

LIBRO DE CASOS CLÍNICOS

XV REUNIÓN ENFERMEDADES MINORITARIAS

VI REUNIÓN ENFERMEDADES MINORITARIAS RESIDENTES

24 · 25 · 26 de ABRIL 2025
Alicante

ENFERMEDADES MINORITARIAS E INTERNISTAS:
AVANZANDO JUNTOS



CASOS CLÍNICOS

ISBN: 978-84-09-75285-0

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.



XV REUNIÓN
ENFERMEDADES MINORITARIAS

VI REUNIÓN ENFERMEDADES
MINORITARIAS RESIDENTES

ENFERMEDADES MINORITARIAS E INTERNISTAS:

AVANZANDO JUNTOS

24 · 25 · 26 de ABRIL 2025
Alicante

ÍNDICE

CASOS CLÍNICOS	4
Caso clínico 3	5
Caso clínico 4	10
Caso clínico 5	14
Caso clínico 7	20
Caso clínico 9	23
Caso clínico 10	29
Caso clínico 11	34
Caso clínico 12	38
Caso clínico 13	41
Caso clínico 14	45
Caso clínico 15	48
Caso clínico 16	52
Caso clínico 17	56
Caso clínico 18	60
Caso clínico 20	69
Caso clínico 21	72
Caso clínico 22	75
Caso clínico 23	77
Caso clínico 24	81
Caso clínico 25	83
Caso clínico 26	85
Caso clínico 27	88
Caso clínico 28	93
Caso clínico 29	97
Caso clínico 30	101

XV REUNIÓN
ENFERMEDADES MINORITARIAS

ENFERMEDADES MINORITARIAS E INTERNISTAS:
AVANZANDO JUNTOS

VI REUNIÓN ENFERMEDADES
MINORITARIAS RESIDENTES

24 · 25 · 26 de ABRIL 2025
Alicante

CASOS CLÍNICOS

LIBRO de CASOS CLÍNICOS



3 ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA ASOCIADA A NOD2

Elena Urizar Ursua, Pablo Solís Sánchez, José Antonio Riancho Moral, Nuria Puente Ruíz

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, IDIVAL; CIBERER, Santander, España.

Antecedentes patológicos

Presentamos a una mujer de 31 años, con un cuadro de fiebre, artralgias, rash cutáneo, episodios diarreicos y pérdida de peso fluctuante no intencionada de unos ocho años de evolución. Entre sus antecedentes familiares, su tío materno tuvo leucemia y su abuela materna presentó bocio y una lesión ovárica no identificada.

Es fumadora activa, con un IPA de 7,5 paquetes-año. Fue intervenida de un sinus pilonidal hace 8 años.

Enfermedad actual

Acude a la consulta de Enfermedades Raras en Adultos de Medicina Interna por fiebre recurrente de origen desconocido. Desde hace 8 años y de manera intermitente, coincidiendo con la cirugía del sinus pilonidal, presenta periodos de fiebre diaria vespertina y astenia generalizada. En 2018 se drenó un seroma en el lecho quirúrgico. Posteriormente se descartaron otras complicaciones postquirúrgicas o infecciosas a dicho nivel, con varias ecografías de partes blandas anodinas. Además, se descartaron fístulas cutáneas u osteomielitis a nivel lumbar-sacro mediante la realización de pruebas de resonancia magnética, y PET-TC.

Asocia odinofagia continua y ha presentado faringitis aguda que se ha resuelto tras recibir ciclos de antibioterapia. Fue estudiada por el servicio de Otorrinolaringología, que no objetivó patología en su exploración. También refiere dolor lumbar y poliartalgias, sin signos de artritis o rigidez matutina, y aporta además fotos que evidencian un fenómeno de Raynaud en manos y livedo reticularis en las extremidades inferiores.

Presenta alteraciones del ritmo intestinal consistentes en episodios diarreicos y pérdida ponderal no intencionada, sin productos patológicos en las heces, ni aparente esteatorrea.

Exploración física

Está normotensa, con un peso de 44 kg y un IMC de 16,36. Cabeza y cuello sin hipertrofia o eritema amigdalario. Presenta adenopatías submandibulares izquierdas, y axilares e inguinales bilaterales. Asocia también ligera edematización palpebral. La exploración de tórax y abdomen es normal, y en las extremidades no presenta petequias, rash o livedo reticularis en el momento de la exploración.

CASOS CLÍNICOS

Exploraciones complementarias destacadas

Las determinaciones analíticas rutinarias únicamente muestran una anemia normocítica con ferropenia y un hipertiroidismo primario con anticuerpos TSI positivos. No presenta elevación de reactantes de fase aguda en ningún momento. El estudio serológico y del resto de autoinmunidad es negativo.

Además, el estudio digestivo mediante coprocultivo y endoscopias realizadas previamente no mostraron alteraciones, ni tampoco las biopsias obtenidas. Se realizó también un estudio de infección por *Tropheryma whipplei* que también fue negativo mediante PCR en biopsia intestinal. Actualmente, no presenta alteraciones del perfil analítico nutricional, y los anticuerpos anti-transglutaminasa son negativos.

El TC corporal muestra unos ganglios paratraqueales derechos e inguinales izquierdos, sin captación patológica posteriormente en el PET-TC. Tras descartar las causas infecciosa, neoplásica y autoinmune, y con la sospecha de un posible síndrome autoinflamatorio que explique las fiebres periódicas, se solicita un exoma con análisis dirigido a enfermedades autoinflamatorias, incluyendo 64 genes. Este estudio identifica en el gen NOD2 una variante de significado incierto en heterocigosis, c.2938dupC (p.Leu980Profs*2).

Diagnóstico

El gen NOD2 (dominio de oligomerización de unión a nucleótidos 2) se ha vinculado a diferentes enfermedades autoinflamatorias monogénicas y poligénicas. La proteína NOD2 sirve como un sensor inmunológico al reconocer el patrón molecular asociado a un patógeno, activando la vía de transducción de señales del factor nuclear kappa-B (1). Se sospecha que ciertas variantes de la secuencia de NOD2 producen una desregulación inmunológica e inflamatoria. Las variantes de pérdida de función se asocian con la enfermedad de Crohn, mientras que las variantes de ganancia de función se asocian con el síndrome de Blau. Por otro lado, también hay evidencia de variantes de NOD2 asociadas a otras enfermedades autoinflamatorias, como la fiebre mediterránea familiar o el síndrome de fiebre recurrente no diferenciado (SURF) (2).

Más recientemente, algunas variantes de NOD2 se han asociado con el síndrome de Yao (YAOS) (OMIM 617321), anteriormente conocido como enfermedad autoinflamatoria asociada a NOD2, con manifestaciones clínicas en forma de fiebre episódica, dermatitis, artralgias, artritis, pleuritis, síntomas gastrointestinales, hinchazón de las extremidades distales y sequedad oral y ocular (3). El desarrollo de los síntomas del YAOS ocurre frecuentemente en la adultez temprana o media. Los criterios diagnósticos incluyen las características clínicas y moleculares, junto a unos criterios de exclusión (Tabla 1) (4).

A diferencia de otras enfermedades autoinflamatorias típicamente monogénicas,



CASOS CLÍNICOS

el patrón de herencia del YAOS es complejo y no claramente conocido. Solo existe un pequeño porcentaje de pacientes con antecedentes familiares. Se cree que una mutación de gran efecto es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad. De esta manera, la patogénesis de YAOS se basa en la relación entre las variantes genéticas de NOD2, con penetrancia y expresión variables, y los factores ambientales (5)

Los pacientes pueden presentar una sola variante, en homocigosis o heterocigosis, o más de una. La variante más frecuente es la IVS8 +158, seguida de la R702W (6). Sin embargo, hay otras variantes menos prevalentes, como la del caso presentado, en el que se detectó una variante de significado incierto en heterocigosis, c.2938dupC (p.Leu980Profs*2). Esta variante está incluida en LOVD y ClinVar como factor de riesgo asociado al síndrome de Blau y la enfermedad de Crohn (7), y además ha sido descrita en un paciente con un síndrome autoinflamatorio con una afectación similar a una sarcoidosis del sistema nervioso central (8). Estudios experimentales han demostrado que esta variante truncada conlleva una producción reducida de citocinas tras la exposición bacteriana, pero es capaz de inducir la polarización de las células (9).

Aunque esta variante no ha sido previamente descrita en el YAOS, las manifestaciones clínicas presentadas por nuestra paciente, en forma de fiebre recurrente, artralgias y clínica gastrointestinal, cumpliendo todos los criterios diagnósticos, apoyan este diagnóstico, sin descartar por completo un solapamiento fenotípico con otras entidades autoinflamatorias descritas.

Como conclusión, destacamos la importancia de conocer las alteraciones del gen NOD2. Estas son consideradas como factores de riesgo para desarrollar diferentes tipos de enfermedades autoinflamatorias, entre ellas el YAOS, que pueden desencadenarse tras determinados detonantes ambientales y pueden compartir fenotipos clínicos similares, dando lugar a un importante desafío diagnóstico.

Tratamiento instaurado

Se comenzó tratamiento con prednisona a dosis de 1mg/kg en el desayuno y Mesalazina 1mg en el desayuno y cena.

Referencias bibliográficas

1. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem.* 2003 Mar 14;278(11):8869-72. PMID: 12527755.
2. Karamanakis A, Vougiouka O, Sapountzi E, et al. The expanding clinical spectrum of autoinflammatory diseases with NOD2 variants: a case series and



CASOS CLÍNICOS

- literature review. *Front Immunol.* 2024 Jan 29; 15:1342668. PMID: 38348033.
3. Williamson KA, Samec MJ, Patel JA, et al. Clinical phenotype, NOD2 genotypes, and treatment observations in Yao syndrome: a retrospective case series. *Front Immunol.* 2024 oct 4; 15:1304792. PMID: 39430755.
4. Yao Q, Li E, Shen B. Autoinflammatory disease with focus on NOD2-associated disease in the era of genomic medicine. *Autoimmunity.* 2019 Mar;52(2):48-56. doi: 10.1080/08916934.2019.1613382. Epub 2019 May 13. PMID: 31084224.
5. Zhang J, Huang X, Shen M. Expanding clinical characteristics and genotypic profiling of Yao syndrome in Chinese patients. *Front Immunol.* 2024 Sep 3; 15:1444542. PMID: 39290705.
6. Yao Q, Shen B. A Systematic Analysis of Treatment and Outcomes of NOD2-Associated Autoinflammatory Disease. *Am J Med.* 2017 Mar;130(3): 365.e13-365.e18. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.028. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27984003.
7. Peter I, Mitchell AA, Ozelius L, et al. Evaluation of 22 genetic variants with Crohn's disease risk in the Ashkenazi Jewish population: a case-control study. *BMC Med Genet.* 2011 May 6; 12:63. PMID: 21548950.
8. Vegunta S, Bohnsack J, Crum A, et al Multiple Cranial Neuropathies and Pachymeningitis in a Patient with a Pathogenic Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2 Polymorphism. *J Neuroophthalmol.* 2021 Dec 1;41(4):547-552. PMID: 34788239.
9. Salucci V, Rimoldi M, Penati C, et al. Monocyte-derived dendritic cells from Crohn patients show differential NOD2/CARD15-dependent immune responses to bacteria. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Jun;14(6):812-8. PMID: 18240302.
10. Khalid A, Kaell A. Yao Syndrome: An Overview of Genotypic Associations, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Int Arch Allergy Immunol [Internet].* 2025



CASOS CLÍNICOS

Criterios clínicos	
Mayores 1. 2.	Ocurrencia periódica > 2 veces Fiebre recurrente, dermatitis o ambas
Menores 1. 2. 3. 4.	Artritis inflamatoria/oligo o <u>poliartralgias</u> o hinchazón de extremidades distales. Dolor abdominal, diarrea o ambos Síntomas similares al síndrome sicca Pericarditis o pleuritis o ambas
Criterios moleculares	NOD2 IVS835 o R702W o ambos u otras variantes raras.
Criterios de exclusión	Anticuerpos antinucleares a título alto, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Blau, sarcoidosis del adulto, síndrome de Sjögren primario y enfermedades autoinflamatorias monogénicas.
El síndrome de Yao se diagnostica si se cumplen dos criterios principales, al menos un criterio menor, el criterio molecular y los criterios de exclusión.	

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Yao.



4 LA IMPORTANCIA DE ELEGIR EL TRATAMIENTO ADECUADO.

Irene Carmona García, Javier De Aristegui Bengoechea, Laura García Lara, Alfredo Tonda Selles, Ángel José Sánchez Castaño, Pilar Redondo Galán.

Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España.

Antecedentes patológicos

Se trata de un varón de 69 años sin alergias medicamentosas conocidas, hipertenso, dislipémico, exfumador de 1 paquete/día hasta noviembre de 2020 cuando ingresa en Cardiología con el diagnóstico de IAMSEST y portador de marcapasos bicameral por Bloqueo auriculo-ventricular 2 grado sintomático. Intervenido de síndrome de túnel del carpo (STC) izquierdo, pendiente de cirugía del STC derecho y de estenosis de canal lumbar. Seguía tratamiento con ramipril 10 mg y atorvastatina 20 mg.

Enfermedad actual

Acudió a urgencias por un cuadro de 10 días de evolución de disnea de moderados esfuerzos asociado a edemas progresivos en miembros inferiores y disminución de ritmo de diuresis.

Exploración física

Buen estado general, eupneico en reposo, bien hidratado, perfundido, normocoloreo. SatO₂ 95% basal. Tensión arterial 138/79 mmHg, Frecuencia cardíaca 98 lpm

Auscultación cardíaca: rítmica sin soplos

Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado, crepitantes bibasales

Abdomen: RHA presentes, abdomen globuloso, blando y depresible, no doloroso a la palpación, no masas ni megalias

Extremidades: edemas con fóvea hasta rodillas. No signos clínicos de TVP.

Exploraciones complementarias destacadas

En Urgencias se solicitó analítica con NTproBNP de 1789 pg/mL y radiografía de tórax donde se objetivó cardiomegalia y ligero derrame pleural bilateral.

Diagnóstico

Ante el resultado de las pruebas complementarias y la situación clínica del paciente ingresó en Medicina Interna con el diagnóstico de primer episodio de Insuficiencia Cardíaca (IC). Al ingreso se solicitó ecocardiograma transtorácico donde se objetivó hipertrofia concéntrica del septo (15mm) con FEVI preservada y ligero derrame pericárdico. Se inició tratamiento con diuréticos y se ajustó su tratamiento habitual asociando un ISGLT2 con lo que el paciente presentó buena

CASOS CLÍNICOS

evolución clínica siendo dado de alta para seguimiento en consultas externas. Un mes más tarde fue valorado en consulta de Medicina Interna. Revisando historia clínica se planteó, dentro del diagnóstico diferencial de las posibles causas de insuficiencia cardíaca, el diagnóstico de amiloidosis, dado que el paciente presentaba varios "red flags" (hipertrofia septo interventricular, primer episodio de IC en más de 65 años, trastorno de la conducción, STC bilateral).

Para ello se solicita inicialmente analítica para estudio de la proteína monoclonal (Proteinograma con Cociente A/C: 2.09. Fracciones %: Albúmina 67.6 (55,8 - 66,1), Alfa 1 4.1 (2,9 - 4,9), Alfa 2 8 (7,1 - 11,8), Beta 9.4 (8,4 - 13,1), Gamma 11 (11,1 - 18,8) . Inmunolectroforesis suero sin pico monoclonal; Cadenas ligeras libres suero. Cadenas ligeras Kappa libres 1.33 mg/dL (0.33-1.94). Cadenas ligeras Lambda libres 0.42 mg/dL (0.57-2.63) Cociente Kappa/Lambda libres 1.54 . Posteriormente se añade resonancia magnética donde se objetivaron datos acordes con amiloidosis cardíaca por lo que solicitamos gammagrafía cardíaca con pirofosfatos que fue compatible con amiloidosis cardíaca por transtirretina. Con todo lo previo se gestiona estudio genético donde se se reporta que el paciente era portador de la mutación Val142Ile por lo que se realizó un árbol genealógico que nos permitió identificar a los familiares portadores (se identificaron 2 hermanos portadores afectos y 3 sobrinos portadores asintomáticos).

Para completar la valoración se realizó un estudio neurofisiológico del paciente concluyendo que presentaba una polineuropatía estadio 2 de la FAP, PND (Peripheral neuropathy disability) IIIA, con NIS de 18, Sudoscan alterado.

Además, se realizaron las escalas de valoración cardiológicas y neurológicas: Escala KANSAS CITY: 62 puntos; ESCALA R-ODS: 30 puntos; ESCALA COMPASS-31: 6 puntos; ESCALA NORFOLK: 56 puntos. Nuestro paciente fue finalmente diagnosticado de Amiloidosis por transtirretina hereditaria secundaria a mutación Val142Ile con afectación cardíaca (NYHA I) y neurológica (PNP estadio 2 de la FAP, PND IIIA).

Tratamiento instaurado

Dentro de las opciones terapéuticas que existen para la Amiloidosis por transtirretina se podría haber optado por un estabilizador de transtirretina como es Tafamidis por la afectación cardíaca, pero al ampliar el estudio y confirmar polineuropatía en estadio 2 de la FAP, el tratamiento óptimo sería un silenciador genético como el Vutrisiran. La importancia de realizar una búsqueda activa de afectación a diferentes niveles permite optimizar el tratamiento e intentar evitar la progresión.

Se solicita autorización a farmacia para inicio de tratamiento con Vutrisiran. Previo al inicio solicitamos niveles de vitamina A y niveles de neurofilamentos 6,98 pg/mL. Diez meses después fue valorado de nuevo, se realizó ecocardiograma

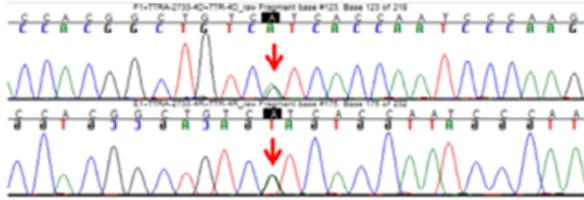


CASOS CLÍNICOS

transtorácico donde se objetivó discreta mejoría de la hipertrofia con un septo de 13 mm (previo 15mm), que posteriormente no se confirmó en la gammagrafía de control, lo cual pudiera deberse a la variabilidad interobservador aunque si bien es cierto sólo lleva 10 meses en tratamiento con silenciadores. Además, se realizó un estudio renal (Proteinuria: 210 mg/24 h, TFG: >90 mL/min/1.72m²), NTproBNP 605 pg/dL, valoración oftalmológica sin hallazgos y un estudio neurológico donde se objetivó mejoría de la polineuropatía, pasando de un estadio 2 a 1 de la FAP y PND IIIA a II, mejoría que se confirmó con las escalas de valoración Escala KANSAS CITY: 61 puntos; ESCALA R-ODS: 23 puntos; ESCALA COMPASS-31: 10 puntos; ESCALA NORFOLK: 66 puntos.



CASOS CLÍNICOS



Conclusión

El paciente es portador del cambio c.424G>A (p.Val142Ile) en el gen *TTR* considerado patológico y asociado a la amiloidosis hereditaria causada por mutaciones del gen de la transtiretina.



CASOS CLÍNICOS

5 COMPLICACIONES ASOCIADAS A MALFORMACIÓN MIXTA DE BAJO FLUJO GIGANTE

Ana Sofía Romero León, Tatiana Paula Pire García, Olaya Huergo Fernández, Ana María Aldea Gamarra, María Olmedo Samperio, Lucía Ordieres Ortega.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 18 años, independiente para las actividades básicas de la vida diaria y sin deterioro cognitivo. Embarazo y parto sin incidencias.

Diagnosticada intraútero de malformación vascular gigante de bajo flujo con afectación cervical y dilatación aneurismática de venas yugular izquierda, torácica y abdominal.

Intervenida por este motivo a los 15 días de vida, donde se realiza tumorectomía parcial con anatomía patológica de vasos de tipo venoso, capilar y linfáticos sin signos de malignidad, posteriormente lobectomía de lóbulo inferior izquierdo y plicatura diafragmática izquierda.

Como consecuencia, la paciente presenta un remanente pulmonar izquierdo con atelectasia y bronquiectasias, que condiciona infecciones respiratorias de repetición y múltiples hospitalizaciones en la Unidad de Cuidados Invasivos durante la infancia. Preciso asimismo ventilación invasiva en domicilio por traqueostomía prolongada, cerrada en 2018. Intervenida de funduplicatura de Nissen debido a reflujo gastroesofágico, colocándose gastrostomía, cerrada en 2010. La paciente presenta bajo peso de 42 kilogramos y estatura baja de 152cm

Debido a la malformación, la paciente recibe tratamiento con sirólimus desde abril del 2018 hasta enero de 2019, retirándose entonces por ausencia de beneficio objetivo, medido como disminución de tamaño de la malformación en pruebas de imagen. Dadas las múltiples hospitalizaciones, la paciente presenta retraso escolar.

La paciente presenta además estenosis de vena yugular interna izquierda en su unión a la vena innominada e hipoplasia grave de rama pulmonar izquierda, sin datos de hipertensión pulmonar y con función cardiaca biventricular preservada. En TC torácico de 2017 se describe que la malformación ha crecido proporcionalmente con el crecimiento de la paciente (aproximadamente unos 5 mm cada 2 años).

Durante el seguimiento, la paciente desarrolla además marcada cifoescoliosis dorsolumbar que precisa de realización de artrodesis posterior T2-L4 en 2021, desnutrición moderada y anemia multifactorial, por las que recibe tratamiento



con batidos proteicos, ferroterapia oral y vitamina B12.

La paciente no presenta antecedentes familiares de interés: padres sanos, dos hermanas menores sanas, abuelo materno fallecido de cáncer gástrico y abuelo paterno fallecido de infarto agudo de miocardio. No historia de abortos previos ni malformaciones conocidas en la familia.

Enfermedad actual

La paciente acude a Urgencias en octubre de 2024 por fiebre termometrada de 38° C y dolor abdominal en mesogastrio, que se irradia a fosas ilíaca y renal izquierda, de 12 horas de evolución.

A su llegada a Urgencias se observa asimismo edema facial y de miembro superior izquierdo, refiriendo la paciente sensación de dolor y aumento de volumen en cara cervical lateral izquierda.

Exploración física

A su llegada a Urgencias presenta regular estado general y estabilidad hemodinámica. A la auscultación cardíaca destaca taquicardia a 160 latidos por minuto en probable contexto de la fiebre, no soplos ni extratonos, auscultación pulmonar con roncus y sibilantes espiratorios aislados, aumento de volumen en región cervical lateral izquierda, abdomen blando y depresible, doloroso en flanco izquierdo que asocia defensa abdominal, puñopercusión renal izquierda positiva, no edemas en miembros inferiores. Destacan asimismo hiperlaxitud cutánea y piel fina, ptosis palpebral izquierda, deformidad torácica debido a cifoescoliosis dorsolumbar con pectus excavatum derecho y carinatum izquierdo y cubitus valgus bilateral.

Exploraciones complementarias destacadas

Análiticamente presenta hemoglobina de 13 g/dL, leucocitosis 11900 μ L y neutrofilia 9300 μ L, no linfopenia ni plaquetopenia, en gasometría venosa lactato 2.4 mmol/L y coagulación en rango, leve alteración del perfil hepatobiliar con alanina aminotransferasa 59 U/L y gamma glutamil transpeptidasa 86 U/L, función renal conservada con creatinina 0.56 mg/dL y filtrado glomerular de >75mL/min/1.73m², proteína C reactiva de 166.1mg/L y procalcitonina negativa. Análítica de orina patológica, con bacteriuria, piuria, hematuria y nitritos positivos.

Se realiza radiografía de tórax, que no presenta alteraciones pleuroparenquimatosas agudas; y electrocardiograma con ritmo sinusal a 120 lpm, sin alteraciones agudas de la repolarización. Se extraen hemocultivos y urocultivo con aislamiento de Escherichia coli. Se inicia antibioterapia con ceftriaxona y se realiza ecografía de vías urinarias, que muestra hidronefrosis severa en riñón izquierdo.

CASOS CLÍNICOS

Asimismo, se realiza ecografía vascular de vena subclavia izquierda, confirmando trombosis de la misma, por lo que se inicia tratamiento con heparina de bajo peso molecular, que posteriormente se rota a apixabán.

Durante el ingreso se realiza TC abdominal que confirma compresión de la vía urinaria por una masa intraabdominal, con dilatación pielocalicial grado IV secundaria a la misma y áreas de abscesificación y nefritis. Sin embargo, la prueba se encuentra muy artefactada por el material metálico de la artrodesis de la paciente, por lo que en noviembre 2024 se realiza resonancia magnética que muestra una gran masa mediastínica que engloba esófago, tráquea y aorta torácica descendente en su totalidad, atelectasia prácticamente completa del remanente pulmonar izquierdo, esplenomegalia con incontables lesiones en contexto de probables angiomas, moderada dilatación pielocalicial en riñón izquierdo y resolución de las zonas de nefritis con abscesificación que presentaba en TC abdominal de octubre.

La paciente presenta nueva infección urinaria y hematuria franca, por lo que se obtiene nuevo urocultivo con aislamiento de *Enterococcus faecium*. Se repite exografía abdominal que muestra persistencia de hidronefrosis con abundante material hiperecogénico en el interior de los cálices renales izquierdos, por lo que se coloca catéter doble J. No obstante, la paciente presenta obstrucción externa del mismo por la malformación, por lo que precisa colocación de nefrostomía izquierda que posteriormente se modifica a derivación externa-izquierda de cara al alta.

