisfosfato Aldolasa: 2.5 U/L. Hemograma, estudio de perfil hormonal y de anemias dentro de la normalidad. Autoinmunidad muscular negativa Ac Anti Receptor De Acetilcolina negativo. Inmunodiagnóstico Infeccioso (Virus) negativo.

Se procede a realizar pruebas complementarias dirigidas a los síntomas guías del paciente: Electroneurograma (ENG):

Estudio de conducciones nerviosas de miembros inferiores dentro de los valores de normalidad bilateralmente. El potencial de acción nervioso sensitivo (PANS) de los nervios peroneal y sural y el muscular (PAMC) del peroneo profundo y tibial posterior se encuentra dentro de los valores de normalidad (latencia, amplitud y velocidad de conducción). No se observó por tanto hallazgos sugerentes de afectación del nervio ciático común, CPI ni CPE. Ondas F normales en morfología, número, amplitud y latencias. Tampoco se observa hallazgos sugerentes de polineuropatía.

Electromiografía (EMG):

El estudio EMG realizado con aguja concéntrica en musculatura proximal y distal se encuentra dentro de los valores normales. No observó actividad espontánea de denervación, los PUM son normales en morfología, amplitud, duración y fases y el patrón de máximo esfuerzo interferencial es total, no objetivándose hallazgos sugerentes de afectación neurógena ni miopática.

RM sin contraste IV de cadera bilateral:

Las articulaciones coxofemorales están bien posicionadas, sin alteraciones de la señal de las cabezas femorales que sugieren necrosis avascular, ni fracturas. Las partes blandas son simétricas sin alteración de los planos grasos que separan los grupos musculares. En pelvis no hay alteración de palas ilíacas ni de la sínfisis del pubis. Las articulaciones sacroiliacas son normales sin signos de sacroileítis.

Diagnóstico

El estudio de miopatías es un proceso complejo de amplio diagnóstico diferencial, donde es de relevante importancia describir el patrón miopático, grupos musculares afectos, simetría o asimetría y progresión clínica.

Nos encontramos ante un paciente joven con presencia de mialgias y debilidad muscular simétrica tanto en musculatura proximal como distal, que incrementa con el ejercicio físico. Tras anamnesis estructurada y realizar pruebas complementarias analíticas, de imagen y electrofisiológicas, podemos descartar miopatía asociada con tóxicos, enfermedades endocrinas, malabsorción, alteraciones electrolíticas, enfermedades traumatológicas y enfermedades reumáticas.

CASOS CLÍNICOS

Ante una miopatía crónica se decide realizar un estudio genético, exoma clínico de miopatías.

En un primer lugar, se detectó en heterocigosis la variante NM_213599.3:c.692G>T (p.(Gly231Val)) de significado clínico probablemente patogénico. Esta variante se ha observado en individuos con distrofia muscular de Miyoshi 3, con un patrón de herencia autosómico recesivo (AR). Nuestro paciente sería portador de una variante probablemente Patogénica, pero no afecto.

La distrofia muscular de Miyoshi 3, podría entrar dentro del diagnóstico diferencial del caso, al caracterizarse por una debilidad muscular de las extremidades inferiores de aparición precoz en la edad adulta, lentamente progresiva y a menudo asimétrica, que cursa con niveles séricos de creatina cinasa (CK) muy elevados. Como hemos descrito previamente el paciente sería portador, pero no enfermo.

En segundo lugar, se detectó en hemocigosis la variante NM_000292.3:c.2848G>A (p.(Asp950Asn)) de significado clínico Incierto, según los criterios ACMG, en el gen PHKA2.

Según la literatura científica existente, alteraciones en este gen se han relacionado con patologías que siguen un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, pudiendo ser dicha variante la causante de parte de la clínica que presenta nuestro paciente, confirmado su posible carácter patogénico bajo el criterio del médico responsable del caso.

Alteraciones en el gen PHKA2 se relacionan con Glucogenosis muscular (XLR) (OMIM:300559). Se trata de un trastorno metabólico, muy raro y relativamente leve caracterizado por debilidad o rigidez muscular variable inducida por el ejercicio. La mayoría de los pacientes presentan síntomas de inicio en la edad adulta, y algunos permanecen asintomáticos incluso en la edad adulta tardía. El fenotipo sólo suele manifestarse con el ejercicio intenso, y va acompañado con una elevación de la creatina quinasa sérica, daño de lesión muscular, manifestando dicha clínica y alteraciones patológicas en este caso propuesto.

Finalmente, gracias a los avances científicos y el uso más extendido de estudio genético, la biopsia muscular se deja reservada para casos dudosos. En nuestro caso, tras el hallazgo de una variante de significado incierto, con fenotipo compatible, se decide proponer biopsia muscular para completar el estudio. Dicha prueba se encuentra actualmente pendiente de resultados.

Tratamiento instaurado

Actualmente no existe un tratamiento específico para este tipo de miopatías, centrándose actualmente en control de síntomas y rehabilitación dirigida.

Referencias bibliográficas

CASOS CLÍNICOS

1. *Silvestri NJ. A Symptoms and Signs Approach to the Patient With Neuromuscular Weakness. Continuum (Minneapolis, Minn) 2022; 28:1580. Lacomis D.*
2. *Electrodiagnostic approach to the patient with suspected myopathy. Neurol Clin 2012; 30:641.*
3. *Bases de datos básicas de variantes génicas: ClínVar, LOVD, Varsome, UMD, UniProt y HGVS.*

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

3 BROTES CUTÁNEOS REPETITIVOS: TRAS LA DESESPERACIÓN DE UN PACIENTE.

Sergio Carrasco Molina, Fiorela Cinthia Dueñas López, Ángel Robles Marhuenda.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

No refiere enfermedades familiares de interés.

Antecedentes personales: Hipertensión arterial

Enfermedad actual

Varón de 61 años, en estudio desde octubre de 2019 por cuadro clínico consistente en brotes recurrentes con aparición de pápulas cutáneas dolorosas en facies, tórax, abdomen y miembros superiores e inferiores con lesiones cutáneas dolorosas en ambos cartílagos auriculares y región nasal, con afectación mucosa bucal asociado a fiebre de hasta 38°C y poliartralgias migratorias. Desde 2019 ha presentado varios brotes de características similares, habiendo precisado ingreso y habiendo recibido tratamiento con corticoides con mejoría transitoria con persistencia de lesiones cutáneas y empeoramiento clínico tras descenso y suspensión de tratamiento corticoideo, habiendo recibido metotrexate (2020), azatioprina (2021, hepatitis secundaria a tratamiento) y rituximab (2022) sin presentar mejoría del cuadro clínico.

En diciembre de 2022, presentó episodio de trombosis arterial femoro-poplítea con mala evolución a pesar de tratamiento, requiriendo amputación de miembro inferior derecho en enero de 2022. En abril del mismo año, durante otro brote inflamatorio, se objetivó una trombosis venosa profunda de miembro inferior derecho, con estudio autoinmune (principalmente síndrome antifosfolípido) negativo, anticoagulado desde entonces con acenocumarol asociado a antiagregación.

Tras el alta hospitalaria, el paciente presenta aumento progresivo de volumen en miembro inferior izquierdo asociado a pérdida de sensibilidad distal y frialdad en pie ipsilateral, refiriendo además dolor abdominal predominantemente en región de hipocondrio/flanco derecho no irradiado que no se modifica con las comidas y que el paciente refiere aparición de dolor similar asociado a brotes inflamatorios previos.

En este momento, en julio de 2023, es derivado a nuestro centro hospitalario. Refiere nuevo brote inflamatorio consistente en fiebre de hasta 38°C de 15 días de evolución asociado a nueva aparición de lesiones cutáneas descritas previamente con afectación de cartílago auricular bilateral, con artralgias predominantemente

CASOS CLÍNICOS

en 3º y 4º articulaciones metacarpofalángica derecha con aumento de volumen local asociado.

Refiere vacunación de Virus Varicela Zóster previa al inicio de brote actual. No cefalea, no náuseas ni vómitos, no dolor torácico, no aumento de tos ni expectoración, no disnea, dolor abdominal predominantemente en hipocondrio/flanco derecho similar a brotes previos, estreñimiento habitual, no disuria, no hematuria, no cambios recientes en muñón de miembro inferior izquierdo. No astenia, no pérdida de peso, no hiporexia. No otra sintomatología.

Exploración física

Constantes: Temperatura (°C) : 36.4, Tensión sistólica (mmHg) : 152, Tensión diastólica (mmHg) : 87, Frecuencia cardiaca (lpm): 99, Saturación de oxígeno - basal (%): 98.

Paciente con aceptable estado general, consciente, orientado y colaborador, normohidratado y normopefundido. Pápulas eritematosas con aumento de calor local y dolor a la palpación, distribuidas por región facial frontal, miembros superiores, tórax, abdomen y miembro inferior izquierdo, con lesiones eritematosas y dolor a la palpación en ambos cartílagos auriculares. Aumento de dolor a la palpación en región nasal, circunscrito a fosa nasal izquierda, sin objetivar clara lesión visible. Vía venosa periférica sin signos locales de flebitis.

-ORL: se objetiva aislada afta oral en pilar faríngeo izquierdo sin objetivar hipertrofia amigdalar, no se palpan adenopatías locorregionales submandibulares, cervicales ni supraclaviculares. No palpación de bocio.

-AC: rítmica sin soplos ni extratonos.

-AP: MVC, no ruidos patológicos.

-ABD: RH +, blando y depresible con dolor a la palpación profunda en hipocondrio y flanco derecho sin palpar claras masas, Blumberg y Murphy -.

-Miembro inferior izquierdo: signos de insuficiencia venosa crónica con frialdad distal y disminución de pulso pedio. Cambios tróficos con aumento de volumen sin fovea, sin eritema, calor ni dolor a la palpación.

-Semiología de sinovitis en ambos carpos e IFP de ambas manos. No afectación de grandes articulaciones.

Exploraciones complementarias destacadas

-Analítica 05/07/2023: Hematíes 3.160.000/ μ L, Hb 11.7 g/dL, Hto 35.1%, VCM 111 fL, HCM 36.9 pg, Leucocitos 2660/ μ L [N 1140, L 870, M 140, E 320, B 10, LUC 160, N/L 1.31], Plaquetas 281.000/ μ L, VSG 80 mm/h, TP 10.9 s / 109%, INR 1, Fibrinógeno 537 mg/dL, TTPa 25.1 s / ratio 0.93, Glucemia 96 mg/dL, Colesterol total 161 mg/dL, HDL 32 mg/dL, noHDL 129 mg/dL, LDLc 104 mg/dL, TG 127 mg/dL, Creatinina 0.92 mg/dL, Filtrado 89 mL/min, Urea 28 mg/dL, Urato 7.4 mg/dL, Na⁺ 142 mmol/L, K⁺ 4.3



CASOS CLÍNICOS

mmol/L, Cl- 108 mmol/L, Calcio total 9.5 mg/dL, Ca²⁺+Alb 9.7 mg/dL, Fosfato 4.1 mg/dL, ASAT 39 UI/L, ALAT 53 UI/L, FAlc 46 UI/L, GGT 57 UI/L, BRT 0.37 mg/dL, Proteínas 5.9 g/dL, Albúmina 3.7 g/dL, PCR 37 mg/L, Hierro 43 µg/dL, Transferrina 147 mg/dL, CTTH 207 µg/dL, IST 21%, Ferritina 471 ng/mL, B12 542 pg/mL, Folato >24 ng/mL

-Radiografía de tórax PA y lateral: no dispongo de previas para comparar, ICT normal, alteraciones inespecíficas del parénquima pulmonar sin objetivar consolidaciones ni derrame pleural, aplanamiento diafragmático con signos radiológicos de EPOC.

-Angio-TC pulmonar: Conclusión Sin evidencia de TEP agudo ni crónico ni signos de hipertensión pulmonar ni sobrecarga del VD EPOC

-TAC aorta abdominal y de MMII 14/07/2023: Conclusión: Dilatación de aorta ascendente de 40mm. Discreto engrosamiento focal de partes blandas en pared de cayado aortico que podría ser signo de aortitis en el contexto clínico del paciente.

Cambios postquirúrgicos en arteria femoral común derecha y amputación de MID.

Pequeño seroma /hematoma en muñón, sin poder descartar sobreinfección, a correlacionar con clínica y analítica.

-Ecografía de arterias temporales: Sin signos de vasculitis de arterias grandes.

-Biopsia médula ósea: Muestra de MO con buen grumo medular con celularidad y lagunas grasas conservadas. Megacariocitos conservados en número con signos de displasia en 20%. Serie Mieloide algo aumentada con desviación izquierda sin hiatus madurativo y con signos de disgranulopoyésis en un 12% (clumping, puentes internucleares, se observan vacuolas sobre todo en promielocitos y en aislados mielocitos) Macrófagos cargados de hemosiderina. Aisladas figuras de eritofagocitosis que aparentan reactivas. Serie roja algo disminuida de forma relativa con desviación izquierda sin hiatus madurativo y con signos de diseritropoyésis y hemoglobinización deficiente en un 20% (cariorexis, mitosis anomala, multinuclearidad, en aislados proeritroblastos se observan también vacuolas). Linfocitos y c-plasmáticas normales en número y morfología Tinción de Perls: Sideroblastos tipo II: 40% Sideroblastos tipo III: 23% Conclusión: Estudio de médula ósea que presenta displasia en las 3 series hematopoyéticas. Presencia de vacuolización de precursores mieloides y eritroides. Dado que no se correlaciona esta displasia con citopenias, se recomienda: - valorar causas de displasia secundaria. - Dados los antecedentes y signos y síntomas clínicos, se recomienda descartar Síndrome de VEXAS. - realizar estudio de cariotipo (solicitado) y NGS por si se encontraran alteraciones relacionadas con la displasia.

-Inmuno-Genética: Variante recurrente causal de síndrome VEXAS, posición p.Met41. Gen UBA1, exón 3., Resultados Se ha detectado la variante UBA1: NM_003334.3:c.121A>C p.(Met41Leu). Clasificación de la variante: patogénica. Se trata de una variante de cambio de sentido en la metionina 41, considerada codón



CASOS CLÍNICOS

de iniciación de la isoforma soluble.

Diagnóstico

Brote autoinflamatorio predominantemente cutáneo y articular en paciente con síndrome VEXAS (vacuolas, enzima E-1, ligado a x, autoinflamatorio, somático).

Tratamiento instaurado

Se inició tratamiento con 3 bolos de metilprednisolona de 250 mg manteniendo posteriormente metilprednisolona 1mg/kg con descenso progresivo, mejorando cuadro inflamatorio con descenso de reactantes de fase aguda, cese de fiebre y mejoría progresiva de lesiones cutáneas. Además, tras evaluar los diferentes tratamientos disponibles, se añadió de forma precoz anakinra 100 mg subcutáneos al día, con excelente evolución y tolerancia. Se completó estudio, objetivando ausencia de alteraciones genéticas de síndrome mielodisplásico en médula ósea, con ausencia de blastos. Por todo ello, se decidió añadir ruxolitinib con aumento progresivo según tolerancia y con descenso progresivo de anakinra para evitar brote con implicación vascular, actualmente 100 mg cada 48 horas pendiente de suspensión.

Referencias bibliográficas

-Kouranloo K, Dey M, Almutawa J, Myall N, Nune A. *Clinical characteristics, disease trajectories and management of vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic (VEXAS) syndrome: a systematic review. Rheumatol Int.* 2023 Dec 21. doi: 10.1007/s00296-023-05513-0. Epub ahead of print. PMID: 38129348.

-Boyadzhieva Z, Ruffer N, Kötter I, Krusche M. *How to treat VEXAS syndrome: a systematic review on effectiveness and safety of current treatment strategies. Rheumatology (Oxford).* 2023 Nov 2;62(11):3518-3525. doi: 10.1093/rheumatology/kead240. PMID: 37233149.



CASOS CLÍNICOS

05-07-2023



18-07-2023



Imagen 1: evolución cutánea tras inicio de tratamiento.

05-07-2023



18-07-2023



Imagen 2: evolución cutánea tras inicio de tratamiento.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

4 LO QUE PODRÍA SER UNA SIMPLE GRIPE A... PERO NO.

Clara Aguilar Correa, Nuria Navarrete Navarrete, Maria Victoria Martinez Del Pino.

HUVN, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Alcoholismo crónico, esteatosis hepática, infección respiratoria por COVID y GRIPE A.

Enfermedad actual

Mujer de 55 años acude por cuadro catarral de tres días de evolución, evolución tórpida respiratoria durante el ingreso precisando intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva.

Exploración física

Sedada adecuadamente, eupneica sin signos de trabajo respiratorio. Afebril, hemodinamicamente estable. Sin alteraciones en la auscultación cardiorrespiratoria.

Exploraciones complementarias destacadas

Radiológicamente se observan infiltrados bilaterales sugerentes de aspergilosis en TAC y galactomanano en BAL, *Aspergillus fumigatus* en cultivo. Buscando la inmunodeficiencia: Ac anti citoplasmáticos y anti músculo liso +, hipergammaglobulinemia policlonal.

Diagnóstico

Hepatitis Autoinmune Tipo 1 + Aspergilosis Pulmonar.

Tratamiento instaurado

Isavuconazol, oxígeno, broncodilatación y corticoides sistémicos.

Referencias bibliográficas

1. Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. *Diagnosis and management of autoimmune hepatitis*. *BMJ*. 2023 Feb 6;380:e070201. doi: 10.1136/bmj-2022-070201. Erratum in: *BMJ*. 2023 Feb 10;380:p330. PMID: 36746473.

2. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. *Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies*. *J Immunol Res*. 2019 Nov 25;2019:9437043.



CASOS CLÍNICOS

doi: 10.1155/2019/9437043. PMID: 31886312; PMCID: PMC6899271.

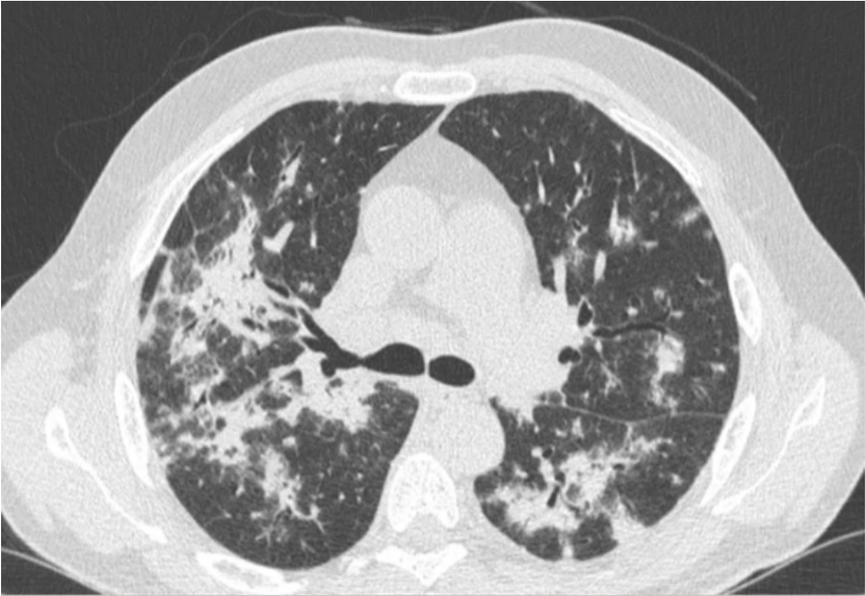
3. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, Vierling JM, Alsawas M, Murad MH, Czaja AJ. *Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020 Aug;72(2):671-722. doi: 10.1002/hep.31065. Epub 2020 May 12. PMID: 31863477.*

Basado en las recomendaciones de Grupo internacional de Hepatitis Autoinmune

SEXO FEMENINO	+3
ALP/AST <1.5-3	-2, 0, +2
Inmunoglobulinas <1-2	0, 1, 2, +3
ANA, AML, Anti LKM 11:20	0, 1, +3
Infeccion viral +/-	-3, +3
Farmacos hepatotóxicos	-4, +1
Otras AI en familiares 1º grado	+2
Otros autoanticuerpos	+2
Hallazgos histológicos	-3, +3
HLA DR3 DR4	+1
Respuesta al tratamiento	+2-3
Alcohol	-2, +2



CASOS CLÍNICOS



Aspergilosis pulmonar.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

10 TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA: UNA ALTERNATIVA EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LA AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL X EN ADULTOS.

Marta Dafne Cabañero Navalón, Víctor García Bustos, Pedro Moral Moral, Ricardo Gil Sánchez, Hector Balastegui Martín, Kamal Hammu Mohamed.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

Antecedentes patológicos

Se trata de un paciente varón de 26 años con diagnóstico de agammaglobulinemia ligada al X. Entre sus antecedentes destacan alergia a vancomicina, síndrome de malabsorción intestinal severo y refractario desde los 4 años, sin diagnóstico etiológico definido con sobreinfecciones continuas por Norovirus y Campylobacter jejuni, además de retraso pondoestatural con osteoporosis y desnutrición crónica. El paciente se encontraba en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas endovenosas a dosis altas (50g cada 2 semanas) desde la infancia.

Enfermedad actual

El paciente presenta malabsorción intestinal grave con diarrea crónica intermitente con limitación total para su vida diaria, precisando nutrición parenteral total para su alimentación, con ingresos hospitalarios continuos por alteración electrolítica con acidosis metabólica grave y sobreinfecciones por Norovirus y Campylobacter refractarias a tratamiento convencional.

Exploración física

Revela malnutrición calórico-proteica severa con sarcopenia avanzadas. Además, destaca la presencia de adenopatías cervicales, axilares e inguinales, junto con roncus a la exploración pulmonar. El abdomen es blando y depresible, aunque molesto de forma difusa, y presenta edematización de ambos maléolos sin fovea.

Exploraciones complementarias destacadas

Las múltiples biopsias gastro-intestinales y colónicas mostraron atrofia vellositaria severa, edema y aumento difuso del infiltrado inflamatorio mononuclear en la biopsia intestinal, sin células plasmáticas y con infección crónica por norovirus. La biopsia de ganglios linfáticos mostró hipoplasia/atrofia de centros germinales y linfocitos B, compatible con su agammaglobulinemia ligada al X. Las analíticas revelan hipoalbuminemia grave con acidosis metabólica y elevaciones intermitentes de reactantes de fase aguda.

Diagnóstico



CASOS CLÍNICOS

Agammaglobulinemia ligada al X con enteropatía grave y desnutrición calóricoproteica con sobreinfección crónica por norovirus y *Campylobacter jejuni*.

Tratamiento instaurado

Durante su evolución, se ha administrado nutrición parenteral total domiciliaria a través de port-a-cath, suplementación con ácido fólico, hidropolivit A, hidroferol, bicarbonato, hierro, cobre, pantoprazol además de las propias inmunoglobulinas sustitutivas y pamidronato iv anual. Para el tratamiento de la enteropatía, se administró azitromicina, corticoterapia tópica y oral, loperamida e inmunosupresores como azatioprima y sirolimus. En cuanto al tratamiento del norovirus, se administró rivabirina, inmunoglobulinas orales y se realizó también un trasplante de microbiota fecal de forma experimental, sin mejoría. Finalmente, se procedió al trasplante de donante no emparentado de médula ósea, con mejoría marcada de la enteropatía y también de los niveles de inmunoglobulinas. El paciente ya no requiere suplementación nutricional ni tampoco tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. No ha presentado sobreinfecciones relevantes a fecha de 1 año post trasplante.

Este caso subraya la complejidad en el manejo de pacientes con agammaglobulinemia vinculada al X y malabsorción intestinal severa, destacando la importancia de una nutrición adecuada y la consideración de opciones terapéuticas como el trasplante de médula ósea en pacientes adultos con esta entidad.

Referencias bibliográficas

El-Sayed ZA, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J.* 2019 Mar 22;12(3):100018. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100018.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

13 CUADRO POLIADENOPÁTICO CON LESIONES HEPATOESPLÉNICAS: NO TODO ES LO QUE PARECE.

Carme Malvárez Martín-Aragón, Sara Astor Molero, Eide Diana Alves Pereira, Josefa Sousa Otero.

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España.

Antecedentes patológicos

Se presenta el caso de una mujer de 29 años, fumadora de media cajetilla diaria desde los 23 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés.

Enfermedad actual

Desde enero de 2022 presenta episodios recurrentes de dolor abdominal y ocasionalmente diarrea, intermitentes, que se exacerban en noviembre de ese mismo año, asociando fiebre elevada y vómitos, por lo que ingresa para estudio y manejo de dolor.

Exploración física

En el momento del ingreso las constantes están en rango de normalidad y la exploración física es anodina, excepto por la presencia de hepatomegalia dolorosa a la palpación profunda.

Exploraciones complementarias destacadas

Inicialmente se solicita analítica en la que destaca PCR 24 mg/dL, VSG 120 mm/h, GGT 93 U/L (resto de transaminasas en rango de normalidad), hemoglobina 10 mg/dL con VCM 80 fL y 22000 GB/uL leucocitos con neutrofilia (19000 GB/uL) y linfocitos normales; la radiografía de tórax y de abdomen son anodinas. Se decide completar el estudio con TC abdominal y posteriormente RM abdominal en las que se objetiva hepatoesplenomegalia con lesiones focales mal definidas, líquido libre y múltiples adenopatías (mesentéricas, retroperitoneales y pélvicas) con realce periférico, compatible inicialmente con proceso infeccioso diseminado, sin poder descartar síndrome linfoproliferativo u otras neoplasias. Ante estos hallazgos y la asociación de clínica miccional superpuesta, con sedimento urinario patológico y urocultivo en el que se aíslan >100000 UFC/ml de *E. coli*, se comienza tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona intravenosa con buena evolución del dolor y fiebre, pero con persistencia de elevación de reactantes de fase aguda. Los hemocultivos son negativos. Se solicitan marcadores tumorales y serologías (*B. burgdorferi*, *B. hensalae*, *C. burnetii*, *T. gondii*, VHA IgM, VHB, VHC, VIH, CMV IgM, VEB IgM, Parvovirus B19 IgM, *Brucella*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *T. pallidum*, *E. granulosus*, VHS) negativas, así como coprocultivo,



CASOS CLÍNICOS

toxina de *C. difficile* y parásitos en heces; calprotectina en heces 139 $\mu\text{g/g}$; estudio de autoinmunidad (C3, C4, ANCA, anticardiolipina, antiB2glicoproteína, AMA, ASMA, AntiLKM) negativo. Quantiferon y Mantoux negativos; frotis de sangre periférica sin células inmaduras y proteinograma con aumento de reactantes de fase aguda. Se amplían estudios con TC torácico y gammagrafía con Galio67, anodinos. Se realiza gastroscopia con cambios mucosos inespecíficos en bulbo duodenal (se toman biopsias con presencia focal de granulomas sin necrosis central), y colonoscopia con lesiones aftoides en ileon y colon derecho, transverso y descendente, cuya toma de biopsias objetiva actividad aguda en forma de criptitis, microabscesos crípticos y focos de ulceración superficial con material fibronoleucocitario, con afectación parcheada, sin cambios displásicos ni granulomas y con cultivo negativo, compatibles con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tipo Crohn. Sin embargo, la afectación es leve y no justifica las múltiples adenopatías abdominales, fiebre elevada, leucocitosis, anemia, dolor intenso ni las lesiones hepáticas, por tanto, se intensifica el estudio. La inmunohistoquímica con marcadores linfocitarios T y B muestra infiltrado no atípico con presencia de ambos linajes, sin alteraciones que hagan sospechar proceso linfoproliferativo. Se realiza laparoscopia con exéresis de adenopatía mesentérica (sin alteraciones) y biopsia de implante peritoneal subhepático (cambios reactivos con imágenes sugestivas de vasculitis, adyacentes a tejido hepático con inflamación crónica significativa y reacción granulomatosa gigantocelular). Finalmente, la biopsia hepática percutánea ecoguiada muestra hepatitis granulomatosa no necrotizante, inespecífica, con leve actividad lobulillar y ausencia de microorganismos distintivos (PAS, Grocott y Ziehl-Neelsen negativos, PCR de micobacterias negativa).

En diciembre de 2022, tras más de un mes de ingreso, ante estabilidad clínica, ausencia de fiebre y buen control de dolor, se decide alta a domicilio con juicio diagnóstico de EII e infección del tracto urinario (ITU), ajustando tratamiento domiciliario con omeprazol, budesonida y mesalazina.

Sin embargo, y pese a ajuste farmacológico, requiere ingreso por dolor abdominal, con sospecha de brote de su EII, evidenciando en este momento nueva ITU.

Ante infecciones de repetición y con la presencia de enfermedad sistémica granulomatosa con adenopatías y lesiones hepatoesplénicas, pendiente de filiar, se deriva a consulta de enfermedades minoritarias en enero de 2023 para completar estudio.

Desde entonces, consulta en múltiples ocasiones por dolor abdominal con difícil control analgésico, con necesidad de nuevos ingresos para manejo del mismo. En analíticas de control persisten elevados los reactantes de fase aguda (PCR, VSG) y ocasionalmente de forma leve las transaminasas. Además, coincidiendo con estos episodios, asocia frecuentemente infecciones urinarias por *E. coli*, que presentan buena evolución con antibioterapia, tanto del dolor como discreta mejoría de RFA. Se realiza resonancia magnética de control en febrero, que manifiesta buena



CASOS CLÍNICOS

evolución de las lesiones focales esplénicas y de las adenopatías mesentéricas, persistiendo hepatoesplenomegalia, añadiendo focos de alteración de señal parcheados en lóbulo hepático derecho, no presentes en previa, en probable relación con nódulos coalescentes con persistencia de inflamación hepática. Se repite la gastroscopia con nueva toma de biopsias de bulbo duodenal (sin alteraciones) y PCR T. Whipple (negativa).

Por último, se solicita estudio genético y se ajusta tratamiento, añadiendo al previamente mencionado prednisona y trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis para ITU de repetición.

En el estudio genético solicitado se objetiva en heterocigosis la variante de significado incierto del Gen CYBC1: NM_001033046.4:c.285c>T,p.(Arg129Trp).

Diagnóstico

Dicho gen se asocia a enfermedad granulomatosa crónica de carácter autosómico recesivo, por lo que para su confirmación genética deberían identificarse variantes en ambos alelos. Sin embargo, no se puede descartar que exista una variante en el segundo alelo no detectable con la metodología utilizada (intrónica profunda o en región promotora). Por tanto, aunque la variante se trata de significado incierto, la interpretación de este resultado está sujeta a características clínicas y paraclínicas de la paciente, que son compatibles con este diagnóstico.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la paciente es diagnosticada de probable enfermedad granulomatosa crónica (EGC), en relación con variante de significado incierto Gen CYBC1: NM_001033046.4:c.285c>T,p.(Arg129Trp) y con hallazgos anatomopatológicos previamente descritos.

Tratamiento instaurado

La EGC es un síndrome de inmunodeficiencia primaria caracterizado por infecciones recurrentes y un conjunto común de complicaciones inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal. Se produce como resultado de mutaciones en genes del complejo nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato-oxidasa (NADPH oxidasa), que dan lugar a incapacidad catalítica de los fagocitos. Aunque la transmisión habitual es por herencia ligada al cromosoma X, existen otros genes implicados heredados de forma autosómica recesiva, como el CYBC1, que codifica la proteína transmembrana EROS, esencial para la formación de NADPH oxidasa. La profilaxis antibiótica a largo plazo ha ayudado a combatir las infecciones asociadas, como en el caso de nuestra paciente, realizada con trimetoprim-sulfametoxazol. Por otra parte, se inicia interferón gamma 1B de forma profiláctica como inmunomodulador, y se solicita valoración para trasplante de médula ósea, que se perfila como opción de tratamiento permanente.



CASOS CLÍNICOS

Referencias bibliográficas

1. Randzavola LO, Mortimer PM, Garside E, et al. EROS is a selective chaperone regulating the phagocyte NADPH oxidase and purinergic signalling. *Elife* 2022
2. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2015
3. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One* 2009
4. Davrandi M, Harris S, Smith PJ, et al. The Relationship Between Mucosal Microbiota, Colitis, and Systemic Inflammation in Chronic Granulomatous Disorder. *J Clin Immunol* 2022
5. Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). *J Clin Immunol* 2008



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

14 ENTRE LUCES Y SOMBRAS: UN CASO CLÍNICO DE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE.

Roberto Pertusa Mataix, Manuel Garrido Montes, Belen Quintanilla Carrillo, José Salvador García Morillo.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Antecedentes patológicos

Se presenta el caso de un hombre de 42 años sin antecedentes familiares de porfiria. Su madre tiene historial de hipertensión arterial, aunque sin manifestaciones clínicas. Por otro lado, su padre falleció a los 67 años debido a un shock séptico, aunque la causa específica no fue esclarecida.

Enfermedad actual

El paciente presentaba episodios recurrentes de dolor abdominal intenso y vómitos durante varios meses. Los describía como repentinos, asociados con una sensación de plenitud abdominal y distensión. No identificaba factores desencadenantes claros, pero transmitía cambios en el color de su orina durante estos episodios, tornándose de un tono oscuro, signo que se interpretó como coluria.

Exploración física

Durante la exploración física, se detectaron signos de dolor abdominal difuso a la palpación, con una leve sensibilidad en el cuadrante superior derecho. No se observaron signos de peritonitis ni hepatomegalia. Sin embargo, se evidenciaron alteraciones neurológicas graves, incluyendo crisis tónico-clónicas y estado de coma.

El resto de la exploración, ya sea cardiopulmonar y por diferentes aparatos y sistemas se encontraba dentro de la normalidad.

Exploraciones complementarias destacadas

Se realizó un test de Hoesch en orina, el cual arrojó resultados positivos. Las pruebas de laboratorio revelaron una marcada elevación de porfirinas en la orina, con niveles de ácido delta-aminolevulínico de 28.23 mg/24 horas, coproporfirinas de 191.7 µg/24 horas, porfobilinógeno de 123.88 mg/24 horas y uroporfirinas de 311.2 µg/24 horas.

Estos resultados confirman la exacerbación aguda de porfiria aguda intermitente.

Diagnóstico

El diagnóstico principal es Porfiria Aguda Intermitente, marcada por su primera



CASOS CLÍNICOS

crisis neurovisceral grave que requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Además, presenta crisis recurrentes con niveles elevados persistentes de precursores porfirínicos y síntomas crónicos asociados.

Tratamiento instaurado

Se inició tratamiento con hemina administrada por vía intravenosa a una dosis de 250 mg durante 5 días consecutivos para controlar la exacerbadón aguda de la porfiria aguda intermitente. Actualmente, debido a recurrencias y sintomatología crónica, se ha iniciado tratamiento con Givosiran de manera mensual, administrando 3 dosis hasta el momento. Se ha suspendido temporalmente la administración de hemina intravenosa debido a la ausencia de actividad porfirínica en el momento del tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute Porphyrias in the USA: Features of 108 Subjects from Porphyrias Consortium. *Am J Med.* 2014;127:1233–41. doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.024
2. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inher Metab Dis.* 2013;36:849–57. doi.org/10.1007/s10545-013-9602-4
3. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: Advances in diagnosis and treatment. *Blood.* 2012;120:4496–504. doi.org/10.1182/blood-2012-05-423186
4. Puy H, Deybach JC, Lamoril J, Robreau AM, Da Silva V, Grandchamp B, et al. Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. *Am J Hum Genet.* 1999;6:1042–52. doi: 10.1086/515455.
5. Dickey AK, Leaf RK, Balwani M. Update on the Porphyrias. *Annu Rev Med.* 2024;75: 321-35. doi: 10.1146/annurev-med-042921-123602.
6. Küter DJ, Bonkovsky HL, Monroy S, Ross G, Guillén-Navarro E, et al. ENVISION Investigators. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial. *J Hepatol.* 2023;79: 1150-8. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.013.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

20 DIARREA CRÓNICA. NO SIEMPRE ES LO QUE PARECE.

Kamal Hammu Mohamed, Marta Dafne Cabañero Navalon, Víctor García Bustos, Pedro Moral Moral, Hector Balastegui Martín, Javier Grimaldos Lodaes.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 24 años de edad sin alergias medicamentosas conocidas. No refiere consumo de alcohol, tabaco, ni otros hábitos tóxicos. No presenta antecedentes familiares de interés. Como antecedentes médicos presenta diarrea crónica grave (3-4 deposiciones abundantes sin productos patológicos) asociada a retraso del desarrollo ponderoestatural, desnutrición e hipotonía de inicio a los 6-8 meses de vida, descartándose enfermedad celíaca tras HLA DQ2-DQ8 negativos, anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa negativos y falta de respuesta a la dieta sin gluten. Ante el hallazgo de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y presencia de atrofia parcial en biopsia intestinal, es diagnosticado de enteropatía autoinmune iniciándose tratamiento con metilprednisolona con buena respuesta. Posteriormente, se inicia azatioprina por corticodependencia y, ante el fracaso de este, se inicia tacrolimus con buena respuesta, con aumento de la talla y peso y normalización del hábito intestinal. También presenta dermatitis atópica desde los 12 años de edad con dos brotes importantes; tos y broncorrea crónica desde los 12 años de edad, con hallazgo de bronquiectasias cilíndricas en base pulmonar izquierda en TAC torácico; artritis reumatoide seronegativa con afectación de rodillas, tobillos y codos en tratamiento con adalimumab y múltiples ingresos por diarreas por *Clostridioides difficile*.

Enfermedad actual

Tras la retirada de tacrolimus, el paciente requiere ingreso por presentar 3-4 deposiciones diarreicas diarias de contenido muy abundante y de consistencia acuosa sin productos patológicos, pérdida de 9kg de peso y linfadenopatía axilar bilateral.

Exploración física

CONSTANTES: TA 100/61 mmHg, Fc 98 ppm, Sat O₂ 98% con aire ambiente, T^a 36.2°C

Consciente y orientado en las tres esferas. Normohidratado y con palidez cutánea. No se palpa bocio, linfadenopatías axilares bilaterales, blandas, móviles, no dolorosas, no adheridas a planos profundos, sin adenopatías en otros territorios. Mucosa orofaríngea bien hidratada y sin lesiones.



CASOS CLÍNICOS

- Auscultación cardiaca rítmica, sin soplos ni extratonos. No roce pericárdico. IY (-). RHY (-).
- Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado.
- Abdomen blando y depresible, doloroso a la palpación en hemiabdomen derecho, sin masas ni visceromegalias. Blumberg (-), Murphy (-). PPL negativa bilateral.
- Peristaltismo aumentado.
- Miembros inferiores sin edema ni signos de TVP. Pulsos arteriales periféricos presentes y simétricos.

Exploraciones complementarias destacadas

Análítica: Cr 0,67 FG>130, Colesterol total 133, TG 106, BT 0,52, AST 68, ALT 81, GGT 236, FA 288, LDH 380, albúmina 4.8, PCR 46,2, hierro 39, Ferritina 129, IST 13%, Na 137, K 4, Calcio corregido 8.8. Hb 14, VCM 86, Leucocitos 11120, neutrófilos 8170, linfocitos 1300, plaquetas 393.000, Vitamina D 25-OH 21,2, vitamina B12 538, folato 5,20, TSH 2,1 Calprotectina en heces 1041, elastasa pancreática en heces 423

PROTEÍNAS (SANGRE):

Proteinograma: Albúmina: 2,73 g/dL; Alfa-1-Globulina: 0,41 g/dL; Alfa-2-Globulina: 0,75 g/dL; Beta-Globulina: 0,86 g/dL; Gamma-Globulina: 1,25 g/dL; Albumina/Globulinas: 0,83; Albúmina %: 45,5 %; Alfa-1-Globulina %: 6,8 %; Alfa-2- Globulina %: 12,5 %; Beta-Globulina %: 14,3 %; Gamma-Globulina %: 20,9 %; INMUNOLOGÍA: Ig A: 532 mg/dL; Ig M: 121 mg/dL; Ig G: 1.292 mg/dL; Ig D: < 3,2 mg/dL;

AUTOINMUNIDAD:

AC Antinucleares (ANA) (IFI): AC-0.- Negativo; Ac. Anti-Músculo Liso (IFI): Negativo; Ac. Anti-Mitocondriales (IFI): Negativo; Ac. Anti-LKM (IFI): Negativo; Perfil Extendido Hepático: Ac. Anti-M2 (Mitocondrias): Negativo; Ac. Anti-GP-210: Negativo; Ac. Anti-SP100: Negativo; Ac. Anti-LKM-1: Negativo; Ac. Anti-LC1: Negativo; Ac. Anti-SLA/LP: Negativo; Ac. Anti-Actina: Negativo;

Inicialmente ante la aparición de la diarrea se solicita cribado de infecciones latentes (VIH, VHB, VHC y sífilis) con resultado negativo, gastroscopia y colonoscopia en la que se evidencia gastritis eritematosa, dos pequeñas úlceras duodenales y pancolitis de predominio en colon izquierdo, sigma y recto. Histológicamente se evidencia colitis crónica moderada con actividad severa y duodenitis crónica moderada-severa con actividad leve. También atrofia vellositaria completa. Dados los hallazgos en la colonoscopia que orientan a una posible colitis ulcerosa se inicia tratamiento con metilprednisolona 60 mg al día e infliximab con buena respuesta a nivel articular y con mejoría del cuadro abdominal.

Un año después, vuelve a ingresar por persistencia de las deposiciones diarreicas y dolor abdominal a pesar de tratamiento con infliximab se decide realizar enteroRM que evidencia hallazgos de ileítis grave con actividad severa compatible con EII tipo enfermedad de Crohn y fístula interesfintérica derecha con signos de



CASOS CLÍNICOS

actividad inflamatoria.

Se realiza estudio bacteriológico y parasitológico en heces con resultado negativo, determinación de anticuerpos antitransglutaminasa con resultado negativo, gastroscopia que es normal, pero que histológicamente presenta actividad moderada compatible con enfermedad celíaca tipo 3b de Marsh-Oberhuber, colonoscopia compatible con ileítis grave e histológicamente se evidencia actividad severa compatible con EII tipo enfermedad de Crohn y TAC toraco-abdomino-pélvico con hallazgo de asas de intestino delgado distendidas, con contenido líquido en su interior, pared hipercaptante y mínimamente engrosada de forma difusa. Múltiples adenopatías mesentéricas, axilares izquierdas, inguinales bilaterales. Esplenomegalia leve.

Ante estos hallazgos se sospecha enfermedad de Crohn refractaria, por lo que se inicia tratamiento con ustekinumab, sin mejoría.