Se realiza durante el ingreso biopsia punción de aguja gruesa de la malformación torácica a través de ventana supraclavicular izquierda, procedimiento ecoguiado que transcurre sin incidencias. La anatomía patológica presenta hallazgos compatibles con malformación venosa, descartándose en exoma clínico del tejido mutación de PIK3CA.

Diagnóstico

Pielonefritis izquierda de repetición por nefropatía obstructiva debida a compresión de malformación de bajo flujo gigante.
Trombosis venosa profunda de vena subclavia izquierda.
Angiomas esplénicos múltiples.

Tratamiento instaurado

Se inicia antibioterapia empírica con meropenem, daptomicina y fosfomicina, destaca oligoanuria durante su primer día en Urgencias. Ante mejoría del estado



CASOS CLÍNICOS

general y ausencia de fiebre, se desescala a cefepime, con lo que cumple 9 días de antibioterapia y se modifica a ciprofloxacino y linezolid vía oral para completar ciclo de 30 días. Posteriormente se valora en Consultas Externas de Enfermedades Infecciosas para inicio de profilaxis de infección urinaria con fosfomicina 3 g cada 10 días.

Por otro lado, la paciente presenta epistaxis franca con taquicardia y necesidad de suspender transitoriamente anticoagulación oral, reiniciando a las 48 h sin incidencias posteriores.

Debido a las múltiples patologías debidas al tamaño de la malformación, se ha valorado la reintroducción del sirólimus aunque la paciente por el momento lo ha rechazado, no siendo candidata a tratamiento sistémico con alpelisib1 debido a que no presenta la mutación PIK3CA.

Referencias bibliográficas

1. Triana P, López Gutiérrez JC. Tratamiento farmacológico de las anomalías vasculares, *Cir. Pediatr.* 2020; 33(1):3-10.

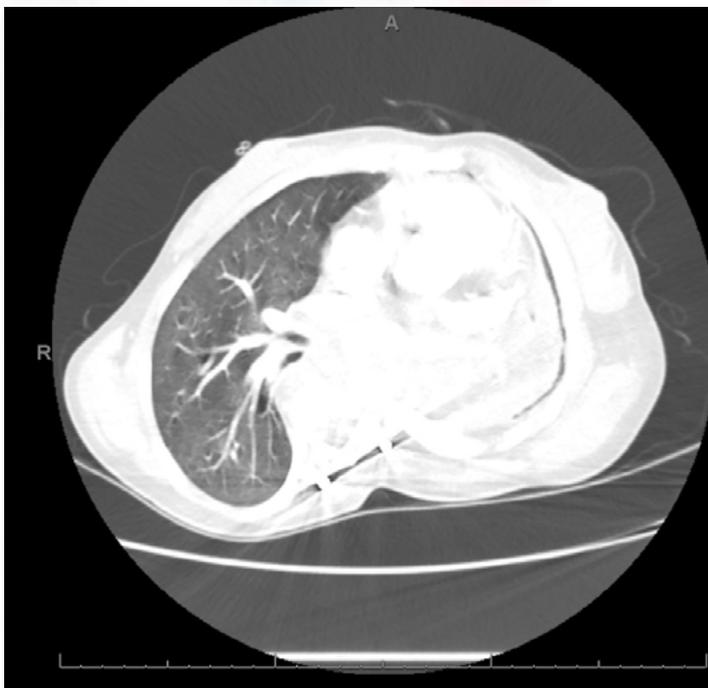


XV REUNIÓN
ENFERMEDADES MINORITARIAS

VI REUNIÓN ENFERMEDADES
MINORITARIAS RESIDENTES

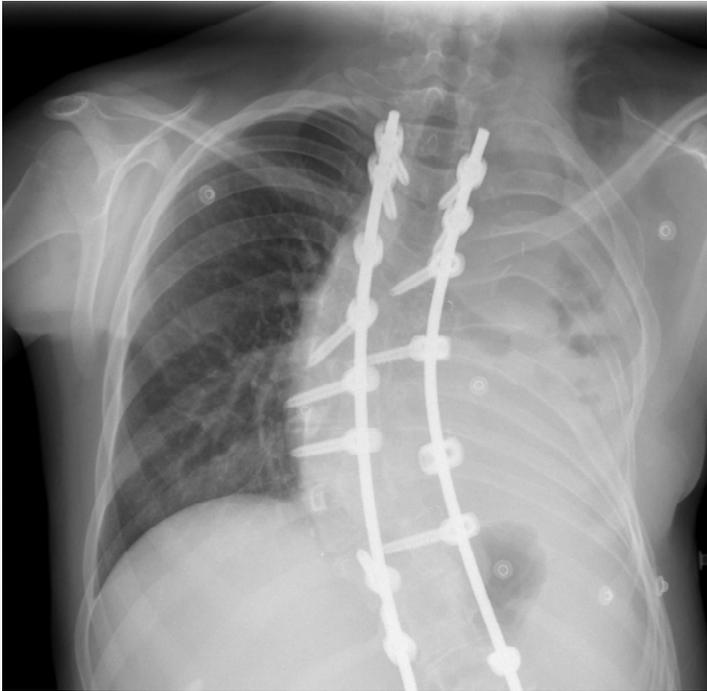
ENFERMEDADES MINORITARIAS E INTERNISTAS:
AVANZANDO JUNTOS

24 - 25 - 26 de ABRIL 2025
Alicante





CASOS CLÍNICOS



CASOS CLÍNICOS

7 ENFERMEDAD DE CLARKSON TRAS INFECCIÓN POR COVID19

Luis Melián Rodríguez, Sara Astor Molero, Josefa Sousa Otero, Sara Machado Português, Carme Malvarez Martín-Aragón, Eide Diana Alves Pereira.

CHOP, Pontevedra, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 40 años. Alergia retardada a ácido clavulánico que tolera beta-lactámicos. No hábitos tóxicos. Intervenciones quirúrgicas previas de varicocele, hidrocele y vasectomía. Nevus atípico en 2020. Sin tratamiento habitual.

Enfermedad actual

Paciente de 40 años sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, que acude a Urgencias de madrugada por sensación disnea y dos episodios sincopales con pérdida de control de esfínteres al ir baño. Refiere recuperación posterior completa. La semana previa presentó varios episodios de febrícula en el contexto de un cuadro respiratorio leve y malestar general. La semana anterior había sufrido una rotura de fibras musculares durante una carrera deportiva. Durante su estancia en Urgencias comienza con episodios de dolor abdominal difuso, sin asociar diarrea, vómitos o disuria. Dados los datos y clínica respiratoria se sospecha TEP, solicitando estudios analíticos y de imagen. En ese momento paciente estable desde el punto de vista hemodinámico y sin compromiso respiratorio y se decide ingreso a carga de Neumología para vigilancia.

Durante su estancia en planta de Neumología presenta un inicio brusco de inestabilidad hemodinámica con compromiso respiratorio y acidosis metabólica por lo que es trasladado a UCI. Aquí se continúa resucitación con cristaloides y monitorización central. Destaca empeoramiento de parámetros de hemoconcentración, hipoalbuminemia y función renal. Tras primeras horas comienza con un nuevo episodio de deterioro hemodinámico y respiratorio que precisa aislamiento de vía aérea e intubación orotraqueal.

Exploración física

A su llegada presenta TA 116/85 mmHg, 80 lpm, Tª 37.4°C y satO2 95% basal, regular estado general, auscultación cardiopulmonar y abdomen anodinos, extremidades inferiores sin edemas y exploración neurológica sin focalidad. Posteriormente y previo a traslado a UCI inestabilidad hemodinámica con hipotensión (TA 95/60mmHg), taquicardia (FC 130lpm), pero manteniendo buena saturación con gafas nasales satO2 97% con CN a 2L/min. A nivel neurológico se encuentra consciente, orientado y colaborador. Afectación del estado general, deshidratación cutánea con hipoperfusión de piel y mucosas. Una vez en UCI inicia también disminución del nivel de consciencia con encefalopatía metabólica.



Exploraciones complementarias destacadas

Al ingreso destaca PCR 3.6 mg/dL, Hb 19.2 g/dL, Hematocrito 56.5% y dímero D 644 ng/mL. Se realiza ECG, radiografía de tórax anodinos, gasometría arterial con alcalosis respiratoria, angiOTC que descarta tromboembolismo pulmonar y ecocardiograma sin alteraciones. La PCR resulta positiva para COVID19. A las pocas horas, presenta compromiso hemodinámico y respiratorio, destacando Cr 1.25 mg/dL, albúmina 2.6 g/dL, Hb 23.2 g/dL, hematocrito 69.3 % y acidosis respiratoria. A su llegada a UCI se realiza ETT de control a pie de cama en la que destaca VI hiperdinámico con fenómeno de kissing ventricular, VD de tamaño y función normales. VCI colapsada. Se objetiva en fase estable, en el proteinograma pico monoclonal IgG en sangre.

Diagnóstico

1. Síndrome de Clarkson en relación a infección por SARS-COV2.
2. Fallo multiorgánico secundario.
3. Rabdomiolisis en contexto previo.
4. Gammapatía monoclonal de significado incierto IgG Lambda en contexto de Síndrome de Clarkson.

Tratamiento instaurado

Se inicia resucitación con cristaloides por lo que ante empeoramiento dos parámetros hemodinámicos y con la sospecha de un síndrome de fuga capilar sistémica, se continúa con fluidoterapia intensiva, albúmina y se inicia terapia con inmunoglobulinas intravenosas, corticoides e infliximab objetivándose mejoría progresiva las subsiguientes horas. Se realiza extubación reglada en las siguientes 24h sin incidencias.

Al alta se mantuvo con tratamiento de mantenimiento con inmunoglobulinas mensuales a 1mg/kg/mes, teofilina y terbutalina. Actualmente no ha presentado nuevos brotes tras un año de seguimiento, con buena tolerancia al tratamiento.

Referencias bibliográficas

- M. Buj, C. Morales-Varas, A. Pedrosa-Guerrero, E. Alonso-Ciria, *Síndrome de fuga capilar sistémica tras infección por SARS-CoV-2 y tras vacunación contra COVID-19: una revisión de alcance a propósito de un caso, Revista Clínica Española*, Volume 222, Issue 6, 2022, Pages 374-376, ISSN 0014-2565, <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.11.006>.
- Case R, Ramaniuk A, Martin P, Simpson PJ, Harden C, Ataya A. *Systemic Capillary Leak Syndrome Secondary to Coronavirus Disease 2019*. *Chest*. 2020;158(6):e267. Epub 2020 Jul 3.

CASOS CLÍNICOS

- Gousseff M, Arnaud L, Lambert M, Hot A, Hamidou M, Duhaut P et al. The systemic capillary leak syndrome: a case series of 28 patients from a European registry. *Ann Intern Med.* 2011;154(7):464.
- Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey EH. Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med.* 1960;29:193



CASOS CLÍNICOS

9 PANHIPOGAMMAGLOBULINEMIA ASOCIADA A ENTEROPATÍA. NO TODO ES INMUNODEFICIENCIA.

Kamal Hammu Mohamed¹, Pedro Moral Moral^{1,2}, Marta Dafne Cabañero Navalón^{1,2}, Héctor Balastegui Martín^{1,2}, José Antonio Todolí Parra¹

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital Politécnico y Universitario La Fe, Valencia, España.

2. Unidad de Inmunodeficiencias Primarias, Hospital Politécnico y Universitario La Fe, Valencia, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 51 años sin alergias medicamentosas conocidas.

Como antecedentes familiares destaca un hermano de 59 años con antecedentes de linfedema primario de ambos miembros inferiores y brazo derecho desde los 27 años de edad, hidrocele, anemia inmuno-hemolítica Coombs +y ANA+, derrame pleural bilateral de predominio derecho, diarrea crónica desde la infancia, hipogammaglobulinemia policlonal y linfopenia; una hermana de 57 años con linfedema congénito de ambos miembros inferiores y otra hermana sana de 49 años. Ambos padres sanos. Tiene dos hijos sanos.

Es exfumador desde hace 5 años con un ICAT de 22 paquetes/año. No presenta consumo perjudicial de alcohol. No consumo de otros tóxicos.

No hay historia de consanguinidad. Nacimiento pretérmino (32 semanas) con desarrollo posterior normal.

Como antecedentes médicos destaca linfedema primario de ambos miembros inferiores desde los 25 años de edad, se realizó linfografía isotópica que evidencia hipoplasia linfática izquierda; neumonía derecha con derrame pleural derecho en el año 2017 que precisó de ingreso hospitalario y se realizó toracocentesis obteniéndose exudado linfocitario de 4 litros, en radiografías posteriores, persiste derrame pleural derecho leve; antecedente de intervención de hernia inguinal derecha e hidrocele derecho en 1994 e intervenido de hidrocele izquierdo en 2022.

Trabaja como comercial. Vida activa.

Tratamiento habitual: omeprazol 20 mg 1 comprimido al día.

Enfermedad actual

El paciente es remitido a la consulta de Inmunodeficiencias Primarias para estudio por sospecha de inmunodeficiencia dado los hallazgos de



hipogammaglobulinemia policlonal durante el ingreso por neumonía derecha con derrame pleural.

Asocia un cuadro de diarrea crónica de 3-4 deposiciones blandas diarias con dolor abdominal tipo retortijón y sensación de urgencia, sin productos patológicos desde los 20 años de edad, reflujo gastroesofágico, con pérdida subjetiva de peso no cuantificada en los últimos meses sin cambios en la dieta que la justifiquen.

No presenta clínica de infecciones de repetición, no presenta episodios de artritis, tampoco lesiones cutáneo-mucosas, no ojo rojo ni ninguna otra sintomatología que sugiera patología sistémica.

Exploración física

Bioquímica: normoglucemia, función renal y hepática sin alteraciones, LDH 191, proteínas totales 3,8 g/dL, albúmina 2,5 g/dL, Proteína C Reactiva < 0,3 mg/L, perfil férrico sin alteraciones, no alteraciones hidroelectrolíticas.

Proteínas en orina de 24h 0,13 g/24h. Calprotectina fecal en heces: 1.032 µg/g. Alfa-1-Antitripsina Suero: 107 mg/dL;

Hemograma: hematíes $5,34 \times 10^6/\mu\text{L}$, hemoglobina 16,3 g/dL, Leucocitos $10,760 \times 10^3/\mu\text{L}$, Neutrófilos $8,89 \times 10^3/\mu\text{L}$, Linfocitos $0,77 \times 10^3/\mu\text{L}$, Monocitos $1,00 \times 10^3/\mu\text{L}$, Eosinófilos $0,27 \times 10^3/\mu\text{L}$, Basófilos $0,05 \times 10^3/\mu\text{L}$, Plaquetas $341 \times 10^3/\mu\text{L}$, VSG 2 mm/h

Ac. Anti-Nucleares (ANA/ENAS) NEGATIVO.

B2 Microglobulina: 2,95 mg/L

Ac. Anti-Transglutaminasa Tisular (t-TG) IgA < 0,1 U/mL

Proteinograma: Albúmina: 2,14 g/dL; Alfa-1-Globulina: 0,23 g/dL; Alfa-2-Globulina: 0,61 g/dL; Beta-Globulina: 0,52 g/dL; Gamma-Globulina: 0,26 g/dL; Albumina/Globulinas: 1,31; Albúmina %: 56,8 %; Alfa-1-Globulina %: 6,2 %; Alfa-2-Globulina %: 16,3 %; Beta-Globulina %: 13,8 %; Gamma-Globulina %: 6,9 %;

C 3: 121 mg/dL, C 4: 22 mg/dL, Ig A: 39 mg/dL, Ig M: 27 mg/dL, Ig G: 222 mg/dL, Ig D: < 3,1 mg/dL, Subclase Ig G1: 209 mg/dL, Subclase Ig G2: 50 mg/dL, Subclase Ig G3: 11 mg/dL, Subclase Ig G4: 13,3 mg/dL, IgE: 11 kUA/L.

Subpoblaciones linfocitarias: Linfocitos Totales CD45+: 516 células/µL, Linfocitos T CD3+: 215 células/µL, Linfocitos T CD3+: 42 %, Linfocitos T CD4+: 76 células/µL, Linfocitos T CD4+: 15 %, Linfocitos T CD8+: 110 células/µL, Linfocitos T CD8+: 21 %, Linfocitos T CD8+: 21 %,

CASOS CLÍNICOS

Linfocitos B CD19+: 41 células/ μ L, Linfocitos B CD19+: 8 %, Células NK CD16+56+: 255 células/ μ L, Células NK CD16+56+: 49 %, Linfocitos CD3+ CD4+ CD8+: 2 células/ μ L, Linfocitos CD3+ CD4+ CD8+: 0 %, Cociente CD4/CD8: 0,70, Linfosuma: 99 %.

Test de respuesta vacunal con buena respuesta.

Heces: presencia de fibras musculares parcialmente digeridas, elastasa pancreática normal, bioquímica de heces con aumento de grasa, nitrógeno y almidón.

Estudio de parásitos intestinales y estudio viral en heces negativo, antígeno de helicobacter negativo. Carga viral de citomegalovirus negativo. Serologías: VHB, VHC y VIH negativo. CMV no pasado y VEB pasada. Quantíferon negativo.

Gastroscopia: Esofagitis Péptica grado A. Gastritis eritematosa-hiperémica.

Biopsia endoscópica de intestino delgado sin lesiones histológicas significativas. La inmunotinción frente a CMV es negativa y mediante tinciones complementarias con PAS, Grocott y Ziehl-Nielsen no se objetivan imágenes compatibles con microorganismos.

Colonoscopia: en los últimos 15 cm de íleon que muestran un patrón vellositario conservado con al menos dos aftas. En fondo de ciego, adyacente al orificio apendicular se identifican dos erosiones de pequeño tamaño. Marco cólico: mucosa con un aspecto discretamente cuarteado a lo largo de toda la exploración y una erosión en colon descendente, pero con patrón vascular y de haustración conservado.

Biopsia endoscópica de colon: ileítis crónica en actividad leve, colitis crónica con actividad moderada, con presencia de criptitis y microabscesos de manera parcheada y focal.

En el estudio realizado destaca la presencia de malabsorción intestinal con hipoalbuminemia e hipoproteinemia, linfopenia con un bajo recuento de linfocitos T CD3+, CD4+ y CD8+ y de linfocitos B CD19+, hipogammaglobulinemia policlonal, aumento de las fracciones alfa-1-globulina, alfa-2-globulina y beta-2-globulina. Dado los hallazgos, ante la sospecha de inmunodeficiencia combinada con enteropatía se inicia tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas cada 3 semanas y se solicita panel genético dirigido para estudio de genes en relación con linfedema familiar y panel genético de inmunodeficiencias humorales y combinadas, no identificándose ninguna variante patológica en ambos estudios.



CASOS CLÍNICOS

Tras el inicio de tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas persisten las deposiciones diarreicas. Se contacta con el servicio de anatomía patológica para revisión de la muestra histológica de la biopsia duodenal para descartar linfangiectasia intestinal. En esta revisión se empleó D2 40 como marcador de vasos linfáticos y se constata ectasia y dilatación marcadas de los vasos quilíferos centrales de las vellosidades intestinales, con acumulación de material proteináceo eosinófilo intraluminal. Las vellosidades afectadas adoptan un aspecto ensanchado y romo, sin apreciarse signos claros de atrofia. Focalmente se observa un discreto aumento en la población inflamatoria residente en la lámina propia de la mucosa, compuesta por todos los tipos celulares habituales.

Diagnóstico

Una vez descartados otros trastornos autoinmunes, infecciosos o malabsortivos que expliquen el cuadro clínico, dado los hallazgos del estudio histológico, la ausencia de respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas, ante la ausencia de infecciones de repetición, la ausencia de infecciones oportunistas, la presencia de una respuesta vacunal conservada y la ausencia de clínica de dis inmunidad se descarta el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada y se asume el diagnóstico de linfangiectasia intestinal con hipogammaglobulinemia y linfopenia secundarias a malabsorción.

La linfangiectasia intestinal es un trastorno caracterizado por una ectasia difusa o localizada de los vasos linfáticos entéricos que puede localizarse a nivel de mucosa, submucosa o subserosa y que ocasiona malabsorción de grasas y proteínas, a menudo asociada a alteraciones linfáticas en otras localizaciones del organismo. Los pacientes pueden presentar diarrea, dolor abdominal, vómitos, pérdida de peso y pueden asociar edemas, ascitis, derrame pleural y derrame pericárdico. La enfermedad suele debutar en la edad infantil, aunque hay descritos casos con presentaciones más larvadas que comienzan en la edad adulta. En los pacientes afectos, además, existe una pérdida de linfocitos y de inmunoglobulinas a nivel intestinal, que puede ocasionar linfopenia y alteraciones en la inmunidad celular e hipogammaglobulinemia, siendo habitual que sean diagnosticados erróneamente de inmunodeficiencias combinadas.

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han reportado varios casos en hermanos de la misma familia, lo que sugiere que podría existir una causa genética. No existe una etiología clara, aunque sí que se han descrito en algunos casos anomalías en los genes que regulan el desarrollo linfático (VEGF3, CCBE1, SOX18). En este caso llama la atención la presencia de agregación familiar, pues tiene dos hermanos con linfedema, de los cuales uno presenta también clínica gastrointestinal sugerente de linfangiectasia intestinal y está pendiente de completar el estudio con biopsia duodenal. Este hermano presenta además clínica



de dis inmunidad (anemia hemolítica inmunomediada) sin clínica infecciosa que sugiera inmunodeficiencia.

Tratamiento instaurado

Se inicia dieta baja en grasas, baja en fibra, alta en proteína y rica en triglicéridos de cadena media, además de suplementos nutricionales con vitamina E, vitamina D y calcio, vitamina B-12. Con esto el paciente se mantiene estable clínicamente, manteniendo un peso estable y con solo algún episodio de diarrea ocasional.

En caso de empeoramiento clínico se podría plantear inicio de tratamiento con octeótrido, sirólimus o everólimus para disminuir el crecimiento de vasos linfáticos a nivel intestinal. Por el momento se decidió mantener una actitud expectante.

Referencias bibliográficas

Na JE, Kim JE, Park S, Kim ER, Hong SN, Kim YH, Chang DK. Experience of primary intestinal lymphangiectasia in adults: Twelve case series from a tertiary referral hospital. *World J Clin Cases*. 2024 Feb 6;12(4):746-757.

Umar, Sarah B MDI; DiBaise, John K MD, FACGI. Protein-Losing Enteropathy: Case Illustrations and Clinical Review. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 Jan 105(1):p 43-49.

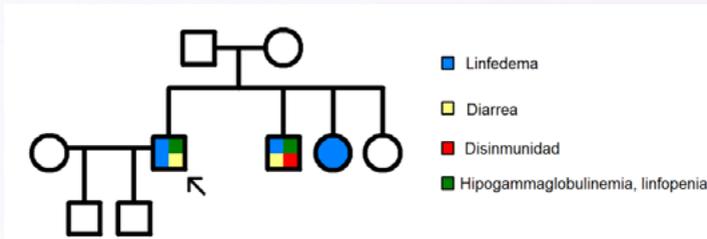
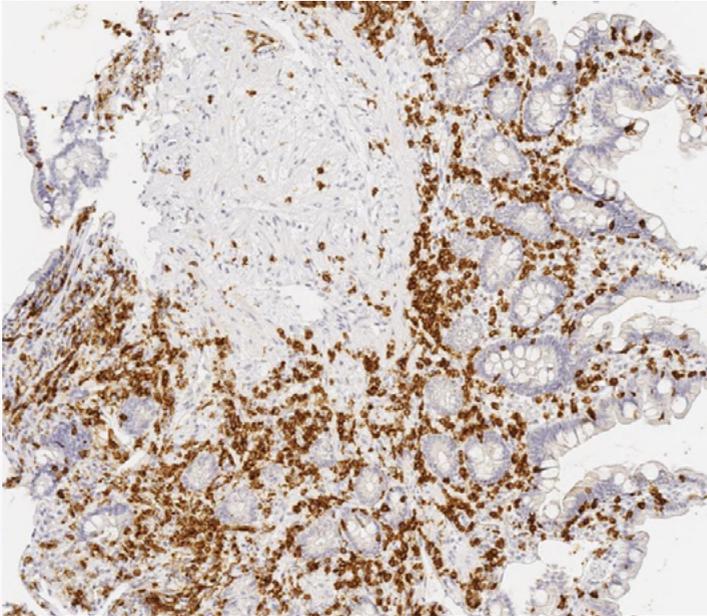
Jefferson N Brownell, MD. Protein-losing gastroenteropathy. In: *UpToDate*, J Thomas Lamont, MD (Ed), *Uptodate*, (Accesed on February 18, 2025)

Huber R, Semmler G, Mayr A, Offner F, Datz C. Primary intestinal lymphangiectasia in an adult patient: A case report and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2020 Dec 28;26(48):7707-7718.

Ingle SB, Hinge Ingle CR. Primary intestinal lymphangiectasia: Minireview. *World J Clin Cases*. 2014 Oct 16;2(10):528-33.



CASOS CLÍNICOS



CASOS CLÍNICOS

10 DEL ESTUDIO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR AL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME ONCOLÓGICO HEREDITARIO.

Silvia Clares Mena, Manuela Moreno Higuera, Georgette Fatoul Del Pino, Mónica Castro Fajardo, José Luis Callejas Rubio, Antonio M. Poyatos Andújar.

Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 46 años ex fumadora y sin otros factores de riesgo cardiovascular. Entre sus antecedentes familiares destaca el diagnóstico de neoplasia de mama en una tía paterna, de neoplasia gástrica en un tío materno y de neoplasia de ovario en una prima materna; tiene tres hermanos sanos y no tiene hijos.

Entre sus antecedentes personales destacan los siguientes diagnósticos:

- 6 años: síndrome de Kippel-Trénaunay (SKT), por alargamiento y engrosamiento de miembro inferior izquierdo, linfedema, anomalía y dilataciones venosas; con abordaje quirúrgico de éstas junto con “desconexión” de múltiples fistulas arteriovenosas (FAV). Posteriormente se realiza amputación y desarticulación de la cadera izquierda, con diagnóstico de síndrome de Parkes Weber (SPW).
- 33 años: poliposis colónica (tras estudio por hematoquecia y anemia) compatible con hiperplasia glandular focal. Seguimiento hasta los 41 años, con nueva polipeptomía y mismo resultado histológico.
- 36 años: bocio multinodular y carcinoma folicular tiroides, tratado mediante tiroidectomía total y ablación con yodo 131; seguimiento en consulta Endocrinología.
- desde los 37 años en seguimiento ginecológico por endometriosis. A los 42 años hallazgo de malformación arteriovenosa (MAV) en vasos ilíacos comunes e internos izquierdos, decidiendo manejo conservador. Durante el seguimiento se objetiva una lesión renal izquierda, con diagnóstico final de carcinoma cromóforo tratado mediante nefrectomía radical.
- 46 años: mediante screening mamográfico se objetiva una lesión sospechosa en la mama izquierda, pendiente de resultado de estudio histológico.
- cefalea crónica tensional con estudio de imagen craneal sin hallazgos relevantes.
- nevus melanocíticos en tronco.

Enfermedad actual

Acude al Servicio de Urgencias por clínica compatible con insuficiencia cardíaca derecha y es ingresada para estudio de posible hipertensión pulmonar.

Exploraciones complementarias destacadas

La ecocardiografía transtorácica muestra dilatación de cavidades derechas con presión sistólica de la arteria pulmonar de 80 mmHg con aplanamiento septal



del tabique interventricular secundario a sobrecarga de presión. La angioTC torácica descarta tromboembolismo pulmonar y la abdómino-pélvica evidencia dilataciones vasculares múltiples con calcificaciones en su interior localizadas en raíz de muslo, con desinserción de la pierna izquierda, con dilatación desde la arteria iliaca común izquierda y drenaje venoso a vena cava inferior en relación con MAV de alto flujo. Se realiza cateterismo cardíaco izquierdo y derecho con los siguientes datos: presión arterial pulmonar media de 43 mmHg, presión capilar pulmonar de 23 mmHg, resistencias vasculares pulmonares de 2 UW, gasto cardíaco de 11,5 L/min; shunt izquierda-derecha con $Q_p/Q_s > 3$ a nivel infradiaphragmático (saturación de vena cava inferior anormalmente elevada); coronarias sin lesiones.

Diagnóstico

Diagnóstico diferencial, discusión y diagnóstico final.

Se diagnostica de hipertensión pulmonar del grupo 2 (postcapilar pura) secundaria a insuficiencia cardíaca de alto grado por MAV. Se realiza embolización en la arteria iliaca común izquierda, con mejoría sintomática, y la ecografía transtorácica muestra normalización del tamaño del ventrículo derecho e insuficiencia tricúspide leve. Durante el ingreso, se recibe resultado de la biopsia de mama, con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante, y se deriva a consulta de Oncología.

Dado el historial neoplásico y la presencia de MAV planteamos el síndrome de Cowden (SC) como primer diagnóstico. No obstante, consideramos en el diagnóstico diferencial: síndrome de poliposis juvenil, síndrome de Birt-Hogg-Dube, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de sobrecrecimiento segmentario-lipomatosis-malformación arteriovenosa-nevus epidérmicos, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y enfermedad de Lermite-Duclos, que descartamos por ausencia de fenotipo compatible, antecedentes familiares o porque no explicaban todos los hallazgos de la paciente.

Además, revisamos el diagnóstico clínico realizado en la infancia de SKT y SPB. El síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber se definía previamente como una triada de "hemangioma simple", venas varicosas e hipertrofia ósea y de tejidos blandos que afectaba a una extremidad. Actualmente se clasifica en dos entidades distintas. El SPW definido como malformaciones vasculares que afectan a componentes arteriales de alto flujo, mientras que el SKT es una combinación de malformaciones vasculares de flujo lento (capilares, linfáticas y venosas); ambos con hipertrofia de la extremidad afectada. La última clasificación de la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares de 2018, sitúa el SKT como parte del espectro de sobrecrecimiento relacionado con mutaciones somáticas en el gen *PIK3CA* (síndromes PROS) y el SPW se asocia con variantes en

CASOS CLÍNICOS

los genes RASA1/EPHB4. En cualquier caso, no justificaban el historial neoplásico de la paciente. Tampoco encontramos en la literatura casos que relacionaran el SC con el SKT o SPW en un mismo paciente.

Se solicitó interconsulta a Unidad de Genética para realización de estudio genético (panel genes asociados a cáncer de mama y ovario hereditario) y se detecta la variante patogénica, en heterocigosis, tipo missense, NM_000314.4 (PTEN):c.71A>g(p.Asp24Gly) exón: 1 rs797044910, en el gen PTEN. El estudio de la variante en sus progenitores fue negativo.

Las variantes patogénicas de la línea germinal en el gen PTEN, se asocian a una serie de síndromes poco frecuentes con un espectro clínico y superposición fenotípica, conocidos como síndromes de tumor hamartoma PTEN (STHP). Se caracterizan por la presencia de tumores hamartomatosos, sobrecrecimiento, tienen herencia autosómica dominante y un mayor riesgo de neoplasia, especialmente de tiroides, mama, renal, endometrio y colorrectal. Las manifestaciones no malignas incluyen macrocefalia, patología tiroidea, hamartomas mucocutáneos, pólipos de colon y malformaciones vasculares. Comprende el síndrome de Cowden, el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba y la enfermedad de Lermite-Duclos. El síndrome Proteus like y los trastornos del espectro autista con macrocefalia, se han propuesto como STHP, aunque carecen de hamartomas.

La prevalencia del síndrome de Cowden se estima en 1/200000-250000 personas. Se han descrito variantes patogénicas entre 20-24% de los pacientes que cumplen criterios clínicos o para la realización de estudio genético, siendo de novo entre 10-30%. Los criterios revisados de diagnóstico clínico de Pilarski et al (2013), se muestran en la tabla 1 y los criterios para la evaluación del riesgo de tener una variante causal del gen PTEN, en la tabla 2. El tratamiento y las pautas de seguimiento son las recomendadas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Las anomalías vasculares están presentes en aproximadamente un 55% de pacientes con STPH. Se han descrito en múltiples localizaciones (intracraneal, espinal, parotídea, renal, hepática, intestinal, intramuscular y en extremidades) y con diferente presentación (anomalías venosas del desarrollo, FAV, MAV, malformación venosa, cavernoma, aneurisma).

Tras el estudio realizado nuestro diagnóstico final fue el de hipertensión pulmonar del grupo 2 secundaria a insuficiencia cardíaca de alto grado por MAV en el contexto de SC.

Tratamiento instaurado

Respecto a su evolución: seguimiento en consulta de Cardiología y nuevos ingresos por insuficiencia cardíaca de alto grado con hipertensión pulmonar grave, por presencia de nuevas MAV evidenciadas en arteriografía, dependientes de las arterias hipogástrica, epigástricas y colaterales, con embolización selectiva





Tabla 2. Criterios de evaluación de riesgo para tener una variante patogénica del gen PTEN
Individuo de una familia con una variante PTEN conocida
Individuo que cumple con los criterios revisados de diagnóstico clínico descritos en la Tabla 1
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba O
Enfermedad de Lhermitte-Duclos en adultos O
Trastorno del espectro autista y macrocefalia O
≥ 2 triquilemomas comprobados mediante biopsia O
≥ 2 criterios mayores (uno macrocefalia) O
Tres criterios mayores sin macrocefalia O
Un criterio mayor y ≥3 criterios menores O
≥ 4 criterios menores
Individuo en riesgo
Con un familiar que tenga un diagnóstico clínico de SC, STPH o síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba a quien no se le haya realizado pruebas; Y
Que tiene un criterio mayor o dos criterios menores

CASOS CLÍNICOS

11 LA IMPORTANCIA DEL ÁRBOL GENEALÓGICO MATERNO

Laura Lucena Torres, Antonio Rosales Castillo.

Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 44 años con antecedentes de diabetes mellitus catalogada como tipo 1 desde los 25 años en seguimiento por Endocrinología e hipoacusia neurosensorial bilateral (severa-profunda) portadora de audioprótesis. No hábitos tóxicos ni intervenciones quirúrgicas. Seguí tratamiento con insulina abasaglar 44 UI por la mañana, insulina aspart 10-10-10 UI y simvastatina 10 mg en la cena. No alergias medicamentosas conocidas. Ama de casa, 47% de discapacidad concedida. Como antecedentes familiares, por la rama materna 3 casos (abuela, tía y madre) con diabetes mellitus desde la juventud. Por línea paterna padre con aortopatía. Cuatro hermanos con hipoacusia y diabetes mellitus diagnosticada con menos de 40 años, 3 de ellos con insulino terapia. Además tiene 4 hijos, todos sanos.

Enfermedad actual

Derivada desde Atención Primaria a consulta de Endocrinología por mal control de diabetes mellitus. Debut diabético a los 25 años, inicialmente en tratamiento con metformina con escaso control glucémico y posteriormente tras un embarazo se añadió pauta de insulino terapia bolo-basal, persistiendo mal control pese a adecuada adherencia terapéutica y dietética. Actualmente refería pérdida ponderal de unos 14 kg en los últimos 6 meses tras instauración de iSGLT-2 (dapagliflozina). En la primera valoración por parte de endocrinología recibía triple terapia con antidiabéticos orales e insulina bolo-basal presentando pese a ello glucemias basales entre 150-180 mg/dL, ocasionalmente > 200 mg/dL, además de episodios de hipoglucemias < 70 mg/dL en todos los horarios. No presentaba complicaciones macro ni microvasculares y el último fondo de ojo era normal. Se solicitó estudio de autoinmunidad pancreática (anticuerpos anti GAD65, ICA, ZnT8 e IA2), todos ellos negativos. En la historia clínica destacaba la hipoacusia bilateral en grado severo y los antecedentes familiares por línea materna de diabetes mellitus de inicio precoz e hipoacusia, por lo que tras descartar etiología autoinmune, se solicitó estudio genético.

Exploraciones complementarias destacadas

Buen estado general, consciente y orientada en las tres esferas. Eupneica en reposo.

PA clínica 141/90 mmHg Saturación periférica (SpO2) 98% aire ambiente Frecuencia cardiaca (FC) 80 lpm. Peso 55 kg Talla 145 cm IMC 26.7

Talla baja. Ausencia de algunas piezas dentarias. No palpación de adenopatías laterocervicales, supraclaviculares, axilares, inguinales.



CASOS CLÍNICOS

Neurológico: COC. MOEC. Lenguaje y habla normal. Pares craneales normales. NO déficit sensitivo ni motor. No temblor ni dismetría. No atrofia, fasciculaciones ni fenómeno miotónico. Marcha normal. No bocio. Fuerza 5/5 a todos los niveles. Sensibilidad conservada. Reflejos osteotendinosos presentes. Auscultación cardiorrespiratoria sin ruidos patológicos. Abdomen sin dolor a la palpación por cuadrantes. No signos de ascitis o megalias. No colaterales. Miembros inferiores sin edemas. Pulsos simétricos.

Exploraciones complementarias destacadas

- Bioquímica: Hemoglobina glicada (HbA1C) 8.5 %, función renal, iones y perfil hepático normal. Perfil lipídico con colesterol total 181 mg/dL, HDL 46 mg/dL, LDL 108 mg/dL y TG 136mg/dL. Perfil tiroideo en rango.
- Hematimetría sin alteraciones
- Gasometría venosa con hiperlactacidemia 4 mmol/L
- Autoinmunidad pancreática (anticuerpos anti GAD65, ICA, ZnT8 e IA2): negativa
- ECG: ritmo sinusal a 91 lpm. PR normal. QRS estrecho T negativa en III.
- Ecocardiografía transtorácica: ventrículo izquierdo de diámetro y grosor conservado. Septo no aumentado. Contractilidad global y segmentaria normales. Válvulas y flujos normales.
- Pruebas de función respiratoria: PI max 20.1%, PE max 77.5%. FVC. 79% FEV1. 82% IT: 85% MMEF 71% DLCO. 73% KCO: 96% Rott 125% RV. 58% TLC: 78% RV/TLC 76% PI max. 20% p0,1 265% Pe max. 77%.
- Tomografía de coherencia óptica (OCT) de mácula normal

Diagnóstico

Tras valoración por parte de Endocrinología, fue derivada a consulta de Enfermedades Minoritarias para resultados y valoración. La autoinmunidad pancreática fue negativa y el estudio genético fue concluyente, siendo la paciente portadora de la variante patogénica m.3243A>G en el gen MT-TL1, compatible con el síndrome MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares al ictus).

Las enfermedades mitocondriales presentan una expresión clínica amplia. Los órganos que dependen más del metabolismo aeróbico se ven afectados preferentemente y la implicación del sistema nervioso es común. En el caso del síndrome MELAS o encefalopatía mitocondrial y acidosis láctica es un trastorno multisistémico heredado por vía materna causado por mutaciones en el ADN mitocondrial. El sello distintivo de este síndrome es la ocurrencia de episodios similares a infartos isquémicos cerebrales, llamados "stroke-like", que se caracterizan por inicio agudo de los síntomas neurológicos y una alta señal en las imágenes cerebrales ponderadas por difusión. Otra de sus manifestaciones principales es la acidosis láctica demostrable en gasometría venosa. La miopatía



puede manifestarse como hipotonía, intolerancia al ejercicio y debilidad. Otras posibles manifestaciones que deben tenerse en cuenta son las alteraciones endocrinológicas (diabetes, principalmente tipo 2 y ocasionalmente tipo 1, patología tiroidea), polineuropatía, miocardiopatía, hipoacusia neurosensorial, manifestaciones psiquiátricas y trastornos de la conducta. Normalmente la clínica se presenta en la infancia después de un desarrollo temprano normal y presenta un curso progresivo, con deterioro cognitivo gradual, discapacidad y fallecimiento precoz. El diagnóstico se fundamenta en la sospecha clínica, sugerida por los datos de la anamnesis y exploración física junto con la obtención de los antecedentes familiares (especialmente diabetes, sordera neurosensorial y/o miopatía). Para la confirmación del diagnóstico es preciso solicitar estudio genético mediante secuenciación (NGS) encaminado a demostrar alteraciones en el ADN mitocondrial que se puede realizar tanto en sangre como en una muestra de tejido. Si las pruebas de ADN no pueden confirmar el diagnóstico se puede optar por la biopsia muscular donde se observan fibras rojas rasgadas o desestructuradas, si bien este último hallazgo es más común en el síndrome MERRF.

Tratamiento instaurado

Los objetivos del tratamiento en las enfermedades mitocondriales son controlar las disfunciones de cada órgano implicado y por otro lado evitar y corregir las descompensaciones metabólicas agudas. Como medidas generales se recomienda asegurar un buen estado nutricional y evitar ayunos prolongados, así como la realización de ejercicio aeróbico según tolerancia de forma progresiva. Otro pilar importante es el tratamiento fisioterápico y rehabilitador, seguir el calendario vacunal y evitar fármacos que inhiban la cadena respiratoria (ácido valproico, aminoglucosidos, tetraciclinas, ciprofloxacino, cloranfenicol, propofol, azitromicina) y drogas que provoquen depleción del ADN mitocondrial (alcohol y el tabaco). En caso de episodios de "stroke like" en el síndrome MELAS se recomienda la administración de arginina (150-300 mg/kg/día en niños y 10g/m²/día en pacientes >20kg y adultos) intravenosa durante los eventos agudos y posteriormente en mantenimiento vía oral, ya que reduce la frecuencia e intensidad de eventos neurológicos. Dada la afectación multisistémica se recomienda revisión anual por parte de diferentes especialidades de forma individualizada según las diferentes manifestaciones clínicas, fundamentalmente Neurología, Oftalmología, Otorrinolaringología, Cardiología y Endocrinología. En nuestro caso:

- Oftalmología: la paciente en la última revisión presentaba OCT, fondo de ojo y agudeza visual normal.
- Otorrinolaringología: rendimiento adecuado de audioprótesis.
- Cardiología: asintomática a nivel cardiorrespiratorio. Estudio con ECG y

CASOS CLÍNICOS

ecocardioscopia sin cardiopatía estructural.

- Neurología: exploración sin datos de afectación muscular y sin clínica neurológica,
- Neumología: pruebas de función respiratoria (incluidas presiones inspiratorias y espiratorias) normales.

Referencias bibliográficas

- Lee HN, Eom S, Kim SH, et al. *Epilepsy Characteristics and Clinical Outcome in Patients With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes (MELAS)*. *Pediatr Neurol* 2016; 64:59.
- Chinnery PF, Turnbull DM. *Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders*. *Am J Med Genet* 2001; 106:94.



CASOS CLÍNICOS

12 ¿POR QUÉ NO DEJO DE CAERME?

Laura Lucena Torres, Antonio Rosales Castillo.
Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 35 años, con antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 en padres y antecedentes personales de discapacidad intelectual y retraso del desarrollo psicomotor, derivada desde Neurocirugía a consulta de Enfermedades Minoritarias para valoración de fenotipo. Seguía tratamiento con oxcarbamacepina 300mg/5 ml 10ml/12h, clonazepam 2.50 mg/ml 5 gotas/8h y olanzapina 5 mg/24h indicado por Salud Mental por trastornos del comportamiento. No consanguinidad en padres. Situación basal con discapacidad del 88%. No intervenciones quirúrgicas ni hábitos tóxicos.

Enfermedad actual

Remitida desde Neurocirugía a de Enfermedades Minoritarias para estudio por hallazgos fenotípicos y episodios de pérdida de tono muscular y caídas de repetición sin pérdida de consciencia. Fue estudiada en la infancia por parte de Pediatría descartándose síndrome de X frágil. En la anamnesis realizada a sus padres, destacó trastornos del comportamiento desde la infancia, con predominio de agresión y agitación, así como retraso de desarrollo del lenguaje, estereotipias e insomnio de conciliación. Desde la época post-pandemia SARS-CoV2, sus padres destacan empeoramiento a nivel funcional, precisando de ayuda para actividades como el aseo, ingesta y vestirse, e incluso incontinencia urinaria y fecal esporádica. En los últimos años, episodios de pérdida de tono muscular sin alteración del nivel de consciencia, tanto en movimiento como en reposo, sin incontinencia esfinteriana/mordedura lingual/movimientos atípicos y caída. No historia de convulsiones o epilepsia previa. Hace ya más años (>3), sí tuvo episodio de síncope secundario a hipotensión, pero desde dicho momento el control ambulatorio de la presión arterial ha sido regular, con cifras de en torno a 90/60 mmHg y sin objetivar descenso de la misma durante los episodios. Por dichos episodios referidos, ha sido estudiada por Neurología y Cardiología, con resultados de las diversas pruebas realizadas normales. Realiza seguimiento periódico por Salud Mental para ajuste de medicación pautada para alteraciones de comportamiento. No referían otra sintomatología por órganos y aparatos.

Exploración física

Buen estado general. Saturación periférica (SpO2) 98% aire ambiente. Frecuencia cardiaca (FC) 70 lpm. PA clínica 87/65 mmHg en supino- 97/78 mmHg en bipedestación. Sin cambios relevantes posturales en frecuencia cardiaca. A nivel fenotípico, destacaba: clinodactilia bilateral, cifosis cervical y escoliosis



dorsolumbar. Hundimiento sacro. Hipertricosis generalizada.

A nivel facial, implantación baja auricular, hipertelorismo, dientes apiñados y lengua fisurada. A la movilización pasiva, limitación a la extensión de ambos codos. Pies planos y genu valgo bilateral.

Poca colaboración para exploración neurológica. Responde preguntas sencillas. Destaca la presencia de movimientos estereotipados continuos en miembro superior derecho hacia cefálico. Hipotonía generalizada de predominio proximal. No palpación de adenopatías laterocervicales, supraclaviculares, axilares ni inguinales.

Auscultación cardiorrespiratoria sin ruidos patológicos. Abdomen sin dolor a la palpación por cuadrantes. Ruidos hidroaéreos normales. No signos de ascitis o megalias. No colaterales. No edemas en miembros inferiores. Pulsos simétricos.

Exploraciones complementarias destacadas

- Electrocardiograma (ECG): Ritmo sinusal a 85 lpm, eje normal, PR normal, QRS estrecho (BIRDHH) sin alteraciones de la repolarización. QTc normal.

- Ecocardiograma transtorácico: Ventrículo izquierdo no dilatado, paredes de grosor normal, sin alteraciones de la contractilidad segmentaria aparentes. Fracción de eyección normal. Aurícula izquierda no dilatada. Cavidades derechas normales. Sin valvulopatías estructurales ni funcionales significativas. AA 28 mm. VCI no dilatada con colapso conservado. Sin derrame pericárdico.

- Holter ECG: En ritmo sinusal, sin arritmias significativas.

- RM sin Contraste I.V. de Cráneo: sin alteraciones significativas en parénquima cerebral supratentorial. Leve ectopia amigdalal bilateral con obliteración parcial de las cisternas basales, a correlacionar clínicamente.

- EEG en privación de sueño: informan registro de vigilia con abundantes artefactos por nula relajación. Se observa actividad cerebral de fondo de frecuencias mixtas con actividad alfa posterior de escasa persistencia, interferida por abundante electromiografía, sin evidencia de hallazgos de valoración patológica.

- Eco-Doppler troncos supra-aórticos (TSA): normal

- Analítica: bioquímica con perfil fosfocálcico y hemograma normal. Estudio de hierro con índice de saturación de transferrina de 37%. B12, fólico, 25-hidroxitamina D normales. Hemoglobina glicada (HbA1c) 5.3%. Perfil lipídico: LDLc 162 mg/dL, triglicéridos 129 mg/dl. Perfil tiroideo en rango. Autoinmunidad: ANAs 1/160 patrón moteado AC-2. ENAs negativos.

Diagnóstico

Teniendo en cuenta las alteraciones fenotípicas múltiples (discapacidad intelectual, retraso de desarrollo del lenguaje, dismorfia facial, hipotonía generalizada, clinodactilia y trastornos del comportamiento y sueño) sin filiación diagnóstica previa, se solicitó a Genética Clínica estudio de secuenciación de exoma dirigido

CASOS CLÍNICOS

a fenotipo mediante NGS con hallazgo en homocigosis de la variante patogénica en el gen NDST1 NM_001543.4:c.1831G>A NP_001534.1: p(G611S)), compatible con discapacidad intelectual autosómica recesiva tipo 46.

La discapacidad intelectual representa una entidad clínica frecuente, con una prevalencia de 1-3% de la población, agrupada clásicamente en sindrómica y no sindrómica. Presenta un espectro fenotípico muy amplio con una gravedad variable y es una entidad genéticamente heterogénea, ya que se han descrito más de mil genes asociados gracias a las técnicas de secuenciación masiva. Uno de los más recientemente asociados es el gen NDST1 (N-Desacetilasa, N-sulfotransferasa 1), correspondiente al caso presentado.

El gen NDST1, localizado en el cromosoma 5q33, codifica una de las enzimas de la ruta de síntesis del heparán sulfato, el cual presenta una gran expresión en tejido cerebral y está involucrado en la plasticidad sináptica y desarrollo embrionario. La variante patogénica descrita produce la pérdida de la actividad N-sulfotransferasa con preservación de la actividad N-desacetilasa. La consecuencia directa es la pérdida de la N-sulfatación de NDST1, lo cual se ha asociado a alteración de las diferentes funciones cognitivas. Las variantes patogénicas de este gen se han asociado al cuadro clínico denominado discapacidad intelectual autosómica recesiva tipo 46 (OMIM#616116). Aparte de la afectación intelectual, también se han descrito alteraciones del crecimiento, hipotonía, afectación neurológica (retraso del desarrollo psicomotor, trastorno del habla y epilepsia), alteraciones del comportamiento (agitación, agresividad) y trastornos del sueño, junto con alteraciones dismórficas faciales.

Destacamos la importancia de la aplicación de las técnicas de secuenciación de exoma completo y dirigido a fenotipo para el diagnóstico y clasificación de cuadros clínicos con agrupación fenotípica no filiados, como en el caso de la discapacidad intelectual, posibilitando así una mejor atención y manejo.

Tratamiento instaurado

Tras la obtención de los resultados del estudio genético, se explicaron detenidamente los mismos y fue valorada por Genética Clínica para estudio de segregación en los padres. Esta entidad no tiene un tratamiento etiológico y es fundamental el control de la sintomatología, fundamentalmente a nivel neuropsiquiátrico, así como la prevención de caídas debido a los episodios de pérdida de tono muscular.