Tras descartar causas infecciosas del cuadro clínico y ante la refractariedad de éste al tratamiento inmunosupresor con biológicos, se solicita estudio de inmunodeficiencias en el que no se encuentran alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas ni en la fórmula linfocitaria y se realiza estudio genético encontrándose una mutación en hemizigosis en el gen FOXP3 (cambio nucleotídico Cambio proteico c.1222G>A p.Val408Met). Dicha mutación ha sido descrita como patológica en la literatura causante de síndrome IPEX (Disregulación inmune, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X)

Diagnóstico

Una vez descartados otros trastornos autoinmunes, infecciosos o malabsortivos que expliquen el cuadro clínico y ante los resultados del estudio genético, se asume el diagnóstico de síndrome IPEX.

El síndrome IPEX presenta una incidencia inferior a 1:1.000.000 y afecta fundamentalmente a varones, siendo extremadamente raro en mujeres. La tríada clásica que presentan los pacientes afectados es la de disregulación inmune, poliendocrinopatía y enteropatía. Se transmite con una herencia recesiva ligada al X. La clínica suele comenzar en el periodo perinatal y es debida a reacciones autoinmunes ocasionadas por una disfunción del gen de la proteína Forkhead Box Protein 3 (FOXP3), un factor de transcripción codificado en el brazo corto del cromosoma X (Xp11.23) que se une al ADN y que juega un papel clave en el control de las células T reguladoras. Las mutaciones en el gen FOXP3 provocan la deformación y el mal funcionamiento de la proteína localizada en el dominio de unión al ADN, alterándose el desarrollo de las células T, de forma que existe una pérdida de células T reguladoras CD4+ y CD25+ y una proliferación descontrolada de células efectoras CD4+ activadas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son infecciones (sepsis, meningitis, neumonía), siendo habitualmente infecciones



CASOS CLÍNICOS

graves que pueden condicionar la mortalidad en los dos primeros años de vida, diabetes mellitus en el primer mes de vida, dermatitis atópica extremadamente activa (eccema), tiroiditis autoinmune, diarrea refractaria, anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, nefropatía, adenopatías y esplenomegalia.

No obstante, existen descritos casos de presentación atípica de este síndrome, con manifestaciones distintas a la tríada habitual. Es habitual que los cuando presentan una aparición tardía los pacientes sean diagnosticados erróneamente de enfermedad inflamatoria intestinal y presenten escasa respuesta al tratamiento anti-TNF; sin embargo sí que presentan una respuesta adecuada a inhibidores de la calcineurina, por su acción inhibitoria de la célula T, como es el caso de nuestro paciente.

En concreto la mutación que presenta nuestro paciente (c.1222G>A p.Val408Met) está descrita su asociación con el síndrome de IPEX de aparición tardía y presentación leve.

Tratamiento instaurado

Tras el diagnóstico se inicia sirólimus como tratamiento de primera línea, sin respuesta.

Por ello, se decide cambiar a tratamiento de segunda línea con tacrólimus, presentando una respuesta parcial con disminución del número de deposiciones diarreicas, pero persistiendo signos de desnutrición.

Dada la respuesta parcial al tratamiento, como enfoque novedoso y para prevenir nuevas posibles complicaciones autoinmunes, se ha planteado la realización de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, como tratamiento curativo definitivo. Actualmente existen pocos casos descritos en la literatura de trasplante de progenitores en pacientes con síndrome de IPEX, aunque parece que los pacientes trasplantados pueden presentar menor mortalidad a largo plazo. No obstante, de cara al futuro se han de plantear más estudios para valorar la posibilidad de establecer el trasplante de progenitores hematopoyéticos como un tratamiento inicial en pacientes estables.

Referencias bibliográficas

- Ben-Skowronek I. IPEX syndrome: Genetics and treatment options. *Genes (Basel)* [Internet]. 2021;12(3):323. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/genes12030323>
- Consonni F, Ciullini Mannurita S, Gambineri E. Atypical presentations of IPEX: Expect the unexpected. *Front Pediatr* [Internet]. 2021;9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.643094>
- Barzagli F, Amaya Hernandez LC, Neven B, Ricci S, Kucuk ZY, Bleesing JJ, et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: An international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin*



CASOS CLÍNICOS

Immunol [Internet]. 2018;141(3):1036-1049.e5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.041>



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

21 NEUMONÍA GRAVE POR COVID-19 EN PACIENTE VACUNADA SIN FACTORES DE RIESGO, ¿SUENA BIEN?

Manuel Garrido Montes, Roberto Pertusa Mataix, César Arístides Alarcón González, Jose Salvador García Morillo.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Antecedentes patológicos

- Familiares:

Madre con cirrosis hepática.

Padre fallecido por problema bronquial, fumador.

Un hermano fumador con problemas bronquiales.

Cuatro hijos: uno de ellos con cáncer de pulmón, tres hijos sanos.

- Personales:

Alérgica al ibuprofeno y naproxeno (3 episodios de urticaria aguda en relación temporal sugestiva (120 minutos) con la administración de naproxeno (x2) e ibuprofeno).

Sin hábitos tóxicos.

Sin factores de riesgo cardiovascular.

La paciente tenía la vacunación incompleta de COVID19 ese año y no vacunada de gripe este año. En otros años, sí había sido correctamente vacunada.

En estudio por digestivo por diarrea crónica con intolerancia a la lactosa y calprotectina elevada con biopsias colónicas normales (sin diagnóstico anatomopatológico) y presencia de divertículos colónicos. Gastritis crónica atrófica (con metaplasia intestinal que regresó tras tratamiento de H. pylori). También en seguimiento por esteatosis hepática.

En los últimos años refería catarros bronquiales en época invernal prolongados, y había sido remitida por su médico de atención primaria al servicio de Neumología, con estudio funcional normal.

Intervenciones quirúrgicas: Cesárea y hernia inguinal.

Enfermedad actual

La paciente acudió al servicio Urgencias por clínica de 10 días de evolución de tos con malestar general y fiebre, que empeoró en los últimos días apareciendo sensación disneica. Refería que en su familia habían habido varios casos y ella se había realizado un test de antígenos a SARS-COV2, siendo el resultado de este positivo.

Ingresó por insuficiencia respiratoria hipoxémica, confirmando mediante PCR infección por SARS-Cov-2 con repercusión respiratoria y apreciándose en la radiografía infiltrados bilaterales en ambos pulmones compatibles con una



CASOS CLÍNICOS

neumonía bilateral por SARS-Cov-2.

La paciente inició tratamiento con ceftriaxona (7 días) y paxlovid (5 días), presentando una mejora muy larvada de la disnea. Durante este proceso, desarrolló herpes labial y muguet oral. Reinterrogando a la paciente, resaltó la gran cantidad de procesos infecciosos de la vía respiratoria en los últimos meses que no presentaban la mejoría esperada dada la edad y patología de base de la paciente. Sumado a ello, se detectó en las analíticas de seguimiento -cuando se normalizó el hemograma- una ligera disminución de los linfocitos. Revisando las diversas pruebas de imagen para estudiar el seguimiento radiológico del proceso infeccioso, se identificaron calcificaciones en la zona de mediastino anterior (imagen 1). Por ello, se realizó un TACAR (imagen 2) en el que se halló la presencia de un timoma. Por otro lado, desde el punto de vista clínico de la infección por COVID-19: la paciente mejoró durante el mes de hospitalización con tratamiento corticoideo, y actualmente presenta menos disnea aunque persiste a esfuerzos moderados.

Exploración física

Regular estado general, con trabajo respiratorio marcado y febril (39°C), saturando si aportes al 88%.

Normocoloreada, ligeramente hipoperfundida y deshidratada con signo de pliegue positivo. Normotensa.

Auscultación: rítmica, sin soplos audibles. Murmullo vesicular disminuido con ruidos aéreos evidentes en ambos pulmones (crepitantes, roncus, sibilancias...)

Abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpación, sin signos de peritonismo.

Miembros inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Exploraciones complementarias destacadas

—PRUEBAS DEL INGRESO

- Analítica

-- Hemograma: leucocitosis 18.000 con marcada neutrofilia, hemoglobina 10 gr/dL normocítica en el contexto de anemia de trastorno crónico. Plaquetas en rango.

-- Coagulación en rango y elevación del fibrinógeno como parámetro inflamatorio.

-- Bioquímica: Iones, perfil renal y biliar en rango. A destacar ligero aumento de la gamma glutamiltransferasa y la proteína C reactiva en 435 mg/L.

-- Sistemático de orina con leucocituria 500, proteinuria 100. Nitritos negativos.

- PCR COVID19 (+): Valores de Ct: gen E = 16.80 y gen N2 = 16.80.

- Radiografía de tórax del ingreso: infiltrado intersticial bilateral. Sin pinzamiento de los senos, elevaciones diafragmáticas, índice cardiotorácico en rango, sin fracturas.

- Antigenuria (neumococo/Legionella) y cultivo de orina negativos.



CASOS CLÍNICOS

— PRUEBAS DURANTE SU ESTANCIA HOSPITALARIA:

Las analíticas de control han presentado disminución de los reactantes de fase aguda con descenso de la PCR hasta su normalización. Por otro lado, se detectó tras la normalización del hemograma una ligera linfopenia (3.600 leucocitos).

- Rx de control: menos infiltrados, pero se visualizan en mediastino anterior calcificaciones anteriores en posible relación con un timoma.

- Serologías: Citomegalovirus, Ac(IgG): Positivo. Resto de resultados infecciosas con IgG negativo.

- Anticuerpos antinucleares negativos.

- Proteinograma sin alteraciones.

- PCR de seguimiento: SARS Coronavirus 2, detección ARN (ex. nasofaríngeo) Se detecta ARN Valores de Ct: gen N=31,95 y gen E=32,58. Por lo que preventiva levantó el aislamiento.

- Los marcadores tumorales negativos.

- Dentro del perfil inmunológico:

– Recuento inmunoglobulinas:

Inmunoglobulina A: 32 mg/dL

Inmunoglobulina G2: 69 mg/dL

Inmunoglobulina: G1, G3, G4 y total en rango

Inmunoglobulina: M 36 mg/dL

– Sin descenso del complemento.

– Subpoblaciones celulares:

Linfocitos CD19: 0.0 %

Linfocitos CD3: 86.8 %

Linfocitos CD3+CD4+: 37.9 %

Linfocitos CD3+CD8+: 48.0 %

Linfocitos CD3-CD16+CD56+ (celulas NK): 12.8%

- TACAR (31/01): Signos radiológicos compatibles con neumonía bilateral grave por COVID-19, en fase evolucionada. Importante distorsión de estructuras bronquiales incluidas en las consolidaciones que requiere la realización de nueva valoración transcurridos varios meses para comprobar si se trata de fibrosis irreversible (en fase subaguda puede existir distorsión reversible de bronquios). Probable timoma de 47 mm eje transversal máximo en mediastino anterior como hallazgo incidental. (Imagen 2)

Diagnóstico

Inmunodeficiencia adquirida asociado a timoma: síndrome de Good; con repercusión sobre linfocitos B e hipogammaglobulinemia (déficit de IgG2, IgA e IgM).

Tratamiento instaurado



CASOS CLÍNICOS

- Se pautaron 15 gramos de inmunoglobulinas, prednisona 15 mg/día y oxigenoterapia domiciliaria.
- Se vacunó al alta frente a *S. typhi* y *Haemophilus influenzae*.
- A la espera de la extirpación del timoma (con fin diagnóstico-terapéutico) por parte de Cirugía Torácica.

Referencias bibliográficas

Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG, Consorcio PIN COVID-19 del Reino Unido COVID-19 en pacientes con inmunodeficiencia primaria y secundaria: la experiencia del Reino Unido. *J Alergia Clin Immunol.* 2021; 147 (3): 870–875. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.620.

Kelesidis T, El síndrome de Yang O. Good sigue siendo un misterio después de 55 años: una revisión sistemática de la evidencia científica. *Clin Inmunol.* 2010; 135 (3): 347–363. doi: 10.1016/j.clim.2010.01.006.

Malphettes M, Gérard L, Galicier L, Bouthoul D, Asli B, Szalat R, et al. Síndrome de Good: una inmunodeficiencia de inicio en la edad adulta que destaca por su alta incidencia de infecciones invasivas y complicaciones autoinmunes. *Clin Infect Dis.* 2015; 61 (2): e13-e19. doi: 10.1093/cid/civ269.



CASOS CLÍNICOS

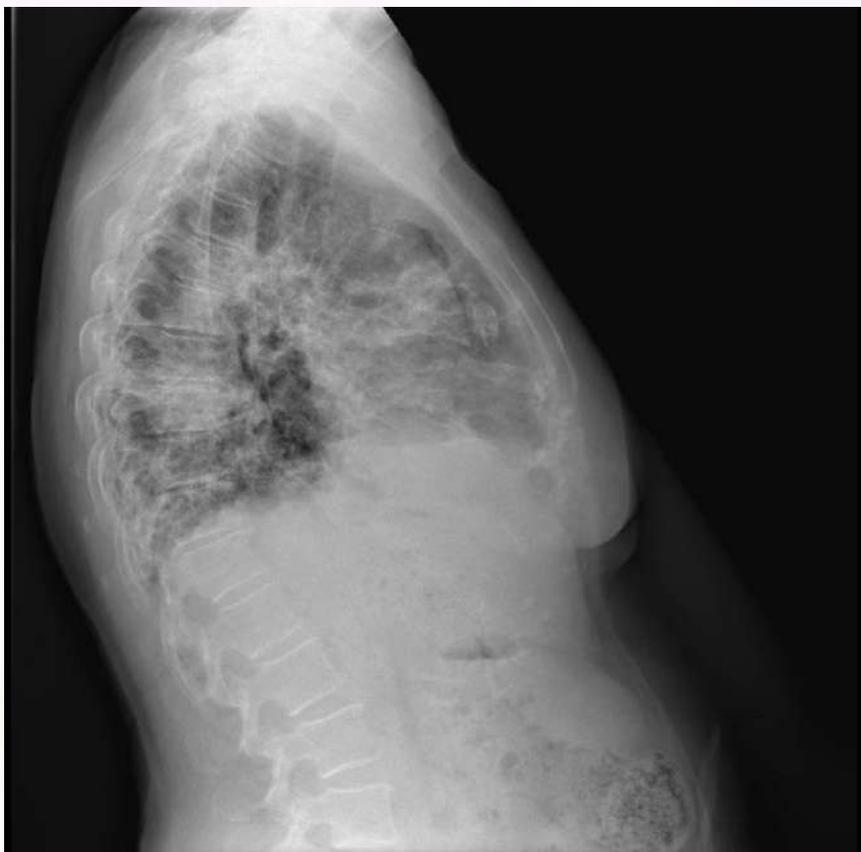


Imagen 1. Radiografía lateral de seguimiento de la neumonía en la que se observan calcificaciones en el mediastino anterior.



CASOS CLÍNICOS

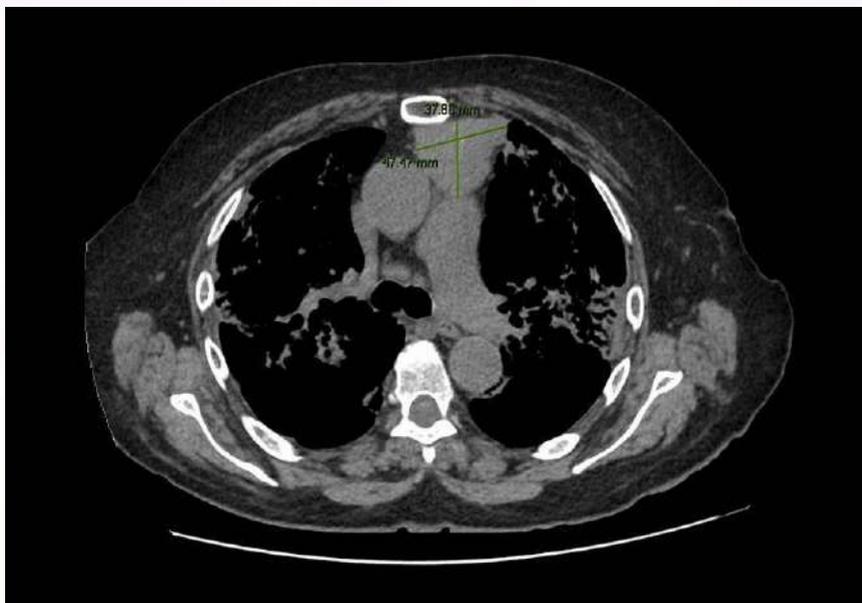


Imagen 2. TC de tórax para el control evolutivo del cuadro infeccioso y para el estudio diagnóstico de las calcificaciones del mediastino anterior en las que se aprecia un timoma de 47mm.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

27 VALORES ELEVADOS DE TRIPTASA: UN NUEVO RETO DIAGNÓSTICO.

Ilona Zhygalova Zhygalova, Victoria Pacios Rodríguez, Uxia Carreira Sampayo, Iago Blanco López, Marta Represa Montenegro, Alberto Jose Rivera Gallego.

Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.

Antecedentes patológicos

- No alergias medicamentosas conocidas.
- Vida basal: independiente para actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.

Vive con su mujer y sus hijas. Trabaja como vigilante.

- Niega hábitos tóxicos.

- No factores de riesgo cardiovasculares conocidos.

- No antecedentes de rinitis y/o conjuntivitis alérgica. No asma bronquial.

- Valorado por Dermatología en el año 2014 por prurito y lesiones ampollosas en pie derecho. Misma clínica en dorso de manos y antebrazos años después. Posteriormente, también en rodilla izquierda tras aplicación de fastum gel. En la prueba epicutánea realizada se detectó sensibilización de contacto con citral, isoeugenol y ketoprofeno/octocrieno.

- Estudiado por Neurología en el año 2018 por parestesias en región anteroexterna de muslo derecho con impresión diagnóstica de meralgia parestésica. El resultado del EMG fue normal y la RMN de columna vertebral mostró múltiples protrusiones discales a nivel cervical, dorsal y lumbar con estenosis foraminal. Se dio de alta dada ausencia de sintomatología en las siguientes consultas.

- En seguimiento por Urología por hematuria, dolor abdominal y lumbar. Uropatía obstructiva derecha secundaria a litiasis que precisó catéter doble J y nefrostomía (2022).

- Intervenciones quirúrgicas previas: adenoidectomía (1982).

- Tratamiento habitual: ebastina 20mg, tramsulosina 0.4mg, zolpidem 10mg.

Antecedentes familiares:

- Padre fallecido de carcinoma de cavum.

- Madre diagnosticada de lupus cutáneo. En estudio por valores elevados de triptasa a raíz de la hija.

- Hermana con colitis ulcerosa en seguimiento por la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal con mala evolución a pesar de tratamiento con mesalazina.

En estudio por Dermatología por lesiones cutáneas con hallazgo de valores de triptasa elevados (valor máximo objetivado fuera de brote de 27 mcg/L).

- Abuela materna padeció de carcinoma uterino y abuelo materno de ictus isquémico.



CASOS CLÍNICOS

- Abuela paterna falleció de hemorragia intracraneal y abuelo paterno de hepatocarcinoma metastásico.

Enfermedad actual

Varón de 46 años que refiere episodios de prurito y tumefacción en varias zonas cutáneas, sobre todo, en manos y pies de más de 10 años de evolución. Las lesiones son pruriginosas y habonosas con duración de varias horas que desaparecen a lo largo del día. Cada vez son más frecuentes y no las asocia con ningún desencadenante claro.

Tras el rascado o fricción de la piel, ha observado aparición posterior de eritema y edema cutáneo en dichas regiones.

Comenta alternancia de estreñimiento y deposiciones diarreicas, así como distensión abdominal de más de 8 años de evolución sin relación con las comidas. No presenta dolor abdominal, vómitos ni restos patológicos en las heces.

Asocia mialgias migratorias que no tienen relación con las lesiones cutáneas de horas de duración y que se repiten en distintas localizaciones durante el día. Niega debilidad muscular y artralgias.

No episodios oculares. No fiebre, sensación distérmica ni presencia de sudoración nocturna. No pérdida de peso ni apetito. Niega reacciones a picadura de himenópteros y otros insectos, así como cuadros de anafilaxia.

Exploración física

Constantes en consulta: tensión arterial 130/70mmHg, frecuencia cardiaca 76 latidos por minuto, saturación de oxígeno 99% basal y temperatura 36.4°C. Peso 70,8 kg y talla 1,76 m.

Buen estado general. Consciente y orientado en las tres esferas. Normohidratado, normocoloreado y normoperfundido. Eupneico en decúbito.

Auscultación cardíaca: rítmica, sin soplos.

Auscultación pulmonar: ruidos respiratorios conservados.

Exploración abdominal: ruidos hidroaéreos presentes, no doloroso a la palpación. No se palpan masas ni visceromegalias. No signos de peritonismo.

Exploración de miembros inferiores: no edemas ni signos de trombosis venosa profunda. Pulsos periféricos conservados y simétricos.

Exploración cutánea: no se evidencian lesiones en la superficie cutánea. No se palpan adenopatías supraclaviculares, axilares ni inguinales.

Exploraciones complementarias destacadas

- Analítica:

o Hemograma: anodino.

o Bioquímica: iones y función renal en rango. Perfil abdominal, CPK y aldolasa normales. PCR, VSG y factor reumatoide con valores dentro de la normalidad.



CASOS CLÍNICOS

- o Metabolismo del hierro, vitamina B12 y ácido fólico: en rango.
- o Función tiroidea y metabolismo fosfocálcico: normal.
- o Coagulación: en rango.
- Sedimento orina y proteinuria: sin alteraciones.
- Anticuerpos anti-tran glutaminasa IgA, calprotectina y elastasa: negativas.
- Anticuerpos antinucleares: negativos.
- Beta 2 microglobulina, inmunoglobulinas en suero, complemento, ceruloplasmina y haptoglobina: en rango.
- Proteinograma en suero: ausencia de pico monoclonal.
- IgE total 24.90 kU/L (0-100) y triptasa total 20.3 mcg/L fuera de brote (determinaciones previas: 19.6 y 16.7) (1.0-13.5).
- Estudios microbiológicos: negativos.
- Pruebas función pulmonar: espirometría normal.
- TAC de abdomen (solicitado en CCEE de Urología): sin alteraciones relevantes. Ambos riñones de tamaño y morfología normal, sin evidencia de cálculos ni uropatía obstructiva.
- Endoscopia digestiva baja: mucosa colónica con edema y micronódulos linfoides de aspecto reactivo. Los hallazgos histológicos son leves, incompletos y totalmente inespecíficos: no se observan signos histológicos evidentes de colitis microscópica, aumento de mastocitos ni suficientes hallazgos inflamatorios que orienten claramente hacia enfermedad inflamatoria intestinal.
- Estudio genético (copias TPSAB1): pendiente de resultado.

Diagnóstico

Alfa Triptasemia Hereditaria.

Tratamiento instaurado

Se inicia tratamiento con cromoglicato disódico 200mg sin excipientes cada 8 horas, indicando toma 20 minutos antes de las ingestas. El paciente refiere muy buena respuesta al tratamiento con control total de los síntomas sin necesidad de asociar corticoterapia para controlar los brotes. Continúa en seguimiento en nuestra consulta con realización periódica de densitometrías para vigilar la densidad mineral y prevenir la osteopenia prematura y osteoporosis.

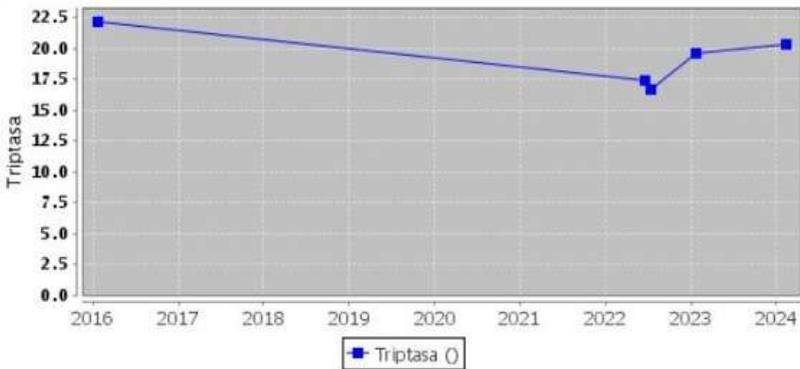
Referencias bibliográficas

- Glover, S. C., Carter, M. C., Korošec, P., Bonadonna, P., Schwartz, L. B., Milner, J. D., Caughey, G. H., Metcalfe, D. D., & Lyons, J. J. (2021). Clinical relevance of inherited genetic differences in human tryptases. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*.
- Jonathan J Lyons, M. (2022, 16 de noviembre). *Hereditary alpha-tryptasemia. UpToDate*.



CASOS CLÍNICOS

- *Escribano, L., Álvarez-Twose, I., Matito, A., Sánchez Muñoz, L., & Henriques, A. (2022). Protocolos específicos para situaciones de riesgo en pacientes con patología mastocitaria y alfa triptasemia hereditaria. Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha (CLMast) - CSUR de mastocitosis. REMA.*



Datos

20/01/2016	17/06/2022	13/07/2022	23/01/2023	14/02/2024
08:47	08:34	08:34	08:34	08:32
22.2	17.4	16.7	19.6	20.3

Valores de triptasa registrados del paciente.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

28 NEUROFIBROMA ATÍPICO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Mercedes Peña Rodríguez, Amanda Rodríguez Villena, María Pilar Iranzo Alcolea, Borja Merino Ortiz, María Eugenia Reguero Callejas, Mónica López Rodríguez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 22 años en seguimiento por neurofibromatosis tipo 1 (NF-1). Entre sus antecedentes, destacan una escoliosis toracolumbar que fue intervenida en la infancia, un trastorno por déficit de atención en tratamiento con metilfenidato y un trastorno adaptativo que le llevó a realizar dos intentos autolíticos en 2016.

Enfermedad actual

La paciente fue diagnosticada de NF-1 en los primeros meses de vida por varias manchas café con leche. No tiene antecedentes familiares de la enfermedad y el estudio genético de los padres resultó negativo por lo que se considera una mutación de novo, como es el caso de aproximadamente el 50% de los casos de NF-1 (1). Cuando acude a la consulta, su principal queja es un intenso dolor en la zona sacrococcígea, que se exacerba a la palpación, responde solo parcialmente a tramadol junto a amitriptilina y le impide permanecer más de una hora en sedestación. Esto repercute negativamente en sus estudios y en la relación con los docentes de los centros educativos en los que ha estado, ya que tiene que salir a caminar frecuentemente y suele entrar en las clases con cierto retraso. Además, describe un intenso sufrimiento por su aspecto físico, caracterizado por la presencia de múltiples neurofibromas de pequeño tamaño y por una tumoración poco sobrelevada, marronácea, elástica y dolorosa que tiene en la cara anterior del brazo derecho.

Exploración física

Talla baja. Leve dolicocefalia. Escoliosis dorsolumbar de convexidad derecha. Manchas café con leche mayores de 15 mm dispersas por el cuerpo. Múltiples neurofibromas milimétricos y centimétricos en tórax, región mandibular izquierda y cuero cabelludo, algunos de ellos levemente dolorosos a la palpación. Efélides axilares o signo de Crowe. Lesión de unos 17 cm x 8 cm marrón y elástica en la cara anterior de brazo derecho, sugestiva de neurofibroma plexiforme (NP). Leve aumento de volumen en la zona sacra de bordes mal definidos y sin cambios de coloración o temperatura, de consistencia blanda y que duele a la palpación. Imposibilidad para la marcha en tándem, mínima ataxia y aumento de la base de sustentación. Romberg positivo.



CASOS CLÍNICOS

Exploraciones complementarias destacadas

Resonancia magnética craneal: "Fosa posterior y tronco encefálico sin alteraciones."

Resonancia magnética de columna lumbar y sacra: "Extenso neurofibroma en placa de bordes mal definidos que se extiende desde la superficie cutánea de la región sacrococcígea hasta la región perineal y profunda, sin superar la fascia. Remodela el muro posterior de las vértebras sacras sin infiltrarlas. Su tamaño ha aumentado respecto al estudio previo." (Figura 1)

Tomografía computarizada de tórax-abdomen-pelvis en la que destaca, junto a la afectación de partes blandas posterior al sacro, un manguito de partes blandas alrededor del origen de la arteria mesentérica superior de características inespecíficas (Figura 1).

Estudio histológico de la biopsia con aguja gruesa tomada de lesión sacrococcígea: neoplasia fusocelular cuya morfología y estudio inmunohistoquímico (SOX10 y S100 positivos, p16 parcialmente conservado), orienta a tumor de estirpe neural con datos de neoplasia neurofibromatosa atípica.

Estudio histológico de la pieza quirúrgica de sacro S5, coxis y partes blandas de zona glútea: neurofibroma difuso dérmico con focos de neurofibroma plexiforme de 13 cm de diámetro máximo. Infiltra desde la dermis hasta el músculo estriado y engloba el hueso. Presenta zonas atípicas en las que se visualiza 1 mitosis (típica)/10 cm² y positividad para S100 y CD34 con pérdida parcial de p16 sin sobreexpresión de p53 (Figura 2).

Diagnóstico

- Neurofibromatosis tipo 1 con afectación cutánea, esquelética, neuropsicológica y oncológica.
- Neurofibroma paraespinal sacrococcígeo mixto dérmico y plexiforme con focos de atipia y potencial maligno incierto. Déficit de la propiocepción de miembros inferiores.
- Neurofibroma plexiforme en brazo derecho.
- Aumento de partes blandas alrededor de la arteria mesentérica superior, en estudio.

Tratamiento instaurado

La NF-1 es una facomatosis de herencia autosómica dominante debida a una mutación en el gen codificante de la neurofibromina, proteína que actúa como supresor tumoral en la vía del Ras. Entre sus manifestaciones, destaca el desarrollo de neurofibromas cutáneos y plexiformes (2). El caso expuesto presenta ambos tipos, un neurofibroma plexiforme (NP) en el brazo, múltiples neurofibromas cutáneos superficiales y un neurofibroma cutáneo mixto interno con zonas de



CASOS CLÍNICOS

plexiforme. Los primeros carecen de riesgo de malignización. Los plexiformes, en cambio, son neoplasias benignas con capacidad de transformarse en tumores malignos de la vaina de mielina (TMVM; 2).

Los TMVM son un tipo de sarcoma muy poco frecuente en la población general, pero constituyen la primera causa de muerte en pacientes con NF-1 (3).

En el caso que nos ocupa, el crecimiento del neurofibroma sacro y el aumento del dolor que producía suscitaron la sospecha de una posible transformación maligna. Por este motivo, se realizó una biopsia. Una vez recibido el resultado histológico (ver apartado Exámenes complementarios), y teniendo en cuenta la limitación funcional causada por el dolor, el caso fue presentado en el Comité de Tumores donde se decidió extirparlo.

Así, se hizo una resección amplia que incluyó parte del glúteo mayor, S5 del sacro y coxis. En un segundo acto quirúrgico, se extirpó el NP del brazo derecho por motivos eminentemente estéticos.

El estudio histológico de la pieza quirúrgica puso de manifiesto zonas con células atípicas e índice mitótico incrementado ($>1/50$ mcg); dos criterios suficientes para la clasificarlo como una neoplasia neurofibromatosa atípica de potencial biológico incierto (NNAPBI) o neurofibroma atípico, una lesión considerada premaligna (3). El tratamiento óptimo de éstas es la resección quirúrgica, si bien la escisión completa de los NP se logra solo en el 15% de los casos y, en un 43% de las resecciones parciales, los tumores vuelven a crecer (4). Como segunda línea, recientemente se ha aprobado el primer tratamiento médico para la NF-1 con un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK), el selumetinib. Este fármaco ha demostrado una disminución parcial del volumen de los NP inoperables en población pediátrica, su única indicación aprobada. Además, en el ensayo clínico pivotal se observó una disminución sustancial del dolor tumoral percibido por los pacientes y una mejoría significativa en la calidad de vida (5). Algunos estudios parecen indicar que los neurofibromas atípicos también decrecen con la inhibición de MEK. No es así en modelos animales con TMVM en los que los resultados han sido desalentadores (4).

Los bordes de la pieza obtenida resultaron afectos pero las zonas con tipia no contactaban con ellos. A la espera de observar cómo evoluciona el caso, se ha decidido mantener una actitud expectante con un estrecho seguimiento clínico y radiológico de esta lesión y del aumento de partes blandas que rodea la arteria mesentérica superior.

No obstante, se contempla la posibilidad de iniciar tratamiento con selumetinib en los próximos años teniendo en cuenta la grave repercusión psicológica que le ocasionan el dolor y las tumoraciones cutáneas. A este respecto esperamos tener más información cuando se publiquen los estudios a medio y largo plazo sobre el seguimiento de los pacientes que han recibido el tratamiento, así como sobre su uso fuera de indicación.



CASOS CLÍNICOS

No teniendo un NP inoperable cuyo volumen medir, sería difícil decidir la duración del tratamiento y valorar objetivamente la respuesta a éste. Por el momento, el riesgo de los efectos adversos, como la reducción de la fracción de eyección cardíaca; parece superar los posibles beneficios.

Referencias bibliográficas

1. Solares I, Vinal D, Morales-Conejo M. Diagnostic and follow-up protocol for adult patients with neurofibromatosis type 1 in a Spanish reference unit. *Rev Clin Esp.* 2022;222(8):486-495.
2. Kresak JL, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet.* 2016;5(2):98-104.
3. Pellerino A, Verdijk RM, Nichelli L, Andratschke NH, Idbaih A, Goldbrunner R. Diagnosis and Treatment of Peripheral and Cranial Nerve Tumors with Expert Recommendations: An European Network for RAre CANcers (EURACAN) Initiative. *Cancers.* 2023;15(7):1930.
4. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2022;24(11):1827-1844.
5. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher M, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2020; 382: 1430-42



CASOS CLÍNICOS

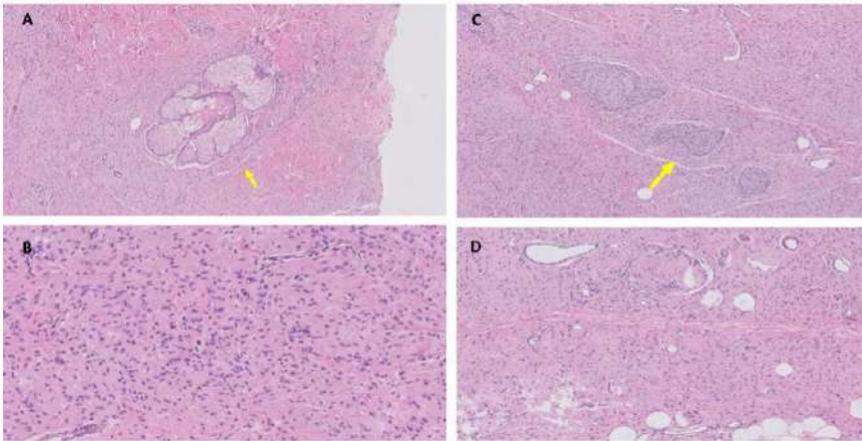


Figura 2. A. Imagen panorámica de neoplasia mesenquimal fusocelular que infiltra de manera difusa desde la dermis, hacia planos profundos, sustituyendo el tejido adiposo y rodeando los anejos cutáneos (glándula sebácea, flecha amarilla). B. Sección histológica a gran aumento de neurofibroma difuso. Células de pequeño tamaño con núcleos ondulados, alargados, ligeramente hiper cromáticos (signo de atipia citológica), sin nucléolo evidente y citoplasma eosinófilo con límites no claramente definidos. C. Neurofibroma plexiforme (flecha amarilla), inmerso dentro un neurofibroma difuso. D. Hallazgos histológicos característicos del neurofibroma difuso: crecimiento infiltrativo en sábana atrapando adipocitos (flecha negra) y presencia de nódulos de Wagner-Meissner (flecha amarilla).



CASOS CLÍNICOS

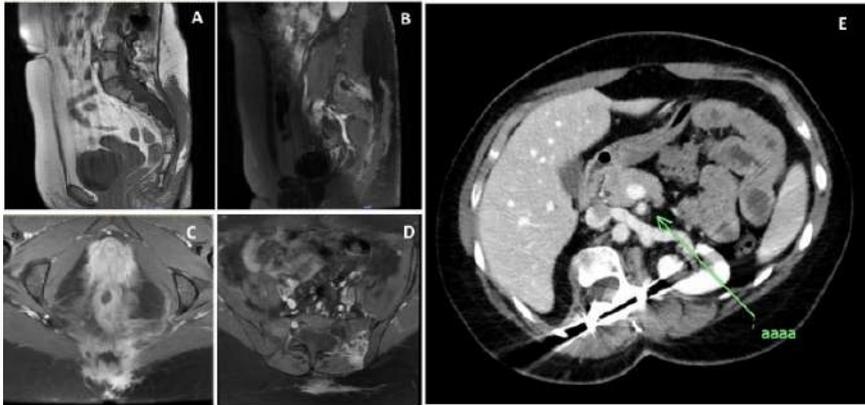


Figura 1. Imágenes del neurofibroma sacrococcygeo en resonancia magnética. Extenso neurofibroma en placa de bordes mal definidos que se extiende desde la superficie cutánea hasta la región perineal y profunda (C y D). Remodela el muro posterior de las vértebras sacras sin infiltrarlas (A y B). E. Tomografía computarizada. Se visualiza un manguito de partes blandas alrededor del origen de la arteria mesentérica superior (flecha verde).



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

30 DISINMUNIDAD ASOCIADA A PI3K α : DOS CARAS DE LA MISMA MONEDA.

Javier Grimaldos Lodaes, Marta Dafne Cabañero Navalon, Víctor García Bustos, Pedro Moral Moral, Hector Balastegui Martín, Kamal Hammu Mohamed.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España, Valencia, España.

Antecedentes patológicos

A continuación, se presentarán 2 casos clínicos relacionados entre sí, dos inmunodeficiencias de inicio tardío en la edad adulta que afectan a la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR: un paciente con activación excesiva de PI3K y un paciente con pérdida de función de PI3K, ambos con mutaciones no descritas previamente.

En cuanto al primer caso, se trata de una mujer de 56 años de edad, con AP de un episodio de hemólisis autoinmune por anticuerpos calientes junto con linfadenopatías inguinales, que fue tratado de manera satisfactoria con prednisona en 2006. Desde ese momento, la paciente persistió con episodios de tos seca, así como sensación asténica, por lo que se le realizó un TAC que mostró un síndrome poliadenopático junto con una consolidación alveolar en lóbulo inferior derecho, así como bronquiectasias generalizadas. Por este motivo, se realizó una biopsia de una adenopatía inguinal siendo diagnosticada de sarcoidosis al objetivarse una inflamación granulomatosa crónica sin necrosis, que se resolvió tras otro ciclo de corticoides a 0,5 mg/kg durante 6 meses.

A partir de entonces, la paciente experimentó episodios recurrentes de bronquitis y neumonía, así como una apendicitis perforada en 2014 que se complicó con una infección de la herida quirúrgica.

Ante la presencia de infecciones de repetición, se sospechó una inmunodeficiencia primaria y se objetivó una hipogammaglobulinemia total, así como una no respuesta inmunológica a la vacunación, por lo que se comenzó a tratar con inmunoglobulinas y fue diagnosticada de inmunodeficiencia común variable (IDCV). Pese a ello, presenta diarrea crónica con aislamiento de *Campylobacter jejuni* mostrando además histología de colitis eosinofílica. Se realizó un TAC TAP, mostrando de nuevo síndrome poliadenopático, hepato-esplenomegalia, junto con empeoramiento de las previamente descritas lesiones pulmonares encontrándose además infiltrados en vidrio deslustrado en localizaciones peribroncovascular y septal, revelando una posible enfermedad pulmonar intersticial linfocítica (ILD) asociada a IDCV.

En cuanto al segundo caso clínico, se trata de una mujer de 36 años, que fue diagnosticada a los 13 años de edad, en el año 2002, de colitis ulcerosa y tratada con corticosteroides orales. Desde entonces, la paciente ha experimentado múltiples



CASOS CLÍNICOS

brotos de colitis ulcerosa tratados con corticoides orales, así como episodios de salmonelosis, neumonía y bronquitis agudas que se resolvieron sin complicaciones. En 2012, a sus 23 años de edad, y coincidiendo con un brote de colitis ulcerosa, la paciente sufrió la aparición de lesiones que se asemejaban a placas psoriásicas generalizadas junto con artropatía psoriásica asociando afectación de grandes. Este episodio se trató de nuevo con corticoides orales, así como metotrexato (MTX), el cual se mantuvo cómo tratamiento de mantenimiento. Durante ese mismo brote, se detectó hipogammaglobulinemia y bronquiectasias en un TAC, sospechándose IDCV, por lo que se comenzó tratamiento con inmunoglobulinas IV. En 2018, un nuevo brote parecido al de 2012 propició el inicio de tratamiento con Adalimumab 40 mg subcutáneo cada 14 días. La historia familiar reveló una abuela materna con artritis reumatoide, y una hermana mayor que falleció a los 4 meses debido a shock séptico por una enteritis.

Enfermedad actual

El primer caso acude a CCEE refiriendo nuevo episodio de disnea, astenia y tos seca.

El segundo caso, en cambio, presenta diarrea crónica sanguinolenta en brotes, y coincidiendo con los brotes, aparición de placas psoriásicas en brazos, piernas y cuero cabelludo, así como inflamación y artritis de grandes articulaciones. Además, sufre de numerosas infecciones leves del tracto respiratorio superior.

Exploración física

La paciente del primer caso clínico muestra signos de fatiga y malestar general de años de evolución. Se observa esplenomegalia en la palpación abdominal, así como múltiples adenopatías palpables en el cuello y axilas.

La paciente del segundo caso clínico muestra placas psoriásicas en ambos brazos y piernas, así como en tronco, cuero cabelludo y zona Interglútea en distintos estadios. A la exploración de articulaciones, presenta signos de inflamación en ambos hombros, caderas y sacroilíacas.

Exploraciones complementarias destacadas

El estudio genético de la paciente del primer caso clínico identificó una variante en heterocigosis en el gen PIK3R1, con cambio de nucleótido (c.5A>T) y cambio de proteína (p.Tyr2Phe) de significado incierto, que podría conducir a una hiperactivación de la vía PI3K/AKT/mTOR según los estudios de predicción de función, si bien esta mutación no había sido descrita previamente.

Una nueva tomografía computarizada en 2021 mostró progresión de los nódulos pulmonares en tamaño y número, y aumento de tamaño de las linfadenopatías mediastínicas con respecto al TAC previo. Por lo tanto, se realizó una criobiopsia pulmonar en julio de 2021, que mostró la presencia de enfermedad pulmonar



CASOS CLÍNICOS

intersticial granulomatosa-linfocítica (GLILD).

El estudio genético de la paciente del segundo caso clínico mostró una mutación homocigota en el gen PIK3CD, con cambio de nucleótido c.2608C>T y cambio de proteína p.Arg870Ter. Se predice que esta mutación generará la aparición prematura de un codón de parada directo que llevaría a que no se produjera la proteína p110δ. Por lo tanto, se espera una pérdida completa de la función de p110δ, en contraposición a una vía hiperactiva, según los estudios de predicción funcional, si bien esta mutación tampoco había sido descrita previamente.

Diagnóstico

Ambos casos son pacientes diagnosticadas de IDCV con manifestaciones de disregulación inmunológica, y mutaciones no descritas previamente dentro de la misma vía de señalización PI3K/AKT/mTOR. Sin embargo, el primer caso clínico muestra hallazgos clínicos compatibles con una hiperactivación de la misma (linfadenopatías, ILD, hepato-esplenomegalia) y el segundo caso clínico, hallazgos compatibles con hipoactivación de la vía (enteropatía asociada a la IDCV, artritis psoriásica, afectación oral, entre otros).

Tratamiento instaurado

En ambos casos, el tratamiento incluye terapia de reemplazo con inmunoglobulina (IgRT) y antibioterapia en caso de sobreinfecciones. En cuanto al control de la manifestación de disregulación inmunitaria, la primera paciente recibió sirolimus con buena respuesta. En cuanto al segundo caso, se inicia el tratamiento con adalimumab para controlar la actividad inflamatoria, junto con terapia de reemplazo con inmunoglobulina intravenosa para la hipogammaglobulinemia asociada y MTX mantenimiento.

Debido a la estabilidad clínica, se suspendió el MTX y la paciente quedó embarazada en 2022. A las 33 semanas de embarazo, presentó un empeoramiento del dolor articular junto con aparición de nuevas placas psoriásicas. Se sustituyó adalimumab por certolizumab 200 mg/14 días con mejoría.

Estos dos casos resaltan la importancia de sospechar de las inmunodeficiencias primarias no solo cuando los pacientes presentan enfermedades infecciosas, sino también con los síntomas autoinmunes y disímunes, o las enteropatías inexplicadas/refractarias, con el fin de evitar retrasos en el diagnóstico.

Es también de crucial importancia la realización de pruebas genéticas para llegar a un diagnóstico certero. Específicamente, el primer caso (mutación heterocigota en el gen PI3KR1, c.5A>T, p.Tyr2Phe, de significado desconocido), de hecho, muestra características fenotípicas de hiperactivación en la vía de señalización de PI3KD, y además, su manejo clínico con sirolimus, un inhibidor de mTOR, ha sido efectivo, lo que apoya aún más la noción de hiperactivación de la vía de PI3K similar a lo que se observa en APDS (síndrome de PI3K-delta activada), a pesar



CASOS CLÍNICOS

de la naturaleza atípica de la mutación, que tiene un significado desconocido. Además, es muy interesante que la mutación NO haya sido descrita antes (por eso no podemos decir que es un “APDS” sino un “síndrome similar a APDS”). Por otro lado, el segundo caso (mutación homocigota en el gen PIK3CD, c.2608C>T, p.Arg870Ter) también presenta características clínicas de desregulación inmune, pero tras una revisión detallada de la literatura, estas características parecen estar más alineadas con la pérdida de la función de la vía de señalización de PI3Kdelta, como lo indican condiciones como la artritis psoriásica y la colitis ulcerosa. Es notable que los sistemas predictivos sugieran que esta mutación conduciría a una pérdida de función en PI3Kd. Aún más intrigante es el hecho de que solo haya alrededor de 11 casos descritos en la literatura con esta pérdida de función en la vía de PI3Kdelta, y ninguno de ellos exhiba la mutación encontrada en nuestro paciente.

Referencias bibliográficas

-Sogkas G, Adriawan IR, Dubrowskaja N, Atschekzei F, Schmidt RE. Homeostatic and pathogenic roles of PI3Kδ in the human immune system. *Adv Immunol.* 2020;146:109-137. doi: 10.1016/bs.ai.2020.02.001. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32327151,
-Nunes-Santos CJ, Uzel G, Rosenzweig SD. PI3K pathway defects leading to immunodeficiency and immune dysregulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 May;143(5):1676-1687. doi: 10.1016/j.jaci.2019.03.017. PMID: 31060715)



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

34 A PROPÓSITO DE UN CASO DE DISREGULACIÓN INMUNE CON UN DESENLACE FATAL COMO CONSECUENCIA DE UNA INFECCIÓN POR VIRUS EPSTEIN-BARR.

Georgina Sauqué Pintos¹, Arnau Antolí Gil¹, Pablo Arroyo Pereiro¹, Rosario Taco Sanchez², Roger Colobrán Oriol², Xavier Solanich Moreno¹.

1. Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet De Llobregat, España.

2. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Antecedentes patológicos

Se trata de un paciente varón de 44 años, sin alergias medicamentosas conocidas, hábitos tóxicos, ni antecedentes médicos de interés, tampoco consanguinidad o historia familiar relevante.

Enfermedad actual

El paciente inició un cuadro compatible con una meningoencefalitis vírica que evoluciona a una posible encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) durante el ingreso. La ADEM se orienta que pueda ser secundaria a infección por virus Epstein Barr (VEB) en contexto de positividad serológica y replicación activa por técnicas de biología molecular en sangre periférica.

Por dicho cuadro estuvo ingresado en nuestro centro durante 7 meses, período en el cual presentó una clínica neurológica progresiva en forma de afasia y tetraparesia y evolución posterior a estupor, por la cual recibió múltiples tratamientos a los cuales fue refractario. Las pruebas de neuroimagen con resonancia magnética (RM) del neuroeje observaron lesiones múltiples supra e infratentoriales hiperintensas en T2/FLAIR, a nivel medular se observaron signos de mielitis longitudinalmente extensa. Por dicha afectación recibió dos ciclos de bolos de metilprednisolona y tratamiento con corticoterapia a dosis de mg/Kg, dos tandas de tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas, 4 sesiones de intercambio plasmático (PEX) y Rituximab (RTX).

Cabe destacar que en el estudio realizado durante el ingreso se detectó una gammapatía monoclonal IgM lambda, planteando el diagnóstico diferencial con un linfoma linfoplasmocítico o Enfermedad de Waldenström. No obstante, la biopsia de médula ósea que, si mostraba expresión de MYD88, no presentaba infiltración monoclonal. Se realizó una biopsia del sistema nervioso central (SNC) que descartó un proceso neoplásico proliferativo y la expresión de MYD88 fue negativa, así como la citometría de flujo del líquido céfalo raquídeo (LCR) que no objetivó proliferación clonal linfocitaria.

El paciente presentó mejoría clínica neurológica con el tratamiento instaurado por lo que pudo continuar rehabilitación neurológica intensiva en un centro

CASOS CLÍNICOS

especializado. En el momento del alta hospitalaria, el paciente se encontraba alerta, obedecía órdenes simples, nominaba y evocaba, con una fuerza a nivel de extremidad superior izquierda (ESI) proximal 4/5 y distal 4/5, a nivel de extremidad superior derecha (ESD) proximal 4-/5 y 4-/5 distal. En extremidad inferior izquierda (EII) a nivel proximal 2/5, con una sensibilidad conservada en las cuatro extremidades.

Estando en el centro de rehabilitación, dos meses después del alta hospitalaria, el paciente presenta un empeoramiento neurológico en forma de afasia así como empeoramiento del déficit motor en las cuatro extremidades en forma de tetraparesia grave (exploración neurológica con ESD proximal 0/5 y distal 1/5, ESE proximal 0/5 y distal 2/5, EEII 0/5). Se deriva a nuestro centro y se realiza RM cerebral y medular que objetiva progresión radiológica global y aparición de nuevas lesiones a nivel supra e infratentorial, así como mayor extensión de la afectación del cordón medular cervicodorsal, reingresando en nuestro centro. Durante su estancia presenta aún más deterioro neurológico con disminución del nivel de consciencia Glasgow coma scale (GCS) de 7 e insuficiencia respiratoria secundaria a una neumonía aspirativa, motivo por el cual requiere ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI). Como complicaciones durante su estancia en la UCI presenta traqueo-bronquitis por *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa OXA 48.

Por la clínica neurológica fue tratado con bolos de metilprednisolona 1g cada 24h durante 5 días y posterior pauta descendiente de corticoides, asociada a PEX (5 sesiones) y RTX. Concomitantemente, se administró antibioterapia empírica dirigida a las infecciones respiratorias. No obstante, a pesar del tratamiento instaurado, el paciente presenta clínica neurológica refractaria y evolución tórpida por lo que finalmente acaba siendo exitus. Se solicitó la necropsia para poder realizar una orientación diagnóstica definitiva.

Exploración física

Cutáneo: Poliosis en pestañas de ojo derecho. Auscultación cardiopulmonar sin hallazgos patológicos, abdomen sin alteraciones. NRL: apertura ocular espontánea, obedece órdenes de seguimiento ocular, mutista, pupilas isocóricas y normoreactivas, mirada centrada, reflejo de amenaza bilateral, parálisis facial periférica derecha, tetraparesia severa con ESD proximal 0/5 y distal 1/5, ESI proximal 0/5 y distal 2/5, extremidades inferiores 0/5.

Exploraciones complementarias destacadas

- Analítica: autoinmunidad (ANA, ENA, SAF, ANCA, hepatitis autoinmune), anti-NMO, anti-MOG y anticuerpos onco-neuronales negativos. Complemento no consumido.
- Inmunoglobulinas (Pre-RTX): IgG 9003mg/L (N: 7000-16000), IgA 750mg/L

CASOS CLÍNICOS

(N: 700-4000), IgM 5170mg/L (N: 400-4000). Pequeña banda monoclonal IgM Lambda.

- Poblaciones linfocitarias: Post-RTX:

o Linfocitos T (CD3+): 1446 x10E6/L (N: 750-2240), 97% (N: 52-77%).

o Linfocitos T colaboradores (CD3CD4+): 439 x10E6/L (N: 450-1240), 29% (N: 27- 52).

o Linfocitos T citotóxicos (CD3CD8+): 966 x10E6/L (N: 190-940), 65% (11-40).

o Ratio Linfocitos T CD4/CD8: 0.45 (N: 0.70-3.60).

o Linfocitos B (CD19+): 1 x10E6/L (N: 140-600), 0% (N: 8-24).

o Linfocitos NK (CD3-CD16+CD56+): 39 x10E6/L (N: 70-680), 3% (N: 4-27).

- Punción Lumbar: LCR hiper celular, con 11 leucocitos (predominio linfocitario) y proteinorraquia de 1.32. Microbiología para virus y bacterias negativa. Estudio de bandas en LCR: Tipo 2 bandas exclusivamente presentes en LCR. Sugestivas de síntesis intratecal. Cito hematología negativa para células malignas. MYD88 negativo en LCR.

- PET-TAC: lesión cutánea/subcutánea a nivel frontoparietal derecha y múltiples focos de captación en musculatura de esqueleto axial y apendicular. Hígado con áreas hipercaptación focal sin clara traducción morfológica. No adenopatías infra ni supradiafragmáticas en ningún territorio.

- AP de lesión cutánea descrita en PET-TAC: dermatitis granulomatosa y linfocitaria de predominio perifolicular, que obliga a descartar micosis fungoide.

- AP de la biopsia cerebral: parénquima cerebral con infiltración linfocitaria e histiocitaria, con gliosis reactiva y espongiosis. CMV, VEB y virus JC negativos.

- AP de la biopsia cerebral 2ª biopsia: inflamación granulomatosa no necrotizante. PCR M. tuberculosis negativa. Estudio para infección latente por VEB (EBERS) negativo.

- AP biopsia hepática: hepatitis lobulillar severa con necrosis e infiltrado inflamatorio linfo-histiocitario en los sinusoides. Infiltrado linfocitario intrasinusoidal predominantemente CD3 y CD8+ con pérdida parcial de CD5 y CD7 y expresión del marcador citotóxico TIA1.

- Microbiología: Serologías y carga viral en sangre negativas para VIH (VIH1, VIH2). Serologías y carga viral en sangre negativa para CMV, VVZ, VHB, VHC, VHH6, Erytrovirus B19. Carga viral positiva para VEB (1492 UI/ml). Cultivos de hongos y Mycobacterium tuberculosis negativos en múltiples muestras recogidas.

- Panel de Next Generation Sequencing (NGS) de Inmunodeficiencias Primarias: Se han identificado dos variantes en heterocigosis en el gen RAB27A [c.142G>T(p.Glu48*) y c.213G>T(p.Gln71His)].

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se obtuvo con posterioridad al resultado fatal del caso, gracias a las técnicas de NGS. Se encontraron dos variantes en heterocigosis en el gen RAB27A que podrían explicar un fenotipo compatible con un Síndrome

CASOS CLÍNICOS

de Griscelli tipo 2 (GS2)[1]. El GS2 es una inmunodeficiencia primaria infrecuente, con un patrón de herencia autosómica recesiva que afecta al gen RAB27A [1]. A nivel fenotípico, estos pacientes presentan característicamente albinismo oculocutáneo. Aunque, recientemente se han descrito pacientes con pigmentación normal y un inicio tardío asociado a la linfoproliferación e infección crónica por VEB[2]. Clínicamente, la presentación más habitual es en pacientes pediátricos en forma de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) [1,3]. Como en nuestro paciente, la afectación neurológica es frecuente (hasta en 2/3 de los pacientes) y se postula que la causa potencial de esta disfunción es la infiltración linfo-histiocitaria del SNC causada por la HLH, más que un defecto de la RAB27A en el SNC[4]. En cuanto al diagnóstico, el análisis genético con la mutación en el gen RAB27A confirma el diagnóstico.

En el caso de nuestro paciente, la variante del gen RAB27A (c.142G>T/p.Glu48*) produce un truncamiento precoz de la proteína por la aparición de un codón STOP prematuro (variante con predicción de pérdida de función, pLOF), esta variante no se encuentra en las bases de datos poblacionales por lo que presenta una frecuencia poblacional nula y además no se encuentra descrita en la literatura, por lo que se considera probablemente patogénica. Referente a la variante RAB27A (c.213G>T/p.Gln71His), presenta una frecuencia poblacional muy baja (0.00004) y la mayoría de los predictores computacionales la consideran patogénica. Esta variante tampoco se encuentra descrita en la literatura y no tenemos pruebas funcionales que apoyen su pérdida de funcionalidad, es por eso que se considera de significado incierto o VUS. Concretamente, la deleción del CAAGC en los nucleótidos 514_518 de estos pacientes, se asocia con afectación del SNC y mal pronóstico[1]. En el caso de nuestro paciente, al presentar un truncamiento en la proteína, dicha región se encontraría alterada, al menos, en heterocigosis. En el caso de nuestro paciente, nos es necesario realizar la segregación familiar para confirmar que las dos variantes se encuentran en trans y además sería necesaria la realización de un estudio funcional de la variante p.Gln71His para establecer su patogenicidad.

Tratamiento instaurado

El tratamiento del GS2 es el trasplante alogénico temprano de células hematopoyéticas [1,5]. Es el único tratamiento para prevenir la mortalidad inducida por HLH en el GS2.

Desgraciadamente el diagnóstico tardío de nuestro paciente no hizo posible esta opción. Es necesaria la realización de pruebas genéticas en pacientes con fenómenos de disregulación inmune, en especial en todos aquellos pacientes que presenten un curso atípico de una infección por virus de Epstein-Barr. El diagnóstico definitivo precoz de las inmunodeficiencias primarias está claramente vinculado al pronóstico de estos pacientes.

CASOS CLÍNICOS

Referencias bibliográficas

1. Cay E, Sezer A, Karakulak V, Serbes M, Ozcan D, Bisgin A, Aygunes U, Sasmaz HI, Yucel SP, Toyran T, Altintas DU. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with Griscelli syndrome type 2: genetics, laboratory findings and treatment. *Am J Clin Exp Immunol.* 2023 Dec 15;12(6):140-152.
2. Zondag TCE, Torralba-Raga L, Van Laar JAM, Hermans MAW, Bouman A, Hollink IHIM, Van Hagen PM, Briggs DA, Hume AN, Bryceson YT. Novel RAB27A Variant Associated with Late-Onset Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Alters Effector Protein Binding. *J Clin Immunol.* 2022 Nov;42(8):1685-1695.
3. Messinger YH, Pozos TC, Griffiths AG, Mize WA, Olson DR, Smith AR. Delayed diagnosis of Griscelli syndrome type 2 with compound heterozygote RAB27A variants presenting with pulmonary failure. *Pediatr Hematol Oncol.* 2021 Sep;38(6):593-601.
4. Zamani R, Shahkarami S, Rezaei N. Primary immunodeficiency associated with hypopigmentation: A differential diagnosis approach. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021 Mar 1;49(2):178-190.
5. Brauer N, Maruta Y, Lisci M, Strege K, Oschlies I, Nakamura H, Böhm S, Lehmborg K, Brandhoff L, Ehl S, Parvaneh N, Klapper W, Fukuda M, Griffiths GM, Hennies HC, Niehues T, Ammann S. Immunodeficiency with susceptibility to lymphoma with complex genotype affecting energy metabolism (FBP1, ACAD9) and vesicle trafficking (RAB27A). *Front Immunol.* 2023 Jun 14;14:1151166.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDEDES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

35 VARIABLE E INCIERTO.

Paula Fernández Araque, Blanca Sánchez Checa, Elena Zamorano García, Teresa Navas García, Joaquín Escobar Sevilla.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Se presenta el caso de una paciente de 41 años con antecedentes personales de inmunodeficiencia común variable diagnosticada en la juventud, enteropatía pierdeproteínas, osteoporosis iatrogénica y meningioma grado I (OMS) tratado con cirugía.

En tratamiento con gammaglobulina intravenosa mensual, denosumab, calcio y vitamina D.

Enfermedad actual

Se encuentra en seguimiento en consultas externas de Medicina Interna, con controles analíticos anuales con niveles de inmunoglobulinas estables hasta que se evidencia una elevación significativa de inmunoglobulina A con respecto a los previos, lo que obliga a descartar el desarrollo de gammapatía monoclonal en una paciente con inmunodeficiencia primaria. Clínicamente asintomática, salvo por astenia y diarrea crónica, atribuida a su patología digestiva.

Exploración física

A la exploración, presenta buen estado general con constantes vitales normales. Auscultación cardiorrespiratoria rítmica, sin soplos, con murmullo vesicular conservado y sin ruidos patológicos sobreañadidos. Abdomen blando, no doloroso a la palpación con ruidos hidroaéreos conservados, sin evidencia de masas ni megalias. Sin edemas en miembros inferiores ni signos de trombosis venosa profunda.

Exploraciones complementarias destacadas

Análiticamente, destacaba anemia ferropénica, bioquímica normal incluyendo función renal y elevación de IgA 1742 mg/dL (VN 70-400 mg/dL) con IgG 512 mg/dL (VN 552-1631 mg/dL) junto con 82-microglobulina 3,32g/L (VN 0,8-2,4 g/L). Se identificó pico monoclonal sérico IgA-lambda en el proteinograma y se completó el estudio de gammapatía monoclonal. El aspirado medular de cresta ilíaca y esternón fue compatible con gammapatía monoclonal de significado incierto en progresión a mieloma múltiple, realizándose una biopsia de médula ósea informada como "incremento heterogéneo de la población de células plasmáticas, reconociéndose zonas inferiores al 10% con otras que corresponden al 30-40%.

CASOS CLÍNICOS

Muestran expresión para CD56 y restricción para cadena ligera lambda”, con cariotipo sin alteraciones. Se descartaron las alteraciones citogenéticas de alto riesgo mediante técnica FISH y se realizó un estudio de marcadores moleculares asociados a mieloma múltiple en médula ósea mediante técnicas de NGS (Next Generation Sequencing), que también fue negativo.

La resonancia magnética de columna dorsal y lumbo-sacra, así como el PET-TC con 18F-FDG de cuerpo entero descartaron lesiones óseas sospechosas de afectación por mieloma múltiple.

Diagnóstico

Se diagnosticó de mieloma múltiple quiescente IgA-lambda estadio I según el índice pronóstico internacional revisado (R-ISS), con bajo riesgo de progresión.

Tratamiento instaurado

En el momento actual, el mieloma quiescente no requiere tratamiento activo. Se decidió seguimiento estrecho para descartar progresión a mieloma múltiple activo.

Discusión

La Inmunodeficiencia Variable Común (IDVC) o hipogammaglobulinemia adquirida es un síndrome heterogéneo caracterizado por una panhipogammaglobulinemia. Generalmente, la suma de IgG, IgA e IgM es inferior a 5g/L, con déficit de, al menos, dos isotipos. Las manifestaciones clínicas suelen aparecer en la adolescencia o entre la tercera y cuarta década de la vida, afectando por igual a ambos sexos, con herencia variable¹ y consisten en infecciones bacterianas de repetición, especialmente respiratorias y digestivas (la insuficiencia respiratoria grave es la principal causa de mortalidad en estos pacientes).

Es frecuente hallar autoanticuerpos, asociando mayor susceptibilidad a procesos autoinmunitarios, así como a fenómenos inflamatorios del tracto gastrointestinal, enfermedades granulomatosas y neoplasias malignas^{1,2}. Los linfocitos B son capaces de proliferar in vitro, aunque son incapaces de secretar inmunoglobulinas o lo hacen deficitariamente. Suele existir además disminución de LB y LT CD4+, con alteración en la inmunidad mediada por células T2.

La causa de la IDVC es desconocida, aunque se han asociado a ella ciertas mutaciones génicas, siendo la más común en TNFRSF13B (TACI, activador transmembrana que interacciona con el ligando de la clinofilina moduladora del calcio), hallada en el 10- 15% de los pacientes con IDVC². El tratamiento precoz con antibióticos y gammaglobulinas intravenosas ha mejorado la esperanza y calidad de vida de estos pacientes¹.

Por otro lado, la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) consiste en la presencia de una proteína monoclonal en ausencia de criterios de mieloma

CASOS CLÍNICOS

múltiple (MM), macroglobulinemia de Waldenström (MW), ni de otros síndromes linfoproliferativos³. Sus principales características son: componente M < 0,3g/L, plasmocitosis medular < 10%, ausencia de lesiones osteolíticas, de anemia o de insuficiencia renal, así como de síntomas atribuibles a la gammapatía monoclonal. Su prevalencia aumenta con la edad (6% en mayores de 70 años).³ Su relevancia radica en determinar la evolución de la GMSI (si permanecerá estable o progresará hacia MM) ya que potencialmente, el MM viene precedido en todos los casos por una GMSI. Con menor frecuencia, puede evolucionar hacia plasmocitoma, amiloidosis AL o neoplasia de células plasmáticas. Además, se pueden desarrollar trastornos no malignos por el efecto de la paraproteína en el riñón, piel o nervios periféricos, dependiendo de las características de la misma, con la denominación de gammapatía monoclonal de importancia clínica (alteración estructural a pesar de ausencia de malignidad). Los factores predictivos de transformación incluyen: la cuantía del componente M; el tipo de componente monoclonal (más frecuente en el IgA) y el cociente anómalo de cadenas ligeras kappa/lambda; el patrón evolutivo del componente M^{3,4}. Como denominador común, ambas entidades, IDVC y MM, constituyen una manifestación anómala de la homeostasis del sistema inmunitario, aunque la patogenia de cada una de ellas difiere: la IDVC es un defecto cualitativo en la maduración de células plasmáticas; en el MM, el déficit es cuantitativo². Sin embargo, existe un mecanismo fisiopatológico compartido: la IDVC puede no deberse únicamente a un defecto intrínseco de los LB, sino que parece subyacer una alteración de los LT reguladores, que suprimen la maduración de LB y la producción de anticuerpos. En el MM, los linfocitos en sangre periférica presentan una capacidad reducida para producir inmunoglobulinas policlonales, y de forma similar a lo que ocurre en la IDCV, parece que uno de los mecanismos es el bloqueo de la maduración de LB por células supresoras⁵.

La asociación entre la IDVC y el cáncer está bien establecida, siendo las neoplasias más frecuentemente notificadas los linfomas no Hodgkin y el cáncer gástrico, seguidas del cáncer de colon, pulmón y mama^{1,2}. Una revisión de la literatura reveló un caso de MM entre 117 pacientes con IDVC. La escasa evidencia sobre la coexistencia de ambas subyace en el reto diagnóstico que supone identificar concomitantemente ambas enfermedades, por la ausencia de criterios diagnósticos firmes para la IDVC y porque la inmunodeficiencia secundaria quedaría eclipsada⁴. Por ello, ambas afecciones podrían coexistir con mayor frecuencia de lo que conocemos en la actualidad, siendo especialmente relevante el seguimiento para el diagnóstico precoz de una neoplasia secundaria. Esto es de relevancia clínica, pues si la inmunodeficiencia primaria está implicada en algunos casos de MM, las transfusiones de anticuerpos protectores pueden, no solo reducir el riesgo de infecciones, sino también interferir en el curso natural de la gammapatía monoclonal, ralentizando su progresión y/o reduciendo la tasa de recaídas^{2,4}.

CASOS CLÍNICOS

Referencias bibliográficas

1. Allaoui A, Mokhantar K, Jeddane L, Dehbi H, Aïlal F et al. Les bases génétiques du déficit immunitaire commun variable : du commun au variable [Genetic basis of common variable immunodeficiency: from common to variable]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2021;79(5):407-413. doi: 10.1684/abc.2021.1670.
2. Yavorkovsky LL, Hope A. A Tale of Two Immunodeficiencies: A Case of Multiple Myeloma Associated with Profound Immune Defect Mimicking Common Variable Immunodeficiency Syndrome. *Perm J*. 2020;24:19.104. doi: 10.7812/TPP/19.104.
3. Hughes D, Yong K, Ramasamy K, Stern S, Boyle E et al. Diagnosis and management of smouldering myeloma: A British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol*. 2024. doi: 10.1111/bjh.19333.
4. Rögnvaldsson S, Love TJ, Thorsteinsdóttir S, Reed ER, Óskarsson JP et al. Iceland screens, treats, or prevents multiple myeloma (iStopMM): a population-based screening study for monoclonal gammopathy of undetermined significance and randomized controlled trial of follow-up strategies. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):94. doi: 10.1038/s41408-021-00480-w
5. Waldmann TA, Broder S, Krakauer R, MacDermott RP, Durm M, Goldman C, Meade B. The role of suppressor cells in the pathogenesis of common variable hypogammaglobulinemia and the immunodeficiency associated with myeloma. *Federation proceedings*. 1976;35(9):2067-2072

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

37 CONDRITIS AURICULAR RECIDIVANTE EN VARÓN DE 71 AÑOS.

Paula Hernández Sanjuán, Lucía Gandía Blanquer, Sergio Juan Rony Castillo Ovalle, Jorge Maza Ortiz, Beatriz Pérez-Monte Minguez, Rebeca Fuerte Martínez.

Hospital Infanta Sofía, San Sebastián De Los Reyes, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 71 años sin antecedentes personales de interés, en seguimiento en el Servicio de Hematología por Síndrome mielodisplásico con anemia y trombocitopenia estables desde hace 7 meses.

Enfermedad actual

Acude a urgencias por dolor e inflamación del pabellón auricular derecho de una semana de evolución con fiebre de hasta 38°C.

Exploración física

A su llegada a Urgencias, se encuentra afebril, con TA 150/85 mmHg, FC 100 lpm y saturación O₂ basal 97%. Se observa eritema, inflamación y dolor a la palpación en pabellón auricular derecho. Otoscopia sin alteraciones, con ambos tímpanos íntegros, sin secreciones en conducto auditivo externo. Auscultación cardiopulmonar normal.

No evidencia de lesiones cutáneas ni articulares.

Exploraciones complementarias destacadas

Durante su estancia en Urgencias, presenta cefalea aguda y disartria. Se solicita TAC craneal urgente en el que se evidencia un hematoma subdural agudo izquierdo espontáneo, por lo que se decide ingreso en UCI para vigilancia neurológica y tratamiento conservador. En analítica urgente, destaca anemia con Hb 8.6 g/dL, VCM 103 fL, plaquetas 24000/μL y proteína C reactiva 124 mg/dL.

Tras estabilidad clínica y neurológica, se decide traslado a planta en la que presenta pico febril y disnea progresiva con insuficiencia respiratoria aguda. En TC de tórax se aprecian extensos infiltrados pulmonares alveolares y en vidrio deslustrado agudos y derrame pleural bilaterales precisando intubación orotraqueal e ingreso nuevamente en UCI. En analítica se observa leve leucocitosis (9870/μL) con neutrofilia y elevación de PCR (332 mg/L). Se extraen hemocultivos, urocultivo, cultivo de esputo, aspirado y lavado broncoalveolar, PCR de SARS-Cov-2, influenza A y B, citomegalovirus y serologías de Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila, Coxiella burnetii, Pneumocystis jirovecii, Aspergillus, resultando todo el estudio de microbiología negativo. Ante la

CASOS CLÍNICOS

sospecha principal de neumonía nosocomial, se inicia antibioterapia empírica con meropenem, linezolid, cotrimoxazol y anfotericina B y se añade furosemida intravenosa y corticoides sistémicos con mejoría y resolución de los infiltrados pulmonares y la insuficiencia respiratoria.

Además, presenta una pustulosis exantémica aguda generalizada que impresiona de causa farmacológica. Tras la mejoría a nivel respiratorio y desaparición de los infiltrados, se suspenden los antibióticos y corticoides sistémicos y el paciente vuelve a presentar fiebre y elevación de reactantes de fase aguda, un segundo episodio de condritis auricular bilateral y aparición de hipoacusia neurosensorial bilateral súbita, por lo que se decide inicio de antibioterapia y corticoides sistémicos a una dosis de 1mg/kg con desaparición de la fiebre y condritis auricular y normalización de los parámetros analíticos. Durante el ingreso, se intentó de nuevo la realización de un aspirado de médula ósea para completar el estudio hematológico en la que se evidenció la presencia de abundantes vacuolas citoplasmáticas en células precursoras mieloides y eritroides.

Diagnóstico

Finalmente, teniendo en cuenta estos hallazgos y el antecedente de síndrome mielodisplásico junto con la presencia de varios episodios de inflamación sistémica con aparición de fiebre, condritis auricular recidivante, pustulosis exantémica, hipoacusia bilateral súbita y un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda con infiltrados pulmonares bilaterales de etiología incierta, se sospechó un Síndrome de VEXAS (Vacuolas, Enzima E1, ligado al cromosoma X, síndrome Autoinflamatorio, Somático). Esta enfermedad, descrita por primera vez por Beck et al en 2020, conecta un espectro de características inflamatorias y hematológicas sistémicas aparentemente no relacionadas en una nueva enfermedad definida por mutaciones somáticas restringidas a células progenitoras hematológicas en el gen UBA1, que codifica una enzima implicada en el inicio de la ubiquitinación celular, un proceso de regulación del organismo en la degradación de proteínas, cuya alteración conduce a un aumento de proteínas mal plegadas que conlleva finalmente a una hiperactivación del sistema inmune innato con la consecuente aparición de fenómenos autoinflamatorios sistémicos (1).

Se ha descrito fundamentalmente en varones de edad avanzada y las manifestaciones clínicas y analíticas más características en orden de frecuencia son: fiebre, afectación cutánea, condritis auricular y nasal, infiltrados pulmonares, enfermedad tromboembólica, anemia macrocítica, trombocitopenia y síndrome mielodisplásico.

Aunque la presencia de vacuolas citoplasmáticas en médula ósea se ha descrito con frecuencia, no es un hallazgo patognomónico de esta enfermedad ya que también puede estar presente en pacientes con déficit de cobre, intoxicación por zinc o alcoholismo (1, 2, 3).

CASOS CLÍNICOS

Se realizó un estudio genético en el que se detectó la mutación p.Met41Val en gen UBA1 confirmándose el diagnóstico de Síndrome de VEXAS.

Tratamiento instaurado

En el tratamiento del Síndrome de VEXAS existen tres pilares fundamentales (4):

- Tratamiento de soporte: transfusiones de hemoderivados en caso de presentar anemia o trombocitopenia, uso de factor estimulador de granulocitos en caso de neutropenia, uso de agonistas del receptor de trombopoyetina o agentes estimuladores de eritropoyetina.
- Tratamiento con inmunosupresores: glucocorticoides sistémicos, inhibidores de JAK- 2, inhibidores de calcineurina...
- Tratamiento contra el clon celular: agentes hipometilantes, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o terapias de edición genética.

Si bien existen varias estrategias terapéuticas en estudios de casos, la estrategia de tratamiento óptima aún está en investigación y el trasplante alogénico de células se considera el único tratamiento curativo.

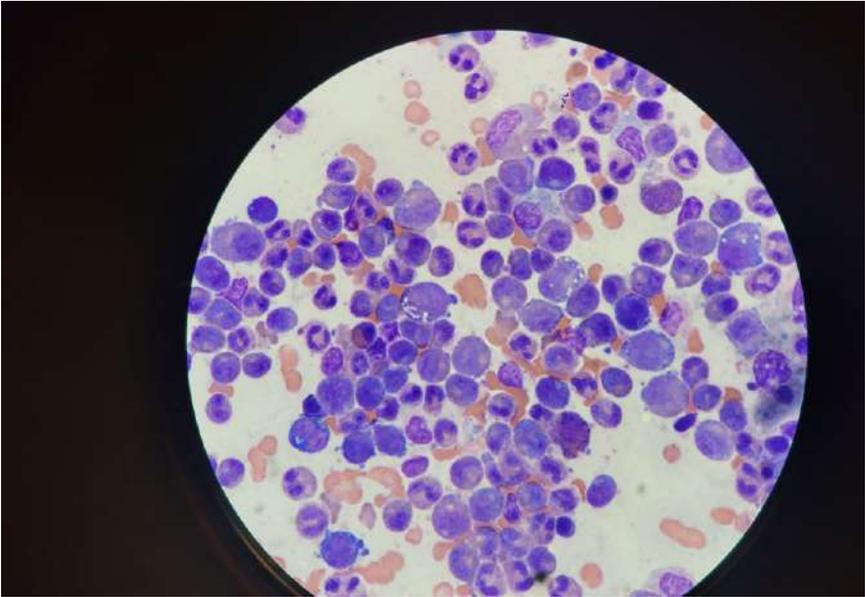
En nuestro caso, el paciente precisó múltiples transfusiones de hemoderivados por lo que se inició tratamiento de soporte con eritropoyetina y no se inició anticoagulación por el momento a pesar del alto riesgo trombotico en pacientes con Síndrome de VEXAS debido al reciente evento hemorrágico que había presentado.

Dada la edad del paciente y situación clínica actual de fragilidad no resulta candidato a trasplante de progenitores hematopoyéticos, por lo que se decide iniciar tratamiento con azacitidina, un agente hipometilante.

Referencias bibliográficas

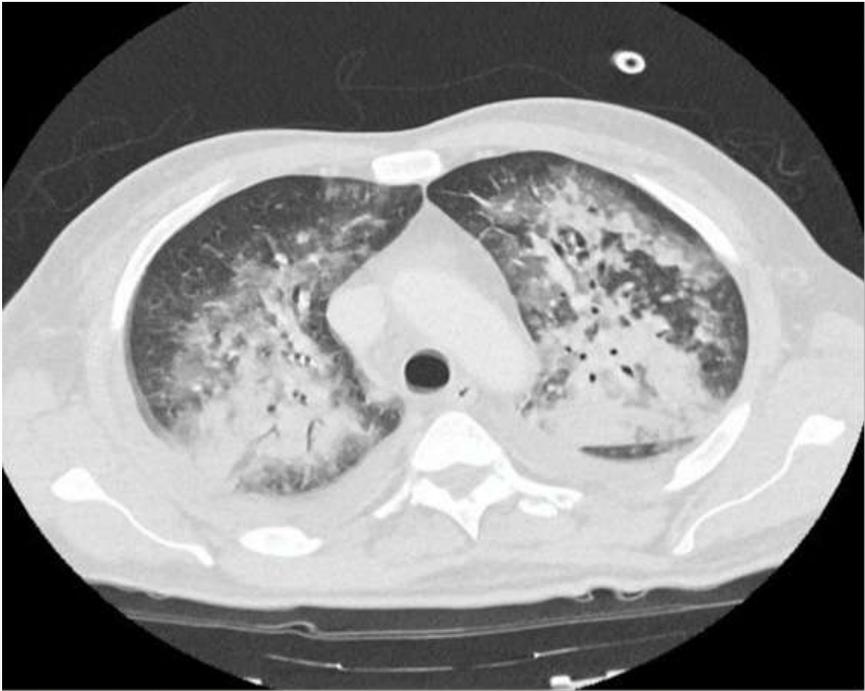
1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2628-2638. doi:10.1056/NEJMoa2026834
2. Georjin-Lavialle S, Terrier B, Guedon AF, et al. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol.* 2022;186(3):564-574. doi:10.1111/bjd.20805
3. Ferrada MA, Savic S, Cardona DO, et al. Translation of cytoplasmic UBA1 contributes to VEXAS syndrome pathogenesis. *Blood.* 2022;140(13):1496-1506. doi:10.1182/blood.2022016985
4. Heiblig M, Patel BA, Groarke EM, Bourbon E, Sujobert P. Toward a pathophysiology inspired treatment of VEXAS syndrome. *Semin Hematol.* 2021;58(4):239-246. doi:10.1053/j.seminhematol.2021.09.001

CASOS CLÍNICOS



Aspirado de médula ósea con presencia de vacuolas citoplasmáticas.

CASOS CLÍNICOS



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

41 NO TODO ES TUMORAL: VARÓN DE 45 AÑOS CON LESIONES LÍTICAS A ESTUDIO.

Sergio Carrasco Molina, Ana María Noblejas Mozo, Ángel Robles Marhuenda.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

-Antecedentes personales: No hipertensión arterial, no diabetes mellitus, no dislipemia.

Diverticulitis desde 2013. episodio de temblor esencial en tratamiento con propanolol de forma puntual. Fumador de 5-6 cigarros al día. No consumo enólico.

Enfermedad actual

Varón de 45 años refiere desde hace un mes previo a acudir a Urgencias presencia de lumbalgia intermitente irradiada a miembro inferior derecho acompañada de fiebre de predominio vespertino de hasta 38°C. Además, refiere astenia, hiporexia y pérdida de hasta unos 4 kilogramos en el último mes. Niega sudoración profusa nocturna. No náuseas ni vómitos, no cefalea, no tos ni expectoración, no sensación disneica, no dolor torácico, no dolor abdominal, no diarrea ni estreñimiento, no disuria, no lesiones cutáneas, no otra sintomatología.

Exploración física

Constantes: Tª 37,3°C, tensión sistólica 135 mmHg, Tensión diastólica 81 mmHg, FC 74 latidos por minuto, saturación de oxígeno basal 98%.

Paciente con aceptable estado general, consciente y orientado en tiempo, espacio y persona. Tinte cetrino, normohidratado y normoperfundido. Eupneico en reposo. No palpación de adenopatías patológicas cervicales, submandibulares, cervicales, supraclaviculares, axilares ni inguinales.

-CyC: se objetiva orofaringe sin lesiones mucosas, no eritema faríngeo.

-AC: rítmica sin soplos.

-AP: MVC, no ruidos patológicos.

-ABD: ruidos hidroaéreos conservados, blando y depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, no palpando masas ni visceromegalias. Puñopercusión blateral negativa. Dolor a la palpación dorsal baja con apofisalgia.

-No edemas, no signos de TVP.

Exploraciones complementarias destacadas

Análiticamente no presentaba leucocitosis ni neutrofilia, con hemogloblina 13,5 g/dL y plaquetas 383.000/microlitro. Aumento de reactantes de fase aguda

CASOS CLÍNICOS

(fibrinógeno 962 mg/dL, PCR 81 mg/L) sin alteraciones iónicas y con función renal conservada. No hipertransaminemia, no presencia de alteraciones de la coagulación.

En las radiografías iniciales de columna se objetivaba una pérdida de altura vertebral a nivel de D11, con radiografía de tórax que no presentaba hallazgos patológicos. Se realizó un TC body objetivando fractura de aspecto patológico en D11 con aplastamiento vertebral y presencia de imágenes osteolíticas en D10, D11, L3 y costilla izquierda, con esplenomegalia homogénea de 151 mm. Se solicitó proteinograma que no objetivaba pico monoclonal con inmunofijación en suero y orina negativas, así como hemocultivos x2 sin aislamiento microbiológico, con serologías para VIH, sífilis, VHC y VHB negativas. Se realizó gammagrafía ósea de cuerpo completo y resonancia de columna lumbar que confirmaba la presencia de múltiples lesiones líticas en raquis altamente sospechosas de afectación ósea metastásica diseminada asociado a fractura patológica en D11 sin invasión de canal medular. Se realizó PET-TC que objetivaba lesiones líticas óseas ya descritas previamente, sin captación en ningún foco y sin otros hallazgos patológicos.

Se realizó biopsia ósea en el ala sacra derecha (correlacionado con PET-TC), identificando infiltración paratrabecular por población linfocitoide B de pequeño tamaño que sugería proceso linfoproliferativo B de célula pequeña. Posteriormente se realizó estudio de médula ósea, objetivando celularidad hematopoyética sin evidencia de infiltración neoplásica. También se realizó gastroscopia objetivando patrón de gastritis aguda con biopsia con visualización de *Helicobacter pylori* sin otros hallazgos, que fue tratado sin incidencias. La colonoscopia presentaba un pólipo que se extirpó, con anatomía patológica compatible con adenoma.

En este punto he de comentar la importante afectación emocional del paciente, dada la sospecha etiológica por la que se encontraba ingresado para estudio, precisando valoración y seguimiento por equipo de Psiquiatría/psicología durante su ingreso.

Se realizó nueva biopsia ósea guiada sobre lesión captante en PET-TC, objetivando 8 cilindros donde se objetivó tejido óseo y médula ósea con las 3 series hematopoyéticas con una proporción adecuada entre ellas, con hiper celularidad para linfocitos T no clonales.