CASOS CLÍNICOS

13 LOS VASOS HAN HABLADO

Laura Lucena Torres, Antonio Rosales Castillo.
Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 42 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 con aceptable control metabólico (última HbA1c de 7.4% junio 2024), enfermedad del hígado graso asociado a disfunción metabólica (MASLD), desprendimiento de retina de ojo izquierdo por hemangioma retiniano ocho años antes, quistes hepatorrenales y quistes pancreáticos múltiples catalogados como neoplasias mucinosas en seguimiento por Digestivo. A nivel quirúrgico, intervenido de cistoadenoma papilar de epidídimo dos años antes. Ex-bebedor (3-4 UBE día/semana) desde hacía 6 meses, no tabaquismo. Su tratamiento habitual consta de metformina 1g cada 8 horas, gliclazida 30mg cada 24 horas y ácido ursodesoxicólico 500mg cada 12 horas. Con respecto a los antecedentes familiares, madre fallecida (HTA esencial e ictus isquémico), padre fallecido sin patología relevante, cuatro hermanos (uno HTA esencial, otro en estudio por sospecha de cáncer renal y otro con hepatitis en la infancia y patología valvular cardíaca no especificada).

Enfermedad actual

Consultó en el servicio de urgencias por presentar cefalea de tres meses de evolución, con empeoramiento progresivo en las últimas tres semanas, de localización en la región occipitobasal bilateral y acompañada de náuseas y vómitos. Negó fiebre, fotofobia o sonofobia. Dicha cefalea empeoraba con las maniobras de Valsalva, como al toser o durante la defecación, y en algunas ocasiones, interrumpía el descanso nocturno. A la anamnesis dirigida negó elevación de presión arterial, palpitaciones, sudoración nocturna, alteraciones visuales, déficit focal neurológico o cambios llamativos de humor. Únicamente refiere molestias abdominales leves y pérdida de peso de unos 5 kg en los últimos 2 meses de forma voluntaria mediante dieta. Ante la presencia de cefalea con signos de alarma se solicitó tomografía computarizada (TC) craneal que objetivó lesión quística de densidad LCR localizada en fosa posterior hemisferoizquierda, por lo que fue ingresado en Neurocirugía. Se completó el estudio con resonancia magnética (RM) craneal para mejor caracterización, descubriéndose la presencia de 13 hemangioblastomas en fosa posterior con fenómenos expansivos asociados y diferentes tamaños. Además, se solicita despistaje ante un feocromocitoma probable, pero con baja sospecha clínica. Ante los hallazgos en pruebas de imagen se programó por parte de Neurocirugía craneotomía retromastoidea para exéresis y análisis anatomopatológico de dicha lesión. Durante su estancia en planta la evolución del paciente fue favorable y se interconsultó con Medicina Interna para estudio del caso. Dada la alta sospecha de enfermedad de Von-



Hippel-Lindau (hemangioblastomas cerebelosos y retinianos, cistoadenoma papilar de epidídimo, quistes renales y neoplasias mucinosas pancreáticas), fue derivado a consulta específica de enfermedades minoritarias para completar estudio.

Exploración física

Buen estado general, consciente y orientado en las tres esferas, eupneico en reposo. Saturación periférica (SpO₂) 98% aire ambiente Frecuencia cardiaca (FC) 80 lpm Peso 95.1 Kg Talla 160 cm IMC 37.1. Presión arterial en consulta 121/80 mmHg Exploración neurológica: Glasgow 15/15. Pares craneales sin alteraciones. Fuerza y sensibilidad conservada en ambas extremidades. Romberg negativo. Marcha normal. Maniobra dedo-nariz, y maniobra talón-rodilla normal.

No palpación de adenopatías laterocervicales, supraclaviculares, axilares ni inguinales. No bocio

Auscultación cardiorrespiratoria sin ruidos patológicos. Abdomen sin dolor a la palpación por cuadrantes. Ruidos hidroaéreos normales. No signos de ascitis o megalias. No colaterales. No edemas en miembros inferiores. Pulsos simétricos

Exploraciones complementarias destacadas

- TC craneal: Lesión/tumoración quística densidad LCR localizada en fosa posterior, hemisfero izquierda. Medidas aproximadas del lóculo quístico de unos 4 x 3 x 3,5 cms. Muestra un polo sólido con realce periférico profundo adyacente al foramen yugular, de unos 10 mss, así como otro de tamaño algo mayor que está excéntrico y externo a dicho lóculo quístico, y que mide unos 2 cms de eje mayor. Condiciona moderados efectos expansivos infratentoriales, con deformidad, colapso parcial y desplazamiento del cuarto ventrículo, compresión sobre el parénquima cerebeloso e incipientes signos de herniación transtentorial ascendente vermiana. De igual forma parece condicionar cierto grado de hidrocefalia, con distensión de astas temporales, tercer ventrículo y cierto o leve redondeamiento del contorno de los ventrículos laterales.

- RM sin/con contraste IV, de Perfusión de Cráneo y espectroscopia por RM de Cráneo: hallazgos compatibles con al menos 13 hemangioblastomas en la fosa posterior con fenómenos expansivos asociados e hidrocefalia obstructiva.

- RM sin/con Contraste I.V. de Columna Cervical, Lumbosacra y Dorsal: Imagen nodular intrarraquídea en nivel C6 que dado el contexto podría corresponder con un hemangioblastoma.

- Anatomía patológica de biopsia escisional de lesión quística cerebelosa compatible con hemangioblastoma grado 1. A nivel de inmunohistoquímica positividad para Inhibina (difusa-debil), S100 (difusa-intensa), CD56 (parcheada). Negativo para: GFAP (proteína ácida fibrilar glial). Índice Ki67: 10 - 15%.

- TC con/sin Contraste I.V. de Abdomen y Pelvis y Tórax: Múltiples lesiones renales,

CASOS CLÍNICOS

en mayor número correspondiendo con quistes, aunque varias se muestran sólidas y con realce tras la administración del material de contraste, por lo que podrían corresponder con carcinomas renales (de células claras).

Múltiples quistes pancreáticos.

- RMN abdomen: Múltiples quistes renales bilaterales, observando dos quistes Bosniak 2F en riñón izquierdo; sugerimos control en 6 meses. No se identifican lesiones renales sólidas evidentes en la presente exploración.

- Catecolaminas/metanefrinas en orina en rango.

Diagnóstico

En base a los antecedentes personales, resultados de las pruebas de imagen y anatomía patológica de lesión cerebelosa se solicitó estudio genético dirigido a la enfermedad de Von-Hippel-Lindau, siendo concluyente: portador en heterocigosis de la variante patogénica en gen VHL (Von-Hippel-Lindau). Variante NM_000551.4. c.227_229del, p.Phe76del.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (OMIM 193300) es un entidad con herencia autosómica dominante debido a variantes patógenas germinales en el gen VHL, proteína supresora de tumores. Se caracteriza por la presentación clínica de tumores benignos y malignos específicos que pueden presentarse a edades y frecuencias variables con manifestaciones clínicas que difieren según el tipo de tumor. La mayoría ocurren en individuos más jóvenes (normalmente menores de 40 años), son de naturaleza bilateral y/o multifocal, y generalmente de crecimiento indolente. Existe una clasificación en varios subtipos: tipo 1 (carcinoma renal y hemangioblastoma) y tipo 2 que a su vez se divide en 2A (hemangioblastoma y feocromocitoma), 2B (feocromocitoma y el carcinoma de células renales) y 2C (únicamente feocromocitoma). Los tumores específicos asociados con la enfermedad de la VHL incluyen:

- Sistema nervioso central (SNC): hemangioblastomas (o neoplasias benignas bien circunscritas y capilares) son las lesiones más comunes asociadas, afectando al 60 al 84 por ciento de los pacientes. Tienden a ser múltiples e infratentoriales. Normalmente ocurren en la médula espinal, cerebelo y en el cerebro, son raras en las regiones supratentoriales. No invaden localmente ni a distancia, sin embargo pueden causar síntomas por efecto masa o hemorragias.

- Hemangioblastomas capilares de la retina (angiomas retinianos). Se localizan en retina periférica y menos comúnmente en la región yuxtapapilar. A menudo son múltiples y bilaterales. La pérdida visual es causada generalmente por la exudación del tumor o por tracción, esto conduce al desprendimiento de la retina, el glaucoma y la pérdida de visión que aumenta con la edad.

-Carcinomas de células renales claras: los pacientes tienen riesgo de desarrollar quistes renales múltiples y neoplasias a ese nivel. Aunque los quistes renales pueden ser benignos, se cree que representan una lesión premaligna. La



CASOS CLÍNICOS

presentación clínica suele ser indolente.

- Feocromocitoma/paragangliomas: pueden estar localizados en la glándula suprarrenal (90%) o extra-adrenalmente (10%). Asintomático o síntomas clásicos de hipertensión, diaforesis, taquicardia y cambios aparentes en el estado de ánimo dado que la producción de catecolaminas es altamente variable.

-Lesiones pancreáticas: quistes de páncreas, cistoadenomas serosos y neoplasias neuroendocrinas.

- Cistoadenomas papilares: pueden ocurrir tanto en la epidídimo en los hombres como en el ligamento amplio en las mujeres.

La enfermedad de VHL debe sospecharse en pacientes jóvenes que presentan tumores característicos, individuos con antecedentes familiares y aquellos con variantes secundarias patógenas (o probablemente patógenas) en el gen VHL. El diagnóstico se establece mediante pruebas genéticas con técnicas de secuenciación génica (NGS) para una variante patógena germinal.

Tratamiento instaurado

Se realizó despistaje de feocromocitoma mediante determinación de catecolaminas/metanefrinas en orina 24 horas y se solicitó resonancia abdominal para mejor caracterización de los hallazgos tomográficos, catalogando dos quistes como Bosniak 2F, por lo que se solicitó valoración y seguimiento por Urología.

En estos pacientes debe realizarse un seguimiento de por vida con el objetivo de detectar precozmente la aparición de lesiones tumorales típicas. Se recomienda control periódico mediante resonancia magnética craneal, evaluación oftalmológica y audiológica, control radiológico de lesiones abdominales (fundamentalmente riñón y páncreas) y determinación anual de catecolaminas/metanefrinas en orina, todo ello individualizable según hallazgos y evolución. Por otra parte, es fundamental el consejo genético.

Referencias bibliográficas

-Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361:2059.

-Conway JE, Chou D, Clatterbuck RE, et al. Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. *Neurosurgery* 2001; 48:55.

-Larcher A, Belladelli F, Fallara G, et al. Multidisciplinary management of patients diagnosed with von Hippel-Lindau disease: A practical review of the literature for clinicians. *Asian J Urol* 2022; 9:430.



CASOS CLÍNICOS

14 UNA CAUSA INFRECUENTE DE ESTATUS EPILÉPTICO

Raúl Jordá Sánchez¹, Júlia Barriga Marín¹, Glòria Garrabou ¹, Sara Fernández Méndez², Jose Cesar Milisenda ¹, Ana Matas García¹

1. *Unidad de Músculo. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*

2. *Área de Vigilancia Intensiva. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*

Antecedentes patológicos

Varón de 56 años, sin alergias medicamentosas conocidas, exfumador con un índice paquetes-año de 5, sin otros hábitos tóxicos destacables. Era autónomo para las actividades de la vida diaria (Barthel 100p), con un desarrollo en la infancia normal y no presentaba exposiciones laborales de interés.

Entre sus antecedentes patológicos destacaba una hipertensión arterial de >10 años de evolución en tratamiento farmacológico, una diabetes mellitus tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) diagnosticada 25 años atrás con mal control glicémico, tratada con insulino terapia y con afectación de órgano diana en forma de mononeuropatía y cardiopatía isquémica. Ésta última, debutó años atrás en forma de angina estable, objetivándose en una prueba de detección de isquemia no invasiva criterios de mal pronóstico y, por tanto, siendo intervenido mediante un bypass coronario. También tenía historia de una infección por el virus de la hepatitis C, que tras tratamiento antiviral de acción directa se constató la respuesta viral sostenida sin asociar hepatopatía crónica ni descompensaciones. Otros hallazgos incluían la presencia de adenomas suprarrenales bilaterales detectados de forma incidental en pruebas de imagen y sin repercusión clínica e hipoacusia de transmisión bilateral secundaria a un traumatismo previo.

No presentaba antecedentes familiares de interés.

Enfermedad actual

Encontrándose en su domicilio, presentó una crisis tónico-clónica generalizada que cesó espontáneamente, pero al poco tiempo, reapareció una segunda crisis de las mismas características que persistió durante 10 minutos, ya objetivada por los servicios de emergencia a su llegada al domicilio. Al no revertir la crisis pese a la administración de benzodiazepinas, el paciente fue trasladado al servicio de urgencias donde se procedió a una intubación orotraqueal para la protección de la vía aérea dada la persistencia de un nivel de consciencia disminuido (Glasgow 3p) y se procedió a su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Sus familiares no explicaban la presencia previa ni en ese momento de fiebre, sintomatología infecciosa, toma de nuevos fármacos ni tampoco de consumo de tóxicos.



Exploración física

Al ingreso en urgencias, el paciente se encontraba intubado, bajo sedoanalgesia con una puntuación en la escala RASS de -5 puntos, las pupilas eran medias y normoreactivas a la luz. Destacaba un estado caquético y una palidez marcada en piel y mucosas, sin objetivar lesiones cutáneas. A nivel hemodinámico se encontraba normotenso, la frecuencia cardiaca era de 65 lpm en ritmo sinusal y presentaba una adecuada perfusión periférica. En la auscultación pulmonar presentaba roncus en ambos campos pulmonares, el abdomen era blando y no se objetivaron masas, visceromegalias ni signos de peritonismo.

Exploraciones complementarias destacadas

Inicialmente a su llegada al servicio de urgencias se realizó un equilibrio ácido-base donde destacaba una acidosis metabólica con un pH de 7.17, pCO₂ 47mmHg, bicarbonato 17mmol/L y una hiperlactacidemia de 112 mg/dL. El resto de la analítica sanguínea no mostró alteraciones iónicas, la glicemia se encontraba en rangos normales, la función renal y el perfil hepático eran normales, CK 364 U/L, no se objetivó elevación de reactantes de fase aguda ni alteraciones destacables en el hemograma. El análisis de drogas de abuso resultó negativo. Una punción lumbar no mostró celularidad ni hiperproteínorraquia y no se aislaron patógenos en los cultivos microbiológicos ni células atípicas.

La radiografía de tórax no mostró masas ni consolidaciones en el parénquima pulmonar. Se realizó una tomografía computarizada (TC) cerebral basal donde se observaron datos sugestivos de hidrocefalia normotensiva junto a una área encefalomalácica en el lóbulo temporal izquierdo, sugiriendo esta última estar en relación con un infarto establecido. Tras los hallazgos observados en la neuroimagen, se realizó una resonancia magnética (RM) cerebral que destacó la presencia de focos de alteración corticosubcortical a nivel temporal bilateral sugestivos de eventos isquémicos en diferentes estadios temporales.

Un electroencefalograma (EEG) realizado sin analgosedación, mostró una lentificación difusa del ritmo cerebral y crisis focales fronto-temporales derechas, compatible con disfunción cerebral difusa y una tendencia epileptógena aumentada.

Diagnóstico

Inicialmente, tras descartar etiologías tóxico-farmacológicas, urémica, hiperamonémica e infecciosas, se sospechó que el estatus epiléptico podría estar relacionado con un accidente cerebrovascular previo. Sin embargo, dadas las características del cuadro clínico, los antecedentes de diabetes mellitus tipo LADA, los episodios de acidosis láctica no explicada y las lesiones cerebrales isquémicas en diferentes estadios evolutivos, se sospechó de una patología mitocondrial tipo síndrome de MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis

CASOS CLÍNICOS

láctica y accidentes cerebrovasculares). Por ese motivo, se llevó a cabo una biopsia muscular donde se observó un aumento de variabilidad en la morfología fibrilar y la presencia de fibras rojo rasgadas positivas para SDH, sugestivo todo ello de una miopatía mitocondrial. El estudio de la cadena respiratoria mitocondrial reveló una alteración en la actividad enzimática, especialmente en la citrato sintasa, siendo estos hallazgos a su vez compatibles con una enfermedad mitocondrial. La presencia de deleciones en el ADN mitocondrial junto con estas alteraciones funcionales sugirió la necesidad de realizar una secuenciación del genoma mitocondrial, revelando una variante patogénica m.3243A>G en el gen MT-TL1, que codifica para el tRNA de leucina. Esta variante está típicamente asociada con el síndrome de MELAS, así como con miopatía, encefalopatía, cardiomiopatía, y diabetes mitocondrial. La variante mostró un alto grado de heteroplasmia en el músculo (80%), lo que explicaría el compromiso miopático marcado del paciente.

Tratamiento instaurado

De forma inicial, se instauró tratamiento anticonvulsivante con levetiracetam y se procedió a la retirada de la sedoanalgesia sin evidenciar nuevas crisis comiciales y evidenciándose en la exploración física una debilidad muscular grave de predominio proximal y una hemiplejía braquio-crural derecha.

Tras el diagnóstico de síndrome de MELAS el paciente fue tratado con arginina, coenzima Q y carnitina para la enfermedad mitocondrial, presentando una mejoría parcial de su estado neurológico con recuperación de la hemiplejía, pero con persistencia de una debilidad muscular proximal marcada.

Durante su estancia en la UCI presentó un destete de la ventilación prolongado debido a un mal manejo de las secreciones respiratorias y disfagia, lo que condujo a la realización de una traqueostomía, condicionando diversas complicaciones infecciosas en forma de traqueobronquitis de repetición. Finalmente, tras aproximadamente un mes desde su ingreso, el paciente presentó un empeoramiento clínico brusco objetivándose la aparición de un infarto agudo de miocárdico con evolución a un shock cardiogénico. Ante el mal pronóstico funcional y gran comorbilidad adquirida, se desestimó realizar medidas invasivas y se optó por la adecuación del esfuerzo terapéutico, falleciendo a las 24h.

Este caso clínico pone de manifiesto que las enfermedades mitocondriales pueden presentarse en escenarios clínicos atípicos, requiriendo de su conocimiento, consideración y de una alta sospecha diagnóstica. Dada la complejidad junto a la morbimortalidad que asocian, un enfoque multidisciplinar resulta clave.



CASOS CLÍNICOS

15 PARADA CARDIORRESPIRATORIA EN JOVEN DE 21 AÑOS.

Beatriz Molines Charbonnier, Raquel Alcalde Castillo, Alicia Puche Villanueva, Alexandre García Escrivá, Edgardo Alania Torres, Susana Olivera González.

Hospital de Denia, Denia, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 21 años de edad, consumidor habitual de cannabis y natural de Colombia que vive en España desde hace 1 año. Antecedente de traumatismo craneoencefálico (TCE) por accidente de tráfico (2018). Posteriormente sufrió tres episodios convulsivos tónico-clónicos, junto con rabiomiolisis, sin hallazgos patológicos en TC craneal. Se inició tratamiento anticonvulsivante sin nuevos episodios.

Durante la infancia había presentado episodios sincopales sincrónicamente con la realización de ejercicio físico. Actualmente refiere sensación de palpitaciones y vómitos biliosos durante al realizar ejercicio físico intenso.

No constan antecedentes familiares de interés.

Enfermedad actual

El paciente es traído a Urgencias tras haber sufrido parada cardiorrespiratoria súbita mientras se bañaba en la piscina de su domicilio. Recuperación tras reanimación cardiopulmonar avanzada (RCP). A su llegada a Urgencias se objetiva fibrilación ventricular sin pulso, requiriendo cardioversión eléctrica e intubación orotraqueal (IOT), tras lo cual ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

En la posterior anamnesis, refiere un deterioro progresivo de la capacidad funcional en el último mes, caracterizado por disnea y debilidad ante mínimos esfuerzos, así como aumento de la sintomatología previa de palpitaciones y vómitos durante la realización de ejercicio físico intenso.

A su ingreso en UCI, se objetivó mediante ETT función sistólica global severamente deprimida (FEVI 15-20%) y el 20 %, secundaria a hipocinesia global y derrame pericárdico leve. Dada la inestabilidad hemodinámica del paciente, se inició soporte con dobutamina y noradrenalina.

Se decidió aumentar la dosis de levetiracetam a 1000 mg cada 12 horas para un mayor control de las crisis epilépticas, no presentando ningún episodio de crisis tónico-clónicas durante el ingreso. Durante su estancia en UCI, se realizaron ETTs seriados con progresiva mejoría de la FEVI hasta alcanzar el 50 el 24 de julio.

Ante la persistencia de actividad epileptiforme en el electroencefalograma realizado el 15 de julio, se optó por un nuevo ajuste del tratamiento anticonvulsivo, aumentando la dosis de levetiracetam a 1250 mg cada 12 horas. El paciente mostró una evolución clínica favorable, permitiendo la retirada del soporte vasoactivo y la extubación, sin secuelas.



Durante el ingreso, el paciente fue trasladado al Hospital Universitario San Juan de Alicante para implante de desfibrilador automático implantable (DAI) subcutáneo y la realización de una resonancia magnética cardíaca. En este estudio, se identificaron hipertrofia ventricular izquierda severa en el septo medio-basal, así como áreas de edema y fibrosis intramiocárdica.

Debido a la presencia de un fenotipo mixto de miocardiopatía dilatada e hipertrófica, se decidió ampliar el estudio genético, estudio de ADN mitocondrial y exoma clínico. Asimismo, se realizó una analítica con determinación de carnitina y piruvato. Los resultados del panel genético inicial no identificaron variantes patogénicas en los genes analizados que explicaran el fenotipo del paciente.

Sin embargo, el análisis del exoma clínico dirigido a miocardiopatías y canalopatías permitió la identificación de dos variantes patogénicas en el gen PCCB, específicamente c.1229G>A (p.Arg410Gln) y c.1218_1231delinsTAGACACAGGA (p.Gly407ArgfsTer14). Ambas mutaciones han sido previamente descritas en la literatura como responsables de acidemia propiónica, un trastorno metabólico hereditario asociado a alteraciones cardíacas y neurológicas.

Ante este hallazgo, se recomendó la realización de un cribado genético en familiares de primer grado, así como un seguimiento multidisciplinar. Se planteó, además, la necesidad de estrategias terapéuticas específicas para la acidemia propiónica, dada su implicación en la evolución clínica del paciente.

Exploración física

Tras estabilización clínica, presentaba exploración física anodina. Y tras extubación durante su ingreso en UCI, exploración neurológica normal.

Exploraciones complementarias destacadas

- ECG: taquicardia sinusal a 135 latidos por minuto, trastorno de la conducción intraventricular tipo bloqueo de rama derecha con ondas T negativas en VI-V4. QTc 480 ms.
- Gasometría arterial: pH 7.01, pO₂ 58 mmHg, pCO₂ 75.7 mmHg, HCO₃ 18.7mmol/L, Saturación de oxígeno 74.1%, lactato 8.54 mmol/L.
- TC cráneo: sin hallazgos patológicos.
- Electroencefalograma: actividad con morfología epileptiforme, en región fronto-temporal derecha, compatible con foco intercrítico atenuado en dicha región.
- Resonancia magnética cerebral sin contraste: sin alteraciones significativas.
- Ecocardiografía transtorácica (ETT): ventrículo izquierdo de diámetros aumentados con función global sistólica muy gravemente deprimida (FEVI 15-20%) secundaria a hipocinesia global (contractilidad algo más conservada en segmentos laterales). Ventrículo derecho no dilatado con función sistólica deprimida. Sin valvulopatías. Derrame pericárdico leve sobre pared lateral del ventrículo izquierdo. Vena cava inferior dilatada sin adecuado colapso inspiratorio.

CASOS CLÍNICOS

Conclusión: patrón de miocardiopatía dilatada y disfunción biventricular de predominio en ventrículo izquierdo grave.

- Estudio genético miocardiopatías dilatadas e hipertróficas: no se identifican variables patogénicas.
- Test genético: mutación c.1229G>A p.(Arg410Gln) y c.1218_1231delinsTAGAGCACAGGA p.(Gly407ArgfsTer14) en el gen PCCB (propionil-CoA carboxilasa subunidad B) en el cromosoma 3 en heterocigosis.
- Carnitina y ácido pirúvico: normales.
- Aminoácidos en sangre y orina: extravío primeras muestras, nueva solicitud con resultados pendientes.

Diagnóstico

Sospecha de acidemia propiónica con mutación en el gen PCCB.

Tratamiento instaurado

- Tratamiento de la cardiopatía: perindopril, eplerenona, bisoprolol.
- Tratamiento anticonvulsivante: levetiracetam.
- Tratamiento preventivo de nuevas crisis: dieta baja en proteínas animales, evitar ayunos prolongados, educación de las situaciones en riesgo y medidas a tomar. Por el momento no se ha añadido ningún otro tratamiento hasta disponer de la confirmación de laboratorio.

DISCUSIÓN

La acidemia propiónica es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en los genes PCCA y PCCB, los cuales codifican las dos subunidades del enzima propionil-CoA carboxilasa, encargada de metabolizar varios aminoácidos (isoleucina, valina, metionina, teonina) y algunos ácidos grasos y colesterol. Este enzima se encuentra en las mitocondrias. El déficit de su actividad produce una concentración elevada de propionato en sangre y su acúmulo en el sistema nervioso central, lo que lleva a una variedad de complicaciones metabólicas y neurológicas.