El paciente fue reinterrogado, refiriendo desde hace 20 años episodios recurrentes de dolor lumbosacro de 7-10 días de duración, autolimitados. No antecedente de acné, pustulosis ni otras lesiones cutáneas. El estudio para HLA-B51 y HLA-B27 fue negativo (ya realizado previamente). Dada la sintomatología y la ausencia de tejido tumoral en todo el estudio realizado, sin aislamiento microbiológico, se sospechó que el cuadro podría estar en contexto de una osteítis multifocal recurrente crónica con afectación esternal, acromioclavicular y axial. Se pautaron AINEs para el dolor y se decidió realizar seguimiento ambulatorio.

Durante el seguimiento presentó estabilización clínica aunque persistía con dolor

CASOS CLÍNICOS

mecánico en espalda de predominio nocturno. Se realizó RNM de cuerpo entero de control a los 6 meses, objetivando respecto a la RNM previa edema óseo de nueva aparición en vértebral D12 sin fractura y leve aumento de edema en D11, con resolución de los focos de edema en D6, D10 y región sacro-ílica derecha. Además, leves focos de edema en articulaciones esterno-claviculares, fémures esternón.

Diagnóstico

Ante la resolución de los focos de edema en el seguimiento clínico con persistencia de otros focos, con biopsias óseas sin objetivar tejido tumoral viable y con resto de estudio sin hallazgos, se sospechó la presencia de una osteítis multifocal recurrente crónica (OMRC).

Tratamiento instaurado

Inicialmente se instauró tratamiento con bifosfonato IV, pero ante la escasa mejoría persistiendo dolor crónico incapacitante, se decidió iniciar tratamiento anti-TNF (adalimumab), con buena tolerancia con mejoría de dolor axial, permitiendo al paciente volver a trabajar. Se solicitó RNM al año de iniciar tratamiento, objetivando resolución de los focos de edema descritos en resonancias previas. Actualmente se encuentra en tratamiento con AINEs a demanda y adalimumab 40 mg subcutáneo cada 10 días.

Referencias bibliográficas

Przepiera-Będzak H, Brzosko M. SAPHO syndrome: pathogenesis, clinical presentation, imaging, comorbidities and treatment: a review. *Postepy Dermatol Alergol.* 2021 Dec;38(6):937-942. doi: 10.5114/ada.2020.97394. Epub 2020 Jul 23. PMID: 35125997; PMCID: PMC8802951.

CASOS CLÍNICOS





XIV REUNIÓN
ENFERMEADES MINORITARIAS

V REUNIÓN ENFERMEADES
MINORITARIAS RESIDENTES



CAMINO DE LA INNOVACIÓN EN LAS
ENFERMEADES MINORITARIAS

25 · 26 · 27 de ABRIL 2024
Santiago de Compostela

CASOS CLÍNICOS



LIBRO de CASOS CLÍNICOS



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

42 SÍNDROME DE SCHNITZLER Y MOSAICISMO TET-2: UNA NUEVA VENTANA EN LOS SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS ADQUIRIDOS DEL ADULTO.

Xoel Otero Davila, Silvia Dopazo Sotillo, Juan Jose Vazquez Castro, Uxia Carreira Sampayo, Jorge Julian Fernandez Martin, Iago Novo Vazquez.
Hospital Alvaro Cunqueiro., Vigo, España.

Antecedentes patológicos

- No alergias medicamentosas ni ambientales conocidas.
- Factores de riesgo cardiovascular: Dislipemia.
- Hábitos tóxicos: Fumadora activa de 5 cigarrillos/día.
- No patología exposición laboral.
- Cirugías: Amigdalectomía, Artroplastia de hombro.
- Tratamiento domiciliario: No.

Enfermedad actual

Previamente a ser diagnosticada fue vista por múltiples servicios con los siguientes diagnósticos:

- Seguida en Dermatología por urticaria crónica con lesiones cutáneas generalizadas y activas. - Biopsia cutánea: Urticaria neutrofílica.
 - Estudiada en Hematología por leucocitosis de probable naturaleza reactiva.
 - Estudio en Medicina interna por sospecha de síndrome proliferativo. Ingresó en Medicina Interna en 2021 por cuadro de fiebre, artralgias, rash, linfadenopatías e insuficiencia renal rápidamente progresiva con proteinuria y sedimento activo. Se realizan citometría de flujo y biopsias de médula ósea, riñones y adenopatías.
 - Biopsia de médula ósea: con presencia de salpicado de células plasmáticas CD56+ e incremento de serie mieloide/granulocítica. Citometría de flujo que descartó linfoma y ALPS.
 - Biopsia de adenopatía inguinal con abundantes histiocitos CD68 +.
 - Biopsia renal: Glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria con proliferación extracapilar (16/38) intensa tipo pauci-inmune (mínimos depósitos de anti-C3 e anti-IgG anti-kappa y anti-lambda en glomérulos afectados). Sin vasculitis.
- Se la diagnóstica de Síndrome de Schnitzler:
- Síndrome febril.
 - Dolor óseo y artralgias.
 - Elevación de RFA (VSG, PCR, leucocitosis). Autoinmunidad negativa.
 - RMN sin lesiones sugestivas de remodelado óseo.
 - Linfadenopatías abdominales, axilares e inguinales. Biopsia de adenopatía inguinal con abundantes histiocitos CD68 +. Hepatomegalia.
 - Dermatitis urticariforme neutrofílica sin depósitos de IgA, IgG, C3 a nivel

CASOS CLÍNICOS

vascular ni membrana basal. Ausencia de necrosis fibrinoide.

Se inició tratamiento con bloqueo IL-1 (Anakinra 100 mg/24 horas SC) con excelente respuesta.

La paciente desarrolló tres semanas después status convulsivo (Electroencefalograma patológico en paciente sin patología neurológica conocida) que precisó ingreso en UCI.

TAC y RMN cerebral normales. Se asoció como reacción adversa medicamentosa a anakinra, quedando suspendido desde entonces. Se pautó tratamiento de base con prednisona 10 mg.

Se realizan los siguientes estudios genéticos:

-Translocación t(9;22)(q34;q11) de BCR/ABL. Negativo.

-Mutación V617F de JAK2. Negativo.

-FISH de genes PDGFRA, PDGFRB y JAK2, y para la traslocación t(9;22). Negativo.

-Gen CSF3R (Colony-stimulating factor 3 receptor gene) exones 14, 15 y 17 (mutaciones en pacientes con LNC y LMC típica). Negativo.

-NGS, panel de autoinflamatorias en sangre (ADA2, ELANE, HTR1A, LPIN2, MEFV, MVK, NLRG4, NLRP12, NLRP3, NOD2, OTULIN, PLCG2, POMP, PSMB8, PSTPIP1, RELA, TNFAIP3, TNFRSF1A, TRNT1, FGA). Negativo.

-Paneles de genes NMPc en médula ósea. Se detecta variante patogénica en gen TET2. (NM_001127208.2:intrón3:c.3409+1G>T;p.?) con una frecuencia alélica del 10%.

Durante 2023 la paciente presenta brotes de Sd. Schnitzler en forma de ileocolitis secundarios a descensos de la terapia corticoidea con deterioro de la función renal durante los mismos.

Exploración física

Constantes: TA 101/76 mmHg T 37,8°C FC 111 lpm SatO2 90% basal.

Regular estado general. Consciente y orientada.

Normohidratado, normocoloreada y normoperfundido. Cushing secundario a corticoides.

Auscultación cardiaca: Rítmica. No soplos.

Auscultación pulmonar: Leves crepitantes en bases.

Abdomen: RHA +, abdomen inflamado y doloroso a la palpación, no palpo masas, no hepatoesplenomegalias. No irritación peritoneal.

Miembros inferiores: No edemas, no signos de TVP.

**Rash cutáneo: Habones subcentimétricos en tórax y MMII de coloración roja clara.

Livedo reticularis.

Exploraciones complementarias destacadas

Análisis al ingreso:

CASOS CLÍNICOS

* Glucosa 129 Creatinina 1.44 LDH 246

* Ferritina 1275 PCR 157 Procalcitonina 0.35 VSG 70

* Leucocitos 23.50 Neutrófilos 19.07

* Coagulación sin alteraciones

Orina:

* Proteínas 3.00 Cuerpos cetónicos 10.0 Hematíes/Hemoglobina Positivo +++
Leucocitos Positivo +

* Hematíes por campo Más de 100 Leucocitos por campo 15-20 Citometría en médula ósea: El estudio de la muestra no detecta clonalidad linfóide B ni sugiere clonalidad linfóide T. Población progenitora CD34+ en rango normal, de características mieloides. Score Ogata* SMD 1 punto.

Citología en médula ósea: Mielograma hiper celular a expensas de la serie granulocítica, sin dishemopoyesis significativa, sin evidencia de linfocitosis.

TAC abdominopélvico con contraste intravenoso: Ileítis inespecífica con inflamación transmural, borramiento de la grasa, ingurgitación vascular y líquido libre intersticial asociado. Pequeña cuantía de líquido libre perihepático y en pelvis. Estudios biológicos (Serologías, cultivos...) fueron negativos.

Diagnóstico

Brote de Sd. Schnitzler con actividad persistente en forma de ileítis con fracaso renal agudo sobre crónico AKIN I.

Sumado a lo previo, destacar la presencia en esta paciente de manifestaciones atípicas:

- Mujer con debut a los 68 años.

- Glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria con proliferación extracapilar (16/38) intensa tipo pauci-inmune (mínimos depósitos de anti-C3 e anti-IgG anti-kappa y anti-lambda en glomerulos afectados). Intenso infiltrado inflamatorio neutrófilico e histiocitario.

- Status convulsivo en probable relación con anakinra.

- Variante patogénica somática adquirida en gen TET2 en estudio citogenético de médula ósea.

- Dos episodios de ileítis en contexto de brotes del Sd. Schnitzler.

Tratamiento instaurado

Se inicia 1ª dosis de Canakinumab 150 mg con excelente tolerancia y respuesta brillante. La pauta seguida es 150 mg cada 28 días. Se ha conseguido una retirada progresiva de corticoides.

El seguimiento clínico y analítico ha mostrado una normalización progresiva de todos los biomarcadores de respuesta inmune innata y mejoría de la función renal.

Estudios posteriores: Se revisó en segundo tiempo la nueva biopsia de MO con

CASOS CLÍNICOS

vistas a ampliación de estudio citogenético: Los resultados fueron similares al estudio previo, se identificó la misma variante TET2. NM_001127208.2: intrón3:c.3409+1G>T:p.?

Frecuencia alélica de la variante: 8% Consiste en sustitución nucleotídica en el lugar donante de splicing del intrón 3 del gen TET 2: las consecuencias de este cambio no son predecibles pero es muy probable que se pierda el exón 3 del gen. Esta mutación ha sido previamente descrita como patogénica. Las mutaciones en TET2 suelen ser de pérdida de función (frameshift, missense, nonsense).

Referencias bibliográficas

-De Langhe E, Van Loo S, Malengier-Devlies B, Metzemaekers M, Staels F, Vandenhoute J, Berghen N, Sciot R, Corveleyn A, Tšuiiko O, Gouwy M, Lenaerts J, Verschueren P, Wouters CH, Proost P, Matthys P, Legius E, Schrijvers R. TET2-Driver and NLRC4-Passenger Variants in Adult-Onset Autoinflammation. *N Engl J*

Med. 2023 Apr 27;388(17):1626-1629. doi: 10.1056/NEJMc2212928. PMID: 37099347.

-Svensson EC, Madar A, Campbell CD, He Y, Sultan M, Healey ML, Xu H, D'Aco K, Fernandez A, Wache-Mainier C, Libby P, Ridker PM, Beste MT, Basson CT. TET2-Driven Clonal Hematopoiesis and Response to Canakinumab: An Exploratory Analysis of the CANTOS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022 May 1;7(5):521-528. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0386. PMID: 35385050; PMCID: PMC8988022.

-Cong B, Zhang Q, Cao X. The function and regulation of TET2 in innate immunity and inflammation. *Protein Cell.* 2021 Mar;12(3):165-173. doi: 10.1007/s13238-020-00796-6. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33085059; PMCID: PMC7895883.

-Fagan N, Conlon N, Ridge K. Proposal of a new clinical entity: Paraprotein negative

IL-1 mediated inflammatory dermatosis (PANID) that may precede Schnitzler syndrome. *World Allergy Organ J.* 2023 Sep 30;16(9):100815. doi:

10.1016/j.waojou.2023.100815. PMID: 37822421; PMCID: PMC10562851.

CASOS CLÍNICOS



*Urticaria neutrofílica
en resolución.*

CASOS CLÍNICOS



Urticaria neutrofílica en resolución.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

46 VARÓN DE 45 AÑOS CON HEMATOMAS MÚLTIPLES ESPONTÁNEOS SECUNDARIOS A HEMOFILIA ADQUIRIDA.

Mayarí Isabel Tortosa González, Pablo Oteo López, Ester Lobato Martínez, Alicia Ferradas Calzada, Blanca Figueres Pesudo, Rosario Sánchez Martínez.

Hospital General Universitario Dr Balmis, Alicante, España.

Antecedentes patológicos

Presentamos un caso clínico de un varón de 45 años de procedencia asiática (China), sin antecedentes de alergias medicamentosas, hábitos tóxicos o factores de riesgo cardiovascular. Inició seguimiento médico en Centro privado en 2021 por presentar lesiones cutáneas eritematovioláceas difusas y parduzcas, con una historia de evolución de 8 años. Por ello se realizó biopsia cutánea que mostró plasmocitosis, iniciándose tratamiento con prednisona 60 mg diarios.

Realizadas pruebas de imagen pulmonar (TAC) en la que se evidenciaron formaciones quísticas pulmonares y adenopatías mediastínicas, axilares e hiliares, sugiriendo como diagnóstico diferencial linfangioleiomiomatosis, histiocitosis, o neumonía linfoidea.

Se realizó inmunofenotipado de médula ósea que identificó una plasmocitosis con fenotipo policlonal. Las pruebas adicionales confirmaron infección por tuberculosis latente.

Entre sus antecedentes consta episodios de hematuria y proteinuria. Valorado por nefrología, se realizó biopsia renal que era compatible con Nefropatía IgA, excluyendo amiloidosis.

Enfermedad actual

En marzo de 2023, el paciente ingresó en nuestro Servicio por presencia de hematomas espontáneos múltiples, en relación con hemofilia adquirida y sospecha de síndrome linfoproliferativo en estudio.

El ingreso se precipitó tras la aparición súbita y atraumática de un hematoma en el muslo izquierdo, acompañado de anemia severa microcítica hipocrómica y un significativo alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), sugestiva de hemofilia adquirida. La confirmación de este diagnóstico vino dada por la baja actividad del factor VIII coagulante, con valores críticamente reducidos al 1.6%, en contraste con los niveles normales de los factores IX, XI y XII.

Ante la sospecha de presencia de un inhibidor adquirido del factor VIII, se procedió con un estudio de coagulación extendido.

Durante su estancia hospitalaria, se realizó PET-TAC que reveló múltiples adenopatías hipermetabólicas tanto supra como infradiaphragmáticas, sugiriendo

CASOS CLÍNICOS

un proceso linfoproliferativo activo. Este hallazgo, junto a una nueva lesión en la hemipelvis derecha, altamente sospechosa de ser un hematoma en el contexto clínico del paciente, complicó aún más el cuadro. El deterioro clínico, evidenciado por un incremento del dolor en la región inguinal izquierda y la confirmación por TAC de la evolución del hematoma ilíaco derecho, subrayó la gravedad de la coagulopatía y la necesidad de un manejo intensivo y multidisciplinario.

Exploración física

A la exploración física, el paciente se mostró consciente y orientado, con signos de palidez mucocutánea y dolor moderado en el abdomen y zona inguinal derecha. Presentaba taquicardia (FC 120 lpm) e hipotensión arterial (TA 111/65), aunque su saturación de oxígeno se mantenía normal (97%). En la superficie cutánea presentaba lesiones cutáneas parudzcas generalizadas.

Abdomen sensible y doloroso a la palpación, especialmente en el hemiabdomen derecho.

No se evidenciaron alteraciones respiratorias o cardíacas agudas.

En miembros inferiores destaca la presencia de una colección de aspecto de hematoma en compartimento anterior del muslo izquierdo.

Exploraciones complementarias destacadas

Análítica de ingreso:

- Hemograma: Leucocitos $13,67 \times 10^3$ L, neutrófilos 75,3 %, hemoglobina 7.4 g/dL, plaquetas 468×10^3 L, VSG 100mm
- aPTT 8,46, INR 1.40, índice de Quick 64%, tiempo de trombina 15,20 segundos.
- En la bioquímica destaca creatinina 1.25mg/dl, proteínas totales 9.3 g/dl, PCR 15.9 mg/dL, albúmina 1.793 mg/dL, beta-globulina 1,4 g/dL, gamma-globulina 3,3 g/dL
- Beta-2-microglobulina 3.940 μ g/L resto de marcadores biológicos normales
- Factor reumatoide normal, ANA nuclear moteado 1/ 160, Ac. Anti-DNA < 10 UI/ mL, cribado de ENAS negativo, ANCA negativo, Ac. Anti-antígeno Scl-70 Negativo (<1 CU), Ac. Anti. Ag. esclerosis sistémica (BLOT): Se observa una banda POSITIVA débil correspondiente a Anti-Ku (+)
- Quantiferón Tuberculosis: indeterminado. Resultado no valorable por insuficiente respuesta celular al mitógeno.
- IgG 3.920 mg/dL, IgG 1 3.290,0 mg/dL, IgG 2 87,6 mg/dL, IgG 3 87,6 mg/dL, IgG 4 561,0 mg/dL, IgA 541,8 mg/dL, IgM 454 mg/dL, Kappa Libre 236,55 mg/L, Lambda libre 180,91 mg/L, índice LK/LL 1,31
- Interleucina 6 56 pg/mL, VEGF 2.161,0 pg/mL
- Análítica Urinaria: Leucocitos 2-5/campo, Eritrocitos 15-20/campo, Cilindros granulosos. Cociente albúmina/creatinina 67 mg/g Cr 454,0 mg/dL,
- Sangre periférica: anemia normocítica con presencia de policromasia, resto sin alteraciones morfológicas significativas, no blastos.

CASOS CLÍNICOS

- Estudio serológico:
 - VIH: negativa
 - VHS IgM negativo, IgG positivo
 - *Togoplasma gondii* IgM e IgG negativo
 - *Treponema Ac* totales negativo
 - Epstein Barr IgM negativo, IgG positivo
 - CMV IgM negativo, IgG positivo
 - HBsAg negativo, HBsAc 1000 U/L, HBcAc negativo
 - Anti-VHC negativo
- Microbiología Molecular:
 - CMV carga viral 2111 UI/ml
 - Herpesvirus Humano Tipo 6, 7 y 8 negativos
- TAC MMII: Colección heterogénea en el compartimento anterior del muslo izquierdo de 7.7 cm x 4.1 cm x 17.4 cm (tra x ap x cc) compatible con hematoma, con efecto hematocrito que da lugar a que presenta una porción más líquida anterior y más densa posterior. Adenopatías ilíacas comunes, externas e inguinales bilaterales aumentadas en número y tamaño, reseñando la mayor de 17 mm femoral derecha. Valora si están relacionada con su enfermedad hematológica de base, síndrome linfoproliferativo.
- TAC toraco-abdomino-pélvico: Adenopatías patológicas laterocervicales, múltiples axilares, hiliomediastínicas, ilíacas comunes y sobre todo ilíacas externas derechas. Lesión pulmonar densa en LSD sugestiva de relleno inflamatorio de bullas, consolidación neumónica o hemorragia alveolar.
- Estudio de coagulación extendido: Factor VIII: 1.6 % FIX: 100 % FXI: 56 % FXII: 41%, Título inhibidor: 45 UB
- PET-TAC: Exploración que evidencia múltiples adenopatías hipermetabólicas supra e infradiafragmáticas que sugieren proceso linfoproliferativo activo.
- Biopsia Punch lesión cutánea en tronco: sin evidencia de infiltración neoplásica, hallazgos compatibles con dermatitis esclerosante, a descartar morfea o esclerodermia.

La piel que muestra una epidermis con hiperpigmentación de capa basal, sin otras alteraciones relevantes. La dermis presenta un aumento de colágeno, que en profundidad aparece homogeneizado, denso, junto a un infiltrado inflamatorio crónico perivascular y en menor medida perianexial, predominantemente profundo, formado por linfocitos bien diferenciados y células plasmáticas escasas, que se demuestran policlonales con técnicas IHQ para cadenas ligeras. En la muestra no hay cambios morfológicos que sugieran plasmocitosis, ni en general indicios de malignidad. Sugiere un cuadro tipo morfea o esclerodermia, incluso se podría considerar atrofoderma.
- Biopsia Punch lesión espalda: fragmento cutáneo con incremento del colágeno en dermis superficial y profunda asociado a infiltrado inflamatorio perivascular

CASOS CLÍNICOS

con numerosas células plasmáticas (policlonales kappa y lambda positivas). Hallazgos concordantes con plasmocitosis cutánea (con incremento del colágeno; esclerodermiforme).

-Biopsia Adenopatía Inguinal: ganglio linfático con plasmocitosis difusa y ocasionales folículos linfoides con hiperplasia reactiva. No se identifican signos de infiltración neoplásica.

· Muestra plasmocitosis difusa y ocasionales folículos linfoides reactivos en la periferia. El espacio interfolicular, ampliamente ensanchado muestra, además de la abundante presencia de células plasmáticas reactivas, algunas venas postcapilares.

· El estudio inmunohistoquímico muestra: CD20: Negativo. CD79A: Positivo. CD138: Positivo. Kappa: Positivo. Lambda: Positivo. MUM1: Positivo. BCL2: Positivo. CiclinaD1: Negativo. CD10: Negativo. CD21: Negativo. CD3: Negativo (población T acompañante positiva) CD5: Negativo (población T acompañante positiva). BCL6: Negativo. CD30: Negativo. Ki67: 5-10%. IGG: Positivo. IGG4: Positivo (20%).

Diagnóstico

1) HEMOFILIA ADQUIRIDA.

2) ENFERMEDAD DE CASTELMAN MULTICÉTRICA VARIANTE LINFADENOPATIA PLASMACITICA

3) HEMATOMA ESPONTANEO EN MII Y RETROPERITONEAL

4) ENFISEMA CENTRILOBULILLAR DESTRUCTIVO AVANZADO

El paciente cumplía criterios diagnósticos para enfermedad de Castleman según la Sociedad Americana de Hematología (1) con biopsia congruente (plasmacitosis en espacio interfolicular) y adenomegalias (más de 1cm en el eje corto) en 2 o más áreas ganglionares, lo cual compone los criterios mayores, y 7 de los criterios menores (elevación de PCR, anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia, pápulas violáceas y neumonitis intersticial linfocítica). Además, cumplía criterios de exclusión al descartarse razonablemente las entidades que los componen: infecciones (HHV-8, VEB, CMV, toxoplasmosis, VIH, tuberculosis), enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias (ante ausencia de clínica sugestiva ni anticuerpos) y enfermedades linfoproliferativas/malignas (ausencia de infiltración en biopsias, picos monoclonales, ni aumento de cadenas ligeras). Otras características que apoyan al diagnóstico son la elevación de IL-6, VEGF, IgA y beta- 2-microglobulina y el antecedente de nefropatía IgA.

El paciente acudió al hospital por un hematoma que se produjo como consecuencia de una hemofilia adquirida, secundaria a la enfermedad de Castleman. Fue diagnosticado de hemofilia adquirida mediante sospecha al observarse un aPTT alargado y realizarse estudio de coagulación extendido. En un estudio prospectivo europeo se relacionó la hemofilia adquirida en un 11.8% de los casos con enfermedades malignas. (2)

CASOS CLÍNICOS

Tratamiento instaurado

Durante su estancia hospitalaria, el paciente recibió tratamiento con factor recombinante VII y FEIBA, así como con altas dosis de esteroides (Novoseven a dosis de 90 microgramos/Kg cada 4 horas, complementado con un régimen inmunosupresor con corticoides, metilprednisolona 80 mg/día). Posteriormente y ante la falta de respuesta se inició tratamiento con rituximab y ciclofosfamida para control de hemofilia adquirida. Esta última fue suspendida debido a la inducción de aplasia celular.

Tras diagnóstico clínico e histológico compatible con enfermedad de Castleman multicéntrica, se decidió inicio de tratamiento, régimen con antiIL-6 (Siltuximab a 11 mg/kg) administrado cada tres semanas.

Referencias bibliográficas

1. Fajgenbaum, D. C., Uldrick, T. S., Bagg, A., Frank, D., Wu, D., Srkalovic, G., Simpson, D., Liu, A. Y., Menke, D., Chandrakasan, S., Lechowicz, M. J., Wong, R. S., Pierson, S., Paessler, M., Rossi, J. F., Ide, M., Ruth, J., Croglia, M., Suarez, A., Krymskaya, V., ... Lim, M. S. (2017). International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*, 129(12), 1646–1657. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-746933>
2. Knoebl, P., Marco, P., Baudo, F., Collins, P., Huth-Kühne, A., Nemes, L., Pellegrini, F., Tengborn, L., Lévesque, H., & EACH2 Registry Contributors (2012). Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH, 10(4), 622–631. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x>

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

48 ¿QUÉ HAY DETRÁS DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS?

Pilar Sánchez Latasa, Elena Ramiro Martín, Covadonga Junco Dopico, Tatiana Bohórquez Arcila, María Luisa Pérez García, Nora Sabrina Gutiérrez Sampedro.

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 81 años, con antecedentes de hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2, accidente cerebrovascular en 2010 con secuelas en hemisferio izquierdo y adenocarcinoma rectal diagnosticado en 2005, actualmente en remisión. Independiente para actividades básicas de la vida diaria. Sin deterioro cognitivo. Niega hábitos tóxicos. Sin alergias medicamentosas conocidas.

Enfermedad actual

Ingresa para estudio de cuadro neurológico larvado de tres meses de evolución consistente en bradipsiquia, temblor y disartria, añadiéndose en las últimas semanas apraxia de la marcha, con rigidez y retropulsión, impidiendo una correcta deambulación y precisando ayuda, desde entonces, para las actividades de la vida diaria. Concomitantemente, aparición de lesiones cutáneas con afectación en tronco y extremidades, además de, cuadro constitucional consistente en astenia intensa, hiporexia y pérdida ponderal.

Exploración física

El paciente se encontraba consciente y orientado en espacio y persona, no en tiempo.

Hemodinámicamente estable, eupneico en reposo y afebril. Ingurgitación yugular bilateral.

Neurológicamente, fluencia verbal y comprensión preservadas, a destacar claudicación moderada en maniobra de Barré en miembro superior izquierdo, con temblor intencional y leve afectación motora en ambas extremidades superiores. Reflejos miotáticos profundos abolidos en miembros inferiores con hiperpatía asociada en hemisferio izquierdo. Discinesias oromandibulares. Dismetría dedo-nariz izquierda.

Marcha atáxica sensitiva con Romberg positivo.

A la auscultación cardiopulmonar, tonos cardíacos rítmicos con soplo sistólico rudo de predominio aórtico no conocido que irradia a carótidas. Hipofonesis bibasal, sin ruidos patológicos sobreañadidos. Abdomen sin alteraciones. En extremidades inferiores, edema con fovea bilateral hasta tercio medio, sin otros hallazgos.

CASOS CLÍNICOS

Como afectación cutánea: placas eritemato-violáceas con tendencia a la confluencia, hipervasculares, alguna con sangrado espontáneo que afectaban de forma generalizada, pero, fundamentalmente, tronco y extremidades superiores e inferiores (Figura 1).

Exploraciones complementarias destacadas

Pruebas solicitadas al ingreso:

1. Analítica: como hallazgos patológicos, hiponatremia (sodio 122 mmol/L), elevación de NT-proBNP de 9455 pg/mL y de reactantes de fase aguda (PCR 9 mg/dL, procalcitonina 0.21 ng/mL, leucocitos 14530).
2. Rx de tórax: signos de redistribución vascular y pinzamiento de seno costofrénico izquierdo.
3. TC craneal: lesiones isquémicas crónicas, sin datos de patología aguda. Pruebas durante su estancia en planta:
4. Ecocardiograma: datos de calcificación grave de válvula aórtica con estenosis aórtica moderada e insuficiencia tricuspídea grave. Función biventricular preservada.
5. Biopsia cutánea con estudio histopatológico: se realiza para analizar las lesiones cutáneas descritas. Se confirmó la sospecha diagnóstica inicial para sarcoma de Kaposi con obtención inmunohistoquímica positiva para VHH8.
6. Serologías: para VIH, CMV, VEB, Treponema pallidum y virus hepatotropos con resultado negativo.
7. TC tóraco-abdomino-pélvico: múltiples adenopatías toracoabdominales e inguinales de tamaño patológico, sugerentes de proceso linfoproliferativo (Figura 2A y 2B).
8. Biopsia de ganglio inguinal con estudio histológico: hiperplasia folicular con capas del manto y redes dendríticas prominentes, ocasionales folículos involutivos, proliferación vascular inter e intrafolicular, discreta plasmocitosis paracortical y plasmablastos VHH8+, compatible con enfermedad de Castleman, variedad plasmocitaria.
9. RMN cerebral: lesiones isquémicas crónicas, sin otros hallazgos.
10. Estudio de LCR: bioquímica sin alteraciones, citología negativa para células malignas, autoinmunidad con anticuerpos onconeuronales negativos y PCR múltiple de virus, con resultado positivo para enterovirus.
11. PET-TC FDG: Adenopatías supra e infradiaphragmáticas con discreto-moderado incremento de captación en múltiples localizaciones, sugerentes de infiltración secundaria a proceso linfoproliferativo de bajo grado en estadio avanzado (Figura 2C y 2D).

Diagnóstico

Desde el ingreso, dadas las lesiones dérmicas tan características que presentaba

CASOS CLÍNICOS

el paciente, se sospechó que el cuadro era compatible con un sarcoma de Kaposi. Una vez descartada infección crónica por VIH, nuestros estudios fueron orientados a descartar una enfermedad multisistémica subyacente.

Con todas las pruebas descritas anteriormente y, sobre todo, con los hallazgos histopatológicos, nuestro diagnóstico final fue de enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) variedad plasmocitaria asociada a infección por VHH8 y sarcoma de Kaposi (forma no asociada a VIH).

Es importante la subdivisión en el momento diagnóstico de este grupo de trastornos linfoproliferativos según la cantidad de ganglios linfáticos afectos y la etiología del mismo, ya que los subtipos presentan características clínicas, tratamientos y pronósticos totalmente diferentes.

En las diferentes formas de ECM, la presentación clínica incluye síntomas inflamatorios sistémicos y disfunción orgánica que puede ser grave o, incluso, amenazante para la vida del paciente, y con posibilidad de progresar rápidamente. Asimismo, se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias hematológicas. Por ello, es fundamental su reconocimiento clínico y posterior confirmación diagnóstica mediante revisión anatomopatológica.

Teniendo en cuenta, por tanto, la clínica tan inespecífica en estos pacientes, es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial. No obstante, es debido al escaso conocimiento de la enfermedad dada su baja incidencia y prevalencia, así como, la limitación al acceso de herramientas diagnósticas en regiones con menores recursos económicos, los motivos principales por los que existen, actualmente, retrasos en el diagnóstico o diagnósticos erróneos que afecten negativamente la supervivencia de estos pacientes.

Por otro lado, en cuanto al cuadro neurológico presente en nuestro caso, persistente a pesar de la corrección de la hiponatremia, nos obligó a ampliar el abanico de hipótesis diagnósticas, descartando causas infiltrativas y síndrome paraneoplásico. Se obtuvo la positividad en PCR múltiple de LCR para enterovirus, sin que pudiera ser especificado el serotipo, de forma que, en relación con la presentación clínica del paciente, fue atribuido como probable encefalitis vírica por enterovirus.

Tratamiento instaurado

Se inició tratamiento con inmunoglobulinas ajustadas a función renal en relación con el cuadro de encefalitis vírica.

Por su parte, el esquema terapéutico de la ECM asociada a infección por VHH8 y sarcoma de Kaposi se basa en una combinación de inmunoterapia (rituximab) junto quimioterapia, para disminuir el crecimiento exacerbado de las células linfáticas, así como antiviricos. En nuestro caso, el paciente recibió rituximab, doxorubicina liposomal pegilada y ganciclovir.

La evolución del paciente fue desfavorable. En un primer momento, desarrolló

CASOS CLÍNICOS

edema agudo de pulmón inducido, muy posiblemente, por la administración de inmunoglobulinas e hiperhidratación previa, respondiendo a terapia depleitiva. Posteriormente, una semana tras finalizar el tratamiento quimioterápico, presentó una sepsis con fracaso multiorgánico y, como consecuencia, el fallecimiento del paciente.

Post- mortem, se recibió resultado de hemocultivos con aislamiento de una *Klebsiella pneumoniae* OXA 48.

Referencias bibliográficas

1. Carbone A, Borok M, Damania B, Gloghini A, Polizzotto MN, Jayanthan RK, et al. Castleman disease. *Nat Rev Dis Primer.* 25 de noviembre de 2021;7(1):1-18.
2. Epidemiology and treatment patterns of idiopathic multicentric Castleman disease in the era of IL-6-directed therapy. *Blood Adv.* 25 de enero de 2022;6(2):359-67.
3. David C Fajgenbaum, MD, MBA, MSc. HHV-8/KSHV-associated multicentric Castleman disease. *UpToDate.* 21 de abril de 2022;
4. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 23 de marzo de 2017;129(12):1646-57.
5. Santiago Montes-Moreno, Fina Climent, Máximo Fraga, Andrés González García, José Luis Patier, Ángel Robles-Marhuenda, et al. Expert consensus on the integrated diagnosis of idiopathic multicentric Castleman disease. *SEAP-SEMI-SEHH.*

CASOS CLÍNICOS



Figura 1. Lesiones cutáneas en tronco, extremidad superior e inferior, respectivamente.

CASOS CLÍNICOS

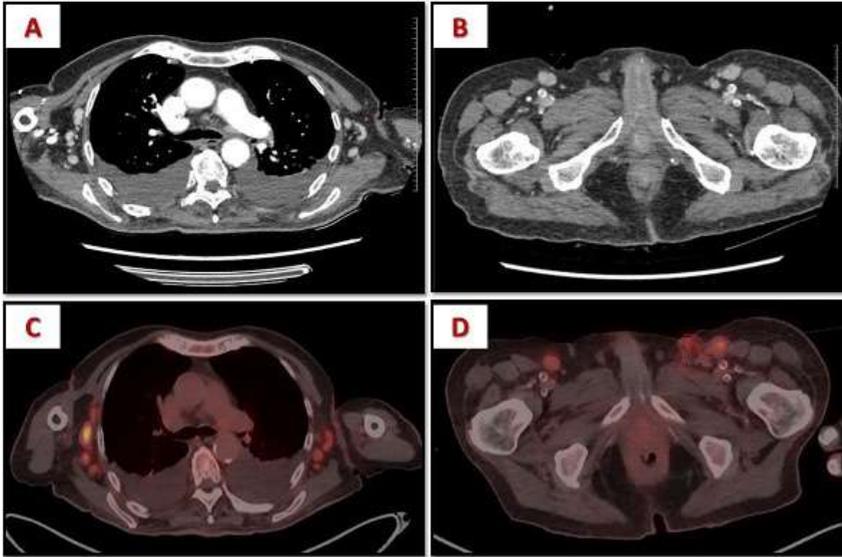


Figura 2. Imágenes de TC en corte axial, en región torácica con adenopatías axilares (A) y en pelvis con adenopatías inguinales (B). Posterior imagen en PET-TC con FDG en corte axial con captación de cadenas ganglionares a nivel axilar (C) e inguinal (D).

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

50 “MUJER VEXAS: DESAFIANDO EL GUIÓN TRADICIONAL DE UNA ENFERMEDAD POCO CONOCIDA”

Erick Jonathan Rodrigues Caldeira, Raquel Santiago Alonso, Sara Jonás Llaurado, Sergio Rivero Santana, Manuel Crespo Casal.

Hospital St. Joan de Dèu. Althaia: Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Manresa, España.

Antecedentes patológicos

Paciente femenino de 62 años, sin RAM 's conocidas, ex-fumadora desde 01/2023 (1paq/día), enol ocasional tipo vino los fines de semana. Funcional y cognitivamente preservada. Vive en domicilio con buen soporte familiar.

Ant. Personales Patológicos:

Factores de riesgo cardiovascular: HTA sin Tto médico, DLP sin Tto médico.

Hiperuricemia complicada con crisis de gota.

Hipotiroidismo en Tto con Euthyrox.

Escoliosis.

Neumonía Adquirida en la Comunidad secundaria a infección por virus de la Influenza tipo A (01/2023): Complicada con insuficiencia respiratoria mixta hipoxémica que requirió de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) para intubación orotraqueal. Estadía hospitalaria 15 días.

Bicitopenia (01/2023): Evidenciada durante ingreso en UCI, desde entonces requerimiento de hasta 11 unidades de concentrado globular (última en 05/2023).

Artrosis invalidante (2019): Invalidez total.

Enfermedad actual

Derivada a consulta en abril del 2023 por persistencia de anemia (Hb 10.7 g/dL) a pesar de resolución de proceso infeccioso.

Tras el soporte transfusional que recibe en UCI se objetivan lesiones cutáneas eritematosas predominantemente en extremidades superiores, no vasculíticas y geográficas).

Previo al ingreso, desde 09/2022, la paciente presenta astenia marcada, pérdida de peso no intencionada de 10 Kg en 3 meses, diaforesis profusa nocturna y ausencia de conciliación del sueño que relaciona a cuidados de madre convaleciente (Sd. del Cuidador o “Burn-Out”). Niega fiebre u otros síntomas asociados.

Exploración física

Paciente en buenas condiciones generales, hemodinámicamente estable, afebril, eupneica, hidratada, caquética.

Piel con evidencia de lesiones eritematosas, predominantes en extremidades

CASOS CLÍNICOS

superiores y geográficas. ORL: Sin lesiones, preservado. Tórax simétrico, normoexpansible, ruidos respiratorios presentes en ambos hemitórax sin agregados. Ruidos cardíacos rítmicos y regulares sin R3/R4 ni soplos. Abdomen: RsHs (+). Blando, depresible, NO doloroso a la palpación superficial ni profunda. Sin visceromegalias. Extremidades simétricas, eutróficas y móviles, sin edema. NRL: Activa, vigil, orientada en tiempo, espacio y persona, sin visceromegalias. Sist. Linfático: Sin adenopatías.

Exploraciones complementarias destacadas

Se trata de un anemia macrocítica arregenerativa (hemoglobina (Hb) 10.7 g/dL, VCM 104.4 fL y reticulocitos de 64.26×10^3) sin otras alteraciones en el hemograma. En el estudio de anemia la morfología de sangre periférica no muestra displasia, la función renal y hepática están conservadas, no se aprecia componente monoclonal en el proteinograma (descarta MM), no hay parámetros sugestivos de hemólisis, la hormona tiroidea (TSH), parámetros férricos, folato y vitamina B12 son normales.

Por empeoramiento progresivo de la cifra de Hb hasta 8 g/dL, macrocitosis, el fenómeno reumatológico que consta en los antecedentes y la aparición de lesiones cutáneas no bien filiadas se decide, a pesar de ser poco probable en mujeres, solicitar el estudio del gen UBA1.

Tras revisar bibliografía y con los datos del caso descrito consideramos que ante una anemia macrocítica con fenómenos cutáneos y/o reumatológicos y/o pulmonares es imprescindible sospechar el Sd. VEXAS.

Diagnóstico

Se trata de un anemia macrocítica arregenerativa (hemoglobina (Hb) 10.7 g/dL, VCM 104.4 fL y reticulocitos de 64.26×10^3) sin otras alteraciones en el hemograma. En el estudio de anemia la morfología de sangre periférica no muestra displasia, la función renal y hepática están conservadas, no se aprecia componente monoclonal en el proteinograma (descarta MM), no hay parámetros sugestivos de hemólisis, la hormona tiroidea (TSH), parámetros férricos, folato y vitamina B12 son normales.

Por empeoramiento progresivo de la cifra de Hb hasta 8 g/dL, macrocitosis, el fenómeno reumatológico que consta en los antecedentes y la aparición de lesiones cutáneas no bien filiadas se decide, a pesar de ser poco probable en mujeres, solicitar el estudio del gen UBA1, siendo positivo. Además se realiza cariotipo con evidencia de monosomía del 45 X, lo que explicaría la presencia enfermedad en la mujer.

Tras revisar bibliografía y con los datos del caso descrito consideramos que ante una anemia macrocítica con fenómenos cutáneos y/o reumatológicos y/o pulmonares es imprescindible sospechar el Sd. VEXAS.

CASOS CLÍNICOS

Tratamiento instaurado

Tratamiento de soporte hematológico y Prednisona 15 mg/día

Referencias bibliográficas

1. Beck, D. B., Ferrada, M. A., Sikora, K. A., Ombrello, A. K., Collins, J. C., Pei, W., Balanda, N., Ross, D. L., Ospina Cardona, D., Wu, Z., Patel, B., Manthiram, K., Groarke, E. M., Gutierrez-Rodrigues, F., Hoffmann, P., Rosenzweig, S., Nakabo, S., Dillon, L. W., Hourigan, C. S., ... Grayson, P. C. (2020). Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 383(27), 2628–2638. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2026834>
2. Obiorah, I. E., Patel, B. A., Groarke, E. M., Wang, W., Trick, M., Ombrello, A. K., Ferrada, M. A., Wu, Z., Gutierrez-Rodrigues, F., Lotter, J., Wilson, L., Hoffmann, P., Cardona, D. O., Patel, N., Dulau-Florea, A., Kastner, D. L., Grayson, P. C., Beck, D. B., Young, N. S., & Calvo, K. R. (2021). Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. *Blood Advances*, 5(16), 3203–3215. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004976>
3. Stubbins, R. J., McGinnis, E., Johal, B., Chen, L. Y. C., Wilson, L., Cardona, D. O., & Nevill, T. J. (2021). VEXAS syndrome in a female patient with constitutional 45,X (Turner syndrome). *Haematologica*, 107(4), 1011–1013. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.280238>
4. Zhang, Y., Dong, X., & Wang, H. (2023). VEXAS syndrome—review. *Global Medical Genetics*, 10(03), 133–143. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1770958>
5. Beck DB, Bodian DL, Shah V, Mirshahi UL, Kim J, Ding Y, et al. Estimated prevalence and clinical manifestations of UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in a clinical population. *JAMA [Internet]*. 2023 [citado el 5 de marzo de 2024];329(4):318. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2800661>

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E INMUNODEFICIENCIAS

54 TAMBIÉN SE DIAGNOSTICAN ENFERMEDADES RARAS EN PACIENTES PLURIPATOLÓGICOS

Sara Jonàs Llauradó, Xavier Pla Salas, Gabriel López Sánchez, Silvia Peña Cadierno, Francesc Sant Masoliver, Manuel Crespo Casal.