Los signos clínicos de la acidemia propiónica suelen aparecer en los primeros días de vida e incluyen dificultades en la alimentación, episodios de vómitos, hipotonía y estado de letargo. En los casos más severos, la enfermedad puede evolucionar hacia acidosis metabólica, hiperamonemia, convulsiones y coma. Cuando la manifestación es tardía, durante la infancia o adolescencia, pueden observarse alteraciones en el desarrollo, deterioro cognitivo y episodios recurrentes de descompensación metabólica. Nuestro paciente presentó una clínica más tardía, asociando síncope en la infancia, más clínica neurológica posterior presentando convulsiones que se asocia hasta un 50% con esta enfermedad. También se asocia con manifestaciones cardíacas potencialmente letales como miocardiopatía



CASOS CLÍNICOS

dilatada y arritmias como taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, que puede estar relacionadas con el manejo anormal del calcio intracelular y el estrés oxidativo en los cardiomiocitos

El tratamiento de la acidemia propiónica se basa en una restricción dietética de proteínas para reducir la producción de propionil-CoA, junto con la administración de suplementos de carnitina para favorecer la eliminación de metabolitos tóxicos. En situaciones graves, el trasplante hepático ha demostrado ser una alternativa terapéutica efectiva, especialmente en pacientes con formas metabólicas severas o con afectación orgánica significativa. En nuestro caso, de momento solo se han iniciado medidas conservadoras dietéticas hasta completar estudio.

En resumen, la acidemia propiónica es un trastorno metabólico complejo con una gran variedad de manifestaciones clínicas y posibles complicaciones a largo plazo. Su manejo exige un enfoque integral y multidisciplinario, con un seguimiento constante para prevenir y abordar tanto las crisis metabólicas como sus consecuencias asociadas.

CONCLUSIÓN

La insuficiencia cardíaca y la miocardiopatía dilatada son manifestaciones poco frecuentes en la acidemia de propiónica de inicio en la edad adulta. Presentamos el caso de un paciente con miocardiopatía dilatada y parada cardiorrespiratoria, que ha conducido al diagnóstico de acidemia propiónica.

Referencias bibliográficas

- De las Heras Montero J, Andrade Lodeiro F, Llarena Fernández M, Aldámiz-Echevarría Azuara L. Acidemias metilmalónica (AMM) y propiónica (AP). En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4ª Edición. Ergon;2014.p.543-554.
- Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman K, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inherit Metab Dis* 2021;44:566-592.
- Ishikawa Y, Fujino T, Hashimoto T, Shinohara K, Matsushima S, Fuke Y, et al. A case of cardiogenic shock due to propionic acidemia-associated cardiomyopathy successfully treated with a combination of mechanical circulatory support and medical therapy. *Int Heart J* 2024;65:1172-1176.



16 MUJER JOVEN CON ICTUS Y DIABETES MELLITUS.

MÓNICA Castro Fajardo, GEORGETTE Fatoul Del Pino, SILVIA Clares Mena, MANUELA Moreno Higuera, MARIA PILAR Giner Escobar
HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Se trata de una paciente de 43 años con antecedentes familiares destacables de: madre con hipoacusia neurosensorial y fallecida de hemorragia cerebral a los 57 años.

Como datos personales previos presenta factores de riesgo cardiovascular, diabetes mellitus tipo 1 y dislipemia. Hiperhomocistinemia, heterocigota para gen MTHFR.

Miocardopatía hipertrófica no obstructiva con fracción de eyección preservada, así como taquicardia supraventricular paroxística, estudiada por cardiología y sin repercusión hemodinámica.

Hipoacusia neurosensorial bilateral, que precisó de implantes cocleares en 2012.

Colitis isquémica, que precisó de hemicolectomía en 2023, con ingreso posterior a cargo de Medicina Interna por hiperlactacidemia y deshidratación.

A destacar seguimiento por parte de neurología desde 2012 por cefalea, crisis convulsivas y episodios focales. Ingresos en 2023 por episodios stroke-like con secuelas posteriores (hemiparesia predominantemente).

Enfermedad actual

Conocida por parte de Medicina Interna durante su ingreso hospitalario por episodio deficitario hemisférico izquierdo, acompañado de crisis epilépticas, donde se completó proceso diagnóstico que expondremos mas adelante. Seguida posteriormente en consulta de enfermedades minoritarias, así como por interconsulta durante su hospitalización por colitis isquémica, dado que conllevó una situación de deshidratación con acidosis láctica asociada.

Destacamos en esta paciente la siguiente sintomatología por órganos y aparatos:
- Afectación cardíaca: miocardopatía hipertrófica no obstructiva en seguimiento por cardiología.

-Hipoacusia neurosensorial bilateral que precisó colocación de implantes cocleares y con seguimiento periódico en consultas de otorrinolaringología.

-Diabetes Mellitus tipo 1, insulino dependiente y con muy mal control de cifras.

-Episodios stroke-like que han requerido varios ingresos, con epilepsia asociada y en seguimiento estrecho por parte de neurología.

-Colitis isquémica, que precisó de hemicolectomía y por lo que es portadora de colostomía de descarga, planteándose en un segundo tiempo reconstrucción programada de colon y retirada de la misma.

CASOS CLÍNICOS

Exploración física

Buen estado general. Consciente, orientada y colaboradora. Eupneica en reposo. Amiotrofia generalizada.

Bien hidratada. Palidez cutánea, aunque normoperfundida. No ingurgitación yugular.

Hemodinámicamente estable, con cifras tensionales en rango y frecuencia controlada, así como adecuada saturación en basal.

Auscultación normal, con tonos rítmicos, sin soplos ni extratonos evidenciados; murmullo vesicular conservado, sin ruidos patológicos sobreañadidos.

Abdomen blando, depresible aunque doloroso a la palpación profunda en flanco izquierdo, sin defensa ni signos de irritación peritoneal, con ruidos hidroaéreos presentes.

Sin edema ni signos compatibles con trombosis venosa profunda.

Exploraciones complementarias destacadas

Típicamente se objetiva hiperlactacidemia en estudios de laboratorio, como fue el caso de nuestra paciente, la cual presentaba cifras mantenidas en torno a 4 mmol/L, con alteración de cociente lactato/piruvato (si bien no es específico y puede artefactuarse con facilidad).

Determinaciones de aminoácidos (acilcarnitina) y ácidos grasos en orina pueden ser de gran utilidad en estos casos.

En cuanto a estudios de neuroimagen, es muy característica la afectación cortical posterior, con engrosamiento e hipercaptación en secuencia FLAIR de resonancia magnética, migratorias y con remisiones y recurrencias a lo largo del tiempo.

De hecho, en el caso de nuestra paciente, destacaba en resonancia una extensa lesión corticosubcortical parieto-fronto-temporal izquierda, sin poderse verificar la posible restricción en secuencia de difusión; si bien en espectroscopia se daba en tiempo de eco largo una inversión del pico de lactato, considerándose como primera opción stroke-like.

Entre los estudios musculoesqueléticos cabe destacar la ergometría que suele mostrar reducción de consumo de oxígeno durante el ejercicio, y que al comprobar con electromiografía se objetivan hallazgos típicos de miopatía: potenciales de unidad motora polifásicos, pequeños y de corta duración con reclutamiento temprano.

Mención especial a la anatomía patológica, en la que se podrán visualizar fibras rojas rasgadas por proliferación de mitocondrial anómalas en la periferia de fibras musculares.



Genéticamente, nuestra paciente fue positiva para mutación A3243G en heteroplasmia en el gen MTTL1. Para secuenciación de ADN mitocondrial se recurrirá preferentemente a la secuenciación masiva paralela y/o NGS a otros métodos; debido a la mejor detección de heteroplasmia que presenta (hasta 1%). En pacientes con fuerte sospecha de enfermedad mitocondrial con test genéticos negativos en sangre, se deberá proceder a la confirmación de estos en muestras de tejidos afectados. Y por supuesto, alteraciones en heteroplasmia se deberán ampliar en sangre y orina.

Diagnóstico

Finalmente, se llega al diagnóstico de Síndrome de MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica), patología mitocondrial secundaria a mutaciones en el gen MT-TL1 del ADN mitocondrial que codifica para ART-Leu (UUA/UUG) lo que en el 80% de los casos va a conllevar un cambio de nucleótido (adenina por guanina) en posición 3243 de dicho gen.

Este cambio será el responsable de una alteración en la síntesis de proteínas mitocondriales, incluyendo aquellas que participan en la cadena transportadora de electrones, que se traducirá en una disminución de producción de energía mitocondrial total.

Dicha deficiencia energética tendrá como consecuencia un fallo de órganos típico de esta entidad, así como proliferación mitocondrial reactiva en músculo liso y vasos, lo que conllevará una alteración de la perfusión microvascular generalizada, siendo esta una de las grandes teorías etiopatogénicas vigentes del MELAS.

Tratamiento instaurado

Si bien no existe a día de hoy terapia modificadora de la enfermedad, se pueden suplementar antioxidantes y cofactores (como coenzima Q10, idebeona, vitaminas C, E, ácido lipoico, L-carnitina...) piezas necesarias en el engranaje de la cadena transportadora de electrones, y por ende, para la producción de ATP.

En caso de pacientes con focalidad epileptógena descrita, esta suele ser resistente a fármacos anticonvulsivos habituales, precisando aumento de dosis en gran parte de los casos y beneficiándose en muchas otras de instaurar un régimen dietético cetogénico. Asimismo, se debe evitar fármacos como el ácido valproico que interfiere en la propia cadena de electrones, siendo de elección levitiracetam.

Por supuesto, estos pacientes presentarán otro tipo de necesidades que precisarán ser cubiertas como soporte respiratorio, tratamiento oftalmológico/ auditivo, seguimiento cardiológico y tratamiento endocrinológico (paciente con mal control de cifras glucémicas y en los que hay que evitar fármacos como metformina por riesgo de empeoramiento de acidosis láctica).

CASOS CLÍNICOS

Por lo que, en el caso de nuestra paciente se inició suplementación con arginina, carnitina, coenzima Q10 y tocoferol, con mala tolerancia a los mismos y escasa adherencia.

A nivel neurológico, se prescribió levetiracetam como anticomicial. En cuanto a su diabetes, de muy mal control de cifras. recibí biterapia insulínica bolo-basal.

La paciente presentó evolución tórpida. Ingresó finalmente de forma programada para cierre de ostomía y reconstrucción colónica; presentando como gran complicación shock séptico abdominal que conllevó el fallecimiento a los pocos días a pesar de medidas dirigidas y antibioterapia de amplio espectro.

Referencias bibliográficas

Na JH, Lee YM. *Diagnosis and Management of Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes Syndrome. Biomolecules* . 2024 Nov 28;14 (12): 1524. doi: 10.3390/biom14121524.

El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. *MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis and treatment options. Mol Genet Metab*. 2015 Sep-Oct; 116 (1-2):4-12. doi:10.1016/j.ymgme.2015.06.004. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26095523



17 ENCEFALOPATÍA HIPERAMONÉMICA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN EN LA EDAD ADULTA DE UN TRASTORNO DEL CICLO DE LA UREA (SÍNDROME HIPERAMONEMIA-HIPERORNITINEMIA-HOMOCITRULINURIA)

Júlia Barriga Marin, Raül Gabriel Jordà Sánchez, Judith García Villoria, Sara Fernández Méndez, Ana Matas García, José César Milisenda.
Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España.

Antecedentes patológicos

Se trataba de una mujer de 64 años sin alergias conocidas a medicamentos ni hábitos tóxicos. Era totalmente independiente para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, estaba casada y tenía dos hijos. Su escolarización finalizó a los 14 años, tras lo cual trabajó en una industria petroquímica. Nació en un pueblo cercano a Cáceres con más de 1000 habitantes, pero en ese momento residía en Cataluña (Canovelles).

En cuanto a sus antecedentes familiares, no existía historia de consanguinidad, epilepsia, retraso mental, enfermedades neurológicas, genéticas ni musculares. Además, tenía tres hermanos que se encontraban sanos. Por lo que atañe a la paciente, nació de una gestación a término de un parto eutócico y presentó un desarrollo psicomotor normal con adquisición de los hitos del desarrollo a término. Como antecedentes patológicos destacaba una diabetes mellitus tipo 2 de 15 años de evolución con afectación de órgano diana en forma de retinopatía diabética. Llevaba un adecuado control metabólico bajo tratamiento con metformina y glicazida. Por otro lado, también tenía un quiste hidatídico hepático intervenido en 1980 y el antecedente de dos cesáreas.

Enfermedad actual

La paciente presentaba desde julio de 2023 episodios recurrentes de somnolencia, desorientación, confusión, alteración del lenguaje tipo disartria, torpeza motora, mioclonías, asterixis y amnesia anterógrada. Dichos episodios fueron inicialmente orientados como crisis epilépticas discognitivas, aunque persistieron a pesar del inicio de lactulosa, rifaximina y levetiracetam. En abril de 2024, después de haber presentado varios ingresos por este motivo, se constataron unas cifras de amonio elevadas en varias ocasiones. Durante el proceso diagnóstico se descartaron las causas más comunes de hiperamonemia como la enfermedad hepática, los "shunts" mesentéricos y las infecciones ureasa-productoras. A lo largo de este período de tiempo no se identificaron factores desencadenantes evidentes. Si bien se observó que los episodios coincidían con el inicio de metformina en el tratamiento para su diabetes.

En los estudios de neuroimagen realizados, como la tomografía computarizada

CASOS CLÍNICOS

craneal de julio de 2023 y la resonancia magnética cerebral de agosto de 2023, se identificaron hallazgos compatibles con patología microvascular sin otras alteraciones relevantes que justificaran los síntomas que presentaba. El electroencefalograma de febrero de 2024 mostró trazados anormales compatibles con una encefalopatía metabólica o tóxica, en ausencia de crisis o estatus. Posteriormente, fue derivada a urgencias de nuestro centro por presentar un nuevo episodio de la clínica relatada con un nivel elevado de amonio ($98 \mu\text{mol/L}$).

Exploración física

A su llegada a urgencias se encontraba con una presión arterial de $146/76 \text{ mmHg}$, sin taquicardia, eupneica al aire ambiente con una saturación parcial de oxígeno del 99% y una temperatura axilar de 36.6°C . Neurológicamente, se observó en un grado leve la presencia de bradipsiquia y bradilalia junto con un discurso coherente pero disártrico e hipofluente, además de dificultad para seguir órdenes complejas. Ambos reflejos cutáneos plantares fueron flexores, no tenía clonus y la maniobra dedo-nariz mostró una discreta asimetría acompañada de un temblor intencional. El resto de la exploración física por aparatos resultó ser anodina.

Exploraciones complementarias destacadas

En cuanto a las exploraciones complementarias, se realizó un análisis de gases arteriales que mostró un pH de 7.49, pCO_2 de 24.4 mmHg , pO_2 de 74.8 mmHg , bicarbonato de 21.3 mmol/L y un exceso de base de -3.8 mmol/L con una hiperlactacidemia de 35 mg/dL y un anión gap elevado a 17.9. La glucosa fue de 116 mg/dL y los niveles de amonio se elevaron de $230 \mu\text{mol/L}$ a $299 \mu\text{mol/L}$ en dos determinaciones sucesivas, lo cual motivó su ingreso en el Área de Vigilancia Intensiva. En el hemograma se constató la presencia de una hemoglobina de 99 g/L con un hematocrito de 30%, siendo los leucocitos de $7.84 \times 10^9/\text{L}$ y las plaquetas de $290 \times 10^9/\text{L}$. El perfil hepático tenía una elevación moderada de las transaminasas (aspartato aminotransferasa de 156 U/L y alanina aminotransferasa de 245 U/L) con una gama glutamil transpeptidasa de 23 U/L y una bilirrubina total de 0.40 mg/dL . Los niveles de sodio, potasio y calcio corregido se encontraron dentro de los rangos normales. Se realizó un perfil plasmático de aminoácidos, en el que destacó un aumento de glutamina, ornitina y homocitrulina. Mientras que en el perfil de aminoácidos en orina se constató un aumento de homocitrulina y de ornitina.

Diagnóstico

El cuadro clínico que presentaba la paciente impresionó de una encefalopatía hiperamonémica secundaria a un trastorno del ciclo de la urea. Los resultados del perfil de aminoácidos en plasma y orina fueron compatibles con un síndrome de hiperamonemia - hiperornitinemia - homocitrulinuria (HHH).



CASOS CLÍNICOS

Posteriormente, el estudio molecular confirmó la presencia de la variante c.646G>A (p.Gly216Ser) en homocigosis en el gen SLC25A15, la cual ocasiona la sustitución de glicina por serina en la posición 216 de la proteína. Este cambio ha sido previamente reportado en pacientes con síndrome de hiperamonemia-hiperornitinemia-homocitrulinuria (HHH), según Tessa et al. (2009). En base en las evidencias disponibles y utilizando los criterios del American College of Medical Genetics (ACMG), esta variante se clasifica como probablemente patogénica. El gen SLC25A15 codifica el transportador mitocondrial de ornitina, cuya disfunción es clave en este trastorno metabólico.

El tratamiento antidiabético con metformina podría haber contribuido a la descompensación del ciclo de la urea en esta paciente al afectar su metabolismo y función mitocondrial, lo que resulta particularmente relevante en un trastorno subyacente del ciclo de la urea no diagnosticado. Además, la introducción de metformina coincidió con el inicio de los síntomas neurológicos de la paciente, lo que sugiere que pudo haber exacerbado un desequilibrio metabólico preexistente.

Tratamiento instaurado

Se inició sueroterapia con glucosa a un ritmo de 8 ml/kg/h para evitar el catabolismo proteico y controlar la homeostasis energética de la paciente. Se administraron quelantes de amonio ajustados a la superficie corporal (1.6) e insulina para mantener la glicemia entre 120 y 180 mg/dL. Asimismo, se monitorizaron los niveles de amonio cada dos horas con el objetivo de normalizarlos. Durante el seguimiento se observó una disminución progresiva de los mismos y la paciente mostró una mejoría en la clínica neurológica.

Paralelamente, se reinició el tratamiento con levetiracetam para la prevención de crisis epilépticas y rifaximina para alterar la microbiota intestinal. Además, se instauró una dieta con proteínas controladas. A medida que los niveles de amonio se normalizaron, se cambió el tratamiento endovenoso por vía oral con suplementos de aminoácidos. La hiperlactacidemia también comenzó a normalizarse.

Durante su estancia en la unidad y como consecuencia de la normalización de los niveles de amonio, la paciente presentó una notable recuperación de los síntomas neurológicos. Tras una evolución clínica favorable, se decidió el alta hospitalaria con seguimiento ambulatorio. Los controles de amonio y el tratamiento dietético se mantuvieron de manera ambulatoria.

La mejoría observada tras la suspensión de la metformina refuerza la hipótesis



de que el medicamento pudo haber sido un factor desencadenante en la descompensación de su condición, acentuando su vulnerabilidad a la alteración en el ciclo de la urea.

Referencias bibliográficas

Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, et al. The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:29. Published 2015 Mar 11. doi:10.1186/s13023-015-0242-9

Tezcan K, Louie KT, Qu Y, et al. Adult-onset presentation of a hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria patient without prior history of neurological complications. *JIMD Rep.* 2012;3:97-102. doi:10.1007/8904_2011_71

Filosto M, Alberici A, Tessa A, Padovani A, Santorelli FM. Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria (HHH) syndrome in adulthood: a rare recognizable condition. *Neurol Sci.* 2013;34(9):1699-1701. doi:10.1007/s10072-012-1266-8

M A Sarhan F, Jobran AWM, Fayyad A, et al. Late onset hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria syndrome, presenting as recurrent metabolic encephalopathy, A case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;84:104842. Published 2022 Nov 8. doi:10.1016/j.amsu.2022.104842

CASOS CLÍNICOS

18 UN HALLAZGO INESPERADO.

Ester Lobato Martínez, Alejandro Pérez Sanz, Fátima Valero Samper, Olga Medina García, Rosario Sánchez Martínez.

Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España

Antecedentes patológicos

Varón de 45 años. Sin alergias conocidas. Niega hábitos tóxicos. Retinosis pigmentaria diagnosticada en la infancia, cumple criterios de ceguera legal. Catarata subcapsular posterior bilateral intervenida en 2013. En seguimiento por la Unidad de Salud Mental por ludopatía relacionada con actividad profesional (vendedor de lotería). Intervenciones quirúrgicas: paladar hendido y criptorquidia en la infancia.

Antecedentes familiares: madre, hermano, tío y primo maternos con retinosis pigmentaria. No antecedentes familiares de patología cardiaca, otorrinolaringológica (ORL) o psiquiátrica.

Enfermedad actual

El paciente es remitido a la Unidad de Enfermedades Minoritarias desde Consultas Externas de Oftalmología en 2022 ante hallazgo en estudio genético realizado por retinosis pigmentaria de una deleción patogénica en el cromosoma 22q11.21.

El paciente refiere pérdida progresiva de visión, actualmente ve movimiento de manos a un metro, y precisa de ayuda de terceras personas para deambular. Refiere pérdida progresiva de audición desde 2021. Niega infecciones de repetición. Niega síncope de repetición, disnea, palpitaciones o dolor torácico.

Exploración física

Paciente de talla baja. Cuello corto, orejas de implantación bajas, pulgares y uñas pequeños. Auscultación cardiopulmonar sin hallazgos de interés. Abdomen blando, no doloroso, sin palpase masas ni organomegalias. Exploración neurológica sin hallazgos destacables aparte del déficit visual ya conocido.

Exploración oftalmológica: Movimientos oculares extrínsecos conservados. Campo visual 10-2 abolido salvo levemente en área inferior. Campo visual 24-2 abolido en ambos ojos. Agudeza visual sin corrección: movimiento de manos en ambos ojos. Biomicroscopía: pseudofaquia correcta bilateral. No signos de opacificación de cámara posterior. Fondo de ojo: adelgazamiento vascular. Patrón típico de retinosis pigmentaria con atrofia retiniana marcada en polo posterior y pérdida de retina periférica con espículas óseas y depósitos hiperpigmentados por fuera de arcadas.



CASOS CLÍNICOS

Exploración ORL: paladar hendido operado, afecta a paladar duro y blando, labios respetados. Otoscopia: oído derecho a presión negativa, dudosa otitis media serosa. Oído izquierdo normal. Rinne + bilateral, Weber no lateraliza. Acumetría no lateraliza.

Exploraciones complementarias destacadas

Análítica de sangre: Creatinina 1,21mg/dL con FG estimado 70,61mL/min, calcio normal, trombopenia leve (97000/mm³), hipertrigliceridemia (248mg/dL), resto de bioquímica, hemograma y perfil tiroideo normal. Déficit de IgM (27,5 mg/dL), IgG e IgA normales.

Sedimento de orina: normal. Ausencia de albuminuria.

Tomografía de coherencia óptica: Ojo derecho: atrofia retiniana, pérdida completa de capas externas, edema macular. Ojo izquierdo: quistes intrarretinianos, atrofia retiniana, edema macular.

Potenciales evocados visuales y electroretinograma: Ausencia de todas las respuestas retinianas, tanto en condiciones escotópicas como fotópicas. Respuestas presentes de ambos nervios ópticos, pero de muy baja amplitud. Estos hallazgos están en relación con la gran afectación de retina y no con una afectación de nervio óptico.

Timpanometría: hipoacusia mixta en oído derecho por disfunción de trompa de Eustaquio. En oído izquierdo, adecuados umbrales en frecuencias conversacionales y caída neurosensorial a partir de 4000Hz.

Ecocardiograma: corazón estructural y funcionalmente normal.

Exoma clínico NGS:

Estudio solicitado: exoma clínico dirigido de variantes presentes en 250 genes relacionados con nictalopía, distrofias retinianas con afectación macular y de retina.

Resultado molecular: en la muestra analizada no se ha detectado la presencia de ninguna variante patogénica o probablemente patogénica, asociada a la clínica del paciente, en las regiones analizadas de los genes incluidos.

Se han encontrado cinco variantes de significado incierto en heterocigosis:

- Cromosoma 2: Gen ZNF513, c.1148G>A; p. (Ser383Asn). Asociado a retinosis pigmentaria tipo 58, de herencia autosómica recesiva (AR).
- Cromosoma 6: Gen EYS, c.8789A>G; p. (Asp2930Gly). Retinosis pigmentaria tipo



25, herencia AR.

- Cromosoma 7: Gen KIAA1549, c.4427C>T; p. (Pro1476Leu). Retinosis pigmentaria tipo 86, herencia AR.

- Cromosoma 10: Gen PDZD7, c.1084G>C; p. (Gly383Arg). Síndrome de Usher tipo IIC, herencia AR.

- Cromosoma 12: Gen CACNA2D4, c.2246dup; p. (Glu383Glyfs*3). Distrofia de conos retinianos tipo 4, herencia AR.

Cribado de CNVs: mediante este estudio se ha detectado la presencia de una pérdida en heterocigosis de aproximadamente 2.2Mb, en la citobanda 22q11.21, que afecta a múltiples genes, destacando: TBX1, PI4KA, SERPIND1, LZTR1, PRODH, RTN4R y COMT. La variante se interpreta como patogénica.

Array genómico de confirmación: se detecta una delección intersticial de 22q11.21 de 2181kb, afecta a 41 genes OMIM. La delección está descrita en las bases de datos consultadas, clasificada como patogénica y causante del síndrome de delección 22q11.21.

Diagnóstico

Partiendo de un fenotipo ocular (retinosis pigmentaria), se ha solicitado un exoma clínico dirigido que, aunque no ha obtenido variantes clínicamente significativas en los genes analizados asociados al fenotipo ocular, ha arrojado un hallazgo incidental de una delección 22q11.21, asociada al síndrome velocardiofacial o de DiGeorge, de herencia autosómica dominante y expresividad variable.

Se comenta el paciente en el Comité de Genética, con la correlación genotipo-fenotipo entre la delección 22q11.21 y la clínica del paciente, organizando la información en términos HPO (Tabla 1). El síndrome de 22q11.21 no guarda relación con la patología ocular del paciente, y en el exoma solo se detectaron variantes de significado incierto de cuadros recesivos; por tanto, no se dispone actualmente de causa genética del fenotipo ocular.

Tratamiento instaurado

La patología ocular no presenta tratamiento específico, con mal pronóstico visual. Las alteraciones anatómicas del síndrome velocardiofacial (criptorquidia, hendidura palatina) han sido corregidas quirúrgicamente.

Consejo genético: la delección 22q11.21 es de novo en más de un 90% de los casos, y los hijos de las personas afectadas tienen un 50% de posibilidades de heredar la delección. Existe la posibilidad de diagnóstico prenatal o preimplantacional. Se ha recomendado estudio a la madre, el hermano y los tíos del paciente, para

CASOS CLÍNICOS

confirmar el origen de la deleción 22q11.21 (de novo o heredada).

Respecto a la retinopatía pigmentaria, se reanalizarán los datos genéticos pasados los 2-3 años de su realización para recategorizar las variables encontradas, y se valorará la posibilidad de otras pruebas genéticas disponibles en el futuro.

Referencias bibliográficas

McDonald-McGinn DM, 22q11.2 Deletion Syndrome. 1999Sep23 [Actualizado 2020Feb27]. En: Adam MP, Everman Db, Mirzaa GM et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;1993-2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523>

Von Scheiber ENMM et al. Ocular findings in 22q11.2 deletion syndrome: A systematic literature review and results of a Dutch multicenter study. AmJMedGenetA. 2022Feb;188(2):569-578.

Gargano MA et al. The Human Phenotype Ontology in 2024: phenotypes around the world. NucleicAcidsRes. 2024Jan5;52(D1):D1333-D1346.

Aparato o sistema	Hallazgos en deleción 22q11.21	Hallazgos del paciente
Crecimiento	<ul style="list-style-type: none">• Talla baja (HP:0004322)• Obesidad (HP:0001513)	<ul style="list-style-type: none">• Talla baja (HP:0004322)
Cabeza y cuello	<ul style="list-style-type: none">• Anomalías palatinas (67%):• Hendidura de paladar (HP:0000175)• Úvula bífida (HP:0000193)• Voz nasal (HP:0001611)• Otras alteraciones en la morfología craneal:• Micrognatia (HP:0000347)• Microcefalia (HP:0000252)	<ul style="list-style-type: none">• Hendidura de paladar (HP:0000175)



CASOS CLÍNICOS

<p>Oído</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Orejas de implantación baja (HP:0000369) • Otitis media recurrente (HP:0000403) • Anomalía del oído medio (HP:0000370) • Además, hipoacusia neurosensorial y/o de conducción 	<ul style="list-style-type: none"> • Orejas de implantación baja (HP:0000369) • La hipoacusia mixta de oído derecho puede justificarse por una disfunción de la trompa de Eustaquio, por lo que no puede atribuirse al genotipo
<p>Ocular</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esclerocórnea (HP:0000647) • Estrabismo: Esotropia, (HP:0000565), Esotropía acomodativa (HP:0020046) • Exotropia (HP:0000577), Esoforia (HP:0025312) • Hipertelorismo (HP:0000316) • Ambliopía (HP:0000646) • Embriotoxon posterior (HP:0000627) • Hendiduras palpebrales cortas (HP:0012745) • Blefarofimosis (HP:0000581) • No incluidas en listado HPO, pero descritas en la literatura: tortuosidad vascular retiniana (32,78%), astigmatismo (3-23%). 	<p>No se asocian ni en la base de datos HPO ni en la literatura:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinopatía pigmentaria (HP:0000580) • Retinopatía pigmentaria en forma de espículas óseas (HP:0007737) • Ceguera (HP:0000618)



XV REUNIÓN
ENFERMEDADES MINORITARIAS

VI REUNIÓN ENFERMEDADES
MINORITARIAS RESIDENTES

ENFERMEDADES MINORITARIAS E INTERNISTAS:
AVANZANDO JUNTOS

24 - 25 - 26 de ABRIL 2025
Alicante

Cardiovascular	<p>Cardiopatía congénita (64%):</p> <ul style="list-style-type: none">• Arco aórtico derecho con imagen especular de ramificación (HP:0002627)• Interrupción del arco aórtico (HP:0011611)• Ductus arterioso permeable (HP:0001643)• Tetralogía de Fallot (HP:0001636) Defecto septal ventricular (HP:0001629)• Tronco arterioso (HP:0001660)	Ecocardiograma normal
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none">• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (HP:0006510)• Atelectasia (HP:0100750)• Asma (HP:0002099)	
Digestivo	<ul style="list-style-type: none">• Colelitiasis (HP:0001081)• Reflujo gastroesofágico (HP:0002020)	

CASOS CLÍNICOS

Endocrino y metabolismo	<ul style="list-style-type: none">• Agenesia paratiroidea (HP:0008211) Hipotiroidismo (HP:0000821)• Hipoplasia paratiroidea (HP:0000860)• Disminución del nivel circulante de la hormona paratiroidea (HP:0031817)• Esteatosis hepática (HP:0001397) Hipocalcemia (HP:0002901)	Calcio y perfil tiroideo normal
Hematológico	<ul style="list-style-type: none">• Anemia (HP:0001903)• Trombocitopenia (HP:0001873)	<ul style="list-style-type: none">• Trombocitopenia (HP:0001873)



CASOS CLÍNICOS

<p>Neuropsiquiátrico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso en el desarrollo (HP:0001263) y/o dificultades de aprendizaje (HP:0001328), 70-90%. Discapacidad intelectual (HP:0001249) • Patología psiquiátrica: trastorno del espectro autista, 20%; esquizofrenia (HP:0100753), 25%; trastorno por déficit de atención, ansiedad y dificultad en las interacciones sociales • Hipotonía en la infancia, polimicrogiria, convulsiones (HP:0001250), enfermedad de Parkinson temprana 	<p>En seguimiento por USM por ludopatía (dudosa asociación fenotípica) Pendiente de RM craneal</p>
<p>Inmunitario</p>	<p>Inmunodeficiencia (77%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anomalía del timo (HP:0000777) • Hipoplasia del timo (HP:0000778) • Infecciones recurrentes (HP:0002719) • Alteración de la función de células T (HP:0005435) • Neumonía recurrente (HP:0006532) • Dermatitis seborreica (HP:0001051) • Acné (HP:0001061) 	<p>No infecciones de repetición. Déficit de IgM. Pendiente estudio de poblaciones linfocitarias</p>



<p>Musculoesquelético y tejido conectivo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Escoliosis (HP:0002650) • Degeneración del disco intervertebral (HP:0008419) • Seno pilonidal (HP:0010769) • Tetania (HP:0001281) • Luxación patelar (HP:0002999), Hernia femoral (HP:0100541), inguinal (HP:0000023), umbilical (HP:0001537) • Además: Anomalías occipito-cervicales, pie zambo, polidactilia 	<p>HPO con dudosa asociación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuello corto (HP:0000470) • Pulgar corto (HP:0009778) • Uña corta (HP:0001799)
<p>Genitourinario</p>	<p>Anomalías renales (16%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidronefrosis (HP:0000126) • Agenesia renal unilateral (HP:0000122) • Displasia renal (HP:0000110) <p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quiste ovárico (HP:0000138) • Insuficiencia renal (HP:0000083) • Hidrocele testicular (HP:0000034) <p>No incluidas en listado HPO, pero sí descritas en la literatura: Criptorquidia, hipospadias</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Criptorquidia (HP:0000028) • Enfermedad renal crónica G2 (HP:0000083) <p>Pendiente de valorar morfología renal por prueba de imagen</p>

CASOS CLÍNICOS

20 CUANDO ES LO QUE PARECE

Sara Machado Portugués, Luis Melián Rodríguez, Carme Malvárez Martín-Aragón, Sara Astor Molero, Lucía Rodríguez Romanos, Eide Diana Alves Pereira.

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 57 años, con nacionalidad española. No presenta alergias medicamentosas conocidas, fumador y bebedor ocasional; a seguimiento por neurocirugía por mielopatía compresiva con estenosis de canal cervical que condiciona disestesias en territorio correspondiente. Como antecedentes familiares, madre fallecida por neoplasia pulmonar, padre fallecido por ictus isquémico y hermanos sanos. No presenta tratamiento activo en el momento de la visita.

Enfermedad actual

Varón de 57 años, con los antecedentes previamente descritos, que acude a su médico de atención primaria por molestias a nivel inguinal de aproximadamente 1 año de evolución. No refiere eritema ni calor local adyacente, así como aumento de partes blandas u otro síntoma acompañante. A nivel sistémico, no refiere astenia, fiebre ni pérdida de peso. Niega clínica respiratoria, así como alteraciones en el hábito intestinal o síndrome miccional. Tampoco refiere mialgias. Niega relaciones sexuales de riesgo. Trabaja como comercial y no ha viajado recientemente al extranjero. No convive con mascotas ni realiza labores de campo. No refiere otros datos de interés.

Exploración física

A la exploración física, el paciente presenta buen estado general. Afebril, con tensión arterial 129/95, frecuencia cardíaca de 75 lpm y 97% de saturación de O₂ basal. La auscultación cardíaca y pulmonar son estrictamente normales y el abdomen es anodino, sin presencia masas ni megalias. En miembros inferiores, no presenta edema ni datos de trombosis venosa profunda. No se palpan adenopatías a nivel de cabeza y cuello, supraclaviculares, axilares ni inguinales. No presenta lesiones en piel ni mucosas, así como alteraciones a nivel articular.

Exploraciones complementarias destacadas

Se inicia estudio con análisis de sangre, con función renal conservada e iones en rango; discreta alteración del perfil hepático con elevación de GPT, GGT y FAL; LDH y PCR normales; hemograma y coagulación sin alteraciones. El análisis de orina muestra un sedimento normal sin hematuria ni proteinuria. Al mismo tiempo, se solicita ecografía de partes blandas de la región inguinal, que presenta múltiples adenopatías a nivel de la cadena ilíaca externa e ilíaca común derechas. Se amplía



CASOS CLÍNICOS

estudio con una PET-TC, que confirma el hallazgo previo, con adenopatías a nivel de la íliaca externa derecha (la más activa SUVmax 13.2), en la cadena íliaca común ipsilateral, mesentérica superior e inguinales derechas, además de una actividad metabólica en próstata, inicialmente sugestiva de inflamatoria.

Dados los hallazgos previos, se amplía estudio analítico para descartar etiología infecciosa con serologías de sífilis, Bartonella, Coxiella, VHS, VHA, VHB, VHC, VHE, VEB, CMV, parvovirus B19 y VHH-8 negativas, así como una prueba de Quantiferón indeterminada. Como despistaje de proceso tumoral, se solicita proteinograma con inmunofijación en suero donde se detecta una mínima banda monoclonal IgG lambda de 3.5%. El análisis de inmunoglobulinas se encuentra dentro de la normalidad para IgG, IgA e IgM. El perfil de autoinmunidad resulta también negativo.

Posteriormente, se obtienen muestras ganglionares mediante linfadenectomía laparoscópica para estudio anatomopatológico. Tras evaluación histológica, los ganglios estudiados muestran sustitución grasa con cambios de tipo reactivo con hiperplasia germinal y de la zona del manto, así como histiocitosis sinusal. En una de las adenopatías destaca la presencia focal de un infiltrado sinusoidal de células de hábito plasmocitoide, con citoplasma amplio y expansión de centros germinales, algunos en regresión, sin datos de malignidad. La citometría de flujo de ganglio linfático presenta un 54.74% de la celularidad perteneciente a linfocitos T CD5+, con un 78% de CD4+ y 18% de CD8+. Un 39.28% corresponde a linfocitos B CD19+CD20+, en los que no se detecta monoclonalidad.

Con los resultados obtenidos, se decide seguimiento del paciente en consultas externas. Se solicita análisis de sangre y orina de control, sin cambios evidentes con respecto a estudios previo, con hemograma, bioquímica y coagulación dentro de la normalidad, manteniendo banda monoclonal IgG lambda en suero de 3.2%. Se solicita nueva PET-TC de control con rastreo de cuerpo completo con persistencia de dos adenopatías hipermetabólicas en cadena íliaca externa derecha y obturatriz derecha (SUVmáx 5,84 previo de 14), sin observar otros focos patológicos de hipermetabolismo que sugieran la presencia de lesiones tumorales.

Teniendo en cuenta la persistencia de la captación de adenopatías en PET-TC, con una histología donde se visualiza histiocitosis, a pesar de ser un estudio inconcluyente, y ante la sospecha elevada de enfermedad de Castleman, se solicita estudio anatomopatológico de las muestras obtenidas previamente a centro de referencia. Allí, describen la presencia de tejido linfático con arquitectura distorsionada, constituida por centros germinales mayormente atrésicos, con mantos evidentes y levemente expandidos, focalmente dispuestos de forma concéntrica "en capas de cebolla", y con prominencia moderada de células dendríticas foliculares. Además, la vasculatura está levemente incrementada, así como los senos marcadamente dilatados. Realizan nuevo estudio



inmunoquímico que descarta compatibilidad con síndrome proliferativo, así como tinción para VHH-8, que también es negativa. Concluyen finalmente como ganglios linfáticos que cumplen criterio mayor histológico para el diagnóstico de enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (patrón mixto hipervascul/plasmocelular).

Diagnóstico

Enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática con patrón mixto hipervascul/plasmocelular.

Tratamiento instaurado

En el momento actual no se ha instaurado tratamiento activo debido a resultado anatomopatológico reciente. El paciente se encuentra clínicamente estable y asintomático, pendiente de nueva PET-TC de control. Se evaluará mediante equipo multidisciplinar la necesidad de inicio de tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Nijim, S., & Fajgenbaum, D. C. (2024). Identifying Castleman disease from non-clonal inflammatory causes of generalized lymphadenopathy. *Hematology*, 2024(1), 582-593. <https://doi.org/10.1182/hematology.2024000582>
2. Dispenzieri, A., & Fajgenbaum, D. C. (2020). Overview of Castleman disease. *Blood*, 135(16), 1353-1364. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000931>
3. Carbone, A., Borok, M., Damanian, B., Gloghini, A., Polizzotto, M. N., Jayanthan, R. K., Fajgenbaum, D. C., & Bower, M. (2021). Castleman disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00317-7>

CASOS CLÍNICOS

21 DE LA GENÉTICA A LA CLÍNICA: UN VIAJE INESPERADO. EL COMPROMISO HEMATOLÓGICO.

Silvia Clares Mena, Ana Belén Maroto Torres, Georgette Fatoul Del Pino, Susana García Linares, María Elena Cornejo Calvo, Manuela Moreno Higuera.

Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 29 años con antecedentes personales de sordera somatosensorial desde la infancia, infecciones respiratorias de repetición y toma de anticonceptivos orales como único tratamiento habitual. Entre los antecedentes familiares, ambos padres se encuentran sanos pero tiene 3 hermanos, 2 de los cuales fallecieron en la infancia por una causa no aclarada, encontrándose el tercero sano en la actualidad.

Enfermedad actual

Es remitida a consultas de Medicina Interna por presentar homocigosis del gen STXBP-2, refiriendo estar asintomática a nuestra primera valoración. Se realiza seguimiento en consulta y después de 3 años en los que la paciente no ha referido clínica alguna, acude a urgencias por un cuadro de náuseas, vómitos, ictericia y febrícula, habiendo presentado en las semanas previas una infección respiratoria leve por SARS-CoV-2 y un embarazo ectópico tratado con metotrexato. A la anamnesis dirigida, niega otra sintomatología por órganos y aparatos.

Exploración física

En la exploración física, las constantes vitales son normales salvo por la presencia de febrícula, destacando ictericia mucocutánea en la exploración general. A la exploración abdominal, presenta dolor localizado en epigastrio e hipocondrio derecho, con hepatoesplenomegalia palpable y sin datos de peritonismo, sin otros hallazgos a nivel cardiorrespiratorio y en extremidades.

Exploraciones complementarias destacadas

Se realiza analítica donde destaca una alteración del perfil hepatobiliar con elevación de bilirrubina (hasta 11.6 mg/dL), transaminasas y enzimas de colestasis. Se objetiva además un aumento leve de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva 19 mg/L, procalcitonina normal, ferritina 1113 ng/ml); así como pancitopenia en el hemograma (nadir de hemoglobina 9.2 g/dL, 3210 leucocitos/microL, 83000 plaquetas/microL). En el resto de la analítica únicamente destaca una elevación de triglicéridos hasta 383 mg/dL y una coagulación normal, pero con presencia de hipofibrinogenemia.



CASOS CLÍNICOS

En este contexto se realiza además una ecografía abdominal donde se objetiva hepatoesplenomegalia severa y múltiples adenopatías retroperitoneales, sin datos de colecistitis ni otros hallazgos de interés. Por este motivo ingresa en planta de Medicina Interna para tratamiento y estudio.

Diagnóstico

El cuadro clínico que presenta nuestra paciente es compatible con un síndrome hemofagocítico. Esta entidad consiste en un cuadro de hiperactivación inmune secundario a una respuesta aberrante donde, debido a un fallo de linfocitos T CD8+ citotóxicos y células NK, los macrófagos activados no son eliminados y se produce una hiperproducción o “tormenta” de citoquinas y el llamado fenómeno de hemofagocitosis.

El diagnóstico de esta entidad es clínico-analítico, y se establece cuando un paciente cumple 5 de los 8 criterios requeridos. Dichos criterios son: fiebre, esplenomegalia, citopenias (en 2 de las 3 líneas), hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia, hiperferritinemia, demostración histológica de hemofagocitosis, niveles alto de interleucina-2 (o receptor soluble de CD25) y baja o nula actividad de las células NK. Además, el diagnóstico de sospecha se puede establecer también a través del llamado H-score, que permite calcular, mediante hallazgos clínicos y de laboratorio, la probabilidad de que un paciente presente el síndrome. En nuestro caso, el H-score se encontraba en torno al 80% y además, la paciente cumplía criterios diagnósticos al ingreso (5 de los 8 totales, desconociéndose si cumplía los tres últimos ya que estas determinaciones no se realizaron de forma urgente).

Las causas de síndrome hemofagocítico son múltiples y pueden dividirse en familiares y secundarias. Dentro de las causas familiares se engloban las alteraciones genéticas que predisponen al paciente al padecimiento de esta entidad, ya sean formas familiares puras (lo que se conoce como linfocitocitosis hemofagocítica familiar - HLH), o asociadas a trastornos genéticos que producen otras alteraciones a nivel inmune (como algunas inmunodeficiencias primarias o enfermedades autoinflamatorias). No obstante, estas enfermedades no producen por sí solas la presencia de hemofagocitosis y a menudo es necesario un desencadenante o “trigger” para que se presente el cuadro clínico. Este desencadenante puede ser un proceso infeccioso, autoinmune o neoplásico asociado.

Las causas secundarias de síndrome hemofagocítico suelen ser infecciosas (sobre todo en relación a procesos víricos como la infección por virus de Epstein-Barr), neoplásicas o reumatológicas, y se dan en pacientes que en principio no tienen ninguna alteración genética de base.



CASOS CLÍNICOS

Nuestra paciente presentaba una mutación en el gen STXBP-2, asociada a una forma primaria de HLH, la tipo V. Este tipo se relaciona además con sordera somatosensorial (que nuestra paciente presentaba desde la infancia y no se había estudiado antes), hipogammaglobulinemia (que podía estar en relación con las infecciones respiratorias de repetición que estaban registradas), así como colitis y diátesis hemorrágica (que no estaban presentes en ese momento).

El 25% de los casos de HLH son familiares y su incidencia es poco conocida, aunque se estima en unos 0.15 casos / 100.000 niños / año. Además, este tipo concreto de HLH es la segunda en frecuencia de las formas familiares y se hereda de forma autosómica recesiva. Aunque esta enfermedad es poco frecuente, es importante saber reconocerla por la gravedad que conlleva, ya que la mayoría de pacientes van a presentar manifestaciones en el primer año de vida y, sin tratamiento, la mortalidad del síndrome hemofagocítico es elevada.

Tratamiento instaurado

El manejo de esta patología se basa en el tratamiento del posible desencadenante (aunque en muchas ocasiones este no se identifica), el uso de corticosteroides a dosis altas y en casos más graves, inmunosupresores (como la ciclofosfamida) o inmunoglobulinas intravenosas. En casos excepcionales o muy graves puede requerirse la realización de un alotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

Es imprescindible además, en el manejo de pacientes en el que se han identificado mutaciones genéticas asociadas con formas familiares, el seguimiento clínico (por parte de especialistas en enfermedades minoritarias, hematólogos, oncólogos,...), así como la educación del paciente, el estudio de familiares y el consejo genético.

Referencias bibliográficas

1. Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2020 Aug;34(4):101515.
2. Chinnici A, Beneforti L, Pegoraro F, Trambusti I, Tondo A, Favre C, et al. Approaching hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2023 Jun 22;14.
3. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019 Jun 6;133(23):2465-77.



22 VARICES EN EDAD TEMPRANA: UN SIGNO TAN INUSUAL COMO LA ENFERMEDAD QUE SUBYACE

Carme Malvárez Martín-Aragón, Luis Melián Rodríguez, Sara Machado Portugués, Sara Astor Molero, Josefa Sousa Otero, Eide Diana Alves Pereira.

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España.

Antecedentes patológicos

Se presenta el caso clínico de un varón de 25 años con antecedentes de pectus carinatum, hipoplasia malar, pie plano, hiperlaxitud articular, varices desde edad temprana que requirieron intervención quirúrgica a los 16 y 25 años, así como miopía (3 dioptrías) desde hace 8 años, y orquidopexia por torsión testicular hace 2. Sin antecedentes familiares reseñables excepto un tío materno fallecido por complicaciones post-trasplante cardíaco en relación a miocardiopatía dilatada idiopática.

Enfermedad actual

Derivado a Consulta de Enfermedades Minoritarias de Medicina Interna desde el Servicio de Cirugía Vascul ar en contexto de múltiples varices desde la infancia que, como se menciona previamente, precisaron cirugía en dos ocasiones.

Exploración física

En la exploración física destacaba hábito marfanoide (talla 1.92m y envergadura 2.02m), así como signo del pulgar y muñeca en un miembro, pectus carinatum, pie plano y miopía, cumpliendo de esta forma 5 Criterios Ghent (1+2+1+1, respectivamente), siendo el resto de la exploración física anodina.

Exploraciones complementarias destacadas

Se realizó un ecocardiograma transtorácico que mostró un aneurisma de raíz aórtica de 47-48mm, con una válvula aórtica trivalva, sin insuficiencia significativa, y una insuficiencia mitral leve, con una dilatación auricular izquierda ligera, y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada sin datos de hipertrofia ventricular. Ante estos resultados se solicitó una angio-TC aórtica en la que se objetivó dicha dilatación a nivel de senos de Valsalva de 55mm, además de un aumento de tamaño de la unión sinotubular con la aorta ascendente proximal, sin otras alteraciones a nivel de aorta torácica y abdominal.

Diagnóstico

Ante la sospecha de conectivopatía, se solicitó estudio genético que confirmó la presencia de la mutación patogénica NM_003238.6(TGFB2):c.478A>T, p.(Arg160), compatible con Síndrome de Loays-Dietz (LDS), que junto con los hallazgos

CASOS CLÍNICOS

clínicos y criterios esqueléticos, permitió establecer el diagnóstico de forma definitiva.

Tratamiento instaurado

El LDS es una conectivopatía autosómica dominante que se caracteriza por formación de aneurismas aórticos, tortuosidad arterial generalizada, anomalías craneofaciales (principalmente hipertelorismo ocular y úvula bífida) y malformaciones esqueléticas.

Debido al alto riesgo de disección aórtica en edades tempranas es importante la detección precoz. En nuestro paciente se programó cirugía de reemplazo de raíz aórtica de manera preventiva, indicada en aquellos pacientes con mutación patogénica cuya raíz aórtica sea mayor a 45mm. Además del manejo quirúrgico, es importante el seguimiento estrecho de los pacientes afectados en unidades especializadas, así como el estudio genético de familiares de primer grado, permitiendo identificar portadores en etapas iniciales, lo que conlleva un pronóstico más favorable.

Referencias bibliográficas

1. Gouda, P., Kay, R., Habib, M., Aziz, A., Aziza, E., & Welsh, R. (2022). *Clinical features and complications of Loeys-Dietz syndrome: A systematic review. International Journal of Cardiology, 362, 158-167.*
2. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet. 2010;47(7):476-485.*
3. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. *A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. Nat Genet. 2005;37(3):275-281.*
4. MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, et al. *Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. Genet Med. 2014;16(8):576-587.*
5. Verstraeten, A., Dietz, H. C., & Loeys, B. L. (2021). *Loeys-Dietz syndrome. Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes, 563-576.*



CASOS CLÍNICOS

23 MÁS ALLÁ DE UNA CIRUGÍA RUTINARIA

Alba Mollá Cantó, Soledad Lihua Mena Lafuente, Sandra Lamrani Castellanos, Eduardo Castiñeira Córcoles, Rosario Sánchez Martínez.

Hospital General Universitario Doctor Balmis, Alicante, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 73 años ex fumadora con dislipemia. La paciente se halla en seguimiento por reumatología por espondilitis anquilosante HLAB27+, por lo que recibe tratamiento con Golimumab, por artropatía secundaria. Intervenida en 2016 por aneurisma de la arteria aorta ascendente, que se asumió secundaria a enfermedad de base, con cirugía de David. Tratamiento habitual: Atorvastatina 40 mg, Ácido acetil salicílico 100 mg, Ramipril 10 mg, Bisoprolol 2.5mg, Golimumab 50 mg y Calcifediol 0.26 mg.

En los antecedentes familiares destacan: 1 familiar de primer grado con muerte súbita precoz y otro familiar con disección de aorta. Madre fallecida por hemorragia cerebral.