Hospital Sant Joan de Déu - Fundació Althaia de Manresa, Manresa, España.

Antecedentes patológicos

Paciente varón de 70 años, autónomo, sin alergias, exfumador y exenolismo, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, obesidad, hiperuricemia, insuficiencia cardiaca (IC) con función ventricular preservada isquémico-hipertensiva con diversos ingresos por descompensación, nefropatía diabética proteinúrica con insuficiencia renal crónica estadio IV y anemia nefrogénica con múltiples descompensaciones por síndrome cardiorenal, bronquitis crónica, esteatosis hepática, epistaxis de repetición y vasculopatía periférica. Medicación habitual AAS 100mg/día, Darbeopetina alfa 40mcg/subcutáneo/semana, Bisoprolol 2.5mg/día, cafinitrina 1 comprimido sublingual si precisa, beclometasona/formoterol 100/6 mcg/inhalados 2-0-2, insulina lantus 0-0-16 unidades subcutáneas, omacor (EPA/DHA) 1000mg/12h, Ezetimibe/atrovastatina 10/40mg/día, Tiotropio 18 l inhalación/día, Mononitrato de isosorbida 50mg/día, Torasemida 20-20-0mg.

Enfermedad actual

En 08/2022 ingresó por descompensación de IC por infección de vías respiratorias bajas con derrame pleural, toracocentesis diagnóstica compatible con exudado neutrofílico (55% de polimorfonucleares) no complicado con citología y cultivos negativos que se orientó como derrame paraneumónico. Fue alta por evolución favorable tras realizar tratamiento antibiótico y deplectivo. Reingresó en 09/2022 por neumonía basal izquierda a germen desconocido. Nuevo estudio de líquido pleural compatible con exudado linfocitario con estudios de patología y microbiología negativos. Se realizó TC torácico con hallazgo de afectación bilateral del tejido graso perineal y periuretral proximal, con lesión nodular suprarrenal derecha de aspecto infiltrativo y una ecografía abdominal que reveló cambios por nefropatía con ectasia pielocalicial bilateral, sin lograr definir la causa. Se realizó una biopsia compatible con tejido fibroso reparativo con restos de necrosis grasa e inflamación crónica focal. Sin evidencias de infiltrados neoplásicos.

Se derivó a consultas de Medicina Interna para continuar estudio ambulatorio Se pierde seguimiento después de la primera visita en 11/2022.

El paciente es derivado a Hospital de día de Medicina Interna por descompensación de IC. Clínicamente refería empeoramiento de su disnea habitual haciéndose

CASOS CLÍNICOS

de mínimos a moderados esfuerzos. Análiticamente destaca deterioro paulatino de la función renal, desde nefrología se inicia colocación de FAVI para iniciar tratamiento renal sustitutivo.

Se retoma estudio de lesión retroperitoneal con estudio analítico, revisión de la biopsia, nuevos estudios de imagen y finalmente rebiopsia sobre sospecha diagnóstica.

Exploración física

SpO₂ (0.21) 92%, 81Kg, buen aspecto general, normoperfusión. Tonos cardíacos rítmicos, sin soplos, con murmullo vesicular conservado con hipofonesis bibasal bilateral, abdomen blando y depresible, en ausencia de hepato-esplenomegalia, ni adenopatías. Extremidades sin edemas. Vigil, consciente y orientado, colaborador y sin focalidad neurológica aguda.

Exploraciones complementarias destacadas

- Revisión de biopsia 09/2022: sin evidencia de linfocitos con expresión IgG4, ni signos histológicos compatibles con dicha patología. Tejido fibroso colagenizado, en relación con tejido adiposo con cambios residuales de necrosis grasa y pequeños acúmulos de inflamación crónica linfocitaria con ocasionales histiocitos. Biopsia seriada sin evidencia de neoplasia.

Inmunohistoquímica: celularidad histiocitaria positiva para CD1a y s-100.

- Subclases IgG4: normales

- TAC Toracoabdominal 14/06/23: sin cambios respecto a previa (09/2022) con infiltración renal y perirenal, extendiéndose a lo largo del trayecto de los uréteres con adenopatías retroperitoneales. A nivel pulmonar destaca enfisema y afectación intersticial bilateral con reticulación subpleural. Imagen no clásica de fibrosis retroperitoneal, sospecha de proceso linfoproliferativo.

- Ecocardiograma 07/2023: Hipertrofia ventricular izquierda moderada con FEVI 64% leve hipocinesia inferolateral basal. Disfunción diastólica tipo II. Aurícula izquierda severamente dilatada.

- PET-SCAN 31/07/23: actividad metabólica de patrón heterogéneo de la vía aérea pulmonar con derrame pleural bilateral. Engrosamiento renal bilateral con ocupación bilateral circunferencial de los espacios perirenal que se extienden a ambas glándulas suprarrenales y condicionan atrapamiento ureteral bilateral proximal.

- Nueva revisión de la biopsia: Estudio genético positivo para Mutación V600 (variante no determinable) del gen BRAF. Se remite a centro especializado para determinación de variantes somáticas de genes NRAS y BRAF.

- GGO 10/10/23: osteoesclerosis diafisaria de huesos largos y cráneo.

- Nueva biopsia de la lesión retroperitoneal 10/2023 fibrosis con aumento de vasos

CASOS CLÍNICOS

de pequeño calibre e inflamación crónica leve con histiocitos que no se hallan en acumulo. Estudio genético Mutación p.Val600GluV600E en gen BRAF presente.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial inicial se enfocó en la lesión retroperitoneal, planteándose como posibilidades diagnósticas un síndrome linfoproliferativo, fibrosis retroperitoneal, periaortitis crónica fibrosante y enfermedad relacionada con IgG4.

En cuanto a agentes de fibrosis retroperitoneal, el paciente sólo tomaba betabloqueantes como posible causante, no había presentado cirugías o traumatismos a nivel abdominal, ni presentaba antecedentes infecciosos o inflamatorios a nivel intestinal.

A nivel analítico y radiológico, se descartaron neoplasias de otro origen sin evidencia de masas en otras regiones anatómicas, serologías negativas, fosfatasa alcalina normal.

Se solicitó revisión de las piezas histopatológicas (sin evidencia de linfocitos con expresión IgG4, con presencia de escasos histiocitos), un nuevo TAC para objetivar si había cambios en las lesiones y esclarecer si el empeoramiento de la función renal se debía a compresión. El nuevo TC no era sugestivo de enfermedad relacionada con IgG4 ni de fibrosis retroperitoneal, sino sospechoso de enfermedad maligna (síndrome linfoproliferativo). Se solicita PET TC que detecta captación en bases pulmonares, así como afectación perirenal bilateral.

Se solicita de nuevo una biopsia en búsqueda de histiocitos, que se consigue con dificultad dada la escasa representatividad de los mismos, requiriendo estudio genético detectando una mutación somática.

Se realizó gammagrafía ósea objetivando osteosclerosis diafisaria bilateral en huesos largos.

Se descartaron razonablemente otras entidades que cursan con osteosclerosis como serían metástasis óseas (sin evidencia de neoplasias a otro nivel), POEMS (analíticamente sin evidencia de alteraciones endocrinas, ni poli neuropatía ni organomegalia, proteinograma sin componente monoclonal ni lesiones cutáneas) o la enfermedad de Paget.

Por tales hallazgos, nuestra sospecha clínica fue una enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) atendiendo la clínica de afectación pulmonar en forma de patrón intersticial reticular y captación en PET, presentando desaturación a moderados esfuerzos, lesión retroperitoneal con afectación ureteral, renal, suprarrenal (sin progresión en su tamaño pero con captación por PET (comentado con urología de nuestro centro, no presenta indicación de drenaje en el momento actual) y ósea con osteosclerosis diafisaria de huesos largos y cráneo por gammagrafía ósea. El diagnóstico queda apoyado por anatomía patológica con presencia de escasos histiocitos con inmunohistoquímica positiva para CD68 y negativa para

CASOS CLÍNICOS

CD1a y s-100 además de la demostración de una mutación somática V600E gen BRAF, la cual ofrece una portuidad de terapia dirigida.

Tratamiento instaurado

Atendiendo el tipo de mutación, se comentó con centro de tercer nivel y se inició tratamiento con inhibidores de BRAF (vemurafenib), que atendiendo al deterioro de la función renal se ajustó a 240 mg 1-0-1 (dosis infraterapéutica).

Desde el punto de vista clínico el paciente presentó en los últimos meses un empeoramiento progresivo de la función renal e IC refractaria precisando entrada a programa de tratamiento renal sustitutivo, inicialmente con diálisis peritoneal pero que por embolia en arteria central de retina en ojo derecho y amaurosis establecida, se decidió cambiar a hemodiálisis. Con dicho cambio se procedió a aumentar la dosis de vemurafenib 240 mg 2-0-2.

A pesar de la terapia, se realiza PET de control, con ECD no controlada con afectación pulmonar, pleural, cardíaca, pericardio, renal, suprarenal, nodular y ósea. Destaca en el mismo PET un nódulo hipercaptante en proceso uncinado pancreático que plantea diagnóstico diferencial entre nódulos por ECD versus tumor pancreático, actualmente en estudio.

Referencias bibliográficas

- Goyal G, Heaney ML, Collin M, Cohen-Aubart F, Vaglio A, Durham BH, Hershkovitz-Rokah O, Girschikofsky M, Jacobsen ED, Toyama K, Goodman AM. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020 May 28;135(22):1929-45.

- Iarenenko O, Petelytska L, Dyadyk O, Negria N, Fedkov D. Clinical presentation, imaging and response to interferon-alpha therapy in Erdheim-Chester disease: casebased review. *Rheumatology International*. 2020 Sep;40(9):1529-36.

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

7 ¿VERRUGAS? ¿MANCHAS DE NACIMIENTO?

Laura Martínez Molina, Belén Murcia Casas, María Elena Rodríguez Rodríguez, Marta Segura Díaz, Luisa María Flores Serrano.
Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España.

Antecedentes patológicos

Antecedentes familiares:

- Madre: manchas café con leche, nunca estudiada, lo interpretaban como "manchas de nacimiento".
- Hermana de 33 años y hermano de 20 años sanos.

Antecedentes personales:

- No alergias medicamentosas conocidas.
- Sin hábitos tóxicos.
- Factores de riesgo vascular: HTA (sin tratamiento crónico).
- Hipotiroidismo primario. Nódulo tiroideo.
- Síndrome ansioso-depresivo.
- Cefalea tensional.

Intervenciones quirúrgicas: Apendicectomía.

Tratamiento habitual: Levotiroxina 100mcg, Sertralina 100mg, colecalciferol cada 30 días.

Enfermedad actual

Mujer de 39 años, con los antecedentes descritos, en seguimiento por Ginecología por esterilidad primaria. Tras varios intentos de estimulación ovárica fallidos, la pareja decide realizar una fecundación in vitro que resulta fructífera. En el nacimiento del bebé en 2019, le objetivan manchas café con leche, sin embargo, la paciente no tiene constancia de tener ninguna enfermedad de base. Refiere que siempre le han dicho que tiene "manchas de nacimiento" al igual que su madre.

Su médico de cabecera la deriva ese mismo año a Dermatología por "verrugas en espalda y mamas". Se realiza biopsia escisional de varias lesiones y se envían para análisis de Anatomía patológica. Derivada a su vez a por Neurología, por cefaleas intensas que catalogan como cefalea tensional.

Tras los resultados de la biopsia, se confirma que las lesiones son compatibles con neurofibromas. Es en este momento cuando derivan nuevamente a la paciente a Neurología que solicita estudio genético por alta sospecha de Neurofibromatosis. Valorada posteriormente por Oftalmología que objetiva nódulos de Lisch en iris.

En 2024, es derivada a consulta de Medicina Interna por Neurofibromatosis tipo 1 diagnosticada en 2020.

CASOS CLÍNICOS

Refiere que desde hace unos meses tiene visión borrosa a pesar de las gafas y se ha acentuado la lumbociatalgia que sufre desde hace unos años. Además, cefaleas intensas en la última semana, que ceden levemente con medicación habitual. Su hijo sigue revisiones periódicas por Pediatría y Neurología por la Neurofibromatosis, sin embargo, ella tras el diagnóstico genético no se ha realizado ningún tipo de seguimiento posterior por ningún especialista.

Exploración física

A la exploración se objetivan múltiples fibromas en mamas, efélides en axilas y manchas café con leche en tronco. Exploración neurológica y cardiopulmonar sin alteraciones.

Exploraciones complementarias destacadas

Durante la visita a nuestra consulta, repasamos exhaustivamente las pruebas complementarias realizadas en los últimos años a la paciente.

En los análisis sanguíneos rutinarios únicamente destaca una anemia microcítica leve que no nos llamó demasiado la atención ya que se trata de una persona joven.

En 2020, se realizó una RMN craneal solicitada por parte de Neurología dada la intensidad y el difícil control de las cefaleas de la paciente, sin embargo, no se observaron grandes alteraciones.

Ese mismo año, se realiza Dermatología le realiza la biopsia escisional que resulta ser compatible con neurofibromas.

Comienza con lumbalgia en 2021, motivo por el que su médico de cabecera solicita RMN lumbosacra en la que tampoco se observaron cambios patológicos.

La paciente en 2022 continúa con cefaleas intensas, por lo que se decide ampliar el estudio con RMN cervical, se visualiza únicamente una intensa rectificación de la lordosis cervical.

Revisamos el estudio genético por ultrasecuenciación (NGS) solicitado en 2020:

-- La clínica de la paciente es debida a la presencia de la variante c.4537C>T (p.Arg1513Ter) en el gen NF1, presente en heterocigosis. La presencia de esta mutación provoca, a nivel del ARN mensajero, una parada de lectura prematura, con lo que se origina una proteína truncada e incompleta. ClinVar contiene una entrada para esta variante (ID de variación 220152). Es conocido que las variantes de pérdida de función en NF1 son patógenas (PMID: 10712197, 23913538). Por estas razones, esta variante se ha clasificado como patógena.

Diagnóstico

Neurofibromatosis tipo 1 variante c.4537C>T (p.Arg1513Ter) en el gen NF1 en heterocigosis.

CASOS CLÍNICOS

Tratamiento instaurado

Desde la confirmación de su enfermedad la paciente no ha tenido ningún tipo de seguimiento por parte de los diversos especialistas. El diagnóstico tuvo lugar durante la pandemia de Covid-19, motivo por el que se perdió el seguimiento de muchos pacientes. Nuestro hospital cuenta con consulta de específica de Enfermedades Minoritarias desde hace casi 2 años, por lo que decidimos derivar a la paciente a la unidad para continuar seguimiento, educar sobre signos de alarma y realizar una vigilancia estrecha de aparición de síntomas compresivos, déficits visuales o neurológicos, que permitan un diagnóstico temprano de tumores malignos o neurofibromas. Desde nuestra consulta, además solicitamos comienzo del screening de cáncer de mama ya que la paciente tenía más de 30 años.

En el momento del diagnóstico no se dio a la paciente consejo genético ni se inició estudio de familiares. Es una de las razones por las que tener una consulta específica de Enfermedades Minoritarias es de especial importancia.

Discusión

La Neurofibromatosis Tipo 1 presenta un patrón de herencia autosómico dominante, por lo que la presencia de la variante c.4537C>T (p.Arg1513Ter), el caso de nuestra paciente, en una de las dos copias del gen de la neurofibrina 1 (NF1) es diagnóstico de enfermedad. Se trata de una entidad compleja dadas las miles de variantes patogénicas del gen NF1 descritas y su heterogeneidad clínica. Las técnicas de secuenciación masiva se han convertido en una ayuda indispensable para el diagnóstico de las enfermedades minoritarias.

El diagnóstico de una variante patogénica en el gen NF1 tiene implicaciones hereditarias y familiares. Se recomienda un adecuado asesoramiento genético en un contexto familiar concreto. En estos casos, es recomendable poder estudiar la presencia o no de esta mutación en los progenitores y familiares directos del paciente para determinar así si la mutación ha sido heredada o como sucede en más del 50% de los casos se ha producido de novo.

En nuestro caso, la madre de la paciente parece presentar la misma enfermedad, ya que tiene las lesiones características de esta entidad, aunque no se ha realizado estudio genético por el momento. Su hijo presentó la misma mutación de la paciente.

Referencias bibliográficas

1. Ly KI, Blakeley JO. *The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. Med Clin North Am.* 2019;103(6):1035-1054.
2. Adam MP. *GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.*

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

8 MUJER DE 20 AÑOS QUE SOLICITA UNA SEGUNDA OPINIÓN

Silvia Clares Mena, Manuela Moreno Higuera, Georgette Fatoul Del Pino, Mónica Castro Fajardo, Antonio Martínez Cañamero, María Pilar Giner Escobar.

Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 20 años sin alergias, hábitos tóxicos ni factores de riesgo vascular.

Antecedentes familiares sin interés. Diagnosticada de:

- miopía (-6,25 ambos ojos) y astigmatismo, con exploración oftalmológica normal.
- acné nódulo-quístico, dermatitis atópica y urticaria crónica espontánea (estudio alergológico básico y despistaje de mastocitosis/síndrome de activación mastocitaria, negativos).

- trastorno del espectro del autismo y de ansiedad generalizada.

- síndrome de Tourette (en tratamiento con toxina botulínica) y migraña común, con RM craneal y de columna cervical normales.

- disfonía por nódulos vocales con estudio ORL negativo.

- dispepsia, estreñimiento pertinaz y reflujo ácido, con realización de endoscopia digestiva alta y baja en las que se aprecia lesiones agudas de la mucosa gástrica con biopsia compatible con gastritis crónica leve con erosión superficial, atrofia y metaplasia intestinal focal con H. pylori negativo.

- quistectomía por teratoma de ovario izquierdo. Anemia ferropénica atribuida a metrorragias.

- taquicardia sinusal inapropiada sin cardiopatía estructural diagnosticada en consulta de Cardiología tras consultar por pre/síncopes, en tratamiento con ivabradina.

Ecocardiograma con FEVI preservada, sin valvulopatías y con raíz aórtica normal (Z score <2).

- Enfermedad renal crónica (G1/A2) y proteinuria en rango no nefrótico (sospecha de síndrome de pinza aortomesentérica).

Enfermedad actual

Solicita segunda opinión tras ser diagnosticada en consulta privada de Reumatología de síndrome de Ehlers-Danlos (SED) tipo hipermovilidad (SEDh). Además, tras revisar las valoraciones realizadas en consultas de Traumatología, Rehabilitación y Unidad del Dolor, destaca:

- esguince de tobillo bilateral (atraumático), con inestabilidad de ambos y de rótulas.

- cribado cifosis/escoliosis negativo.

CASOS CLÍNICOS

- síndrome de fatiga crónica y síndrome miofascial con puntos gatillo en zona trapezoidal.

- hiperextensibilidad cutánea (no medida), hábito marfanoide (sin medidas), escleróticas azules, signos de hiperlaxitud ligamentosa, pápulas piezogénicas en talones y criterios de Beighton (7/9): se diagnóstica de SEDh.

- estudio de autoinmunidad negativo.

- estudio molecular de genes asociados a enfermedades hereditarias del tejido conectivo: no se detecta ninguna variante patogénica ni probablemente patogénica en los genes estudiados que pudiera estar asociada a enfermedad. Recibe consejo genético.

En la anamnesis por órganos y aparatos destaca: dolor crónico muscular generalizado, artromialgias en los últimos tres años, de tipo mecánico, principalmente columna cervical y lumbar, caderas, rodillas, tobillos y manos, sin artritis. Refiere inestabilidad/luxaciones de rótula derecha y “chasquidos” en articulación témporomandibular.

No presenta historial de luxación de cadera bilateral ni contracturas congénitas, fracturas ni ruptura muscular o tendinosa espontáneas. Porta ortodoncia por maloclusión dental. Presenta hematomas espontáneos de repetición, sobre todo en extremidades.

Exploración física

- Exploración general dentro de la normalidad.

- TA 125/73 mmHg, FC 73 latidos por minuto tras 5 minutos en decúbito supino. Tras un minuto de pie: TA 145/87 mmHg, FC 87 latidos por minuto.

- Talla: 168,5 cm. Peso: 49,5 kg. Envergadura: 163 cm. Relación envergadura/talla: 0,96. Segmento corporal inferior: 78 cm. Relación segmentos corporal superior/inferior: 1,16. Signos de Walker-Murdoch y Steinberg, ambos bilateral y positivos.

- Hematomas en diferentes estadios de evolución en extremidades. Estrías en región glútea y en región posterior de pierna derecha (de aparición en edad prepuberal y sin cambios de peso corporal o fármacos causales). Tres cicatrices normales en abdomen.

No lesiones compatibles con pseudotumores moluscoides ni esferoides cutáneos. Pápulas piezogénicas bilaterales. Piel suave y aterciopelada e hiperextensibilidad cutánea (cuello 3 cm, codos 4 cm, rodillas 2 cm, 2 cm en dorso de la mano y en superficie volar de mitad de antebrazo no dominante).

- Paladar alto y estrecho, no recesión ni fragilidad gingival. Micrognatia leve. Retropié leve bilateral. Sin otros datos fenotípicos de interés (no hipertelorismo, fisura palpebral normal, úvula normal, no deformidades en tórax ni extremidades, no varices).

- Criterios de Beighton 7/9: realiza la dorsiflexión pasiva de la quinta articulación metacarpofalángica al menos 90 grados, hiperextiende el codo por al menos

CASOS CLÍNICOS

10 grados, e hiperextiende la rodilla por al menos 10 grados de forma bilateral; y coloca las manos sobre el suelo sin doblar las rodillas. No opone el pulgar sobre la región volar del antebrazo ipsilateral.

Exploraciones complementarias destacadas

Aportaba además de lo descrito: bioquímica completa, lípidos, hemograma, coagulación básica, THS, PTH, pBNP, troponinas, cobre, cortisol, marcadores tumorales, ferrocínica, vitaminas B12, D y ácido fólico; proteinograma, inmunoglobulinas, ANA, ENAs, anti-DNA, ACCP, ANCA, AcMGB, crioglobulinas, HLA B27, anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-cardiolipina, Ac antitransglutaminasa, factor reumatoide, C3, C4, PCR y VSG normales y/o negativos.

Serologías para VIH, VHB, VHC, Lúes, B. burgdorferi, B. melitensis, C. burnetii y R. rickettsii, negativas.

Diagnóstico

La hiperlaxitud articular (HA) tiene una prevalencia entre la población general de hasta un 20% y es un motivo de consulta habitual. En sí misma es benigna, en ausencia de dolor, luxación o lesión de tejidos blandos. Se trata de un signo principal de muchos trastornos hereditarios del tejido conectivo (THTC), por lo que dada su alta prevalencia, es necesaria la existencia de otros datos de peso para que el médico pueda sospechar que se encuentra ante un posible THTC, cuya prevalencia es mucho más baja.

En 2017, un comité internacional de expertos actualizó la terminología relacionada con la HA. Antes de 2017, el término “síndrome de hiperlaxitud articular” (actualmente en desuso) se utilizaba para describir los hallazgos de una persona que cumplía con los criterios de Brighton. Desde 2017, parte de éstos se incorporan a los criterios diagnósticos para el SEDh. Actualmente el término “trastorno del espectro de hipermovilidad” describe la HA sintomática que no cumple los criterios diagnósticos de SED hiper móvil u otro THTC (Imagen 1).

Entre los THTC que cursan con hiperlaxitud el diagnóstico diferencial se encuentran: SED, síndrome de Marfan, trastornos relacionados con éste (síndrome de Loey-Dietz, síndrome de tortuosidad arterial, aneurisma aórtico familiar, síndrome de Stickler y síndrome de Shprintzen-Golberg), osteogénesis imperfecta, síndrome cutis laxa y síndrome de meningocele lateral.

En nuestra paciente, se pueden descartar de forma razonable las causas adquiridas, así como el síndrome de Marfan y trastornos relacionados, el síndrome de cutis laxa, la osteogénesis imperfecta y el síndrome de meningocele lateral, por ausencia de criterios diagnósticos y/o antecedentes familiares, fenotipo sugerente, alteraciones vasculares y negatividad de estudio genético. Dado que tampoco presentaba datos sugerentes de ninguno de los subtipos del síndrome de Ehlers-Danlos ni tampoco ninguna variante causal para los mismos, revisamos

CASOS CLÍNICOS

los criterios diagnósticos para el SEDh cumpliendo nuestra paciente los mismos (Imagen 2, marcados con una X).

El SEDh es el más frecuente de los tipos de SED. Al no existir una alteración genética conocida, sus criterios diagnósticos se definen en la clasificación internacional de 2017. Se puede considerar un diagnóstico de exclusión, ya que dichos criterios exigen el despistaje de otras conectivopatías hereditarias o adquiridas.

Con este caso queremos destacar, por un lado, la importancia de revisar los antecedentes e historia clínica cuando nos enfrentamos a un diagnóstico diferencial de HA, ya que habitualmente son pacientes que han consultado en numerosos especialistas (tanto del sistema sanitario público como privado), y por otro, creemos de suma importancia realizar un diagnóstico riguroso en base a los criterios diagnósticos definidos para los diferentes THTC, debido a las implicaciones que dicho diagnóstico tiene en el paciente y en sus familiares. Hemos comprobado, que a partir de 2017, muchos pacientes que fueron diagnosticados de SEDh en base a los criterios de Brighton, no cumplen actualmente criterios para ser diagnosticados de SEDh. Además, dada la frecuencia de la HA, sería recomendable que los médicos que podamos atender a estos pacientes (principalmente reumatólogos, traumatólogos, rehabilitadores, internistas, médicos de Atención Primaria y Urgencias) estemos habituados a realizar la escala Beighton para confirmar la HA.

Tratamiento instaurado

Antihistamínico, laxantes y analgésicos, incluidos opioides mayores. Fisioterapia por parte del servicio de Rehabilitación.

Referencias bibliográficas

1. Hakim AJ, Cherkas LF, Grahame R, Spector TD, MacGregor. The genetic epidemiology of joint hypermobility: a population study of female twins. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2640-4.
2. Bloom L, Byers P, Francomano C, Tinkle B, Malfait F; Steering Committee of The International Consortium on the Ehlers-Danlos Syndromes. The International Consortium on the Ehlers-Danlos Syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017; 175 (1): 5-7.
3. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175 (1): 8-26.
4. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign hyper mobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol.* 2000; 27(7) : 1777-9.

CASOS CLÍNICOS

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SEDh

Requiere la presencia simultánea de los criterios 1, 2 y 3.

CRITERIO 1: HIPERLAMITUD ARTICULAR GENERALIZADA X

≥ 6 niños y adolescentes
X ≥ 5: hasta los 10 años
≥ 4: mayores de 10 años

X Penetración de Beighton: 7/9

Si la penetración de Beighton es de un punto por debajo del corte específico por edad y sexo, también se deben seleccionar dos o más de:
 ¿Puedes (o alguna vez puedes) poner las manos en el suelo sin doblar las rodillas?
 ¿Puedes (o alguna vez puedes) doblar el pulgar para tocar tu antebrazo?
 Cuando eres niño, ¿divertías a tus amigos construyendo tu cuerpo en formas extrañas o posturas al borde de girar completamente (180°)?
 Cuando eres niño o adolescente, ¿te has caído el botoneo o la rotula en más de una ocasión?
 ¿Consideras que tienes articulaciones hiperactivas?

CRITERIO 2: DOS O MÁS DE LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS (A,B o C): X

Característica A (deben estar presentes 5): 6/12 X

X Piel inusualmente suave o atecipelada
 X Hiperextensibilidad cutánea leve
 X Entiñas inespecíficas (distorsión o rizo) en la espalda, ingles, axilas, pechos y/o abdomen en adolescentes, hombres o mujeres prepuberales sin antecedente de ganancia o pérdida significativa de masa corporal o peso
 X Dignia piramidal/podocica en tala
 Hemia abduccionada recurrente o unilatral
 Cicatrices atólicas que involucran al menos dos sitios y sin la formación de cicatrices verdaderamente papilares y/o hemisféricas como se ven en SED clásico. Profundo en el pliegue, rectal y/o uletral en niños, hombres o mujeres sin antecedente de condición predecesora.
 X Haciamamente débil y paladar alto o estrecho
 X Anomalía de la historia
 Relación antropométrica altura ≥ 1.05
 Profundidad valvular nasal leve o mayor basado en criterios ecocardiográficos estriados
 Dilatación rate aorta 2-3.

Característica B:

Antecedentes familiares positivos: uno o más parientes positivos en primer grado de cualquier de forma independientemente los criterios actuales

Característica C (debe tener al menos una): X

X Dolor miofascioplástico en dos o más extremidades, recurrente distalmente durante al menos 3 meses.
 X Dolor cefálico y generalizado durante 3 meses.
 X Luxaciones articulares recurrentes o inestabilidad física de las articulaciones en ausencia de traumatismo.

CRITERIO 3: TODOS LOS SIGUIENTES REQUISITOS DEBEN CUMPLIRSE: X

X 1. Ausencia de fragilidad inusual de la piel, en los que se deben considerar otros tipos de SED
 X 2. Exclusión de otros trastornos del tejido conectivo hereditarios y adquiridos, incluso una enfermedad crónica del tejido conectivo adquirido (por ejemplo lupus, artritis reumatoide, etc). El diagnóstico adicional de SEDh requiere cumplir ambos características A y B del criterio 2, la característica C del criterio 3 no puede ser tomada en cuenta para el diagnóstico de SEDh en esta situación.
 X 3. Exclusión de diagnósticos alternativos que también pueden incluir hiperlaxitud articular debido a hiporrelaxia y laxitud del tejido conectivo.
 Otros diagnósticos alternativos incluyen, pero no se limitan a enfermedades neuroconectivas (p. ej. agria reopática de Beethlem), otros trastornos hereditarios del tejido conectivo (p. ej. agria otros tipos de SED, síndrome Loeys-Dietz, síndrome de Marfan) y displasias esqueléticas (p. ej. agria osteogénesis imperfecta). La exclusión de estos condiciones puede basarse en la historia clínica, la exploración física y/o en pruebas genéticas, según esté indicado.

Imagen 2. Criterios diagnósticos SEDh.



CASOS CLÍNICOS

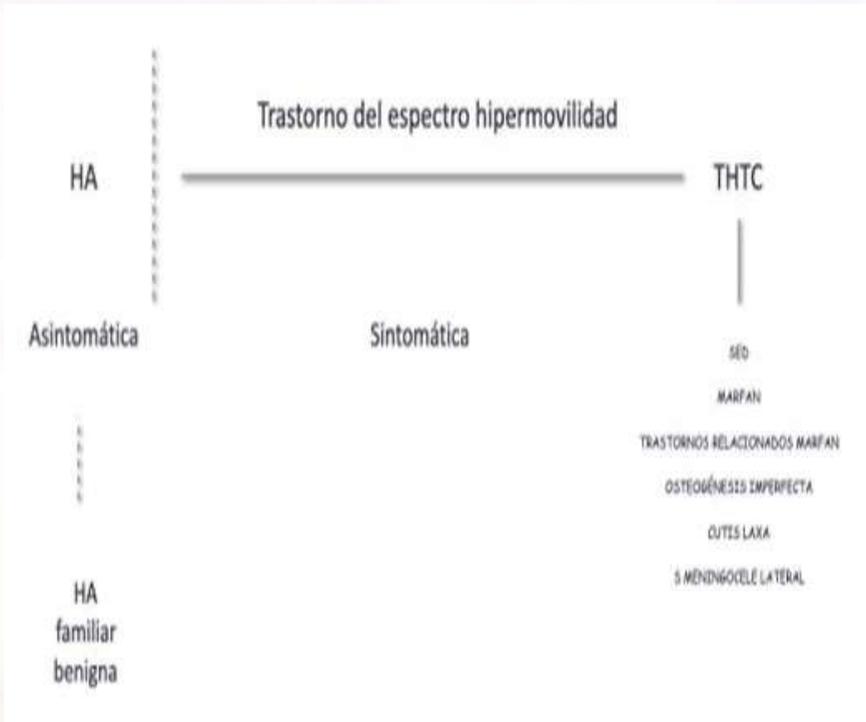


Imagen 1. Hiperlaxitud articular.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

9 UN SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS PECILIAR

Pablo Solís Sánchez, Mercedes De La Fuente Vázquez, Pablo Alija Piret, Ana Isabel Vega Pajares, José A. Riancho Moral, Nuria Puente Ruiz.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Antecedentes patológicos

Antecedentes familiares: Abuelo materno con extremidades inferiores hiperlaxas (precisaba andador desde pequeño) y miopía magna. Su madre de 90 años y su hija de 16 años tienen ambas una ligera hiperlaxitud. De sus tres hermanos, un mellizo falleció al mes de nacer sin filiarse causa, y sus dos hermanas vivas de 53 y 51 años, tienen miopía magna y han sido tratadas con fotocoagulación de la retina (Figura 1).

Antecedentes personales: Miopía magna diagnosticada en 2006; en 2010 se le realiza fotocoagulación. Presenta lumbalgia desde la adolescencia y artralgias generalizadas desde hace 4 años en seguimiento por Reumatología, con estudio autoinmune negativo.

Enfermedad actual

Mujer de 56 años que acude por hiperlaxitud articular. Desde la infancia presenta hiperlaxitud generalizada, siendo positivo el cuestionario de 5PQ. Desde la adolescencia presenta dolores musculoesqueléticos generalizados, sin otra causa orgánica evidente y con estudio de autoinmunidad negativo. Contracturas musculares frecuentes. Periodontitis. Presenta hematomas con facilidad. Cuando tenía menstruaciones eran muy abundantes. No ha tenido nunca luxaciones o fracturas.

Ha presentado hipotensión ortostática, en ocasiones con síncope por hipotensión o neuromediados. Aparte de las alteraciones propias de la miopía magna, no presenta otras manifestaciones relevantes.

Exploración física

Talla 151 cm. Envergadura 158 cm. Pubis-talón 78cm.

Cabeza y cuello: Escleras de coloración normal. Ligera ptosis palpebral con epicantos bilateral. Paladar ojival. Cuello normal. Tórax y abdomen normales. Extremidades:

Pápulas sobreelevadas blanquecinas de aspecto moluscoide de 1 cm de diámetro en extremidades inferiores; hematomas en resolución; muy ligera hiperlaxitud cutánea; hipermovilidad articular generalizada: 9/9 puntos en la escala de Beighton (Figura 2).



CASOS CLÍNICOS

Exploraciones complementarias destacadas

Las determinaciones analíticas rutinarias, incluyendo homocisteína, fueron normales.

La radiografía de columna dorsolumbar y el ecocardiograma tampoco mostraron alteraciones relevantes.

El estudio genético identificó una variante en heterocigosis en el gen ZNF469 (NM_001367624.2. c.5144G >A. p.Arg1715Lys).

Diagnóstico

Síndrome de Ehlers-Danlos VIb o síndrome de córnea frágil (OMIM 229200)

Ante los hallazgos compatibles con un síndrome de hiper movilidad articular definido por la exploración física, la anamnesis (cuestionario 5QP; puntuación de Beighton 9/9 y escala de Brighton con 2 criterios mayores y 3 menores) y los antecedentes familiares, se sospechó un trastorno hereditario del tejido conectivo, en concreto del espectro de los síndromes de Ehlers-Danlos (SED). Estos trastornos son un grupo heterogéneo caracterizado por la hiper movilidad articular, hiper extensibilidad de la piel y fragilidad de los tejidos. La clasificación internacional de 2017 define 13 subtipos con mutaciones en 19 genes diferentes. Esta clasificación sigue manteniendo una diferenciación basada principalmente en criterios clínicos. Si bien, dada la gran variedad fenotípica y la superposición clínica entre los subtipos de SED, el diagnóstico definitivo se basa en la confirmación molecular de las variantes genéticas, salvo en el caso del SED hiper móvil, cuya causa genética es desconocida. Esta paciente presenta manifestaciones compatibles con un SED clásico. Sin embargo, la mayoría de los casos de ese tipo se deben a mutaciones en los genes que codifican las cadenas A1 o A2 del colágeno tipo 5, que no se detectaron en nuestra paciente.

Por el contrario, se encontró una variante que provoca un cambio en la secuencia de aminoácidos del gen ZNF469. La variante no está descrita en la literatura, ni se encuentra presente en HGMD. Sí se ha incluido en ClinVar, con conflicto de interpretación. Está presente en población general con una frecuencia alélica del 0.015% (0 homocigotos) y los predictores informáticos indican que podría afectar a la función de la proteína, siendo un residuo de la proteína moderadamente conservado.

Las variantes patogénicas en este gen se han asociado al SED tipo córnea frágil o SED tipo VIb.

En este tipo de SED las manifestaciones clínicas oftalmológicas son las más devastadoras, incluyendo una córnea fina que puede suponer la rotura corneal después de un traumatismo menor, debutando normalmente en la niñez o adolescencia. La miopía extrema, el queratoglobo y el queratocono tienen el potencial de causar ceguera, por desprendimiento de retina o glaucoma. También es frecuente la presencia de hiper elasticidad de la piel y de las articulaciones,



CASOS CLÍNICOS

hipoacusia, cifoescoliosis progresiva en la juventud con hipotonía muscular, contracturas, y trastornos respiratorios. Se ha relacionado con variantes en los genes ZNF469 y PRDM5 12.

Dados los resultados del estudio genético y la llamativa presencia de miopía magna en la paciente y en otros miembros de la familia, manifestación poco habitual en el SED clásico, consideramos el diagnóstico de SED tipo córnea frágil. La mayoría de los casos de este trastorno se han puesto en relación con variantes bialélicas y la consiguiente transmisión de tipo recesivo. Sin embargo, nuestra paciente era heterocigota, lo que sugiere una herencia semidominante. En este sentido, es importante señalar que se ha descrito en la literatura casos con variantes en heterocigosis del gen ZNF469 que presentan un fenotipo menos grave. Los estudios de segregación familiar actualmente en curso podrán añadir certeza al diagnóstico.

En conclusión, resaltamos la importancia de la sospecha de estos trastornos ante ciertos síntomas de alarma y la superposición clínica entre ellos, siendo fundamental el conocimiento sobre las alteraciones genéticas implicadas.

Tratamiento instaurado

Continuar con analgesia habitual y actividad física de bajo impacto con la intención de ganancia muscular.

Referencias bibliográficas

- Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017 Mar;175(1):8-26. PMID: 28306229.
- Castori M, Hakim A. Contemporary approach to joint hypermobility and related disorders. *Curr Opin Pediatr.* 2017 Dec;29(6):640-649. PMID: 28906340.
- Walkden A, Burkitt-Wright E, Au L. Brittle cornea syndrome: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2019 Aug 12;13:1511-1516. PMID: 31496642
- Srirampur A, Agrawal SK, Pesala V. Brittle cornea syndrome: current perspectives [Letter]. *Clin Ophthalmol.* 2019 Sep 4;13:1719-1720. PMID: 31564821
- Arce-González R, Chacon-Camacho OF, Ordoñez-Labastida V, Graue-Hernandez EO, Navas-Pérez A, Zenteno JC. A novel homozygous ZNF469 variant causing brittle cornea syndrome is associated with corneal ectasias in heterozygous carriers. *Int Ophthalmol.* 2023 Mar;43(3):807-815. PMID: 36048286.



CASOS CLÍNICOS

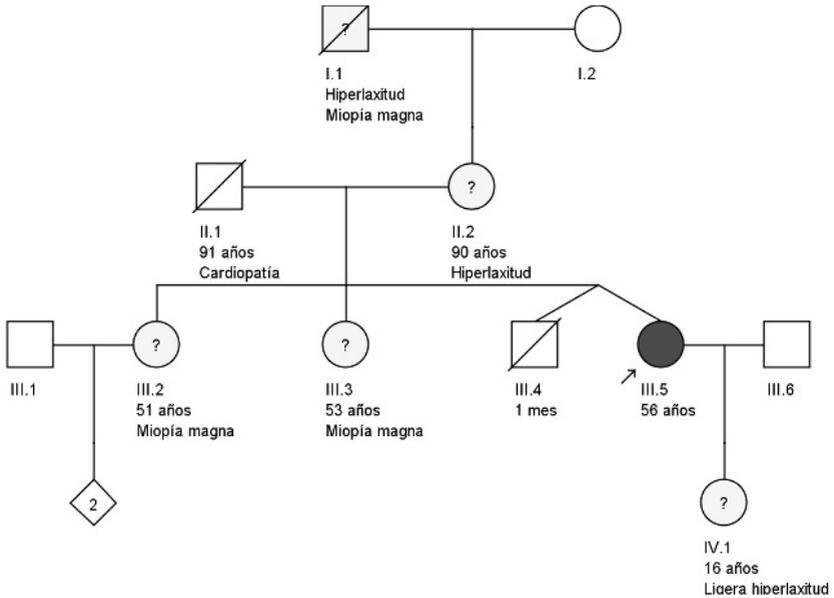


Figura 1.



CASOS CLÍNICOS

Puntuación de Beighton (adaptado de Beighton et al. 1973)

	Izquierda	Derecha
1. Flexión pasiva del pulgar hasta tocar la parte volar del antebrazo	1	1
2. Flexión pasiva (>90°) del 5º dedo tocando con la palma y la muñeca una superficie	1	1
3. Hiperextensión activa (>190°) de las rodillas mientras está de pie	1	1
4. Hiperextensión activa (>190°) de los codos con el brazo extendido y la palma hacia arriba	1	1
5. Flexión hasta tocar el suelo con las palmas de las manos y con la columna y las rodillas extendidas		1
Total		/9 puntos

Interpretación - Niños

Score ≥ 6 puntos \rightarrow Test positivo

Interpretación - Adultos

Score ≥ 5 puntos \rightarrow Test positivo

El cuestionario 5QP puede contabilizar como 1 punto

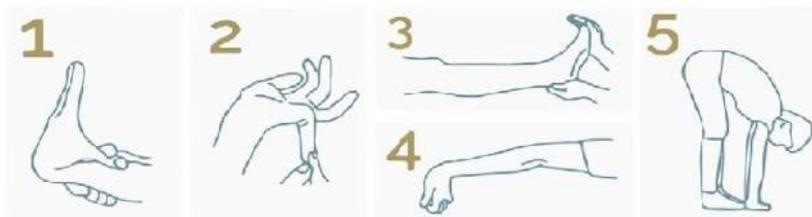


Figura 2.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

11 TROMBOSIS VENOSA EN SÍNDROME DE KLIPPEL-TRENAUNAY: A PROPÓSITO DE UN CASO

Tatiana Paula Pire García¹, Olaya Huergo Fernández¹, Ana María Aldea Gamarra¹, Ana Sofía Romero León¹, Lucía Ordieres Ortega^{1,2,3}, María Olmedo Samperio^{1,2,3}.

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.
2. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España.
3. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Se trata de un varón de 44 años, sin antecedentes familiares de interés, con antecedentes médicos personales de hábito tabáquico activo (con un índice paquetesaño de 15), apnea obstructiva del sueño en tratamiento con CPAP nocturna y síndrome de Klippel-Trenaunay diagnosticado en la infancia, en seguimiento en otra Comunidad Autónoma.

Presenta desde el nacimiento una mancha cutánea rosada en miembro inferior derecho, que ha tenido crecimiento concordante posterior y ha producido atrofia de la extremidad, hasta que a lo largo del tiempo ha resultado en un acortamiento de 4 cm. A los 14 años se realiza una cirugía de elongación de fémur derecho con fijación de epífisis en la pierna izquierda para frenar el crecimiento, sin corrección completa de la disimetría, aunque en la actualidad precisa un alza de únicamente 1 cm. A raíz de la intervención comienzan a aparecer dilataciones venosas de forma paulatina en miembro inferior derecho, con desarrollo de edema y pesadez. A los 17 años presenta un episodio de linfangitis grave en dicho miembro, que requiere ingreso hospitalario.

Diez años después recibe escleroterapia con microespuma de polidocanol al 2% en las varices, en dos ocasiones, sin mejoría. Por ello, en la actualidad mantiene una limitación para la actividad física debido al dolor y pesadez del miembro inferior derecho, precisando incluso la toma de ansiolíticos y antiedematosos. A lo largo de los años ha utilizado medias de compresión y se ha sometido a varios drenajes linfáticos, sin mejoría.

Cuatro años antes del episodio actual consulta en el servicio de Urgencias por un cuadro brusco de agudización del dolor de miembro inferior derecho. Ante la sospecha clínica de trombosis venosa profunda, sin realización de pruebas de imagen confirmatorias, se inicia tratamiento con heparina de bajo peso molecular, presentando discreta mejoría.

Un año más tarde se realiza una tomografía computarizada donde se observan



CASOS CLÍNICOS

hipertrofia de partes blandas en pared toracoabdominal derecha y miembro inferior derecho, dilatación varicosa de múltiples estructuras venosas y displasia de cadera derecha con hiperostosis de fémur derecho. En un estudio de diátesis trombótica realizado en otro centro se evidencia mutación MTHFR en homocigosis. Se realiza también estudio de linfogammagrafía, que muestra linfedema en el tercio distal de miembro inferior derecho, sin circulación linfática colateral ni estaciones ganglionares inguinales ni ilíacas.

Enfermedad actual

Acude al servicio de Urgencias por cuadro de 24 horas de evolución consistente en empeoramiento del dolor en pierna y muslo derechos, que se mantiene constante y de gran intensidad, que no cede con analgesia ni reposo nocturno. Asocia aumento progresivo de volumen, aunque niega cambios en la coloración de la piel o calor local.

Niega disnea, dolor torácico u otra sintomatología a la anamnesis por aparatos. Ha intensificado su pauta de analgesia habitual, sin respuesta alguna.

Exploración física

A la exploración física el paciente se encuentra afebril, hemodinámicamente estable, sin alteraciones en la auscultación cardíaca o pulmonar. Destacan a la inspección múltiples puntos eritematosos, principalmente en muslo derecho, así como una placa eritematosa extensa que cubre región lateral derecha de la espalda y muslo. Por otra parte, se observa un aumento de volumen de miembro inferior derecho con respecto al contralateral, doloroso a la palpación de forma generalizada, sin aumento de temperatura local. El miembro inferior izquierdo no presenta alteraciones reseñables.

Exploraciones complementarias destacadas

En el análisis de sangre destacan una elevación marcada de dímero D (4558 ng/mL) y una discreta elevación de proteína C reactiva hasta 8.4 mg/L. Se solicita una ecografía Doppler de miembros inferiores, que confirma la sospecha clínica, mostrando una trombosis venosa superficial sobre una de las venas varicosas del tercio medio anterior de la pierna derecha.

Diagnóstico

Trombosis venosa superficial sobre vena varicosa en paciente con Síndrome de Klippel-Trenaunay.

El Síndrome de Klippel-Trenaunay es un trastorno congénito raro, con una incidencia estimada en 1 de cada 20,000 a 40,000 nacimientos vivos, caracterizado por la tríada clásica de manchas de vino de Oporto, malformaciones vasculares junto con hipertrofia ósea y de tejidos blandos. Su diagnóstico es clínico, y



CASOS CLÍNICOS

supone un tipo mixto de anomalía vascular que incluye tanto malformaciones capilares como linfáticas y venosas. Esta patología produce una afectación característicamente unilateral, principalmente en extremidades inferiores; raramente puede afectar a las extremidades superiores o suceder de forma bilateral.

Los síntomas incluyen dolor, hinchazón, linfedema, sangrado, tromboflebitis superficial y trombosis venosa profunda. Otros síntomas menos frecuentes son hipospadias, oligodactilia, parestesia, angiosarcoma, ulceración, dermatitis estasis, descalcificación de los huesos afectados, cicatrización deficiente de heridas, hiperhidrosis, hipertrichosis y espina bifida. El dolor es una característica principal, ya que afecta hasta al 88% de los pacientes, y su tratamiento puede resultar complejo, requiriendo en algunos casos, además de analgesia convencional y medidas locales, el uso de otros fármacos como antidepresivos o anticonvulsivos, opioides o incluso la intervención quirúrgica.

Pese a que no existe tratamiento curativo, estudios recientes han demostrado que el sirólimus puede resultar útil para el manejo de las anomalías vasculares que puedan predisponer a coagulopatía intravascular.

Tratamiento instaurado

Ante estos hallazgos se inicia anticoagulación con rivaroxabán 10 mg, 1 comprimido al día durante 6 semanas, y es derivado a consultas de Enfermedades Minoritarias para continuar seguimiento. Posteriormente se presenta en Comité de Anomalías Vasculares, y dada la presencia de episodio trombótico y la ausencia de contraindicaciones, se inicia sirólimus para controlar la malformación y prevenir el desarrollo de coagulación intravascular localizada (CIL) y diseminada (CID).

Referencias bibliográficas

Asgar F, Aqeel R, Farooque U, Haq A, Taimur M. Presentation and Management of Klippel-Trenaunay Syndrome: A Review of Available Data. *Cureus*. 2020 May 8;12(5):e8023.

Tran TYV, Steinbrecher Y, Herold J. Deep Vein Thrombosis in Klippel-Trénaunay Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2022 Nov 4;119(44):758.

Fortich S, Ritchie C, Shaikh ME, Toskich B, Rivera CE, Erben Y. Deep vein thrombosis in the setting of Klippel-Trenaunay syndrome and sirolimus treatment. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2021 Jul 17;7(3):524-8.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

15 MALFORMACIÓN VASCULAR DE BAJO FLUJO CERVICAL

Ana María Aldea Gamarra, Olaya Huergo Fernández, Tatiana Paula Pire García, Samuel Díaz Planellas, María Olmedo Samperio, Lucía Ordieres Ortega.

Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Varón diagnosticado intraútero de masa cervical, intervenida quirúrgicamente a los 22 días de vida con histología compatible con linfangioma. A lo largo de su infancia, presenta además linfopenia T CD8 y B, déficit de IgA e IgG probablemente como consecuencia de lo previo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, meningitis linfocitaria a los dos meses de vida, asma extrínseca, avulsión de la base del quinto metatarsiano del pie derecho y parotiditis.

Durante la infancia presenta linfangitis de repetición sobre linfangioma, más de una al año, con necesidad de tratamiento antibiótico y sin mejoría pese a inyección de Bleomicina. Asocia asimismo infecciones dentarias con abscesos y necesidad de antibioterapia.

No presenta antecedentes familiares de anomalías vasculares. Recibe tratamiento habitual con sirólimus, Rubifrén, Aftex/Alocclair, Septrin, salbutamol a demanda y Acol.

Enfermedad actual

El paciente, actualmente de 17 años, mantiene seguimiento en la consulta por malformación linfática venosa extensa con proyección sobre vía aérea, con necesidad de múltiples ingresos por linfangitis y sobreinfecciones bacterianas. Se intenta exéresis parcial con necesidad de traqueostomía, pero sin mejoría; por lo que finalmente se decide inicio de sirólimus.

Exploración física

Peso 55 kg. Talla 171 cm. Se palpa ligero aumento de partes blandas en región submandibular izquierda, no doloroso. No adenopatías ni otras alteraciones. Auscultación cardiopulmonar anodina. Cicatriz de traqueostomía previa, sin datos de complicación. Desviación de comisura bucal y lengua hacia derecha, probablemente secundaria a la anomalía vascular.

Exploraciones complementarias destacadas

Se realiza una resonancia magnética cervical (Figura 1), en la que se observa una malformación vascular de bajo flujo, de tipo linfático y de predominio microquístico, en la región laterocervical izquierda, multicompartimental, sin



CASOS CLÍNICOS

extensión a estructuras óseas visibles, que condiciona moderado efecto de masa sobre la vía aérea sin colapso y con permeabilidad de la misma.

La ecografía de partes blandas cervicales no muestra evidencia de otras tumoraciones submandibulares o cervicales.

Tras varios meses con sirólimus, se realiza una analítica sanguínea de control en la que destacan niveles de sirólimus 7.5 ng/mL (4-12), vitamina B12 191 ng/dL (187-883), folato <2.2 µg/dL (3.1-18.5), vitamina D 11 µg/dL (insuficiencia 10-30), bilirrubina 1.14 mg/dL (0.10-1.10), Dímero D 159 ng/mL (0-500).

Diagnóstico

En base a lo descrito previamente, se establece el diagnóstico de gran malformación linfática cérvico-facial izquierda.

Las malformaciones linfáticas son lesiones vasculares benignas de flujo lento compuestas de canales linfáticos dilatados o quistes revestidos por células endoteliales con un fenotipo linfático. Se clasifican en macroquísticos (higroma quístico), microquísticos (linfangioma circunscrito) y mixtos (1).

Pueden estar presentes al nacer o aparecer en los primeros años de vida. Las localizaciones más frecuentes son extremidades proximales, tronco, axila y cavidad bucal.

El tratamiento de estas malformaciones es un desafío. La resección quirúrgica es el tratamiento más común, a pesar de una alta frecuencia de recurrencias y complicaciones. La quimioablación percutánea guiada por imágenes puede ser una alternativa (2). La bleomicina intralesional se puede utilizar para reducir las microquísticas. Las complicaciones pueden incluir obstrucción o distorsión de estructuras vitales, infección, sangrado y dolor, así como compromiso respiratorio requiriendo traqueostomía.

El sirólimus oral puede ser eficaz para lesiones problemáticas difusas y extensas (3).

Los efectos adversos más comunes son la hiperlipidemia y neutropenia.

Tratamiento instaurado

Tras el inicio de sirólimus, se produce una resolución automática de las linfangitis de repetición que presentaba. Sin embargo, el paciente mantiene un seguimiento irregular en consulta, con olvidos frecuentes de la medicación, y se objetivan episodios de linfangitis que se relacionan con los momentos de menor adherencia terapéutica (confirmado por niveles infraterapéuticos de sirólimus).

Además de mantener el tratamiento farmacológico, se refuerza la educación del paciente y sus familiares, tanto en lo referente a su patología como a las posibles complicaciones que pudiera presentar. En conjunto con el Servicio de Farmacia, se incentiva la adherencia terapéutica mediante controles telefónicos frecuentes. Se insiste asimismo en la toma del resto de fármacos prescritos, como el Acfol, y



CASOS CLÍNICOS

una alimentación adecuada para asegurar una ingesta mantenida de todas las vitaminas (incluyendo B12).

La transición en los pacientes con enfermedades minoritarias de la consulta infantil a la consulta de adultos supone un periodo de importante riesgo de pérdida de seguimiento.

En este paciente, la situación sociofamiliar que presenta dificulta enormemente la adherencia terapéutica, por lo que se refuerza periódicamente mediante el trabajo multidisciplinar de los distintos servicios implicados en su seguimiento.

Referencias bibliográficas

1. Martinez-Lopez A, Salvador-Rodriguez L, Montero-Vilchez, et al. Vascular malformations syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):747-753.
2. Cahill AM, Nijs E, Ballah D, et al. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience. *J Pediatr Surg.* 2011; 46:2083.
3. Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. *Lymphat Res Biol.* 2018; 16(4): 330-339.



CASOS CLÍNICOS



Figura 1. Resonancia magnética cervical (plano sagital). Malformación vascular de bajo flujo con compromiso de vía aérea.



CASOS CLÍNICOS

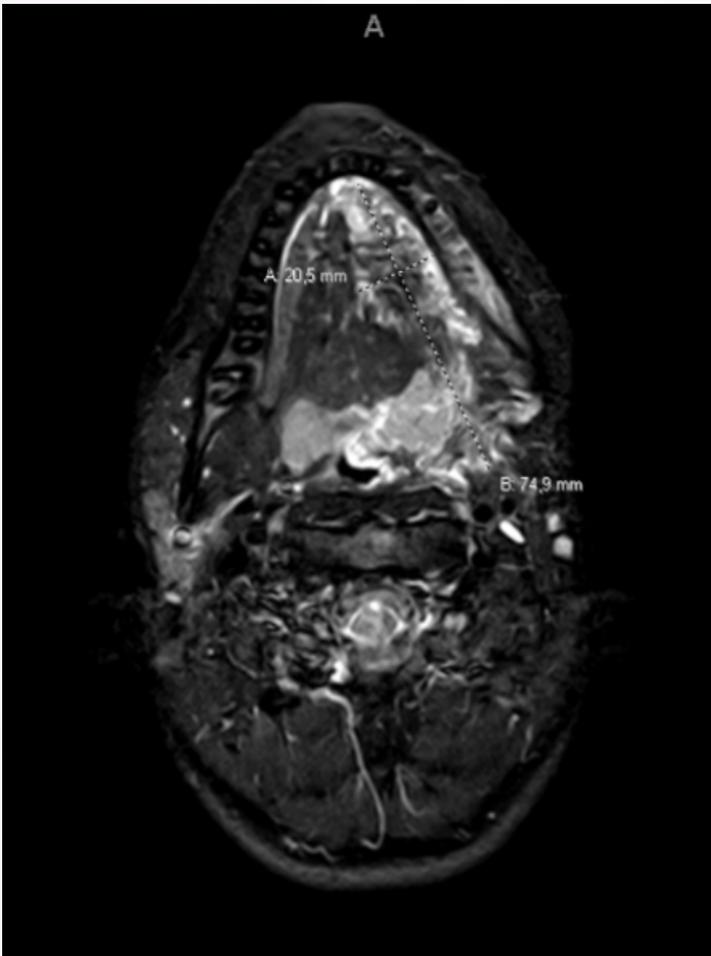


Figura 2. Resonancia magnética cervical (plano axial). Malformación vascular de bajo flujo con compromiso de vía aérea.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

17 MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA COMO GUÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Olaya Huergo Fernández, Samuel Díaz Planellas, Tatiana Pire García, Ana Sofía Romero León, Lucía Ordieres Ortega, María Olmedo Samperio.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 60 años, natural de República Dominicana. Como antecedentes patológicos presenta hipertensión arterial con mal control, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y miocardiopatía hipertrófica.

Enfermedad actual

Como antecedentes familiares, su madre sufría una cardiopatía que no sabe especificar desde los 50 años, falleciendo de manera repentina a los 80.

Tiene 8 hermanos, todos ellos vivos, dos de sus hermanas presentan diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica. El paciente niega antecedentes de muerte súbita en otros familiares.

Por todo esto, realizan un estudio genético en otro centro, que resulta positivo en microdelección del gen neurofibromatosis (NF) 1, por lo que lo derivan a consulta de enfermedades minoritarias de nuestro hospital.

Exploración física

A la exploración presenta múltiples manchas café con leche (más de 6) todas ellas igual o mayores a 1.5 cm, llamando especialmente la atención la zona del abdomen derecho y parte posterior del miembro inferior izquierdo, donde presenta una lesión de 3 cm de diámetro máximo. También se objetivan lesiones sugerentes de neurofibromas cutáneos en tronco y miembros superiores. Además, en la región occipito-nucal se objetiva una tumoración de 2.5 cm de diámetro de consistencia blanda, no adherida a planos profundos y bien delimitada, sin componente epidérmico.

A nivel ungueal llama la atención la presencia de onicolisis distal y bandas longitudinales de color marrón claro con patrón homogéneo en las uñas de la mano izquierda.

El resto de la exploración resulta anodina. El paciente niega síntomas de nueva aparición.

Exploraciones complementarias destacadas

Revisamos las pruebas complementarias realizadas hasta el momento. En 2019 se realiza un ecocardiograma donde se objetiva una hipertrofia concéntrica ligera



CASOS CLÍNICOS

que resulta más marcada a nivel del segmento basal-medio del septo anterior y a nivel apical, sin signos de obstrucción del flujo, aunque presenta colapso a nivel apical.

También presenta una aurícula izquierda ligeramente dilatada no mostrando el resto del corazón alteraciones.

En 2020 se realiza una resonancia magnética cardiaca con hallazgos compatibles con miocardiopatía hipertrófica, presentando un espesor máximo de 15 mm a nivel del segmento distal de la cara lateral.

Por nuestra parte, solicitamos una ecografía de partes blandas nugal ante el hallazgo de tumoración, que resulta compatible con lipoma subfascial según describen.

Solicitamos una resonancia magnética craneal donde no se objetivan imágenes sospechosas de gliomas de vía óptica o resto de estructuras cerebrales, datos de displasia esfenoidal u otros estigmas cerebrales de NF tipo 1. Se objetiva una masa nugal derecha de 25 mm de señal similar a la grasa en todas las secuencias, compatible con lipoma incidental y escasas lesiones de sustancia blanca periatrinal en probable relación con envejecimiento normal o cierta microangiopatía leve.

Se toma también un cultivo de uña, que resulta positivo para *tiña rubrum*.

Solicitamos interconsulta con Dermatología y Oftalmología para seguimiento por su parte, presentando hasta ahora como única incidencia miodesopsias siendo diagnosticado de desprendimiento de vítreo posterior del ojo izquierdo.

Diagnóstico

El paciente presenta por tanto una NF tipo 1, diagnóstico al que se llegó mediante un estudio genético realizado por presentar miocardiopatía hipertrófica probablemente familiar, objetivándose a nuestra valoración lesiones compatibles con dicha enfermedad.

La NF tipo 1 es un trastorno genético con herencia autosómica dominante, que afecta aproximadamente a 1 de cada 3000 habitantes. Casi la mitad de los casos son familiares, aunque pueden aparecer como mutaciones de novo(1).

La enfermedad se debe a variantes patogénicas en el gen NF1, ubicado en el cromosoma 17q11.2. Estas alteraciones dan como resultado una pérdida de producción o función reducida de la proteína neurofibrina que actúa como reguladora negativa del oncogen ras y cuya alteración produce un amplio abanico de manifestaciones clínicas que caracterizan a la enfermedad. La expresión de estas alteraciones es muy variable y varían incluso dentro de individuos de la misma familia.

Las manifestaciones clínicas típicas son las manchas café con leche, efélides axilares (signo de Crowe) o inguinales, los hamartomas en el iris (nódulos de Lisch) y los neurofibromas. Además de esto pueden asociarse displasias óseas, gliomas de vía óptica, hipertensión arterial, trastornos del neurodesarrollo, convulsiones y



CASOS CLÍNICOS

aparición de otras tumoraciones tanto benignas como malignas(2).

De manera menos frecuente, la NF tipo 1 puede afectar al sistema cardiovascular, asociándose al desarrollo de miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Se han detectado al menos dos isoformas en el músculo cardíaco, cuyo déficit produce desorganización, hipercrecimiento de la musculatura cardíaca y aparición de tumores en la misma (3),(4).

Para el diagnóstico, nos ayudamos de criterios que tienen en cuenta tanto alteraciones clínicas, como hallazgos en pruebas de imagen y alteraciones genéticas no siendo estas últimas un requisito imprescindible (tabla 1)(5).

La NF tipo 1 no tiene tratamiento curativo. Disponemos de los inhibidores de MAPKK o MEK para el tratamiento de los neurofibromas plexiformes. En cuanto al tratamiento del resto de tumores que puede asociar, depende del grado de afectación pudiendo realizarse desde vigilancia hasta uso de quimio y radioterapia. El resto de manifestaciones (alteraciones óseas, neuropatía periférica, convulsiones, pseudoartrosis...) requiere un manejo similar al resto de la población, poniendo especial atención al déficit de vitamina D por lo común del mismo(6).

Tratamiento instaurado

En cuanto al tratamiento, no precisó modificaciones terapéuticas al encontrarse asintomático. Se encuentra aún pendiente de completar el estudio.

Desafortunadamente, nuestro paciente no ha acudido a las últimas dos consultas. En nuestro plan de seguimiento, además de valoraciones periódicas por Dermatología y Oftalmología, hemos instaurado como objetivos disponer de una exploración neurológica anual, monitorización de tensión arterial, realizar controles analíticos anuales con niveles de vitamina D y realizar densitometría ósea cada 3-5 años.

También creemos conveniente realizar analítica de 24h con metanefrinas y un doppler renal ante el mal control tensional, una resonancia magnética de cuerpo entero o tomografía por emisión de positrones al no tenerlas realizadas previamente y una radiografía de columna lumbar para descartar escoliosis de cara a la siguiente visita.

Referencias bibliográficas

1. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, Laloo F. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A*. 2010 Feb;152A(2):327-32.
2. García-Martínez FJ, Hernández-Martín A. Neurofibromatosis Type 1: Diagnostic Timelines in Children. *Actas Dermosifiliogr*. 2023 Mar;114(3):187-193. English, Spanish.
3. Felices-Nieto A, Vargas-Machuca JC, Díaz de Lope-Díaz A, Pérez Muñoz



CASOS CLÍNICOS

C. *Miocardopatía hipertrófica obstructiva asociada a una variante de neurofibromatosis tipo 1. Cardiacore. 2019;48(2):79-81*

4. *Sanchís Calvo A, Salvador Sanz A, Martí-Bonmatí L, Andrés Ferreres F, Vaquerizo Montilla B. Miocardopatía hipertrófica obstructiva y neurofibromatosis de tipo 1 [Hypertrophic cardiomyopathy and neurofibromatosis type 1]. An Pediatr (Barc). 2004 Jan;60(1):94-5.*

5. *Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: An international consensus recommendation. Genet Med 2021; 23:1506.*

6. *Gutmann DH, Blakeley JO, Korf BR, Packer RJ. Optimizing biologically targeted clinical trials for neurofibromatosis. Expert Opin Investig Drugs. 2013 Apr;22(4):443- 62.*

• Criterios diagnósticos revisados de NF1 (5)

A) LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS NF1 SE CUMPLEN EN UNA PERSONA QUE NO TIENE PROGENITOR DIAGNOSTICADO DE LA ENFERMEDAD SI SE CUMPLEN DOS O MÁS DE LOS SIGUIENTES:

- Seis o más máncas café con leche de más de 5 mm de diámetro máximo en prepúberes y de más de 15 mm de diámetro máximo en individuos postpúberes.
- Efélides en región axilar o inguinal⁹.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme.
- Glioma óptico.
- Dos o más nódulos de Lisch identificados mediante examen con lámpara de hendidura o dos o más anomalías coroides, definidas como nódulos brillantes y en parches objetivados mediante tomografía de coherencia óptica/reflectancia de infrarrojo cercano.
- Una lesión ósea distintiva como displasia esfenoidal¹⁰, arqueamiento anterolateral de la tibia o pseudoartrosis de un hueso largo.
- Una variante patógena heterocigota con fracción de alelos variante del 50% en tejido aparentemente normal como glóbulos blancos.

B) UN HIJO DE PROGENITOR QUE CUMPLE CON LOS CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO ESPECIFICADOS EN A, SERÁ DIAGNOSTICADO DE NF1 SI UNO O MÁS CRITERIOS DE A ESTÁN PRESENTES

- a. Si solo hay máculas café con leche y efélides, lo más probable es que el diagnóstico sea NF1, pero excepcionalmente podría presentar un diagnóstico alternativo como síndrome de Legius. Al menos uno de los hallazgos pigmentarios (máculas café con leche o efélides) debe ser bilateral.
- b. La displasia del ala esfenoidal no es un criterio aparte en el caso de neurofibroma plexiforme orbitario ipsilateral



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

18 EVOLUCIÓN “RARA O MINORITARIA” DE UN TRAUMATISMO.

Manuel Garrido Montes, Roberto Pertusa Mataix, Bosco Barón Franco,
Jose Salvador García Morillo.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 42 años asiático:

- Familiares: Hermana con trombopatía en seguimiento en la Unidad de Hemofilia.
- Personales: Alergia a ácido acetil salicílico. Hábitos tóxicos: no fumador, bebedor de 2-3 cervezas al día. Sin factores de riesgo cardiovascular. Crisis epilépticas en la infancia, cólico nefrítico en 2017. Intervenciones quirúrgicas: Hernias inguinales derecha e izquierda.

Enfermedad actual

Paciente que acudió al servicio de Urgencias por cuadro de dolor en flanco derecho y fosa renal derecha asociado a coluria el 07/03/2022. La clínica comenzó unos 4 días antes, tras haber sufrido una caída por accidente con un patinete eléctrico. No presentó clínica gastrointestinal ni fiebre. Hace años había padecido algún episodio que le recordaba al actual. Fue dado de alta del servicio de urgencias tras encontrar normalidad en las pruebas analíticas y observarse en la TC de abdomen una contusión pancreática y un hematoma renal, ambos de bajo grado.

Reingresó el 09/03/2022 en planta de Cirugía por aumento del dolor en zona lumbar derecha esa mañana con cambios en las características del mismo: en esta ocasión se irradiaba a epigastrio y además asociaba disnea. Dado que el dolor abdominal persistía a pesar del tratamiento analgésico intravenoso, el incremento progresivo de los reactantes de fase aguda en los controles analíticos y una disminución en los niveles de hemoglobina se decidió realizar una resonancia magnética (11/03/2022) y una segunda TC (12/03/22). Sin embargo, los hallazgos en estas dos pruebas eran superponibles a la primer TC (07/03/2022), por lo que mantuvo una actitud quirúrgica conservadora.

Con el paso de los días, el paciente continuó empeorando clínicamente, motivo por el que se realizó un tercer TC (18/03/2022). En este último se apreció líquido libre intraperitoneal con posible sobreinfección, neumoperitoneo y signos de peritonitis aguda por lo que se decidió intervenir quirúrgicamente de forma urgente. Se realizó una laparotomía exploradora con lavado de cavidad y resección ileal terminal 50cm.

Tras esta intervención el paciente presentó una evolución postquirúrgica tórpida con necesidad de numerosas intervenciones quirúrgicas debido a la gran incidencia de eventos clínicos: peritonitis plástica, dehiscencia sutura de delgado



CASOS CLÍNICOS

con peritonitis fecaloidea, desgarro de meso con shock hemorrágico y desgarro hepático con hemorragia profusa.

Para los cuidados post-quirúrgicos ingresó en la UCI donde permaneció durante 37 días. Además de las complicaciones quirúrgicas ya comentadas, presentó las siguientes incidencias: tendencia al sangrado con requerimientos transfusionales de hematíes, plaquetas y administración de Factor XIII; fracaso renal agudo y dificultad para la retirada de la ventilación mecánica.

Tras su paso por la UCI el paciente mejoró paulatinamente y la situación clínica cuando el paciente pasó a la planta de hospitalización fue la siguiente: neurológicamente estable en todas las esferas, sin tratamiento alguno de soporte. Toleraba la alimentación oral y la ileostomía nomofuncionaba. Estable hemodinámicamente con constantes vitales dentro de la normalidad, con muy buena dinámica respiratoria, ya decanulado, con fonación y buen intercambio gaseoso.

Afebril, con descenso de mediadores de la inflamación. Parámetros de función renal normalizados e iones en rango de la normalidad y estudio de coagulación normal.

Además en la TC de control realizada el 19/04/2022 se apreciaba mejoría a nivel radiológico de las lesiones con tendencia a la resolución.

Durante su estancia en planta precisó control hematimétrico por necesidades transfusionales recurrentes sin evidenciar signos de hemorragia aguda en nuevas pruebas de imagen como la RM (03/05/2022). También requirió fisioterapia y rehabilitación, así como asistencia social.

Por otro lado, en planta se interconsultó a Medicina Interna por cifras elevadas de tensión arterial alcanzando cifras de 200/110mmHg coincidiendo con un episodio de dolor agudo abdominal. En la entrevista se recogieron nuevos datos familiares desconocidos hasta la fecha:

- Padre originario de Japón.
- Madre fallecida en 4º embarazo a la edad de 33 años (originaria de Huelva).
- Hermano fallecido por peritonitis masiva hemorrágica.
- Hermana fallecida tras la realización de una cesárea en embarazo atribuido en la autopsia a un shock hemorrágico pero con integridad de las zonas de sutura de la intervención.
- 1 hija de 11 años sana.

Además, al acudir a valorar al paciente por la interconsulta, los cirujanos comentaron la gran complejidad quirúrgica en cada una de las diferentes intervenciones realizadas al paciente. Denotaban mucha dificultad al realizar las anastomosis y suturas porque el tejido estaba muy friable y describían que "se deshacía en sus manos".

Dado los antecedentes familiares y personales del paciente, el hallazgo de los aneurismas en las arterias (esplénica, tronco celíaco y femoral izquierda) que



CASOS CLÍNICOS

habían pasado desapercibidos en las pruebas de imagen y las complicaciones descritas por los cirujanos en las intervenciones quirúrgicas se solicitó: una ecografía cardíaca, descartar patología trombótica por parte de hematología y un estudio genético.

Exploración física

Buen estado general, consciente, orientado y colaborador. Hemodinámicamente estable.

Afebril.

A nivel abdomen: blando y depresible, más doloroso en hipocondrio derecho, pero sin peritonismo generalizado. Puñopercusión derecha positiva y hematoma en mesogastrio-derecho.

Miembros inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Exploraciones complementarias destacadas

Análítica (07/03/2022)

- Bioquímica normal. CPK 339 U/L; PCR 9mg/L.

- Hemograma neutrofilia sin leucocitosis, Hb 12.9 g/dL, plaquetas 161.000

- Coagulación en rango TC abdomen (07/03/2022): Contusión pancreática al menos grado I de la clasificación AAST-OIS, que se acompaña de hematoma perirrenal y pararenal anterior y de hemoperitoneo, sin que se observen alteración parenquimatosas hepato esplénicas ni duodenales. Como hallazgo muy dudoso, posible afectación vascular perihiliar. Ureterolitiasis en lado derecho. Posible atelectasia/contusión en pirámide basal derecha.

Análítica control (09/03/22)

- BQ normal. PCR 28mg/L.

- HG normal salvo hemoglobina 10.5 g/dL.

- Coagulación en rango.

RM columna dorsal (11/03/2022):

Probable área contusiva en margen anterior de la glándula pancreática. Conducto pancreático principal sin alteraciones destacables. Líquido libre con restos hemáticos en localizaciones descritas. Probables pseudoaneurismas subcentimétricos de la arteria esplénica. No hay signos de contusión/laceración hepatoesplénica. Ureterolitiasis derecha obstructiva.

TC abdominal (12/03/22): Respecto a los TC anteriores se observa una mayor organización de la colección hemática en situación retroperitoneal (en la grasa perirrenal). El parénquima glandular muestra un contorno aparentemente normal, sin que se observen alteraciones. Por tanto, el grado de traumatismo pancreático persiste en la misma escala propuesta que en el estudio anterior. Por lo demás, se ha redistribuido el hemoperitoneo observado en el estudio previo en situación perihepática y en la actualidad se sitúa una cantidad mínima en



CASOS CLÍNICOS

gotiera parietocólica derecha y la mayor parte en fondo de saco véstico-rectal. Se corrobora, por lo demás, la presencia de dos dilataciones saculares dependientes de la arteria esplénica que resultan sospechosas de aneurismas. En el estudio actual, persiste la dilatación de los grupos caliciales intrarrenales del riñón derecho y urétero-piélica derecha, sin que la uréterolitiasis haya progresado distalmente con respecto al estudio previo.

Angio-TC abdominal (18/03/22): Se ponen de manifiesto la presencia de numerosas dilataciones fusiformes aneurismáticas arteriales (en el origen del tronco celíaco; arteria iliaca común izquierda; y arteria iliaca externa izquierda, que parece estar disecada), así como saculares (en arteria esplénica), si bien no se identifica clara extravasación del contraste en fase arterial ni venosa que pudiese indicar sangrado activo de alto débito. El cambio más significativo de la exploración con respecto a estudio previo consiste en la presencia de un significativo aumento de la cantidad de líquido libre intraabdominal, que se muestra multiloculado, con realce peritoneal asociado, y muestra burbujas aéreas extraluminales en su interior, así como una burbuja de neumoperitoneo aislada en región perihepática anterior, que sugieren la posibilidad de perforación de víscera hueca y desarrollo de peritonitis difusa.

TC de abdomen (09/04/2022): Extenso hematoma subcapsular hepático asociado a laceraciones parenquimatosas hepáticas sobre todo en los segmentos VIII y VII. Calcificaciones mesentéricas y omentales que plantean la posibilidad de osificación mesentérica heterotópica postraumática. Dilataciones aneurismáticas en arterias esplénica, tronco celíaco, e iliaca izquierda. Litiasis caliciales milimétricas bilaterales que no asocian ectasia y cicatrices probablemente postpielonefríticas en riñón derecho.

RN Magnética (03/05/2022)

Cambios postraumáticos en parénquima hepático.

Extenso hematoma subcapsular que rodea la vertiente externa y posteroinferior del hígado. Dilataciones aneurismáticas en tronco celíaco y arteria esplénica.

Ecografía (19/05/2023)

Sin datos de cardiopatía estructural.

Resultados estudio hematología: Coagulación plasmática sin alteraciones. Factor-XIII dentro de valores normales. Screening de hemostasia primaria sin alteraciones significativas. Molécula de factor Willebrand dentro de valores normales.

RESULTADO ESTUDIO GENÉTICO: el paciente es portador en heterocigosis del cambio de secuencia c.2833_2839delinsA, p.(Gly945_Leu947delinsIle), en el gen COL3A1. La variante identificada en el paciente es novel, no ha sido descrita previamente, si bien todos los predictores bioinformáticos la catalogan como dañina. De hecho, siguiendo los criterios de ACMG se trataría de una mutación patogénica: el resultado confirma por tanto la sospecha clínica de EDS tipo 4. El hallazgo de esta mutación tiene implicaciones para los familiares de este



CASOS CLÍNICOS

paciente, que podrían considerar un diagnóstico presintomático o confirmatorio de la enfermedad.

Diagnóstico

Síndrome Ehlers Danlos tipo IV (vascular).

Tratamiento instaurado

En este momento el paciente se encuentra en seguimiento por parte de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Minoritarias del Adulto y Raras. Allí, se ha solicitado angio-TC de seguimiento de aorta y abdomen, para valorar una posible embolización si las lesiones lo requirieren. Por otro lado, se recomendó seguimiento de su hija a partir de los 14 años.

Referencias bibliográficas

Perdu J, Boutouyrie P, Lahlou-Laforet K, Khau Van Kien P, Denarie N, Mousseaux E et al.: Vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Presse Med* 2006, 35: 1864-1875.

Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:32 - Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ: Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998, 77: 31-37.

Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH: Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000, 342: 673-680.



CASOS CLÍNICOS



Pseudoaneurismas del tronco celiaco.



CASOS CLÍNICOS



Pseudoaneurismas de arteria ilíaca izquierda.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

19 MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA LABIAL CON MUTACIÓN KRAS MANEJADA CON INHIBIDOR DE MEK.

Ana Sofía Romero León¹, Tatiana Paula Pire García¹, Minia Campos Domínguez¹, Manuel Alejandro Tousidonis Rial¹, María Olmedo Samperio¹, Lucía Ordieres Ortega^{1,2,3}.

1. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

2. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España.

3. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Se trata de un varón de 62 años, con antecedentes personales de fumador activo de 4 cigarrillos/día y alcoholismo crónico en abstinencia, hipertensión arterial esencial, diverticulosis, poliposis colónica, hepatopatía crónica y trastorno de ansiedad.

Además, malformación vascular arteriovenosa de alto flujo labial inferior izquierda (Figura 1) de años de evolución, en seguimiento por nuestro centro desde 2019 de forma multidisciplinar. Ese año se realiza microcateterismo con embolización, con respuesta parcial en 2019. En angiografía posterior de control persistía malformación arteriovenosa labial inferior y sublingual residual, por lo que en 2022 se realiza nueva embolización, con toma de biopsia intraprocedimiento que muestra variante patológica del gen KRAS pG12V. Se presenta el caso en Comité Multidisciplinar y se decide seguimiento por parte de Medicina Interna (Unidad de Enfermedades Minoritarias) para tratamiento sistémico, descartándose intervención quirúrgica debido a escasa probabilidad de éxito y al grado de mutilación que se produciría.

Se inicia tratamiento con talidomida a mediados de 2023, suspendiéndose 4 meses después ante respuesta paradójica, con aumento progresivo de los sangrados hasta precisar feroterapia intravenosa semanal, con mala tolerancia a la misma. En noviembre de 2023, ante persistencia de episodios de sangrado y anemia de hasta 5.3 g/dL, se plantea inicio de trametinib.

Enfermedad actual

En ese contexto, acude a Urgencias por episodios presincoales y palpitaciones.

Exploración física

A su llegada presenta regular estado general, inestabilidad hemodinámica. En la exploración física destacan tendencia a la somnolencia y palidez de piel y mucosas.



CASOS CLÍNICOS

Exploraciones complementarias destacadas

Análiticamente, anemia microcítica con hemoglobina 2.6 g/dL, linfopenia 800/ μ L, prolongación espontánea del índice internacional normalizado 1.65, acidosis metabólica compensada con lactato 3.1 mmol/L en gasometría venosa, leve deterioro de la función renal con creatinina 1.33 mmol/L y filtrado glomerular 57 mL/min/1.73m² y troponina I 6388.2 ng/L. Se realiza electrocardiograma que muestra descenso del segmento ST en precordiales como alteración aguda.

Diagnóstico

Angina inestable de origen hemodinámico en contexto de anemización severa debida a hemorragias de repetición secundarias a malformación arteriovenosa labial.

Tratamiento instaurado

Se transfunde un total de 8 concentrados de hematíes, con buen rendimiento transfusional de hasta 9.8 g/dL. Se realiza angiografía en la que presenta pseudoaneurismas labiales por lo que se procede a embolización arterial líquida. En tomografía computarizada de troncos supraaórticos de control se demuestra progresión de la malformación arteriovenosa conocida respecto a estudios previos de 2020, a expensas de crecimiento del componente de labio interior izquierdo, sin imágenes de pseudoaneurismas o signos de sangrado activo. También se realiza ecocardiograma transtorácico que presenta función biventricular conservada sin claras alteraciones de la contractibilidad segmentaria, sin valvulopatías ni derrame pericárdico.

Se inicia tratamiento con trametinib sin nuevos episodios de sangrado desde entonces, con seguimiento mediante ecocardiogramas seriados y revisiones oftalmológicas de control. Como única incidencia, el paciente presenta episodio de reacción acneiforme (Figura 2) semanas tras su inicio, tratado con pauta corta de doxiciclina.

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) son las malformaciones vasculares menos frecuentes (del 10 al 15%), que consisten en comunicaciones anormales de alto flujo entre arterias y venas sin lecho capilar de por medio. Son lesiones congénitas, que pueden ser asintomáticas durante años y posteriores cambios hormonales, traumatismos, procedimientos quirúrgicos o infecciones pueden provocar que se identifique la lesión por primera vez o que avance de estadio. Las principales indicaciones del tratamiento de las MAV son la hemorragia, dolor, incapacidad funcional y las razones estéticas, siendo el tratamiento de elección la combinación de la embolización endovascular con la resección quirúrgica. Sin embargo, cuando la MAV se localiza en una zona crítica como la cara o se distribuye de forma difusa, mal delimitada o invadiendo estructuras vecinas, la extirpación con márgenes libres resulta extremadamente difícil, por lo que ante la



CASOS CLÍNICOS

rareza de esta entidad, se están realizando múltiples ensayos clínicos, entre ellos el APOLLON2, para determinar el mejor manejo de estos pacientes.

Aunque el mecanismo molecular responsable de las MAV es desconocido, recientemente se ha establecido que mutaciones somáticas responsables suceden en la vía Ras-Raf-MAPK-ERK, como en el caso de nuestro paciente, que presenta la mutación pG12V4. Tras el éxito de los inhibidores MEK (trametinib, binimetinib, selumetinib y pimasertib) en los pacientes oncológicos con melanoma, cáncer de tiroides o neurofibroma con alteraciones de esta misma vía, hay varios casos de pacientes con MAV refractarios al tratamiento habitual en los que disminuye el tamaño y la vascularización de las lesiones³. Los efectos secundarios más frecuentes y a tener en cuenta son diarrea, astenia, edema periférico, erupciones aceniformes, toxicidad cardíaca (fracción de eyección deprimida y disfunción ventricular), hematológica y ocular (oclusión de la vena central de la retina y retinopatía), por lo que requiere monitorización con electrocardiograma basal, al mes y cada 2-3 meses durante el tratamiento, además de revisiones oftalmológicas rutinarias.

Debido a la infrecuencia de las malformaciones vasculares y las complicaciones en ocasiones tan importantes que pueden presentar estos pacientes, es imprescindible un manejo médico y multidisciplinar para individualizar el tratamiento, además de una estrecha monitorización en el caso que se use tratamiento con los inhibidores MEK.