Enfermedad actual

Dado la existencia de otros familiares con sospecha de patología aórtica, la paciente es derivada a la consulta, para despistaje de aortopatía familiar.

Exploración física

No hábito marfanoides, úvula no bífida, no clara hiperlaxitud generalizada (Beighton 3/9). Pectum carinatum, piel no elástica. Deformidad en falanges de ambas manos, artropatía degenerativa. No afectación cutánea, cicatrización normal, no estrías patológicas. Resto de exploración física sin hallazgos.

Exploraciones complementarias destacadas

Una vez realizada la valoración previamente detallada y ante la alta sospecha por los antecedentes familiares de aortopatía hereditaria no sindrómica, se solicita estudio vascular completo con TAC toraco-abdomino-pélvico, Angio RM de TSA y cerebral y estudio genético que incluye panel NGS de genes asociados a aortopatías hereditarias.

En el TAC abdominopélvico se describe la presencia de una pseudo aneurisma sacular adyacente a la prótesis Bono Bentall además de múltiples estenosis/aneurismas en ramas arteriales viscerales.

En la Angioresonancia cerebral se aprecia una aneurisma sacular del segmento del C5 de la carótida interna derecha además de leves dilataciones fusiformes del segmento C1 de la carótida interna izquierda.

El estudio genético, mostró la portadora en heterocigosis de la variante patogénica c.1087_1090delGTCT; p. Val 363ThrfsTer3 en el gen SMAD 3. La



mutación es causada por una deleción de 4 nucleótidos, generando un codón de parada a 3 tripletes de la deleción, como consecuencia se producen proteínas truncadas con funcionalidad comprometida. Todo esto resulta compatible con el diagnóstico de Síndrome de Loeys-Dietz tipo 3. Esta alteración está asociada a un patrón de herencia autosómico dominante y produce una proteína encargada de la regulación de la expresión de múltiples vías de señalización del TGF-beta. Estas alteraciones genéticas producen la fragmentación de la lámina elástica y la pérdida de las células musculares lisas, entre otras alteraciones vasculares, dando lugar a las anomalías aórticas que se postula son debidas al aumento de la biodisponibilidad del factor del TGF-beta. Se realiza estudio familiar.

Diagnóstico

Los aneurismas localizados en la porción ascendente de la aorta se suelen asociar a una población joven, a anomalías congénitas como la válvula bicúspide y/o alteración genéticas en un 20%; siendo más frecuente en el caso de los aneurismas de la porción descendente una asociación con edad más avanzada y causas degenerativas ⁴.

En el diagnóstico diferencial de un aneurisma de aorta torácico se han de tener en cuenta diferentes posibles etiologías incluidas: aterosclerosis (la causa más común), aortitis incluida la secundaria a espondilitis anquilopoyética, como se sospechó de manera inicial en nuestra paciente y otras causas de aortitis (artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, sífilis), síndromes aórticos hereditarios (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Loeys-Dietz), síndrome de Turner y válvula aórtica bicúspide.

Se recomienda realizar el estudio genético ante antecedentes familiares de aneurismas de aorta ascendente y/o raíz, así como disección de aorta.

El fenotipo de la paciente, que incluía artropatía generalizada axial y periférica y las alteraciones descritas en las pruebas de imagen, confirman junto con el estudio genético, el diagnóstico de síndrome de Loeys-Dietz asociado a mutación en el gen SMAD 3, que explicarían posiblemente sus síntomas anteriores incluidos los articulares que previamente se asociaron al diagnóstico de espondilitis anquilopoyética.

Este síndrome fue descrito en el año 2005 por Loeys ⁵ el cual se asociaba a mutaciones en el gen TGFBR1 y 2. Se describía como un síndrome caracterizado clínicamente por presentar aneurismas aórticos, disección de aorta ascendente, tortuosidad arterial, alteraciones craneofaciales (hipertelorismo, úvula bífida o labio leporino) y/o cutáneas entre otros hallazgos con un pronóstico vascular y vital grave, sobre todo en las mutaciones asociadas al gen TGFBR1 que asocian importante fragilidad tisular. Hoy en día también se asocian a la enfermedad

CASOS CLÍNICOS

mutaciones en otros genes, aunque con un pronóstico menos grave, siendo dichos genes: gen SMAD3 que asocia osteoartritis, TGFB2, TGFB3 y SMAD2 ⁶.

El diagnóstico se basa en la alteración genética de uno de los genes previamente mencionados (TGFB1, TGFB2, SMAD3, TGFB2, TGFB3 o SMAD2) en pacientes con clínica compatible (aneurismas arteriales, disección de aorta, tortuosidad arterial principalmente en cabeza y cuello, alteraciones craneofaciales o cutáneas etc.) y antecedentes familiares. Además, nuestra paciente se podría clasificar dentro del síndrome de Loews Dietz tipo 3 al presentar adicionalmente osteoartritis ⁶.

Tratamiento instaurado

El síndrome de Loews Dietz se caracteriza por un alto riesgo de aneurisma y disección en todo el árbol arterial a una edad temprana. El tratamiento principal consistirá en la prevención de complicaciones vasculares producidas por esta enfermedad. Es por todo esto, por lo que se deben realizar pruebas de imagen de manera periódica en las que se visualicen los vasos de cabeza a pelvis; control de factores de riesgo cardiovascular con tratamiento con betabloqueantes y/o cambios en el hábito de la vida; asesoramiento genético y cirugía en los casos indicados según las guías. Actualmente, la guía de la Sociedad Europea de Cirugía torácica recomienda valorar la intervención quirúrgica a partir de un diámetro >45 mm, aunque siempre se ha de individualizar y realizar un abordaje multidisciplinar ⁷. En el caso de nuestra paciente se descubrió un aneurisma sacular del segmento C5 de la carótida interna por lo que se derivó a neuro-radiología para la implantación de un stent flow diverter en dicha arteria. Se realizó estudio completo de familiares de primer grado con diagnóstico de la enfermedad en dos de sus hermanas, que presentaban también aneurismas cerebrales que precisaron tratamiento, y de varios de sus hijos y sobrinos en la actualidad en seguimiento en nuestras consultas.

Referencias bibliográficas

Black JH, Burke CR. *Epidemiology, risk factors, pathogenesis, and natural history of thoracic aortic aneurysm and dissection* [Internet]. 2025 [cited 2025 Feb 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-risk-factors-pathogenesis-and-natural-history-of-thoracic-aortic-aneurysm-and-dissection?search=sindrome%20loeys%20dietz%20alteraciones%20vasculares&source=search_result&selectedTitle=4%7E150&usage_type=default&display_rank=4#H256543567

Burke CR. *Management of thoracic aortic aneurysm in adults* [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-thoracic-aortic-aneurysm-in-adults?search=sindrome%20loeys%20dietz%20diagnostico&source=search_result&selectedTitle=8%7E36&usage_



CASOS CLÍNICOS

type=default&display_rank=8

Wright MJ, Connolly HM. *Genetics, clinical features, and diagnosis of Marfan syndrome and related disorders [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 19]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/genetics-clinical-features-and-diagnosis-of-marfan-syndrome-and-related-disorders?search=sindrome%2520loeys%2520dietz%2520diagnostico&source=search_result&selectedTitle=2%257E36&usage_type=default&display_rank=2#H4021711680*

Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black III J, Augoustides JG, Beck AV, Bolen MA, et al. *2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 2022 Dec [cited 2025 Feb 19];80(24):e223–393. Available from: 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*

Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. *A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. Nature Genetics. 2005 Mar 30;37(3):275–81.*

Gouda P, Kay R, Habib M, Aziz A, Aziza E, Welsh R. *Clinical features and complications of Loeys-Dietz syndrome: A systematic review. International Journal of Cardiology. 2022 Sep;362:158–67.*

Czerny M, Grabenwöger M, Berger T, Aboyans V, della Corte A, Chen EP, et al. *EACTS/STS Guidelines for Diagnosing and Treating Acute and Chronic Syndromes of the Aortic Organ. The Annals of Thoracic Surgery. 2024 Jul;118(1):5–115.*



24 LA DIFÍCIL RELACIÓN DE 3: LA AUTOINFLAMACIÓN, LOS BIOLÓGICOS Y EL EMBARAZO

Manuel Garrido Montes, Roberto Pertusa Mataix, Belén Quintanilla Carrillo, Carlos Hernández Quiles, Jose Salvador Garcia Morillo, Santiago Rodríguez Suárez.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Antecedentes patológicos

Familiares: sin interés.

Personales: no alergias medicamentosas conocidas. Fumadora ocasional (consumo acumulado 1 paquete-año), intolerante a la lactosa, amigdalectomizada en la infancia.

Enfermedad actual

Paciente que acude al servicio de Urgencias por nuevo episodio febril y disnea. Interrogando a la paciente refiere episodios de fiebre periódica y pleuropericarditis recurrente. Además, presentaba durante los episodios de fiebre episodios de artritis (con líquido sinovial de tipo inflamatorio en las artrocentesis) y sintomatología gastrointestinal con varias pruebas endoscópicas sin hallazgos de interés. También, se derivó por su médico de atención primaria al oftalmólogo en varias ocasiones por “sensación de arenilla” con diagnóstico de “ojo-seco”. Sin otros datos clínicos por aparatos y sistemas.

Exploración física

Buen estado general. Consciente, orientada, colaboradora. Bien hidratada y perfundida. Normotensa. Eupneica en reposo saturando al 96% sin oxigenoterapia. Febril (38,3 grados). Auscultación cardiopulmonar: tonos rítmicos, se auscultaba un “crujido de nieve”. Murmullo vesicular disminuido en bases con ligeros crepitantes. Abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación, sin datos de peritonismo. Murphy negativo. Puñopercusión negativa. Sin edema ni signos de trombosis venosa profunda en miembros inferiores.

Exploraciones complementarias destacadas

Electrocardiograma y radiografía compatible con pleuropericarditis. Análiticamente destacaba la elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR). Hemograma con anemia de trastorno crónico. Resto de series celulares en rango. Bioquímica con perfil renal, hepatobiliar sin alteraciones. Sin alteraciones en la orina. Proteinograma normal, sin consumo de complemento y autoinmunidad que se repitió en varias ocasiones negativa. Serologías y cultivos negativos. Pruebas de imagen en las que únicamente destacaba serositis que son los que motivan el ingreso en varias ocasiones.

CASOS CLÍNICOS

Ante el alto índice de sospecha se realizó un test genético con el siguiente resultado: mutación en heterocigosis en el exón-4 del gen NOD2 que consiste en un cambio de C>T en posición 2104 y que se traduce en un cambio de Arginina por Triptófano en posición 702 (p.R702W).

Diagnóstico

Síndrome de YAO.

Tratamiento instaurado

La paciente comienza tratamiento dirigido tras la confirmación con: sulfasalazina 500 mg cada 12 horas, colchicina 1 mg cada 12 horas y prednisona en pauta descendente. Dado el mal control de la enfermedad con episodios repetidos de pericarditis y clínica gastrointestinal con necesidad de aumento de corticoides se decidió iniciar tratamiento biológico con anakinra 100mg cada 24 horas como ahorrador de corticoides.

Tras 2 años de tratamiento en los que la paciente se mantiene asintomática la paciente se quedó embarazada. Se decide interrumpir la colchicina en base a su perfil de seguridad en ficha técnica y tras una valoración detallada del riesgo-beneficio se consensúa el mantenimiento de anakinra durante todo el embarazo, manteniéndose la paciente asintomática. Sin incidencias clínicas durante el parto que se produjo por vía vaginal. Tras más de cuatro meses en el momento actual no se han producido incidencias en el lactante.



CASOS CLÍNICOS

25 SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS VASCULAR: CUANDO LA FRAGILIDAD ARTERIAL SE CONVIERTE EN UNA CARRERA CONTRA EL TIEMPO

Roberto Pertusa Mataix, Manuel Garrido Montes, Manuel De Miguel Escribano, José Salvador García Morillo.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Antecedentes patológicos

Paciente varón de 44 años, sin factores de riesgo cardiovascular, con antecedentes familiares altamente sugestivos de una enfermedad hereditaria del tejido conectivo. Su madre falleció a los 33 años durante su cuarto embarazo por hemorragia masiva; su hermana, con un trastorno primario de la coagulación, falleció a los 37 años durante la gestación, y su hermano murió a los 28 años por una probable hemorragia intraabdominal. Además, una tía materna presenta una nefropatía intersticial crónica corticodependiente de origen poco claro.

A nivel personal, destaca una historia de crisis epilépticas en la infancia, un cólico nefrítico en 2017 y antecedentes quirúrgicos por hernias inguinales bilaterales y fractura de rodilla izquierda tras un accidente de tráfico. En 2022, sufrió un traumatismo abdominal complicado con múltiples eventos hemorrágicos y complicaciones quirúrgicas.

Enfermedad actual

El paciente ingresó inicialmente por un traumatismo abdominal con hematoma perirrenal y lesión pancreática, evolucionando con un cuadro de dolor abdominal persistente, fiebre y elevación progresiva de los reactantes de fase aguda. La evolución clínica tórpida obligó a múltiples estudios de imagen, identificándose líquido libre intraperitoneal y burbujas de aire, lo que motivó una laparotomía urgente. Durante la cirugía se evidenció un hematoma intraabdominal sobreinfectado, isquemia intestinal y lesión del meso, lo que requirió resección de 50 cm de íleon terminal y abdomen abierto con sistema de aspiración Abthera.

A lo largo de su estancia en UCI (37 días), presentó múltiples complicaciones: hemorragias intraabdominales, fracaso renal agudo, necesidad de traqueostomía, ventilación mecánica prolongada, polineuropatía del paciente crítico y una hiperbilirrubinemia mantenida a expensas de la fracción conjugada.

Exploración física

A su ingreso en UCI, el paciente se encontraba en estado crítico, con abdomen distendido y signos de peritonitis. Evolutivamente, destacó la presencia de hiperlaxitud cutánea leve, cicatrización atrófica en zonas quirúrgicas previas y tendencia a la formación de hematomas espontáneos. En la actualidad, el



paciente se encuentra estable, sin nuevas exteriorizaciones hemorrágicas, aunque persiste con episodios de dolor abdominal y limitaciones funcionales por rigidez en manos.

Exploraciones complementarias destacadas

Estudio Genético: Confirmación de mutación patogénica en COL3A1, compatible con Síndrome de Ehlers-Danlos vascular.

Angio-TC abdominal: Dilataciones aneurismáticas en arteria esplénica (22 mm), tronco celíaco (10 mm) y arteria ilíaca común izquierda (19 mm).

Hemostasia: Normalización de los valores de factor XIII y función plaquetaria sin alteraciones actuales.

Ecocardiografía: Sin alteraciones estructurales.

Diagnóstico

Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV (vascular) con compromiso arterial múltiple.

Sospecha de Síndrome de Von Willebrand en evaluación.

Antecedente de déficit de factor XIII transitorio durante el evento crítico.

Tratamiento instaurado

Seguimiento multidisciplinario por Medicina Interna, Cirugía Vascular y Genética. Evaluación de estabilidad de aneurismas con angio-TC seriados y planteamiento de embolización endovascular en caso de progresión.

Tratamiento sintomático con analgesia y control de la función gastrointestinal.

Consejo genético para la hija, quien ha sido diagnosticada con la misma enfermedad, con planificación de seguimiento estructurado a partir de los 14 años.

CASOS CLÍNICOS

26 LINFOMA PARECE, LINFADENITIS GRANULOMATOSA DE PIRINGER-KUCHINKA ES...

Marina Balastegui Martín, Ana Maestre Peiró, Marouane . Menchi, Maria Isabel Perez Soto.

Hospital del Vinalopo, Elche, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 46 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes médicos o quirúrgicos de interés. No refería antecedentes de viajes ni infecciones previas, y a pesar de residir en una zona rural, no había tenido contacto directo con animales de riesgo. Trabajaba como mecánico, sin haber estado expuesto a productos químicos ni humos. Negaba hábitos tóxicos ni tratamiento farmacológico crónico habitual. A lo largo de su historia clínica, había experimentado dispepsia ulcerosa de carácter ocasional, así como antecedente de dermatitis atópica. En la infancia, fue diagnosticado con una infección por el virus de Epstein-Barr (VEB).

Enfermedad actual

El paciente fue derivado desde Atención Primaria al servicio de Otorrinolaringología y posteriormente a la consulta de alta resolución de Medicina Interna, debido a la presencia de dos adenopatías; una cervical lateral derecha y otra supraclavicular derecha, ambas palpables. El paciente negaba presentar síntomas asociados como anorexia, pérdida de peso, fiebre o signos relacionados con síndrome B (sudores nocturnos, fatiga o pérdida inexplicada de peso). No obstante, refería ligero carraspeo de años de evolución.

Exploración física

En la exploración física tan solo se observaron unas lesiones en el tronco, correspondientes a lesiones de rascado derivadas de la dermatitis atópica previamente mencionada. Auscultación pulmonar y cardíaca anodinas con examen abdominal normal sin visceromegalias asociadas. El resto del examen físico no mostraba alteraciones significativas.

Exploraciones complementarias destacadas

En la consulta de Otorrinolaringología, se realizó una ecografía cervical donde se observó una adenopatía con bordes bien definidos, hipocogénica, con un diámetro de 2cm. En cuanto a la analítica sanguínea, los resultados del hemograma se mostraban dentro de los valores de normalidad, sin alteraciones evidentes salvo una elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH). Se solicitaron estudios de autoinmunidad y serologías para virus como hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), VIH, VEB, citomegalovirus (CMV), Brucelosis, Toxoplasmosis y



CASOS CLÍNICOS

Mantoux resultando negativas, descartando la presencia de infecciones comunes asociadas a procesos linfoproliferativos.

Concomitantemente se realizó una PET- TAC donde se observaron varias adenopatías hipermetabólicas distribuida por los niveles II, III, V y en hueso supraclavicular derecho, siendo las lesiones con mayor actividad metabólica las adenopatías de nivel V, de 18 x 13 mm de diámetro, con un SUV máximo de 9,32 g/ml, compatible con lesión de características metabólicas malignas.

Dado los hallazgos y la localización de las adenopatías descritas, se recomendó realizar una fibrolaringoscopia por parte del equipo de Otorrinolaringología, en la cual no se observan hallazgos relevantes. Se comentó posteriormente el caso con el comité de tumores de Cabeza y Cuello quienes recomendaron exéresis del ganglio linfático.

Como primer planteamiento diagnóstico se planteó dentro del diagnóstico diferencial síndromes linfoproliferativos o metástasis ganglionares de neoplasias faringolaríngeas (fundamentalmente cavum) siendo estas menos probables dada la ausencia de hábitos tóxicos y la edad del paciente.

Se solicitó un amplio estudio inmunohistoquímico de la adenopatía en el que no se identificó afectación por síndrome linfoproliferativo B, incluyendo linfoma folicular y Linfoma Hodgkin predominio linfocítico nodular (LHPLN). El estudio inmunofenotípico de la biopsia ganglionar presentó positividad para los marcadores CD20 y CD79a. Además, se observó coexpresión de CD10 (Figura 1) y Bcl-6 (Figura 2) mientras que Bcl-2 (Figura 3) resultó negativo. Estos hallazgos son indicativos de una respuesta inmunitaria reactiva, sin apreciar características de malignidad. También se identificaron células activadas, positivas para CD30, así como células plasmáticas que reaccionaron positivamente con el marcador EMA. Además, la reacción de las células mieloides reclutadas por las células B monocitoides, que fueron Bcl-2 negativas, apoyan la hipótesis de una respuesta inflamatoria reactiva. La prueba para la proteína latente de membrana (LMPI) del virus de Epstein-Barr (EBV) resultó negativa, lo cual descarta una posible reactivación de la infección por este virus.

Diagnóstico

Los hallazgos clínicos y de la biopsia ganglionar llevaron al diagnóstico de una linfadenitis granulomatosa de Piringer-Kuchinka. Se trata de una reacción inmunitaria caracterizada por la formación de granulomas, y se asocia generalmente a infecciones como la toxoplasmosis¹. Sin embargo, también puede estar relacionada con infecciones más raras, como la leishmaniasis, sífilis



o incluso una infección previa por el virus de Epstein-Barr 2, 3. La linfadenitis granulomatosa de Piringer- Kuchinka es una entidad poco frecuente que se presenta en la práctica clínica, y su diagnóstico debe basarse en la combinación de hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunofenotípicos⁴, como ha sido el caso del paciente en cuestión.

Tratamiento instaurado

Con respecto al manejo, tras la revisión de la patología, el tratamiento que se instauró al paciente fue conservador mediante AINES. Se realizó un seguimiento ecográfico cervical, que mostró una pequeña colección residual postquirúrgica, que no planteó preocupación clínica significativa. No se identificaron adenopatías nuevas en la región cervical, lo que sugiere una evolución favorable y estable de la condición.

CASOS CLÍNICOS

27 LA FIEBRE NO ERA UNA ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA

Fabiola Campo Lobato, Covadonga Junco Dopico, Pilar Sánchez Latasa, María Luisa Pérez García, Nora Gutiérrez Sampedro.
Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

Antecedentes patológicos

- No alergias medicamentosas conocidas.
- No factores de riesgo vascular.
- Fue diagnosticada de queratosis seborreica (2021).
- Hábitos tóxicos: fumadora (IPA 5).
- Situación laboral: enfermera en activo.
- Intervenciones quirúrgicas: 2 fibroademas extirpados en mama izquierda por mastopatía fibroquística y un nevus melanocítico en espalda por sospecha de carcinoma basocelular.

Enfermedad actual

Se trata de una mujer de 42 años derivada por otro especialista hospitalario por fiebre recurrente sin foco infeccioso aparente. En la anamnesis refiere cuadro clínico de un año de evolución caracterizado por episodios de fiebre de 48 horas de duración y de hasta 40°C junto a tiritona. Inter crisis se encuentra asintomática. A su vez se asocia: pérdida ponderal de 9 kg; episodios de amaurosis fugax; en una ocasión debilidad transitoria en extremidad inferior derecha; fenómeno de Raynaud; eritema palmar y artralgias generalizadas. Adicionalmente, refiere disfonía fluctuante, actualmente en estudio por el servicio de Otorrinolaringología.

Debido a la sintomatología inespecífica fue valorada por diferentes especialistas sin emitirse un diagnóstico definitivo. En primer lugar, por el servicio de Digestivo. En ese momento presentaba diarrea subaguda intermitente asociada a pérdida ponderal, con resultados negativos en coprocultivos y toxina para Clostridioides difficile, y una calprotectina de 114 mg/kg. Los estudios endoscópicos y ecografía abdominal no arrojaron hallazgos relevantes, lo que condujo al diagnóstico de síndrome de intestino irritable versus intolerancia no filiada. Por otro lado, Urología identificó infecciones recurrentes del tracto urinario, evidenciadas por sistemáticos de orina patológicos y una leve elevación de reactantes de fase aguda, aunque sin aislamiento microbiológico en urocultivos, resultando en la administración de múltiples ciclos de antibióticos sin resolución definitiva. Finalmente, Oftalmología evaluó a la paciente en Urgencias en dos ocasiones por fopsias en el ojo izquierdo, sin escotoma fijo ni pérdida abrupta de la agudeza visual, diagnosticándose un desprendimiento de vítreo posterior en dicho ojo.

En el día previo a la consulta de Medicina Interna acudió al servicio de



CASOS CLÍNICOS

Otorrinolaringología para valorar la disfonía que presentaba la paciente, sin otros síntomas asociados. La exploración otorrinolaringológica describió un nódulo en el tercio anterior de la cuerda vocal izquierda y una protusión en el seno piriforme izquierdo. Por dicho motivo, se solicitó una TC cérvico-torácico (no realizado hasta el momento).

Dado el recorrido y la ausencia de patología objetiva se había sugerido incluso un trastorno funcional.

Exploración física

- Consciente, orientada, eupneica en reposo. Normocoloreada, normohidratada. A la inspección presenta 3 nevos azules en espalda, 2 en tórax y 1 en brazo derecho. Se constata eritema palmar referido en anamnesis.
- Cabeza y cuello: sin adenopatías laterocervicales, supraclaviculares ni axilares.
- Auscultación cardiaca: ruidos cardiacos regulares, sin soplos.
- Auscultación pulmonar: sin ruidos sobreañadidos.
- Abdomen: blando, no doloroso a la palpación, sin signos de irritación peritoneal, ruidos hidroáereos presentes.
- Extremidades inferiores: sin edema ni signos de trombosis venosa profunda.

Exploraciones complementarias destacadas

Desde la consulta de Medicina Interna se solicita análisis con serología y estudio de autoinmunidad y ecocardiograma, todo ello junto a la TC cérvico-torácico (solicitado por ORL) que se realizó ese mismo día.

- Electrocardiograma: ritmo sinusal, frecuencia cardiaca 75 /min, $\text{AQRS} +60^\circ$, PR < 200 mseg, QRS estrecho, sin alteraciones en la repolarización.
- Analítica: VSG elevada (28 mm/h), Proteína C reactiva elevada (3.57 mg/dL). Función renal, iones, perfil hepático, hematometría, coagulación, proteinograma, estudio del hierro sin alteraciones reseñables.
- ANA, ANCA y anticuerpos antifosfolípidos negativos.
- Estudio hormonal (TSH, LH, FSH, GH, prolactina, entre otros) normal.
- Serología VIH, lúes, VHB, VHC, VEB, CMV, rickettsia y toxoplasma negativa.
- TC cérvico-torácico: no alteraciones en las estructuras faringolaríngeas. No adenopatías laterocervicales. No adenopatías axilares, mediastínicas ni hiliares. Incidentalmente, se detecta lesión de densidad de partes blandas (5,5 cm) adyacente al tabique interauricular, que se comporta como defecto de repleción intracavitario.