Referencias bibliográficas

1. de Miguela R, López-Gutierrez JC, Boixeda P. Malformaciones arteriovenosas: un reto diagnóstico y terapéutico. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(4):347-358.
2. Schmidt VF, Masthoff M, Vielsmeier V, et al. Clinical Outcome and Quality of Life of Multimodal Treatment of Extracranial Arteriovenous Malformations: The APOLLON Study Protocol. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2023;46(1):142-151.
3. Zi'an Xu, Jingwei Zhou, Yuxi Chen, Xi Yang, Chen Hua, Yunbo Jin, Xiaoxi Lin. MEK inhibitors for the treatment of extracranial arteriovenous malformations. *Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery.* 2023;5(3):141-144.



CASOS CLÍNICOS



1. Malformación arteriovenosa en labio inferior ulcerada.



CASOS CLÍNICOS



2. Reacción acneiforme tras inicio de trametinib.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

24 RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO DIRIGIDO EN PACIENTE CON ANGIOMATOSIS CUTÁNEO-MENINGO-ESPINAL POR MUTACIÓN SOMÁTICA DE KRAS.

Cristina Monforte Carrasco^{1,2}, Núria Trullén Malaret^{1,2}, Bernat Villanueva Cutillas^{1,2}, Raquel Torres Iglesias^{1,2}, Adriana Iriarte Fuster^{1,2}, Antoni Riera Mestre^{1,2}.

1. Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet De Llobregat, España.

2. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet De Llobregat, España.

Antecedentes patológicos

Se trata de un paciente de 28 años fumador activo, sin antecedentes familiares de interés, con diagnóstico a los 13 años de angiomas cutáneo-meningo-espinal a raíz de una malformación vascular de extremidad superior derecha (afectando hombro y brazo) asociada a una malformación linfática torácica y arteriovenosa paraespinal derecha cervical dependiente de la arteria subclavia y de las arterias intercostales superiores de alto flujo. Esta malformación ha presentado un crecimiento progresivo desde la infancia, presentando diversas complicaciones: compresión medular con requerimiento de múltiples embolizaciones, oclusión del conducto torácico que produjo quilotórax y quilo-pericardio requiriendo drenajes repetidos y nueva embolización, parestesias persistentes de origen compresivo y tromboflebitis de repetición que requirió tratamiento con heparina de bajo peso molecular. Además requirió artrodesis de la articulación interfalángica proximal del tercer dedo, con curetaje de una lesión invasiva vascular.

Enfermedad actual

En las visitas de seguimiento, el paciente refiere afectación de su calidad de vida en relación con las complicaciones presentadas y sintomatología persistente en forma de dolor y parestesias de extremidad superior derecha.

Exploración física

En la exploración física destacaba la malformación vascular en brazo y escápula derecha, siguiendo el dermatoma, con thrill en la zona clavicular y edema de la mano.

La lesión presenta una base marronosa y lesiones nodulares al tacto que podrían ser compatibles con flebolitos (Figura 1).

Exploraciones complementarias destacadas

Durante el seguimiento se realizó un ecocardiograma transtorácico, que mostró



CASOS CLÍNICOS

una elevación patológica del índice cardíaco de 4.7 L/min/m² con repercusión estructural cardíaca en forma de ligera dilatación del ventrículo izquierdo con función sistólica conservada, un ventrículo derecho ligeramente dilatado pero normocontráctil y una ligera dilatación de la aurícula izquierda sin otras alteraciones. Además, se observó un derrame pericárdico posterior moderado-grave, probablemente relacionado con la obstrucción del conducto torácico. También se realizaron pruebas de imagen a nivel torácico observando la malformación combinada capilar, arterio-venosa de alto flujo y linfática, así como la presencia de flebolitos y circulación colateral compensatoria (Figura 2). Se estudiaron las parestesias con un electromiograma indicando la posible clínica relacionada con el edema secundario al defecto de drenaje venoso-linfático.

Analíticamente no ha presentado elevación de biomarcadores de daño cardíaco, con un pro-peptido natriurético cerebral de 52 ng/L, pero sí que ha presentado datos de alteración de la coagulación con dímero D elevado (hasta 2319 µg/L) y fibrinógeno levemente consumido (hasta 2.1 g/L) sin alteración de los tiempos de coagulación ni del resto de parámetros.

Sospechando la presencia de una mutación somática como causante de la malformación, se analizó la muestra quirúrgica obtenida de la articulación interfalángica proximal del tercer dedo, en la que se observaba una proliferación vascular sin atipia de tipo angioblastoma y aspecto malformativo. En esta muestra se aplicó un panel de detección de mutaciones somáticas detectando la variante NM_033360.4:c.183A>T;p.(Gln61His) en el gen KRAS al 16.74%.

Diagnóstico

Se orienta como angiomatosis cutáneo-meningo-espinal con malformación vascular combinada (capilar, arteriovenosa y linfática) con afectación a hemitórax derecho y extremidad superior derecha, con mutación somática en KRAS.

Tratamiento instaurado

Se decidió iniciar tratamiento dirigido a la mutación somática con trametinib, un inhibidor de las proteínas quinasas MEK 1 y 2, intermediarias de la vía de señalización de KRAS. Se inició dicho tratamiento a dosis de 0.5mg/24h que, tras observar buena tolerancia, se aumentó a 1mg/24h.

El paciente presentó una mejoría discreta a nivel macroscópico (Figura 1) aunque sí que observó una mejoría de la clínica de las parestesias y el dolor. También presentó una reducción del dímero D y una mejoría de los niveles de fibrinógeno, y no ha presentado nuevos episodios de tromboflebitis desde los tres meses de inicio del tratamiento. Se realizó un ecocardiograma de control tres meses después del inicio del tratamiento, en el que se observó una normalización del índice cardíaco (2.35 L/min/m²) y una reducción del derrame pericárdico que pasó a ligero. El fármaco fue bien tolerado, aunque como efecto adverso el paciente



CASOS CLÍNICOS

presentó sequedad de mucosa oral y elevación subclínica de creatina-quinasas (x 1.3 veces el valor de normalidad, siendo normales previamente) por lo que actualmente sigue con el tratamiento a los nueve meses del inicio de este.

Referencias bibliográficas

Edwards EA, Phelps AS, Cooke D, Frieden IJ, Zapala MA, Fullerton HJ, Shimano KA. Monitoring Arteriovenous Malformation Response to Genotype-Targeted Therapy. *Pediatrics*. 2020 Sep;146(3):e20193206.

Lacasta-Plasin C, Martínez-Glez V, Rodríguez-Laguna L, Cervantes-Pardo A, Martínez-Menchón T, Sánchez-Jiménez R, Campos-Domínguez M. KRAS mutation identified in a patient with melorheostosis and extended lymphangiomatosis treated with sirolimus and trametinib. *Clin Genet*. 2021 Oct;100(4):484-485.



Figura 1. Aspecto de la malformación vascular de brazo y escápula derechos, previo al inicio del tratamiento (fila superior de fotografías) y a los seis meses de inicio de trametinib (fila inferior de fotografías).



CASOS CLÍNICOS

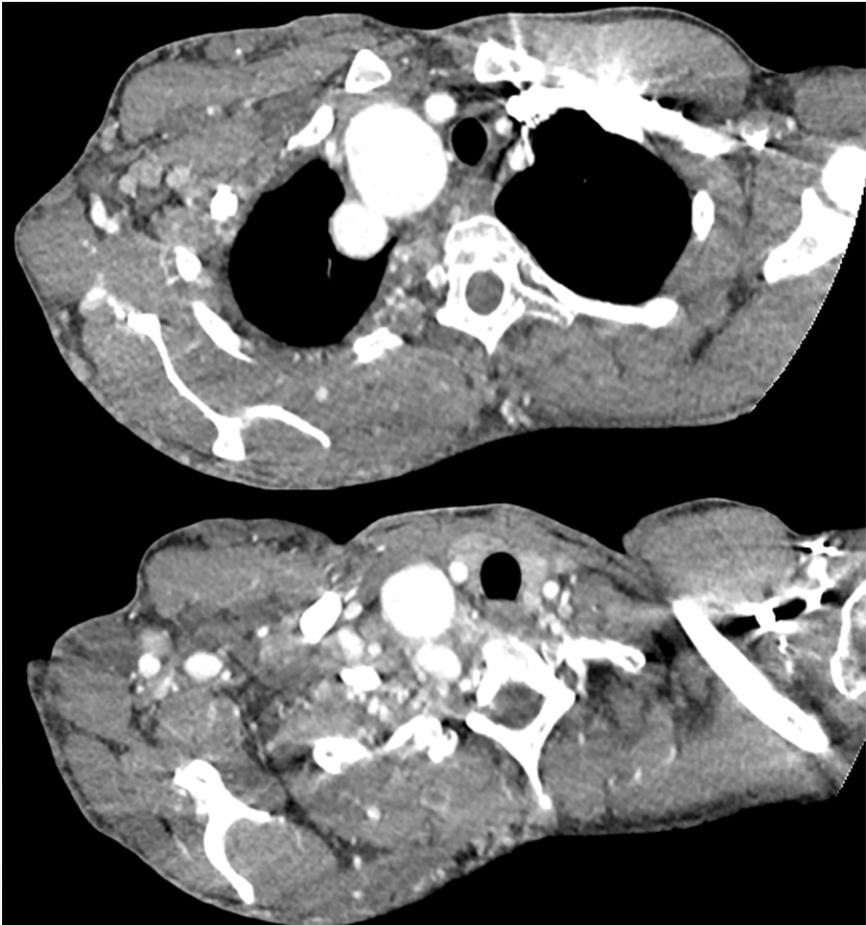


Figura 2. Aspecto radiológico por angioTC torácico de la malformación a nivel de arteria subclavia derecha; obsérvese la abundante circulación colateral y la hipertrofia de tejidos blandos asociada.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

25 MUJER DE 54 AÑOS REMITIDA PARA SEGUIMIENTO POR ENFERMEDAD DE MARFAN.

Mónica Castro Fajardo, Manuela Moreno Higuera, Georgette Fatoul Del Pino, Silvia Clares Mena, Susana García Linares, Rafael Poyatos Martínez.
HUC San Cecilio, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Derivada desde la consulta de Medicina Interna a la de Enfermedades Minoritarias para seguimiento por enfermedad de Marfan (EM), al figurar entre sus antecedentes personales. Revisamos éstos, entre los que destacamos:

- Hipertensión arterial, dislipemia y diabetes con buen control.
- Retraso intelectual leve diagnosticado a los 6 años.
- Miopía magna. Afaquia quirúrgica bilateral por catarata a los 14 años.
- EM: diagnóstico a los 30 años (desconocemos los criterios con los que se realiza). Aneurisma de aorta.
- Bocio multinodular desde los 30 años, con tiroidectomía parcial a los 48 años.
- Dermatitis atópica con hipersensibilidad a óleo, pescado, arroz y frutos secos.
- A los 47 años, ingresa por trombosis venosa profunda safena y femoral común izquierdas junto con tromboembolismo pulmonar en ambas arterias pulmonares principales, con reperfusión completa de los trombos a los tres años. Nos llama la atención que durante el ingreso tiene una aorta ascendente de 35 mm descrita en la tomografía torácica y un ecocardiograma con una raíz aórtica normal, pero que objetiva un prolapso moderado del velo anterior de la válvula mitral (PVM), con insuficiencia moderada. Estudiada por Hematología concluyendo un déficit leve de antitrombina III como causa de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) y un déficit grave de vitamina B12. Tratada con rivaroxaban y vitamina B12 intramuscular mensual.
- Útero poliomatoso con múltiples leiomiomas intramurales (RM pélvica sin otros datos de interés).
- En 2022 ingresa desde la consulta de Medicina Interna para el estudio de síndrome constitucional, con el diagnóstico final de una neoplasia tímica epitelial atípica (cT1aNOMO), con seguimiento posterior en consulta de Oncología, recibiendo quimioterapia. En este proceso vuelve a llamarnos la atención la ausencia de afectación aórtica descrita en las pruebas de imagen (tomografía corporal - que describe cifosis dorsal- y ecocardiograma -con empeoramiento del grado de insuficiencia mitral, ya grave-); una talla de 165 cm y un peso de 65 kilogramos; y que no se hace referencia ni al fenotipo ni a los criterios nosológicos revisados de Ghent, pero se solicita el estudio del gen FBN1, cuyo resultado queda pendiente al alta.



CASOS CLÍNICOS

Enfermedad actual

Previamente a la valoración de la paciente en consulta, ya nos cuestionamos el diagnóstico de EM, dada la ausencia de datos documentados en su historial, la ausencia de aortopatía (pese a lo cual aparecía de forma reiterada en sus antecedentes) o la talla.

Para realizar el diagnóstico diferencial, valoramos el retraso intelectual, las cataratas congénitas, la ETEV y el PVM (pensando, además, que igual se había diagnosticado de EM cuando lo que podría tener era un hábito marfanoide...) con una entidad concreta como sospecha diagnóstica. Contactamos con Genética indicando nuestra sospecha y que no nos sugería una EM, para ampliar el estudio a otros síndromes relacionados con éste. Nos comunican que ya habían ampliado de motu proprio el mismo a genes asociados a fenotipo según lo registrado en su historia (retraso intelectual, cataratas y "aneurisma aórtico") por ausencia de variantes detectadas en el gen FBNI, estando pendiente de resultado en este momento, y toman en cuenta nuestra sugerencia.

Cuando vemos a la paciente en la consulta, no refiere ningún antecedente familiar de EM, ni otros de interés salvo cardiopatía isquémica a edad avanzada en padre y abuelos maternos, con consanguinidad entre éstos últimos (primos segundos). Tiene dos hermanos de 52 y 44 años, sanos, y no tiene hijos. En la anamnesis sólo destaca disnea de esfuerzo, palpitaciones ocasionales, estreñimiento y alteraciones conductuales ocasionales, tipo irritabilidad. Su madre negaba conocer que estuviera diagnosticada de EM y no quedaba claro que hubiera sido intervenida por catarata bilateral o luxación del cristalino (LC). No había presentado retraso del crecimiento, crisis comiciales, hipoacusia, fracturas patológicas, hiperlaxitud articular ni contracturas. Tomaba una dieta exenta de leche, pescado y huevo (por empeoramiento con su toma).

Exploración física

- Constantes y exploración física general normal, a excepción de soplo sistólico en foco mitral y signos de insuficiencia venosa crónica en miembros inferiores.
- Talla 161 centímetros (cm). Peso 60,5 kilogramos. Envergadura 154 cm. Relación envergadura/talla 0,96. Segmento corporal inferior 76 cm. Relación segmentos corporal superior/inferior: 1,12.
- Dolicocefalia e hipertelorismo leves. Fisuras palpebrales normales. No enoftalmos. Paladar, dentición y úvula normales. No aracnodactilia, micro/retrognatia, hipoplasia malar ni alteraciones de extremidades.
- En ausencia de antecedentes familiares para EM, valoramos los criterios nosológicos revisados de Ghent (Tabla 1):

* Z-score aórtico 1,01.

* Dudosa LC.



CASOS CLÍNICOS

* Gen FBN1 negativo.

* Puntaje sistémico 8: pectus carinatum, deformidad del retropié y pie plano liso, leves.

Cifosis dorsal. Miopía severa. PVM. No presenta neumotórax, ectasia dural, profusión acetabular, estrías, extensión reducida del codo, ni las características faciales requeridas. Cocientes corporales normales.

Exploraciones complementarias destacadas

Análisis general de sangre sin otros hallazgos de interés.

Diagnóstico

Diagnóstico diferencial, discusión y diagnóstico final

La paciente no cumple criterios diagnósticos para EM (Tabla 1). Teniendo en cuenta ahora el retraso intelectual, las cataratas congénitas (dudosa LC), la ETEV, el PVM y los hallazgos músculo-esqueléticos, consideramos la HC como nuestro primer diagnóstico. No obstante, consideramos otros diagnósticos diferenciales como la homocistinuria por déficit de metilentetrahidrofolato reductasa, los errores congénitos del metabolismo de la cobalamina (homocistinuria sin aciduria metilmalónica o academia metilmalónica con homocistinuria), el síndrome de Weill-Marchenasi, síndrome de Stickler, síndrome de Shprintzen-Golberg, fenotipo MASS y el síndrome de PVM, que descartamos por ausencia de fenotipo sugerente, antecedentes familiares o porque no explicaban todos los hallazgos de la paciente.

A las 24 horas de comunicar nuestra sospecha diagnóstica a Genética, somos avisados de un resultado concluyente. Estudio mediante tecnología NSG de genes asociados a fenotipo (desde la consulta de Enfermedades Minoritarias sugieren HC): gen CBS (cistationina B-sintasa), NM_000071/2:c.572C>T, p(Thr191Met) exon:7, homocigosis, herencia AR, variante patogénica, rs121964973. Se cita a la paciente en consulta de Asesoramiento Genético para realizar estudio de segregación en familiares de primera línea.

Este caso pone de relevancia la importancia de revisar la historia clínica y cuestionar un diagnóstico cuando no existan datos que así lo sugieran. Tras explicar a la paciente y su madre el diagnóstico, sus implicaciones y seguimiento, solicitamos la actividad de CBS que fue baja (18.0 nmol/h) y el perfil de aminoácidos en sangre, con una clara elevación de metionina (454 $\mu\text{mol/L}$) y homocisteína (182,2 $\mu\text{mol/L}$) con niveles de cistationina indetectables y de cistina normales; y el perfil de aminoácidos urinarios con una fuerte elevación de homocisteína (428 $\mu\text{mol/L}$) y moderada de metionina (116 $\mu\text{mol/L}$) con niveles de cistationina <1 $\mu\text{mol/g}$ de creatinina; concordantes con el diagnóstico de HC. Se inició piridoxina e indicamos repetir dicho perfil de aminoácidos, pero no lo realizó ni acudió a la consulta de Genética. Se derivó a consulta de Nutrición y de Valvulopatías.



CASOS CLÍNICOS

La HC es un trastorno metabólico autosómico recesivo debido al déficit de la enzima CBS que ocasiona hiperhomocisteinemia. La homocisteína es un aminoácido intermediario del metabolismo de la metionina cuyo acúmulo tiene toxicidad celular (Imagen 1). Su incidencia es de 1/200.000 nacidos vivos y se han descrito más de 153 variantes, siendo la T191M la más frecuente en España, como es el caso. Los homocigotos y los portadores de variantes resistentes a la piridoxina desarrollan formas graves. A pesar de ser homocigota, creemos que nuestra paciente no había desarrollado una forma más grave por realizar una dieta ya exenta de algunos alimentos que se recomiendan evitar y porque, presumiblemente, sea sensible a la piridoxina.

Implica principalmente al sistema nervioso (retraso psicomotor e intelectual, crisis comiciales), vascular (EDEV, arteriosclerosis prematura, accidente cerebrovascular), ocular (LC, miopía) y esquelético (osteoporosis -con aplastamientos vertebrales, fracturas patológicas y escoliosis-, hábito marfanoide). Si bien a nivel ocular, el hallazgo más frecuente es la LC y en nuestra paciente quedaba duda sobre su intervención quirúrgica, las catarata congénita también ha sido descrita. Entre las manifestaciones cardíacas se ha notificado, además, valvulopatías como la insuficiencia tricuspídea, la esclerosis aórtica o la insuficiencia y el PVM, éste último presente en nuestro caso. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, la determinación de aminoácidos en sangre y orina (elevación marcada de homocisteína y metionina, con disminución de cistina y cistationina), y se confirma mediante la actividad de la enzima CBS y el estudio genético. El tratamiento pretende mantener normales los niveles de homocisteína, retrasar la evolución y prevenir las complicaciones de la enfermedad.

Tratamiento instaurado

Reducción del consumo de proteínas ricas en metionina (huevos, pescados, carnes, quesos, frutos secos y legumbres). Piridoxina 300 mg/8 horas y ácido fólico 5 mg/24 horas. Fórmulas especiales con el resto de aminoácidos, indicados en consulta de Nutrición.

Referencias bibliográficas

1. Gómez Cerezo JM, Moreno de la Santa MC. Homocistinuria clásica. En: Libro Enfermedades Minoritarias en el Adulto (2ª edición). Grupo de Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna.
2. Saba N, Irshad S. Congenital cataract: An ocular manifestation of classical homocystinuria. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(9): e1742.
3. Baptista Kalil MA, Carvalho Donis K, de Oliverna Postar F, et al. Cardiovascular findings in classic homocystinuria. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;25: 100693.



CASOS CLÍNICOS

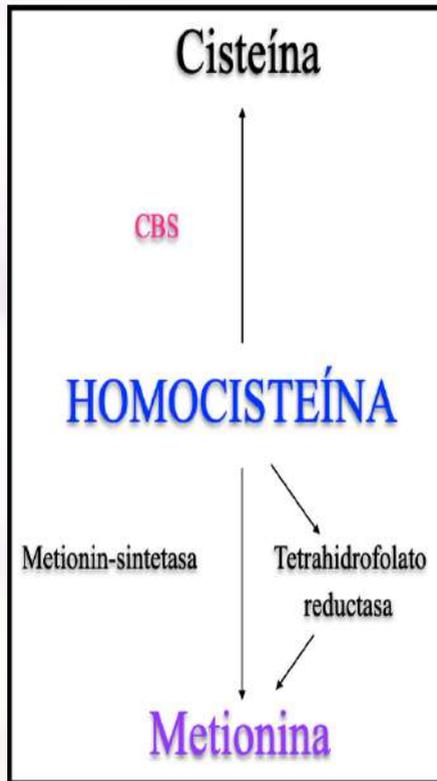


Imagen 1. Metabolismo homocisteína.



CASOS CLÍNICOS

Ausencia de historia familiar	Presencia de historia familiar
Ao (Z-score ≥ 2) y LC = EM*	LC e historia familiar = EM
Ao (Z-score ≥ 2) y gen FBNI = EM	Puntuación sistémica (≥ 7) e historia familiar = EM*
Ao (Z-score ≥ 2) y puntuación sistémica (≥ 7) = EM	Ao (Z-score ≤ 2) en mayores de 20 años a Ao (Z-score ≤ 3) en mayores de 20 años e historia familiar = EM*
LC y gen FBNI = EM	
<p>LC familiar: con o sin afectación sistémica y con FBNI no asociado a la afectación aórtica o ausencia FBNI. Fenotipo MASS: Ao (Z-score > 2) y puntuaje sistémico (≥ 5 con al menos un hallazgo esquelético) sin LC. Síndrome de PVM: PVM y Ao (Z-score > 2) y puntuaje sistémico (< 5) sin LC. EM*: diagnóstico en ausencia de datos de síndrome de Loeys- Dietz, síndrome Ehlers-Danlos vascular y síndrome de Shprintzen-Goldberg, realizando si procede TGFBR1y2, COL3 A1 o estudio del colágeno. Ao: dilatación de rizaaoórtica (senos Valsalva). Gen: FBNI: variante patogénica gen FBNI.</p>	
PUNTUACIÓN SISTÉMICA (≥ 7)	
Pectus carinatum: 2. Pectus wxcavatum o asimetría torácica: 1	Reducción del segmento corporal superior/inferior y aumento relación envergadura/talla: 1
Signo del pulgar o de la muñeca: 1. Signo del pulgar y de la muñeca: 3	Escoliosis y/o cifosis toráco-lumbar:1
Deformidad en el retropie:2. Pie plan liso: 1	3/5 rasgos faciales: doliocefalia, fisuras palpebrales incluidas hacia abajo, enoftalmos, retrognatia e hipoplasia malar: 1
Neumotorax espontáneo: 2	Estrías no explicadas y de localización atípica (parte media de la espalda, región lumbar, parte superior del brazo, región axilar o muslo)
Ectasia dural: 2. Protusión acetabular: 2	Miopía (> 3 dioptrías): 1
Extensión del codo reducida:1	PVM 1

Tabla 1. Criterios nosológicos revisados de Ghent.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

33 UNA COMUNICACIÓN DE ALTO IMPACTO.

Elena Zamorano García, Teresa Navas García, Paula Fernández Araque, Blanca Sánchez Checa, Joaquín Escobar Sevilla.
HU Virgen de las Nieves, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Se presenta el caso de varón de 63 años de edad, sin antecedentes familiares conocidos, y con anemia ferropénica de origen no aclarado (estudio endoscópico digestivo negativo) en tratamiento con hierro oral.

Enfermedad actual

Acudió a Urgencias por alteración del estado mental y crisis tónico-clónica convulsiva, con período poscrítico posterior. Se realizó TC craneal urgente que evidenció lesión ocupante de espacio occipital izquierda intraaxial con efecto masa, edema vasogénico y captación periférica de contraste; por lo que se ingresó al paciente para completar el estudio.

La RM craneal confirmó la presencia de absceso cerebral, por lo que, tras tratamiento quirúrgico por parte de neurocirugía, fuimos interconsultados para realizar el estudio etiológico de dicha lesión.

En nuestro primer contacto con el paciente, se realizó anamnesis dirigida en la que únicamente el paciente destacaba frecuentes sangrados mucosos con mínimos traumatismos y epistaxis recurrentes de larga data, que también eran habituales en sus familiares de primer grado.

Exploración física

A su llegada, presentaba bajo nivel de conciencia (Glasgow 10/15), del que se recuperó en pocos minutos, persistiendo amnesia del episodio y desorientación espaciotemporal.

Manténía estabilidad hemodinámica y la exploración neurológica era normal. A la exploración física, llamaba la atención la presencia de petequias puntiformes color violáceo que desaparecían con la vitropresión en piel, labios, mucosa oral y lengua.

Exploraciones complementarias destacadas

La analítica únicamente mostró anemia ferropénica (hemoglobina 12.5mg/dL) y leucocitosis de 11.120/mm³. Se completó estudio con RM craneal que mostró hiperintensidad en T1 y T2 de lesión occipital izquierda, con restricción de difusión y realce en anillo con edema vasogénico, estableciéndose el diagnóstico de absceso cerebral (imagen 1).



CASOS CLÍNICOS

Ante epistaxis recurrente, se solicitó rinosfibrolaringoscopia que no mostró alteraciones relevantes. Asimismo, se practicó ecocardiografía transtorácica para descartar causa embolígena de absceso cerebral, con resultado normal, y TC de tórax-abdomen-pelvis, que evidenció bullas y neumatoceles en ambos campos pulmonares y una fístula arteriovenosa en lóbulo pulmonar inferior derecho (imagen 2). La presencia de cortocircuito arteriovenoso intrapulmonar se confirmó mediante ecocardiograma con contraste ecográfico, con paso severo de burbujas a cavidades izquierdas a partir del cuarto latido.

Dada la sospecha de hemorragia hereditaria telangiectásica basada en sangrados mucosos de repetición (anemia ferropénica por epistaxis recurrentes), exploración física (telangiectasias mucocutáneas) y presencia de fístula arteriovenosa pulmonar, se solicitó test genético, demostrándose la positividad para la mutación del gen MADH4 en el cromosoma 18q21, que codifica la proteína SMAD4 y se asocia a un síndrome que combina poliposis juvenil y hemorragia hereditaria telangiectásica. Se completó el estudio con colonoscopia y EDA, sin encontrar alteraciones.

Diagnóstico

Absceso cerebral como primera manifestación de fístula arteriovenosa pulmonar en enfermedad hemorrágica hereditaria telangiectásica.

Tratamiento instaurado

Se realizó por parte de Neurocirugía corticotomía craneal con evacuación del contenido purulento del absceso cerebral, enviándose muestras de cultivo a Microbiología donde se aisló *Streptococcus constellatus*. El paciente recibió tratamiento antibiótico dirigido con ceftriaxona intravenosa 2g/12h durante 4 semanas, con resolución completa del foco infeccioso de SNC en la prueba de imagen de control. Con el fin de evitar nuevos embolismos sépticos, se procedió por parte de Radiología Intervencionista a la embolización de fístula arteriovenosa pulmonar, que transcurrió sin incidencias.

El paciente realiza actualmente seguimiento en consulta monográfica de Enfermedades Minoritarias, con angio-TC torácico semestral, sin presentar nuevas FAV pulmonares.

Su tratamiento habitual consiste en sulfato de hierro 80 mg/24h y ácido tranexámico 1 gramo cada 8 horas vía oral si precisa. Además, debido al riesgo incrementado de bacteriemia, se le recomendó la realización de profilaxis antibiótica en todas las intervenciones quirúrgicas, incluidas las de bajo riesgo. Dado el carácter autosómico dominante de la enfermedad, se ofreció estudio genético de la delección identificada a los hijos y hermanos del paciente, resultando positiva la hija del paciente; que también realiza seguimiento por parte de nuestro servicio.



CASOS CLÍNICOS

Referencias bibliográficas

Kühnel T, Wirsching K, Wohlgemuth W, Chavan A, Evert K, Vielsmeier V. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 Feb;51(1):237-254. doi: 10.1016/j.otc.2017.09.017. PMID: 29217066.

Shovlin CL, Simeoni I, Downes K, Frazer ZC, Megy K, Bernabeu-Herrero ME, Shurr A, Brimley J, Patel D, Kell L, Stephens J, Turbin IG, Aldred MA, Penkett CJ, Ouwehand WH, Jovine L, Turro E. Mutational and phenotypic characterization of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Blood.* 2020 Oct 22;136(17):1907-1918. doi: 10.1182/blood.2019004560. PMID: 32573726; PMCID: PMC7717479.



CASOS CLÍNICOS

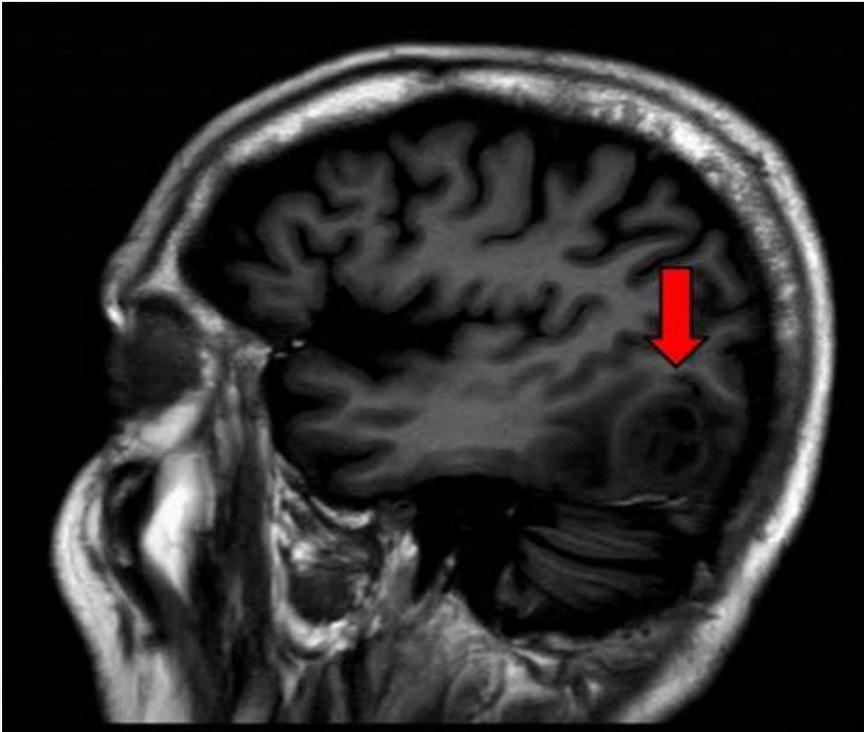


Imagen 1. Corte sagital de resonancia magnética cerebral en secuencia T1. Lesión ocupante espacio en polo occipital izquierdo (flecha roja)



CASOS CLÍNICOS



Imagen 2. Corte sagital de TC tórax con contraste. La flecha roja indica presencia de fistula arteriovenosa pulmonar en lóbulo inferior derecho.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

38 COAGULACIÓN INTRAVASCULAR LOCALIZADA SOBRE MALFORMACIÓN VASCULAR: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Tatiana Paula Pire García¹, Rosario García Pajares², Ana María Aldea Gamarra¹, Ana Sofía Romero León¹, María Olmedo Samperio^{1,3,4}, Lucía Ordieres Ortega^{1,3,4}.

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.
2. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.
3. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España.
4. Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Se trata de una mujer de 29 años, con antecedentes patológicos relevantes de escoliosis y dolor crónico en cadera derecha desencadenado por el ejercicio desde los dos años de edad, interpretado como secundario al crecimiento y en relación al diagnóstico previo de escoliosis. A lo largo de la infancia mantiene dolor crónico que limita la realización de ejercicio, con necesidad de analgesia crónica.

En 2022, ante la persistencia del dolor, se realiza una resonancia magnética que muestra una extensa anomalía vascular con características de linfangioedemahemangioma, dependiente de toda la musculatura adyacente al tercio proximal del fémur. Un año después se realiza exéresis quirúrgica, confirmándose anomalía vascular fibroadiposa (FAVA) en glúteo derecho, con afectación del nervio ciático. Se realiza un estudio genético de la muestra quirúrgica, que no identifica variantes patogénicas conocidas relacionadas con la malformación. Tras la intervención presenta un empeoramiento clínico con aumento agudo del dolor, por lo que es remitida a la consulta.

Enfermedad actual

Durante la evaluación inicial en consulta describe un cuadro de más de dos meses de evolución de dolor constante en la nalga, ingle y cadera derechas, que se intensifica con la bipedestación, limita la actividad física y no responde a su analgesia habitual (primer y segundo escalones de analgesia de la Organización Mundial de la Salud).

Niega aumento del perímetro de miembros inferiores, aumento de temperatura local o cambios en la coloración de la extremidad. Sí describe empeoramiento claro del dolor en la región de la cadera derecha tras la intervención quirúrgica con respecto a su situación clínica previa a la misma. Niega otra sintomatología a



CASOS CLÍNICOS

la anamnesis por aparatos.

Exploración física

A la exploración física, la paciente se encuentra hemodinámicamente estable y afebril, sin alteraciones a la auscultación cardiaca o pulmonar, con exploración abdominal anodina. Destaca una sutil asimetría a nivel de caderas, con aumento de volumen de la derecha con respecto a la contralateral, muy discreto. No se palpan cordones venosos ni claras masas, y no se objetivan aumento de temperatura local ni eritema. Sí se palpa ligero cambio de densidad en partes blandas, con menor densidad y discreta fluctuación en el lado derecho con respecto al contralateral.

Exploraciones complementarias destacadas

Se realiza una radiografía de cadera, que no muestra alteraciones. Posteriormente, una resonancia magnética (RMN) de miembros inferiores confirma la persistencia de la anomalía vascular venosa con compromiso muscular y cambios postquirúrgicos locales. Se observan afectación del tracto iliotalar, afectación ósea supraacetabular derecha y afectación neural, con aumento de su extensión en comparación con el estudio preoperatorio. En los análisis de sangre destaca un nivel elevado de dímero D de 1900 ng/mL, sin consumo de fibrinógeno ni otras anomalías.

Unos días más tarde, la paciente avisa de forma urgente por aumento agudo del dolor, siendo limitante para su vida diaria, persistente y de elevada intensidad. Se realiza analítica de sangre urgente que muestra elevación de dímero D hasta 3900 ng/mL.

Diagnóstico

Sospecha de coagulación intravascular localizada (CIL).

La anomalía vascular fibroadiposa (FAVA) supone una rara lesión mesenquimatosa, de naturaleza benigna. Se caracteriza por una malformación vascular intramuscular con crecimiento secundario de otros elementos mesenquimatosos, particularmente tejido fibroadiposo. Debido a la diversidad de sus presentaciones clínicas y apariencia en pruebas de imagen, esta entidad supone un desafío diagnóstico, que requiere la correlación clínica, radiológica e histopatológica.

La CIL ocurre en aproximadamente el 58% de los pacientes con malformaciones venosas. Se caracteriza por dolor significativo y prolongado, estancamiento e hinchazón, necrosis cutánea y raramente sangrado o trombosis importantes. Los factores de riesgo más importantes incluyen situaciones de estrés, como la esclerosis, cirugía, fracturas, inmovilización, embarazo y sepsis.

El diagnóstico implica características clínicas, niveles de dímero D y pruebas de imagen. La resonancia magnética muestra típicamente grandes bolsas venosas



CASOS CLÍNICOS

como señales hiperintensas en T2WI con supresión de grasa. Los factores de mal pronóstico incluyen una gran área de superficie, que involucre a planos profundos, y la asociación con otro tipo de trombosis venosa. El manejo de la CIL requiere una detección temprana y monitorización frecuente. La HBPM es la terapia anticoagulante preferida, y el sirólimus podría prevenir una progresión a su consecuencia más grave, la coagulación intravascular diseminada.

Tratamiento instaurado

Ante la sospecha de CIL, se inicia un tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante 10 días a dosis profiláctica, con mejoría clínica y disminución de los niveles de dímero D hasta su basal (1500 ng/mL). La paciente no presenta efectos adversos con este tratamiento, siendo bien tolerado.

Ante la limitación funcional que presenta la paciente, con necesidad de un apoyo para la movilización y empeoramiento progresivo del dolor, así como la elevación basal de dímero D y la aparición de episodios de CIL, se presenta el caso en Comité multidisciplinar de Anomalías Vasculares del Hospital y se decide inicio de sirólimus junto con esclerosis localizada de la malformación.

La paciente comienza tratamiento con sirólimus con buena tolerancia, realizándose de forma concurrente esclerosis con bleomicina de la malformación vascular, con buena tolerancia y sin recurrencia de los cuadros irruptivos de dolor. Durante el seguimiento no ha presentado efectos secundarios al tratamiento.

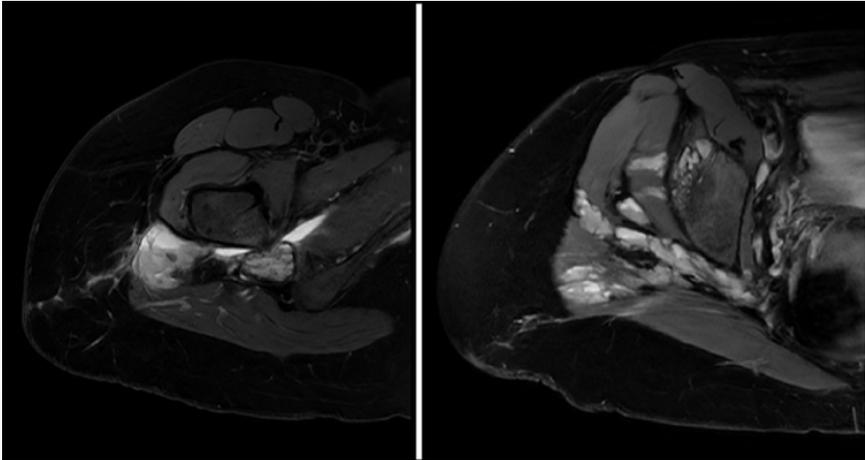
Referencias bibliográficas

Zhuo KY, Russell S, Wargon O, Adams S. Localised intravascular coagulation complicating venous malformations in children: Associations and therapeutic options. *J Paediatr Child Health*. 2017 Aug;53(8):737-41.

Han YY, Sun LM, Yuan SM. Localized intravascular coagulation in venous malformations: A system review. *Phlebology*. 2021 Feb;36(1):38-42.



CASOS CLÍNICOS



Corte de RMN tras la cirugía, que muestra una malformación vascular venosa que involucra el músculo, impactando el hueso supraacetabular derecho y el tracto iliotibial neural. Se observa edema alrededor del componente óseo del acetábulo y un aumento en el tamaño de la lesión.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

39 ESTE TAKAYASU NO VA BIEN.

Elena M. González Pavía, María González Caro, Patricia Rodríguez Torres.
Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 53 años, con antecedentes familiares de hemorragia cerebral en el contexto de crisis hipertensiva en su padre, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 en su madre, hipertensión arterial en dos hermanas y cardiopatía isquémica y talla baja en un hermano. La paciente era fumadora con IPA acumulado de 21 paquetes-año, hipertensión arterial con buen control habitual (AMPA de 130/70mmHg), hipercolesterolemia que controlaba con dieta, dos embarazos con partos inducidos por hipertensión gestacional, sin datos de preeclampsia, insuficiencia mitral leve y síndrome del tunel carpiano bilateral. En tratamiento con omeprazol 20 mg en desayuno y triple terapia hipotensora: bisoprolol 2,5mg y enalapril 20mg en desayuno y lercanidino 10mg en la cena.

Enfermedad actual

La paciente es derivada a las consultas de Medicina Interna desde Digestivo tras evidenciarse en TC con contraste de abdomen una posible estenosis del origen del tronco celíaco. Estaba siendo estudiada desde hacía un año por presentar epigastralgia irradiada a ambos flancos y distensión abdominal. En los últimos meses la clínica se había acentuado, con pérdida de peso de 10 kg en 2 años. Refiere pesadez de brazos y piernas sin relación con el ejercicio. Niega Raynaud, frialdad acra y úlceras digitales. Niega episodios de amaurosis, ni otros síntomas neurológicos.

Exploración física

Presión arterial en brazo derecho 130/81, brazo izquierdo 134/72. Frecuencia cardiaca 66 lpm. IMC 23.33 (talla 1.59m, peso 59Kg).
Cara redonda, nariz pequeña, cuello corto, úvula pequeña, piel pálida, fina, pecosa, no hiperelástica, cicatriz queiloidea en antebrazo izquierdo. No livedo reticularis. No se palpan los pulsos temporales. No soplos cervicales ni supraclaviculares. Auscultación cardiorrespiratoria sin hallazgos. Abdomen destaca soplo abdominal muy discreto. Extremidades proporcionadas, no edemas ni signos de trombosis venosa profunda.
Pulsos conservados y simétricos a todos los niveles.

Exploraciones complementarias destacadas

En la analítica sanguínea destaca hemograma, parámetros de función renal,



CASOS CLÍNICOS

iones y perfil abdominal dentro del rango de la normalidad. Los valores del perfil lipídico eran los siguientes: Colesterol total 249mg/dl, LDL 177mg/dl, HDL 50mg/dl, Triglicéridos 113mg/dl, Lipoproteína (a) 4.1mg/dl, Apolipoproteína B100 182 mg/dl. Homocisteína 10.00 $\mu\text{mol/l}$ (0-15). Proteína C reactiva 3.6mg/dl. Velocidad de sedimentación globular 19mm/h.

Otros datos analíticos que fueron normales: Ferritina y resto de perfil férrico, vitamina B12 y ácido fólico, proteinograma, IgG, IgM e IGA, Subclases de Ig G, Ac (IgA) antitransglutaminasa, Factor reumatoide, Ac. anti péptido cíclico, Complemento C3 y C4.

Ac antinucleares y antinuclear específicos negativos. Ac anti proteinasa-3 negativo (0.2), Ac anti MPO negativo (0.2). Ac anti citoplasma de neutrófilos negativos. Coombs directo negativo. Coagulación básica normal, Anticoagulante lúpico negativo.

Ac antifosfolípido y ac anti beta-2-glicoproteína negativo. Sedimento de orina sin proteinuria ni hemáties. Antígenos treponémicos y no treponémicos negativos

En las pruebas de imagen destacamos:

- Ecografía de arterias temporales normal.

- TC de abdomen y AngioTC de aorta abdominal. Estenosis en el origen del tronco celíaco con dilatación aneurismática postestenótica. Estenosis en el origen de la arteria mesentérica superior (AMS) y posterior estenosis segmentaria en varios trayectos.

Estenosis y engrosamiento del origen de la arteria mesentérica inferior con dilatación postestenótica. Engrosamiento de la pared de la aorta infrarrenal con algunas calcificaciones parietales. Conclusión: Hallazgos compatibles con la existencia de una enfermedad de Takayasu.

- PET-TC de tórax y abdomen: Ausencia de alteraciones metabólicas que sugieran vasculitis de grandes vasos con un SUVmax de 1.

Diagnóstico

Ante los hallazgos del AngioTC y el fenotipo de la paciente la primera sospecha fue una Enfermedad de Takayasu. Dado que continuaba perdiendo peso, y a pesar de no haberse hallado actividad inflamatoria en el PET, se decidió junto con Reumatología, ensayo de tres bolos de metilprednisolona de 250 mg seguido de prednisona oral en pauta descendente que se completa en 2 meses, tras el cual la paciente no evidencia mejoría clínica, y tampoco cambios en el AngioTC de control.

Puesto que no se había hallado actividad inflamatoria y que la paciente no había respondido a tratamiento corticoideo, el diagnóstico de paciente en este punto fue enfermedad de Takayasu residual y estenosis de origen arteriosclerótico.

EVOLUCIÓN:

Tras dos años de seguimiento y con un nuevo PET que tampoco muestra



CASOS CLÍNICOS

datos inflamatorios a pesar épocas en las que la paciente presenta mayor dolor abdominal (siempre con creatin quinasa normal), se deriva a la Unidad de Riesgo Cardiovascular y Enfermedades Minoritarias.

Al analizar el caso, si bien es cierto que la paciente presenta altas cifras de partículas aterogénicas, el perfil de la hipercolesterolemia es claramente poligénico, con cifras moderadas de estas partículas desde la menopausia (hacia 4 años), por tanto sin un tiempo de evolución largo que explicara tanta afectación. Además, la existencia de las dilataciones postestenóticas y los antecedentes familiares nos hicieron pensar en que pudiera existir una enfermedad genética del colágeno, por lo que solicitamos un panel de colagenopatías con afectación vascular, con el siguiente hallazgo: variante en heterocigosis del gen BGN tipo missense en la posición c.46G>A que produce un cambio de lectura de la proteína: p.Ala16Thr, considerada como variante de significado clínico incierto. Si revisamos las bases de datos de OMIM una variante con significado patogénico en este gen puede producir dos fenotipos:

- El primero es la displasia espondiloepimetáfisaria, no compatible con el que presenta esta paciente, ya que se caracteriza por una displasia ósea primaria con talla baja y acortamiento mesomélico de extremidades.
- El segundo es el Síndrome de Meester-Loeys, compatible con el fenotipo de esta paciente, ya que se trata de un trastorno del tejido conectivo con superposición clínica con el síndrome de Marfan y el síndrome de Loeys-Dietz, con predisposición de disecciones aórticas y grandes ramas.

Llegados a este punto, podemos dar por descartada la Enfermedad de Takayasu, dado la ausencia total de respuesta a corticoides, un PET totalmente anodino y una analítica sin ningún dato que nos haga pensar en un proceso inflamatorio. Existe arterioesclerosis añadida, si bien no explica el cuadro clínico tan agresivo y localizado.

El diagnóstico final de la paciente es de Síndrome de Meester-Loeys con afectación de arterias mesentéricas superior e inferior, y probablemente también de aorta infrarrenal.

Tratamiento instaurado

Se consultó con Cirugía Vasculuar que comprobó con arteriografía la existencia de dicha estenosis a nivel de origen de AMS y procedieron a predilatación con balón y colocación de stent expandible con excelente resultado angiográfico, optando por un tratamiento conservador en el resto de arterias afectas.

CONCLUSIÓN:

El síndrome de Meester-Loeys es una forma sindrómica de aneurisma de la aorta torácica en el que se observa una clara superposición clínica con el síndrome de Marfan y el síndrome de Loeys-Dietz, si bien tiene algunas características clínicas distintivas que nos pueden hacer sospecharlo.



CASOS CLÍNICOS

En dicho síndrome se produce una progresiva dilatación de la aorta incrementando el riesgo de eventos graves como la disección y ruptura aórtica, con altas tasas de mortalidad (1, 2). Es característica la afectación del sistema cardiovascular, pero y en muchas ocasiones hay además afectación neurológica, inmunológica, esquelética, craneofacial y cutánea.

Se trata de un trastorno hereditario del tejido conectivo ocasionado por mutaciones en el gen BGN, situado en el cromosoma X, que codifica un biglicano, proteoglicano rico en leucina, que es una proteína que forma parte de la matriz extracelular, por tanto, este síndrome podemos encuadrarlo dentro de las no fibrilopatías.

Los rasgos que comparte el síndrome de Meester-Loeys con el síndrome de Marfan y el síndrome de Loeys-Dietz incluyen las deformidades del pectum, hipermovilidad/contracturas articulares, estriás, úvula bifida, hipertelorismo e inestabilidad cervical. Sin embargo, también puede exhibir características distintivas, como la dilatación de los ventrículos cerebrales, hipertrofia gingival, hipertricosis, macrocefalia relativa y anomalías esqueléticas (1).

Se ha evidenciado un aumento en la señalización de TGF β en este síndrome, similar a la observada en individuos con síndrome de Loeys-Dietz, debido a mutaciones en proteínas relacionadas con dicha señalización. Esto sugiere una interacción entre el referido biglicano proteoglicano rico en leucina y la señalización de TGF β (3).

El hecho de que una misma variante genética pueda explicar dos fenotipos clínicos tan dispares como los expuestos (síndrome de Meester-Loeys y displasia espondiloepimetáfisaria) ilustra el concepto de pleiotropía. Recordemos que la paciente tenía un hermano con talla baja, por lo que es posible que encontremos en él la misma variante genética.

Referencias bibliográficas

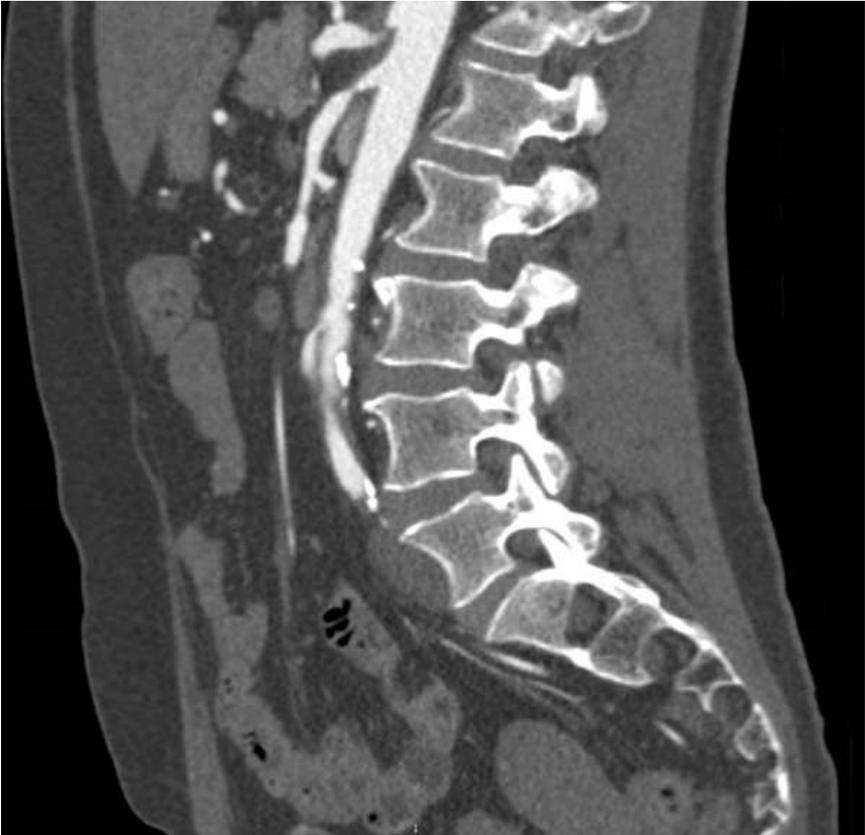
1) De Kinderen, P., Rabaut, L., Hebert, A., et al. (2023). Generation of an induced pluripotent stem cell (iPSC) line (BBANTWi009-A) from a Meester-Loeys syndrome patient carrying a BGN mutation. *Stem cell research*, 66, 103009. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2022.103009>

2) De Kinderen, P., Verstraeten, A., Loeys, B. L., et al. (2022). The role of biglycan in the healthy and thoracic aneurysmal aorta. In *American Journal of Physiology - Cell Physiology* (Vol. 322, Issue 6, pp. C1214–C1222). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00036.2022>

3) Mizumoto, S., Kosho, T., Yamada, S., et al. (2017). Pathophysiological Significance of Dermatan Sulfate Proteoglycans Revealed by Human Genetic Disorders. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 10(2), 34. <https://doi.org/10.3390/ph10020034>



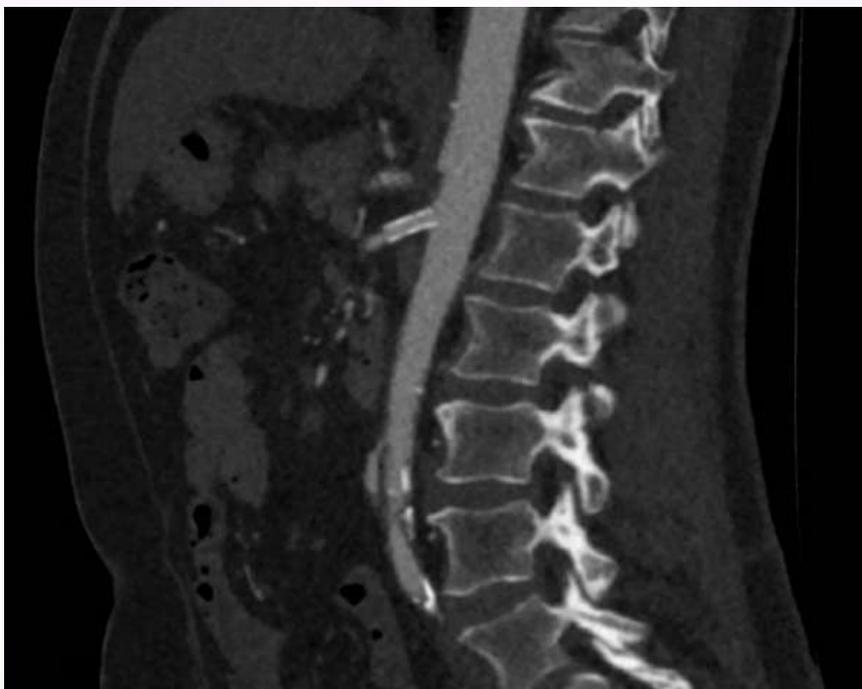
CASOS CLÍNICOS



Estenosis a nivel de la arteria mesentérica y calcificaciones parietales a nivel de la aorta.



CASOS CLÍNICOS



Stent ya colocado a nivel de la arteria mesentérica superior.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

44 SIGUIENDO LA RUTA VASCULAR: EL ANGIOMA GUIANDO HACIA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE COWDEN.

Roberto Pertusa Mataix, Alba Helices Collins, Concepción Teresa Ruiz Montoya, Santiago Rodríguez Suárez, José Salvador García Morillo.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Antecedentes patológicos

- Antecedentes Familiares: La madre del paciente presenta la mutación c.395G>A (p.Gly132Asp) del gen PTEN en heterocigosis. Ha experimentado un aborto previo y ha dado a luz a un recién nacido vivo en gestaciones anteriores.

- Antecedentes personales: Paciente varón de 18, es el resultado de la tercera gestación, la cual fue controlada y tuvo una duración de 39 semanas. El parto fue de inicio espontáneo, eutócico, con presentación cefálica y presencia de líquido amniótico meconial. En el test de Apgar, el puntaje inicial fue de 5/9, y el paciente precisó reanimación con masaje cardíaco, y oxigenoterapia al 100%.

Posteriormente, el paciente fue ingresado en el periodo neonatal para estudio de macrocefalia. Se realizaron pruebas como ecografía cerebral, ecografía abdominal y mapa óseo, los cuales resultaron normales. El seguimiento continuó en consultas externas, donde se realizaron pruebas adicionales como TC craneal, RM, EMG y estudio metabólico, que también arrojaron resultados normales.

A los 21 meses de vida, se realizó una TC craneal que confirmó la presencia de macrocefalia sin hidrocefalia u otras anomalías.

El paciente estuvo en seguimiento hasta 2018 en la Unidad de Parálisis Cerebral Infantil debido a macrocefalia, hipotonía global y retraso global del desarrollo.

Enfermedad actual

Paciente derivado a consulta monográfica de Medicina Interna de dismorfología del adulto, mientras es estudiado por parte de otros equipos específicos tales como traumatología por incapacidad funcional con lesión al nivel del codo que impide la flexo-extensión.

Exploración física

El codo se encontraba blando y depresible al tacto, sin presentar dolor a la palpación.

No se identificaron masas importantes y se notó una incapacidad notable movilidad en la articulación. Se evidenció una limitación en la extensión del codo, la cual estaba restringida a aproximadamente 100 grados.

Además, se observó que el paciente presentaba un fenotipo peculiar, con macrocefalia, implantación baja de las orejas y la presencia de una pápula en el



CASOS CLÍNICOS

labio.

Un hallazgo notable fue la obesidad central del paciente, acompañada de estrías rojas y vitosas en la piel debido a la distensión.

Exploraciones complementarias destacadas

Durante el proceso diagnóstico se realizaron los siguientes estudios complementarios:

La resonancia magnética del codo izquierdo, reveló la presencia de una probable malformación vascular de alto flujo que se extiende a lo largo del músculo braquial y en el compartimento flexor del antebrazo.

El TAC de cuello, tórax y abdomen reveló la presencia de ginecomastia bilateral con asimetría en la cantidad y morfología del tejido fibroglandular, siendo más prominente y con una apariencia pseudonodular en la mama izquierda con categoría BI-RADS 2.

Además, se observó hiperplasia adenoidea en el cavum, con abundante tejido tímico sin alteraciones evidentes. Se identificó un angiomiolipoma en el riñón derecho de 3 mm de diámetro.

En la biopsia incisional de partes blandas del codo izquierdo, se identificó una lesión compatible con un angioma intramuscular. Se realizaron técnicas inmunohistoquímicas, que revelaron una negatividad para GLUT-1 y una expresión de WT1 compatible con el diagnóstico previamente establecido.

Finalmente, los resultados del estudio genético arrojaron el resultado de una mutación en el gen PTEN, específicamente la variante c.395G>A (p.Gly132Asp) según la notación del gen NM_000314.8

Diagnóstico

Síndrome de Cowden

Tratamiento instaurado

Dada la presencia de una lesión compatible con un angioma intramuscular en el codo izquierdo, así como la confirmación de la mutación en el gen PTEN (variante c.395G>A; p.Gly132Asp), el tratamiento propuesto ha sido multidisciplinario y se centrará en abordar las necesidades específicas del paciente, ya que esta enfermedad no dispone de ningún tratamiento curativo actualmente.

En el caso de la lesión compatible con angioma intramuscular, se consideró tras una evaluación exhaustiva por parte del equipo médico realizar seguimiento clínico.

Respecto a la mutación en el gen PTEN, que puede tener implicaciones en el desarrollo de diversas condiciones médicas, incluyendo trastornos del neurodesarrollo y neoplasias, el manejo terapéutico se enfocaría en la vigilancia clínica continua y la adopción de medidas preventivas adecuadas para reducir el



CASOS CLÍNICOS

riesgo de complicaciones asociadas con esta mutación.

Referencias bibliográficas

1. Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* 2004;41: 323-6. doi:10.1136/jmg.2004.018036.
2. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18:400-7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2283.
3. Orloff MS, Eng C. Genetic and phenotypic heterogeneity in the PTEN hamartoma tumour syndrome. *Oncogene.* 2008;27: 5387-97. doi:10.1038/onc.2008.239.
4. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, et al. Mutation spectrum and genotype phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet.* 1998;7: 507-15. doi:10.1093/hmg/7.3.507.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

47 AMPLIANDO EL ESPECTRO DEL SÍNDROME DE MARFAN.

Uxia Carreira Sampayo, Iago Blanco López, Ilona Zhygalova Zhygalova, Jorge Julián Fernández Martín, Lía García Formoso, David López Neila.
Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 60 años

- No alergias medicamentosas conocidas.
- FRCV: DM tipo 2 no insulino dependiente, dislipemia.
- No hábitos tóxicos.
- Vida basal: independiente para ABVD, no deterioro cognitivo, vida activa.
- En 2012 se realiza un TC para el preoperatorio de histerectomía y es remitida al Servicio de Cardiología por hallazgos en aorta ascendente. En esta consulta se evidencia fenotipo compatible con Síndrome de Marfan. Diagnóstico altamente sugestivo de síndrome de Marfan por fenotipo, pruebas de imagen e historia familiar compatible. Nunca derivada a Medicina Interna. No se ha realizado estudio genético.

* Primer TC aórtico (2012): elongación en aorta ascendente y descendente, con raíz aórtica que alcanza 40 mm.

*Primer ETT (2012): VI no hipertrófico ni dilatado con función sistólica normal, IAo leve, IM leve-moderada, dilatación leve de aorta ascendente máximo 37 mm, cayado 24 mm, aorta abdominal 27 mm.

*Últimos TC y ETT (2023): raíz aórtica de 41- 42 mm.

*Antecedentes familiares: padre con facies marfanoide, hermano diagnosticado de Síndrome de Marfan, otro hermano fallecido tras intervención cardíaca no especificada, hermana y sobrino con enfermedad aórtica no especificada.

- Oftalmología: catarata en ojo izquierdo, miopía no magna.
- Fibrilación auricular de inicio indeterminado en 2015. Anticoagulada con Sintrom. Se realizó cardioversión eléctrica con ritmo sinusal posterior.
- Otros antecedentes:

Trocanteritis derecha en 2017, tratamiento sintomático.

Seguimiento en CCEE de Ginecología por liquen escleroso y atrófico extragenital (LEA) y miomas involutivos. Portadora de DIU.

Dilatación de vía biliar intra y extrahepática conocidas desde 2012.

- Intervenciones quirúrgicas: estenosis de canal y artrodesis instrumentada en 2016.

Pólipos vaginales.

- Tratamiento domiciliario: Jardiance 25 mg, Simvastatina 20 mg, Prolia 60 mg, Losartan 25 mg, Bisoprolol 2.5 mg, Ursobilane 300 mg, Xarelto 20 mg, Xalevia 100



CASOS CLÍNICOS

mg.

Enfermedad actual

Acude a Urgencias por presentar dolor abdominal en epigastrio e hipocondrio izquierdo desde hace meses que ha ido progresando hasta hacerse permanente, de características sordas que no interrumpe/limita su vida diaria. Refiere además, algún episodio de vómitos con resolución espontánea, y sensación distérmica sin fiebre termometrada.

Durante el ingreso se realizan estudios analíticos, un TC que describe dilatación de la vía biliar intra y extrahepática aumentadas de calibre, describiéndose en colangio RMN y ecoendoscopia el colédoco ligeramente dilatado sin apreciar imágenes sugestivas de litiasis.

En relación a la colangiopatía, es preciso destacar que se ha descrito la relación entre la afectación de la vía biliar y algunas enfermedades del tejido conectivo, aunque suele ser excepcional dicha afectación. Teniendo en cuenta los antecedentes familiares y el fenotipo de la paciente, la clínica podría guardar relación con trastornos del tejido conectivo, por lo que la paciente ha continuado seguimiento en consultas de Medicina Interna para completar estudio, solicitándose un estudio genético en 2021 en el que se detecta una variante tipo truncamiento en el gen *FBN1* no descrita previamente, que se asocia a una mayor afectación esquelética y menor compromiso ocular o más tardío, confirmándose el diagnóstico de Síndrome de Marfan.

Exploración física

- Constantes: TA 122/73; FC 52 lpm; T^o: 35.9°C; SatO₂ 98% basal.
- Fenotipo tipo Marfan con talla alta (180 cm), aracnodactilia, dolicoostenomelia, dolicocefalia, paladar hendido, hiperlaxitud en algunas articulaciones y contracturas en otras. Signo del pulgar (Steinberg) y signo de la muñeca (Walker-Murdoch).
- Escoliosis, pie cavo. No ectopia lentis, sí enoftalmos franco. No estrías en el abdomen.
- Buen estado general. Consciente, orientada y colaboradora. Normohidratada, normoperfundida y normocoloreada. Eupneica en decúbito.
- Auscultación cardíaca: rítmica, sin soplos audibles.
- Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado.
- Abdomen: ruidos hidroaéreos presentes, blando, doloroso a la palpación en hipocondrio izquierdo sin signos de peritonismo, no hepato/esplenomegalia, no ascitis.
- Miembros inferiores: sin edema ni signos de trombosis venosa profunda.

Exploraciones complementarias destacadas



CASOS CLÍNICOS

1. Laboratorio (14/9/2020):

Análisis al ingreso: Creatinina en suero 0.59, Filtrado Glomerular estimado >90, Sodio 142, Potasio 3.90, Bilirrubina Total 0.52, GOT (AST) 15, GPT (ALT) 19, GGT 12, Fosfatasa alcalina 78, LDH - Lactato Deshidrogenasa 173, PCR - Proteína C Reactiva 3.88, Leucocitos 2.79, Hemoglobina 12.9, Plaquetas 140000, TP - Tiempo de Protrombina - Ratio 4.49.

Autoinmunidad: Ac. anti-DNAs y Ac. antinucleares negativos.

Proteinograma: IgG 1380, IgA 161, IgM 95, Complemento C3 84, Complemento C4 24.6, C.Albúmina/Globulina 1.18, Albúmina 54.2, Globulina Alfa-1 4.2, Globulina Alfa-2 11.7, Globulina Beta 10.1, Globulina Gamma 19.8, Albúmina 3.47, Globulina Alfa-1 0.27, Globulina Alfa-2 0.75, Globulina Beta 0.64, Globulina Gamma 1.27.

2. Pruebas de imagen:

Radiografía de abdomen (14/9/2020): gas en marco colónico sin signos de obstrucción. Artrodesis lumbar.

TC abdominal (15/9/2020): Se visualiza un aumento de calibre del eje esplenoportal (vena porta de 17 mm, vena esplénica de 15 mm), con esplenomegalia homogénea (15 cm). Pese a que el hígado presenta características tomográficas normales, los hallazgos previamente descritos sugieren hipertensión portal, a correlacionar con clínica / analítica. Vía biliar intra y extrahepática aumentadas de calibre, hallazgo ya visualizado en TC previo de 2012, sin cambios.

ColangiRMN sin contraste (22/9/2020): moderada dilatación de la vía biliar intra y extrahepática (colédoco a nivel del hilio de aproximadamente 9 mm de grosor), sin visualizarse causa obstructiva en este estudio, y con apertura del esfínter en el estudio dinámico. Conducto pancreático de calibre normal.

Ecoendoscopia (25/9/2020): páncreas con ecoestructura conservada. No se observan signos de pancreatitis crónica o LOES en los segmentos explorados.

Wirsung de calibre y contenido normal. Vesícula biliar distendida de paredes finas, de contenido anecoico sin imágenes sugestivas de litiasis. Colédoco de unos 6,7 mm de diámetro, de contenido normal. Región papilar sin lesiones. No se aprecian adenopatías patológicas.

No LOES hepáticas en los segmentos explorados. Porta con diámetro de 11 mm y flujo hepatopetal. No se realiza PAAF. No se presentan complicaciones inmediatas.

DIAGNÓSTICO: Estudio biliopancreático sin hallazgos patológicos.

3. Estudio genético (5/2/2021): variante de tipo truncamiento en el gen FBN1 (Codifica la proteína fibrilina-1). Heterocigosis Patogénica (+++). Número de referencias: FBN1 NP_000129.3;p.Asp1191Ilefs*13.NM_000138.4:c.3570delC.NC_000015.9:g.4877929 3delG. Se considera que la variante genética en el gen FBN1 es patogénica. Aunque no ha sido descrita previamente, variantes de tipo "truncamiento" (tipo frameshift o nonsense) son consideradas causales de enfermedad, estando asociadas principalmente al desarrollo de síndrome de Marfan.



CASOS CLÍNICOS

Diagnóstico

Síndrome de Marfan. La paciente, al final del estudio, cumple criterios cardiovasculares (dilatación aórtica, Z-score>3), sistémicos con >7 puntos (signo de la muñeca y signo del pulgar, escoliosis, estría cutánea, dolicocefalia, enoftalmos y pie cavo) y genéticos (variante de tipo truncamiento en gen FBN1 y agregación familiar).

Dolor abdominal en probable relación con dilatación de la vía biliar intra y extrahepática sin evidencia de obstrucción.

Tratamiento instaurado

El Síndrome de Marfan carece de tratamiento específico en el momento actual. La paciente realiza un estrecho seguimiento mediante pruebas de imagen de las medidas aórticas y está a tratamiento con Bisoprolol. Los betabloqueantes y los antagonistas de los receptores de la angiotensina se utilizan para tratar de retrasar la dilatación aórtica (no habiendo todavía evidencia suficiente acerca del tratamiento médico combinado), aunque ningún tratamiento médico ha conseguido evitar la necesidad posterior de cirugía aórtica. La paciente no ha precisado por el momento cirugía aórtica. Respecto al dolor abdominal que motiva el ingreso, no requirió más que manejo sintomático.

Referencias bibliográficas

Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. Advances in Experimental

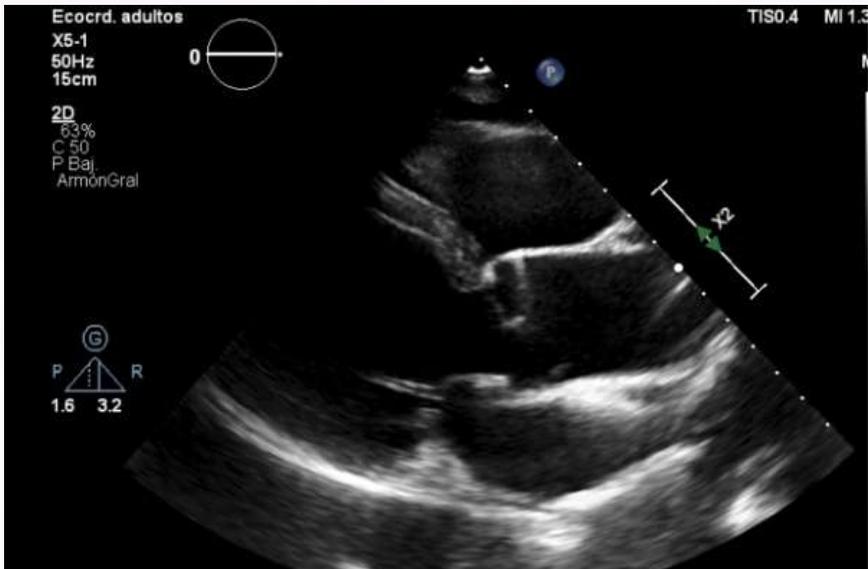
Medicine and Biology, vol 1348. Zeigler, S.M., Sloan, B., Jones, J.A.

Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan. Fernando Cabrera Bueno,

Pastora Gallego García De Vinuesa, Arturo Evangelista Masip. Manejo de la afectación cardiovascular en el síndrome de Marfan. Martín Thomas Yolesa, Río Aguilar Torres.



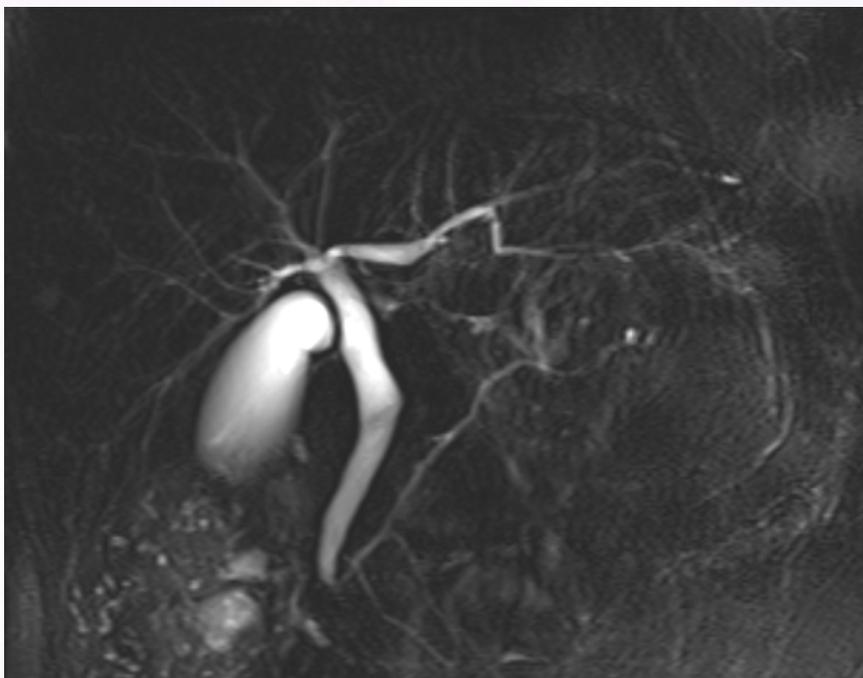
CASOS CLÍNICOS



Ecocardiograma transtorácico (2023): raíz aórtica de 41-42 mm.



CASOS CLÍNICOS



ColangioRMN (22/9/2020): se aprecia moderada dilatación de la vía biliar intra y extrahepática (colédoco a nivel del hilio de aproximadamente 9 mm de grosor), sin visualizarse causa obstructiva en este estudio.



CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

53 CRASH.

Uxía Carreira Sampayo, Iago Blanco López, David López Neila, Ilona Zhygalova Zhygalova, Xael Otero Davila, Jorge Julián Fernández Martín.
Servicio de Medicina Interna del Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 52 años, fumador, con hipertensión arterial a terapia farmacológica.

- Síndrome de Loews-Dietz (LDS), con manifestaciones de tipo:

*Vascular:

Disección aórtica tipo A Stanford intervenido mediante operación Bentall en 2013 (sustitución de válvula y raíz aórtica por tubo valvulado St. Jude y reimplante de ostium coronario); reintervenido en 2014, sustitución de arco aórtico e implante de endoprótesis en aorta torácica por persistencia de disección permeable. Complicación con eventración en zona medial de cicatriz de laparotomía, eventroplastia con malla supraaoneurótica en 2019.

Aneurisma de aorta abdominal infrarrenal disecante, bypass aortobilíaco en 2017.

*Músculo-esqueléticas: escoliosis y espondilolistesis lumbar, hiperlaxitud articular. Hernia inguinal izquierda.

*Cutáneas: cicatrices distróficas.

*Craneofaciales: hendidura palatina y alteraciones dentales.

Es derivado a CCEE de Medicina Interna por sospecha de enfermedad del colágeno. Se realiza estudio genético y se evidencia mutación en el gen TGFBR1, variante NM_004612.3:c.974-2A>G/NC_000009.11:g.101907012A>G, portador en heterocigosis, posiblemente patogénica. Esta variante se ha descrito exclusivamente en otro caso en relación con afectación de aorta torácica. Estaríamos en este caso ante un LDS tipo 1. El estudio genético en familiares resultó negativo, si bien algunos se negaron a realizarlo.

Estamos, por lo tanto, ante un paciente con diagnóstico genético en 2018 pero con amplia expresión fenotípica previa.

- Otros antecedentes médicos de interés: coriorretinitis en ojo derecho (2007), hidrosadenitis perianal (2022).

- Antecedentes quirúrgicos: hernioplastia inguinal izquierda (2017).

- Tratamiento domiciliario: Escitalopram 15mg, Carvedilol 6.25mg, Sintrom.

Enfermedad actual

El paciente es llevado a Urgencias tras ser encontrado en domicilio obnubilado, desorientado y con trabajo respiratorio. A su llegada se objetiva fiebre (39°C) e inestabilidad hemodinámica, con hipotensión (80/60 mmHg), taquicardia (115 lpm) y lactacidemia (3.9mmol/L); ante la sospecha de sepsis sin foco aclarado



CASOS CLÍNICOS

se solicitan hemocultivos y se inicia sueroterapia intensiva y antibioterapia de amplio espectro. A pesar de las medidas iniciales, el paciente persiste inestable, por lo que se decide ingreso en UCI. Se inicia perfusión de noradrenalina, con rápida recuperación de cifras tensionales así como normalización de frecuencia cardíaca y pH/lactato.

Con el fin de filiar el foco infeccioso se solicitan: TAC toraco-abdominal en el que se evidencia colección periprotésica en endoprótesis aórtica y mediastinitis asociada, con infartos esplénicos y renales; y TAC cerebral, en el que se evidencian embolismos sépticos así como infartos isquémicos a nivel temporo-occipital con posible transformación hemorrágica. Ante estos hallazgos y con la sospecha de endocarditis bacteriana como posible causa, se escala antibioterapia a meropenem y vancomicina, y se solicita ETT, sin observarse datos compatibles con endocarditis. No obstante, los hemocultivos del día de ingreso y el primer control resultan positivos para *Staphylococcus aureus* meticilin sensible (SAMS). Consecuentemente, se desescala antibioterapia a cloxacilina, daptomicina y rifampicina y se realiza interconsulta a Cirugía Cardíaca, decidiéndose manejo conservador del cuadro. Tras lograr estabilización hemodinámica y respiratoria, se traslada a planta de Medicina Interna-Infecciosas. Se solicita drenaje endotorácico de colecciones a Radiología Intervencionista, con cultivos de las muestras negativos (probablemente artefactados por antibioterapia previa). Se realiza ETE, evidenciándose en esta ocasión tres vegetaciones sugestivas de endocarditis sobre prótesis aórtica.

Durante su estancia en nuestra planta, el paciente presenta deterioro respiratorio brusco con hemoptisis y fracaso renal agudo no oligúrico con sedimento activo, suspendiéndose daptomicina de manera preventiva ante la sospecha de neumonitis eosinofílica secundaria. Se inicia estudio conjuntamente con Nefrología, se descarta mediante TAC alteraciones en la vía urinaria, pero se evidencia en estudio analítico positividad para anticuerpos antiMBG positivos con déficit grave selectivo de IgA.

Con la sospecha de síndrome pulmón-riñón (Goodpasture), se solicita biopsia renal (aún pendiente de realización) y se inician pulsos de glucocorticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis.

Exploración física

Al ingreso en UCI: T^a: 39°C; TA 80/60 mmHg; FC 115 lpm; Glasgow 15, sin focalidad neurológica grosera, consciente, desorientado en tiempo y colaborador.

A su llegada a planta de Medicina Interna: TA 153/75 mmHg; FC 95 lpm; SatO₂ 93-95 % con VMK a 12 L (FIO₂ 40 %); febricular. Consciente, orientado y colaborador.

Normohidratado, normoperfundido, palidez cutánea. No malformaciones vasculares de visu. No aracnodactilia. No hipertelorismo. No úvula bifida. Hiperlaxitud articular.



CASOS CLÍNICOS

AC: rítmica, sin soplos. Click metálico. AP: crepitantes bilaterales. Abdomen: ruidos hidroaéreos conservados, blando, no doloroso a la palpación, sin signos de peritonismo. MMII: edema distal, no datos de TVP.

Exploraciones complementarias destacadas

Laboratorio:

- Análisis (en UCI): creatinina 1.14mg/dL, Na 131mEq/L, K 2.70mEq/L, bilirrubina total 1.40mg/dL, PCR 374mg/L, procalcitonina 9.5ng/mL, Hb 14.9g/dL, plaquetas 37000 (frotis sin agregados plaquetarios), 6940 leucocitos, 5990 neutrófilos, TPratio 2.36.

- Análisis (en planta): creatinina 3.01mg/dL, Na 132mEq/L, K 4.10mEq/L, PCR 27mg/L, VSG 140mm/h, Hb 7.9g/dL, leucocitos 6960, plaquetas 234000, TPratio 6.66.

- Autoinmunidad: Ac MBG positivos (13UI/mL). Ac anti-IgA negativos. Resto de autoinmunidad negativa.

- Complemento: C3 28mg/dL, C4 10.7mg/dL.

- Inmunoglobulinas: IgA < 6.7mg/dL.

- Sedimento urinario: 500-100 hematíes/campo y 2-4 leucocitos/campo.

Microbiología:

- Hemocultivos (18/01 y 21/01/2024): Staphylococcus aureus meticillin sensible (SAMS). Hemocultivos (24/01, 26/01 y 02/02/2024): negativos.

- Cultivo del drenaje paraesternal: negativo.

Pruebas de imagen:

- Radiografía de tórax (18/01/2024): aumento de trama alveolar en campo basal derecho.

- TAC craneal (18/01/24): probables embolismos sépticos a nivel temporal y occipital.

- TAC craneal (25/01/24): transformación hemorrágica petequiral de lesión temporal derecha previa. Foco isquémico de nueva aparición occipital izquierdo.

- TAC tóraco-abdominal (18/01/2024): infección de endoprótesis en aorta torácica y a nivel pulmonar y mediastínico, infartos esplénicos y renales de posible origen embólico.

- TAC tóraco-abdominal (25/01/2024): colecciones mediastínicas periaórticas.

Derrame pleural bilateral.

- TAC tóraco-abdominal (02/02/2024): aumento de derrame pleural bilateral. Opacidad en LSI que no se consigue delimitar de la colección mediastínica que en el estudio actual presenta mayor densidad en su interior.

- TAC tóraco-abdominal (19/02/2024): opacidades en vidrio deslustrado en hemitórax derecho de reciente aparición y disminución del derrame pleural bilateral.

- Ecocardiograma transtorácico y transesofágico (18/01/24, UCI): sin imágenes compatibles con vegetaciones.

- Ecocardiograma transesofágico (05/02/2024, planta): se aprecian tres imágenes



CASOS CLÍNICOS

vibrátiles sugestivas de vegetaciones sobre prótesis metálica aórtica (mayor tamaño: 10mm).

- Broncoscopia (05/02/2024): restos de sangre fresca en toda la vía aérea. Bronquios permeables.

Diagnóstico

- Síndrome de hiperlaxitud tipo Loews-Dietz tipo I (mutación en el gen TGFBR1, variante muy rara). Complicaciones vasculares: disección aórtica tipo A Stanford, reemplazo mediante técnica de Bentall, con reintervención y colocación de endoprótesis de aorta torácica.

- Inmunodeficiencia tipo déficit de IgA, con implicación en las complicaciones autoinmunes e infecciosas durante el ingreso. *Endocarditis sobre prótesis de aorta torácica por SAMS. Colecciones periprotésicas/mediastinitis. Shock séptico secundario con bacteriemia persistente.

Embolismos sépticos secundarios a nivel cerebral, esplénico y renal.

*Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal (anticuerpos contra antígenos de colágeno tipo IV) con síndrome pulmón-riñón. Hemorragia alveolar difusa.

Insuficiencia renal aguda (sin documentar anatomía patológica, pendiente de biopsia).

Posiblemente desencadenada por la asociación del cuadro infeccioso grave y déficit de IgA.

Tratamiento instaurado

Respecto al Síndrome de Loews-Dietz, no existe actualmente tratamiento específico.

Por lo tanto, el tratamiento consiste en aquel que precisen las complicaciones derivadas.

En este caso el paciente precisó de cirugía de Bentall y reintervención un año después con sustitución de arco e implante de endoprótesis en aorta torácica. Posteriormente, eventroplastia por complicaciones en la cicatrización. El motivo de este ingreso es una complicación tardía infecciosa, en el que precisó cuidados intensivos, antibioterapia de amplio espectro, drenaje de las colecciones y un ingreso largo todavía en curso. Cabe destacar el diagnóstico durante la hospitalización no conocido de déficit grave de IgA, con la implicación que este pudiera tener tanto en el cuadro infeccioso que motiva el ingreso como en el síndrome por autoanticuerpos pulmón-riñón. Respecto a esta última complicación, el tratamiento realizado fueron glucocorticoides (bolos y mantenimiento), plasmaféresis y Ciclofosfamida. No se planteó recambio plasmático ya que el déficit grave de IgA lo contraindica.

Durante el ingreso este paciente ha requerido de la atención de numerosas especialidades médicas, lo que incide en la necesidad del manejo multidisciplinar



CASOS CLÍNICOS

de estas patologías.

Referencias bibliográficas

Gouda P, Kay R, Habib M, Aziz A, Aziza E, Welsh R. Clinical features and complications of Loey-Dietz syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2022 Sep 1;362:158-167. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.05.065. Epub 2022 Jun 1. PMID: 35662564.

MacCarrick G, Black JH 3rd, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, Sponseller PD, Loey B, Dietz HC 3rd. Loey-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med.* 2014 Aug;16(8):576-87. doi: 10.1038/gim.2014.11. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24577266; PMCID: PMC4131122.

Zeigler SM, Sloan B, Jones JA. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1348:185-206. doi: 10.1007/978-3-030-80614-9_8. PMID: 34807420; PMCID: PMC8915437.



XIV REUNIÓN ENFERMEDADES MINORITARIAS

V REUNIÓN ENFERMEDADES MINORITARIAS RESIDENTES

CAMINO DE LA INNOVACIÓN EN LAS
ENFERMEDADES MINORITARIAS

25 · 26 · 27 de ABRIL 2024
Santiago de Compostela

VIAJES *El Corte Inglés*

CONGRESOS CIENTÍFICO-MÉDICOS

Viajes El Corte Inglés, S.A. – MICE Congresos
C/ San Severo, 10 – Planta baja · 28042 Madrid
Tlf. (+34) 91 330 05 65

E-mail: minoritarias.semi@viajeseci.es