Dado los hallazgos en la TC, se decide gestionar ecocardiograma (ya solicitado de manera preferente) para ese mismo día. Lo realizan al final de la mañana, donde describen: masa sésil en aurícula izquierda de gran tamaño (60x30 mm),



heterogénea y superficie desflecada, adherida a borde inferior de fosa oval y borde atrioventricular de septo interauricular.

En el transcurso de 36 horas se realiza ecocardiograma transesofágico, resonancia magnética cardiaca y TC de coronarias para completar estudio. En el plazo de 7 días la paciente es presentada en Comité de Cirugía Cardíaca y posteriormente es intervenida quirúrgicamente con extirpación de la masa cardíaca.

Diagnóstico

La Anatomía Patológica de la pieza quirúrgica emite el diagnóstico de mixoma cardíaco con inmunohistoquímica positiva para calretinina. Dada la edad joven de la paciente, antecedente de lesiones mamarias y lesiones cutáneas características (nevus azules) junto al diagnóstico de mixoma cardíaco, se decide solicitar estudio genético del gen PRKARIA para descartar Complejo de Carney. Al cabo de unos meses, el estudio genético es positivo para la mutación del gen PRKARIA.

El Complejo de Carney (CNC) es un síndrome clínico autosómico dominante caracterizado clínicamente por una combinación de mixomas, manifestaciones cutáneas y afectaciones endocrinas. La mayoría de estos pacientes presentan mutaciones inactivadoras o grandes deleciones del gen PRKARIA (ubicado en 17q22-24), que codifica la subunidad reguladora tipo I alfa de la proteína quinasa A (PKA) cuya disfunción conduce a una activación descontrolada de vías de señalización asociadas al crecimiento celular y la tumorigénesis.

Las manifestaciones cutáneas más frecuentes son la lentiginosis (de aparición precoz en pubertad y distribución típica en labios, conjuntiva y mucosas) y nevus azules múltiples. En relación con los mixomas, el cardíaco es el más frecuente en estos pacientes, siendo también habituales los mixomas cutáneos y mamarios. Por otro lado, pueden presentar afectación endocrina en forma de tumores endocrinos múltiples, siendo el más frecuente la enfermedad adrenocortical nodular pigmentaria primaria (PPNAD).

El diagnóstico se establece por la presencia de dos o más criterios clínicos mayores, o un criterio mayor y un criterio adicional (familiar de primer grado afectado o mutación del gen PRKARIA). Para el diagnóstico definitivo del mixoma es necesaria la histología con la inmunohistoquímica característica. Se realizará estudio genético en todos aquellos pacientes con sospecha de Complejo de Carney, que presenten los siguientes criterios:

- Edad <40 años.
- Mixomas múltiples o recidivantes.
- Antecedente familiar de mixomas.
- Clínica asociada (manifestaciones cutáneas, mixomas en otras localizaciones,

CASOS CLÍNICOS

manifestaciones endocrinológicas).

En caso de que la mutación para el gen PRKARIA sea negativa, puede solicitarse variantes del gen PRKACA o PRKACB. El seguimiento de pacientes con diagnóstico de Complejo de Carney debe ser anual e incluir una serie de pruebas dada las alteraciones que pueden llegar a presentar: ecocardiograma transtorácico, determinación de cortisol libre urinario y IGF-1, ecografía de tiroides y testicular en varones, y seguimiento clínico de mamas.

Para la detección precoz de PPNAD o adenoma productor de GH se requieren estudios más específicos como el test de Liddle de 6 días o test de TRH.

Tratamiento instaurado

Extirpación quirúrgica del mixoma. Seguimiento estricto para evitar recidivas, aparición de alteraciones endocrinológicas y sobre todo, para realizar un adecuado consejo genético.

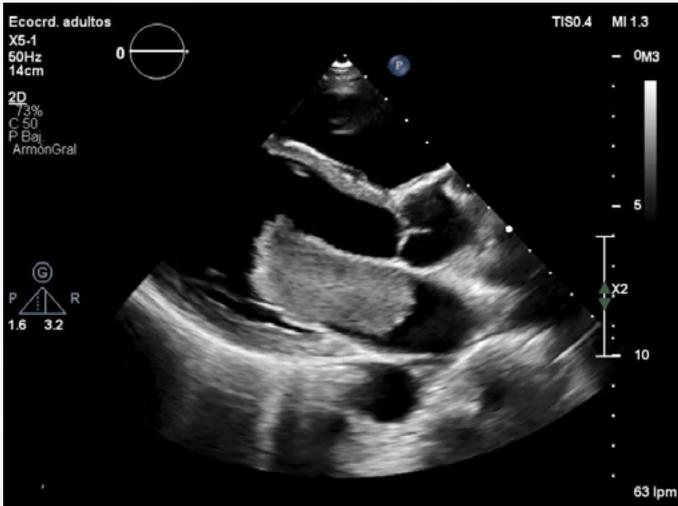
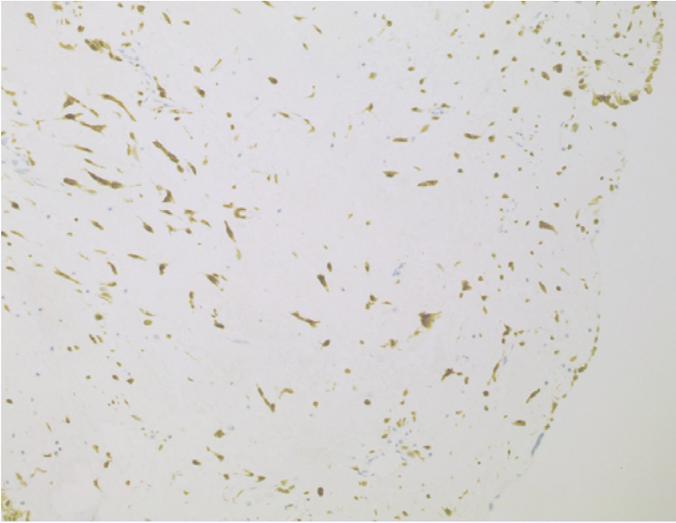
Referencias bibliográficas

1. Losada Grande EJ, Al Kassam Martínez D, González Boillos M. Complejo de Carney. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(6):308–14.
2. Bosco Schamun MB, Correa R, Graffigna P, de Miguel V, Fainstein Day P. Revisión del complejo de Carney: Aspectos genéticos. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(1):52–9
3. Hernández-Bringas O, Ortiz-Hidalgo C. Características histopatológicas e inmunohistoquímicas de los mixomas cardíacos. *Arch Cardiol Mex.* 2013;83(3):199–208. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2013.02.002>





CASOS CLÍNICOS



28 ACIDURIAS ORGÁNICAS: ¿ES SOLO COSA DE NIÑOS?

Martí Mascaró Pol, Àngel Valls Villalba, Jose Pardos Gea, Ferran Martínez Valle, Mireia Del Toro Riera, Maria Camprodon Gómez.

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 35 años de edad sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, con antecedentes de retraso psicomotor moderado, diabetes mellitus tipo 2, tromboembolismo pulmonar bilateral y anemia ferropénica. A los 22 años es ingresada en otro centro por catatonia y disminución del nivel de conciencia con una resonancia que mostró leucoencefalopatía con afectación periventricular y posterior bilateral y simétrica, destacando afectación de vía piramidal y panhipopituitarismo. Durante el ingreso se realizó análisis del líquido cefalorraquídeo mostrando hiperproteinorraquia en las dos punciones lumbares y en una de ellas se obtuvo una elevación de ácido láctico. Se descartó etiología infecciosa, metales pesados, porfiria, enfermedad priónica así como enfermedad de Krabbe, leucodistrofia metacromática y trastornos de la beta oxidación de ácidos grasos. Posteriormente presentó tetraparesia con plejía de extremidades inferiores que se atribuyó a afectación central si bien también se evidenció afectación periférica en forma de polineuropatía sensitivomotora mixta. La paciente perdió el seguimiento.

La paciente fue institucionalizada en residencia y ha presentado varios ingresos en contexto de broncoaspiración e infecciones del tracto urinario.

Como antecedentes familiares, padres consanguíneos sin antecedentes patológicos de interés. Madre de una hija de 16 años sana.

Enfermedad actual

Acude a nuestro centro derivada de residencia por clínica de 1 día de evolución consistente en dolor retroesternal y disnea, vómito aislado y disminución del nivel de conciencia. No fiebre ni otra sintomatología.

Exploración física

PA 124/79 mmHg, FC 126 lpm, SpO2 95-97% FiO2 0,26 3L/min con mascarilla Venturi, T 36,2°C.

Estado general conservado, paciente postrada, normocoloreada, normohidratada y con correcta perfusión distal. Taquicardia en reposo a 110-120 lpm, sin soplos ni rones, sin edemas en extremidades inferiores, sin ingurgitación yugular.

CASOS CLÍNICOS

Eupneica en reposo, murmullo vesicular conservado con crepitantes en ambas bases.

Abdomen depresible, no doloroso a la palpación, sin masas ni visceromegalias.

Vigil, respuestas monosilábicas, no orientada en espacio ni en tiempo, orientada en persona, comprensión difícil de valorar dada situación de base, nominación conservada y repetición no valorable. Paraplejía de extremidades inferiores con sensibilidad gruesa conservada, paresia de extremidades superiores con balance motor 4/5 en extremidad superior derecha y 3/5 en izquierda. Sin signos meníngeos.

Exploraciones complementarias destacadas

Gasometría venosa a su llegada: pH 7,14; pCO₂ 26 mm Hg; HCO₃⁻ 10mmol/L; exceso de bases -18.5 mmol/L; lactato 9.2 mmol/L.

ECG: taquicardia sinusal a 150 lpm con bloqueo de rama derecha del haz de His no conocido, cambios secundarios en la repolarización.

AngioTC torácico: no signos radiológicos de tromboembolismo pulmonar. Parénquima pulmonar con áreas parcheadas en vidrio deslustrado, de distribución difusa y de predominio central, asociando focos consolidativos en segmentos posteriores de ambos lóbulos inferiores, con broncograma aéreo y engrosamiento de las paredes bronquiales, que por la localización podría sugerir broncoaspiración.

TC abdominal: muy tenues áreas hipodensas de realce en ambos riñones de dudoso valor dado artefacto, aunque no permite excluir pielonefritis muy leve bilateral. Asocia alguna zona de mayor atrofia focal, posible secuela de pielonefritis antigua.

Análítica sanguínea: Hb: 10.0 g/dL, VCM: 98.7 fL, leucocitos 7.55 x10E9/L, plaquetas 219 x10E9/L, coagulación en rango, FG>90 ml/min/1.73 m², urea: 26.0 mg/dL, urato: 4.8 mg/dL, ionograma correcto, glucosa 167 mg/dL, perfil hepático sin alteraciones, HbA1c 6.4 %, GH: 0.54 ng/mL, factor de crecimiento insulinoide 132ng/mL, proteína 4.8 g/dL, albúmina 2.6 g/dL, creatina cinasa 27 UI/L, aldolasa: 14.4 UI/L, LDH: 360 UI/L, lactato 2.49 mmol/L. Amonio 52μMol/l.

Estudios en planta de medicina interna:

Aminoácidos plasmáticos: Glicina ↑↑ 469.3 μmol/L, metionina ↓ 12.6 μmol/L, alfa-



CASOS CLÍNICOS

alanina ↑↑ 633.3 μmol/L, prolina ↑↑ 306.3 μmol/L. Metilmalonato ↑↑ 14.6 μmol/L, homocisteína >65 μmol/L. Acil carnitinas (C3) Propionilcarnitina ↑↑ 5.858 μmol/L.

Análisis en orina: Homocistina /Creatinina ↑↑ 8 mmol/mol crea. Ácidos orgánicos Metilmalonato / Creatinina ↑↑ 1424.66 mmol/mol crea.

Análisis de líquido cefalorraquídeo: Glucosa: 122 mg/dL ; Lactato 3.72 mmol/L, Proteína: 126 mg/dL; Eritrocitos : 73 cel/μL; Leucocitos: 3 cel/μL.

Estudio genético: variante en homocigosis c.748C>T (pArg250Ter, R250*) en el exón 8 del gen MMADHC.

Resonancia magnética cerebral: Se aprecia extensa afectación de la sustancia blanca, lateral con un patrón periventricular y subcortical anterior y posterior que en caso de ser progresivo podría ser compatible con leucodistrofia. Además, se aprecian lesiones secundarias a hemorragias, siendo de mayor tamaño la que se observa en el lóbulo frontal derecho, que no están descritas en informes de las resonancias previas.

Electromiograma: Signos de una severa polineuropatía sensitivo-motora de carácter mixto y predominio axonal más expresiva en extremidades inferiores (ausencia de respuestas), de carácter crónico, aunque con denervación aguda-subaguda proximal en recto femoral, pero con probable denervación completa.

Diagnóstico

Por lo que respecta al motivo de consulta se orienta como neumonía bilateral por probable aspiración sin aislamiento microbiológico, presentando buena evolución con tratamiento antibiótico y broncodilatadores.

Durante su ingreso en planta de medicina interna se realiza estudio de leucoencefalopatía con afectación motora. A nivel analítico destacaba acidosis láctica e hiperamonemia. Se realizó RM cerebral que confirmó la presencia de imágenes compatibles con leucodistrofia objetivándose lesiones secundarias a hemorragias y electromiograma que evidencia la presencia de polineuropatía sensitivo-motora mixta de predominio axonal de carácter crónico. Dado el cuadro clínico y el despistaje etiológico previo, la sospecha diagnóstica fundamental es de enfermedad metabólica, sopesando como principales posibilidades la leucoencefalopatía de origen mitocondrial con afectación de troncoencéfalo y médula espinal, y elevación de lactato (LBSL) o un trastorno del metabolismo de ácidos orgánicos.



Se realizó estudio metabólico completo con aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos, así como acilcarnitinas en plasma, destacando aumento plasmático de ácido metilmalónico así como de los metabolitos de la misma vía metabólica con homocisteína elevada en varias ocasiones. Todo ello es congruente con el diagnóstico de Acidemia metilmalónica con hiperhomocisteinuria. Se realizó confirmación genética con panel de metabolopatías en nuestro centro detectándose la variante patogénica en homocigosis c.748C>T (pArg250Ter, R250*) en el exón 8 del gen MMADHC, confirmándose el diagnóstico de acidemia metilmalónica con hiperhomocisteinuria.

Tratamiento instaurado

Se ha propuesto en fase crónica tratamiento con betaina 100mg/kg/d dividida en dos dosis 3,5g/12h, hidroxicobalamina 1mg/d vía intramuscular, ácido fólico 5mg/d y carnitina 50-100mg/kg/d 3mL/12h. La paciente presenta escasa adherencia a los seguimientos. Por el momento dado situación clínica y social desfavorable no se ha instaurado dieta restrictiva.

CASOS CLÍNICOS

29 HIPOFOSFATEMIA SECUNDARIA A TRATAMIENTO CON HIERRO CARBOXIMALTOSA ENDOVENOSO EN PACIENTE CON TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

Pablo Peláez Ibáñez, Núria Trullen Malaret, Natàlia Pereda Pérez, Raquel Torres Iglesias, Bernat Villanueva Cutillas, Antoni Riera Mestre.

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

Antecedentes patológicos

Varón de 71 años

Exfumador desde los 50 años (DA: 45 paquetes-año).

Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) con 4/4 criterios de Curaçao:

Epistaxis recurrentes desde los 40 años, telangiectasias cutáneas. Madre y abuela materna con epistaxis, hermano e hijo con THH confirmada. Afectación hepática y gastrointestinal. Estudio genético positivo ACVRL1 (p.His314Pro) en heterocigosis.

- Última ecocardiografía con contraste (2021): índice cardíaco 3.8, paso de burbujas tardío grado I

- Tc toraco-abdominal 2022: Signos de afectación hepática de THH con fistulas arterio-venosas y porto-venosas, hiperplasia nodular focal y masa confluyente, además de hipertrofia arteria hepática. Aneurisma hiliar renal y esplénico. Signos indirectos de fístula arterio-venosa en extremidad inferior derecha. Pequeña dilatación bronquial basal derecha, de características quísticas, sugestiva de malformación bronquial. Ectasia y elongación de eje aorto-ilíaco.

- RM hepática 2022: cambios vasculares intrahepáticos en contexto de THH con quistes intrahepáticos y fistulas entre los diferentes territorios que dan signos de hipertensión portal e insuficiencia cardíaca. Lesiones hipervasculares en segmento VI que sugieren dilatación vascular por fístula.

- Cápsula endoscópica 2020: múltiples puntos rojos sin estigmas de sangrado en antro gástrico, 4 telangiectasias milimétricas en duodeno sin estigmas de sangrado reciente. Múltiples telangiectasias (entre 10 y 12) de entre 2 y 4 mm de diámetro en yeyuno, sin signos de sangrado.

- Anemia ferropénica de larga evolución por epistaxis graves (típicas, >1h de evolución) y pérdidas digestivas en tratamiento con Sandostatina LAR desde agosto de 2022, con requerimientos de hierro endovenoso periódico. Desde 2018 en tratamiento con hierro carboximaltosa 1g cada 2-3 meses para mantener hemoglobina > 100g/L.

Fibrilación auricular crónica con cierre de la orejuela el 17/10/2018 por intolerancia a anticoagulación oral. Sin incidencias inmediatas, pero reingreso un mes más tarde por probable síndrome de Dressler con pleuropericarditis, iniciándose pauta descendente de prednisona, actualmente retirada, sin recidiva.

Estenosis uretral pendiente de uretroplastia.



CASOS CLÍNICOS

Artritis infecciosa en rodilla derecha a los 53 años.
Intervenciones quirúrgicas previas: varices venosas EII.

Enfermedad actual

Durante el seguimiento, pese a tratamiento con Sandostatin y hierro carboximaltosa endovenoso periódico, presenta empeoramiento de la anemia, con aumento de requerimientos de hierro endovenoso. Durante el seguimiento se observa hipofosfatemia por lo que se inician suplementos orales.

Pese a la toma de suplementos orales (hasta 3-4 sobres de sobres de fosfato al día, sin poder tolerar más dosis por diarreas), el aumento de requerimientos de hierro endovenoso ocasiona hipofosfatemia grave (0.18mmol/L) por lo que se realiza ingreso programado para reposición endovenosa de fosfato con mejoría analítica parcial. Además, se añade pérdida de peso progresivo de unos 6Kg en Taño y coxalgia bilateral que le dificulta la deambulaci3n.

Ingreso actual por fractura de cadera con complicaci3n de endocarditis por Enterococcus faecalis, requiriendo cirugía de recambio valvular biol3gico. Reingreso posterior para electrocauterizaci3n nasal por ORL debido a severas epistaxis persistentes.

Exploraci3n f3sica

AR: MVC sin ruidos sobreañadidos.

ACV: TCR sin soplos audibles.

ABD: blando y depresible. No doloroso a la palpaci3n. RHA presentes. Sin masas o megalias. Sin signos de peritonismo.

NRL: consciente y orientado, sin signos de focalidad.

EII con aumento de per3metro respecto la contralateral (ya conocido por cirugía de varices), limitaci3n a la flexi3n y la rotaci3n de la cadera bilateral por dolor. No edemas. Pulsos distales presentes bilateralmente con trofismo neurovascular preservado.

Dolor y molestias en rodilla izquierda, donde presenta una f3stula arteriovenosa con hipertensi3n venosa.

Exploraciones complementarias destacadas

· PET-TC (Abril 2024): No se identifican signos de vasculitis de grandes vasos. Tampoco signos concluyentes de artropatía inflamatoria poliarticular. Cambios de hipertensi3n venosa en pierna izquierda. Sin evidencia de adenopatías hipermetabólicas ni lesiones captantes de 18F-FDG sugestivas de proceso neoplásico primario o de enfermedad neoplásica diseminada.

· RM cadera (Junio 2024): Presencia de trazo de fractura en hueso trabecular localizado a nivel de ambos cuellos femorales sin disrupci3n cortical en relaci3n con fracturas insuficiencia. Asocian moderado edema óseo con derrame sinovial



reactivo bilateral. La cabeza femoral y la cavidad acetabular tienen una morfología y señal normal, con leve disminución de grosor condral. No se observan colecciones bursales periarticulares. Alteración de señal del hueso medular que orienta a hiperplasia medular. Los hallazgos descritos son compatibles con fracturas insuficiencia en ambos cuellos femorales sin interrupción cortical con moderado edema óseo y derrame articular reactivo.

· ETT de control post cambio valvular: Ventrículo izquierdo moderadamente hipertrófico con FE biplanar del 63%. Aurícula izquierda severamente dilatada. Bioprótesis aórtica con gradientes elevados, sin fugas significativas. Válvula tricúspide con insuficiencia moderada y PAPs de 35 mmHg.

· Analítica 25/3/24: Hemograma: Hb: 107 g/L | Hcrit: 33.40 % | VCM: 95 fL | Leuc: 4.17 x10E9/L | N: 3.01 x10E9/L | N: 72.2 % | L: 0.54 x10E9/L | L: 12.9 % | M: 0.50 x10E9/L | M: 12.0 % | E: 0.08 x10E9/L | E: 1.9 % | B: 0.04 x10E9/L | B: 1.0 % | San—Plaquetas; c.nom.: 226 x10E9/L | Coagulación: TP: 13.50 s | TP: 1.25 | INR: 1.26 | TTPA: 33.5 s | Fibrinògen: 4.70 g/L | Función renal e iones: FG: >90 mL/min | Creat: 70 µmol/L | Urea: 5.4 mmol/L | Na: 140 mmol/L | K: 4.22 mmol/L | Perfil hepático: ALT: 10 U/L | Aspartat-aminotransferasa; c.cat. (Sèrum): 19 U/L | FA: 80 U/L | GGT: 47 U/L | BrT: 8 µmol/L | Perfil Glicídico: Glucosa: 10.2 mmol/L | Bioquímica (otras): Alb: 40 g/L | Mg: 0.75 mmol/L | Metabolismo fosfo-cálcico: Ca: 2.23 mmol/L | Fosfat: 0.18 mmol/L | Calcidiol: 26 nmol/L | PTH: 5.6 pmol/L | Estudio anemia: Ferritina: 318 µg/L | Fe: 8 µmol/L | Transferrina: 19.0 µmol/L | IST: 21 %

· Orina 24h 28/3/25: excreción de fosfato 37.10 mmol/d (N 13.00 - 42.00)

Diagnóstico

Con todo ello, se diagnostica de osteomalacia hipofosfatémica secundaria tratamiento crónico con hierro carboximaltosa endovenoso con fracturas de fémur bilateral atraumáticas.

Tratamiento instaurado

Se ingresa en Traumatología y se realiza intervención quirúrgica con triple canulado bilateral el 13/6/24. Tras el alta hospitalaria, durante el periodo postoperatorio, presenta caída casual en domicilio desde la silla de ruedas con fractura subtrocanterea fémur izquierdo por lo que ingresa de nuevo en Orto geriatria el 30/7/24. El 2/8 se realiza nueva intervención quirúrgica.

Durante el ingreso presenta varias complicaciones. La más importante, una endocarditis aórtica por *Enterococcus faecalis* con probable foco urinario que ocasiona perforación y disfunción grave de la válvula aórtica que condiciona insuficiencia cardíaca y requiere sustitución con bioprótesis aórtica y tratamiento antibiótico con ampicilina y ceftriaxona desde el 14/8/24 al 27/9/24. Además, por dificultad para sondaje vesical durante el ingreso por estenosis uretral ya conocida, requiere la colocación de una sonda suprapúbica.

CASOS CLÍNICOS

Durante el ingreso presenta episodios de epistaxis severas con anemización y requerimientos de transfusiones de hematíes. Al alta, consulta varias veces a urgencias por este motivo por lo que el 6/11/24 se realiza de forma programada electrocauterización de pared lateral y septum de la fosa nasal izquierda y septo anterior de la fosa nasal derecha por parte de Otorrinolaringología. Actualmente (febrero-25), el paciente se encuentra en periodo de recuperación de las múltiples intervenciones, con mejoría progresiva funcional y desde marzo de 2024 se ha cambiado a tratamiento con hierro sacarosa endovenoso, sin presentar nuevas determinaciones de fosfato bajo. Pese a ello y el tratamiento con análogos de somatostatina, persiste anemia ferropénica con necesidades ocasionales de transfusiones de concentrados de hematíes por lo que, una vez superado el postoperatorio de las cirugías se iniciará tratamiento con bevacizumab para controlar la anemia.



CASOS CLÍNICOS

30 SÍNDROME DE LEGIUS VS NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1: IMPLICACIONES EN EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR Y LA CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA.

Manuel De Miguel Escribano, Roberto Pertusa Mataix, Manuel Garrido Montes, Jorge Corchero Gijón, Jose Salvador Garcia Morillo.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 17 años con historia de dolor intenso a nivel lumbar izquierdo desde la infancia temprana. Estudiada desde primaria y pediatría en múltiples ocasiones con multitud de pruebas de imagen realizadas, desde ecografías, gammagrafías y resonancias magnéticas de columna lumbar, glúteo y cadera izquierdas, con el único hallazgo de una sinovitis leve de la cadera izquierda a los 9 años de edad al que inicialmente se atribuyó la clínica, por lo que se le diagnóstico de sinovitis transitoria de cadera de repetición. Sin otros antecedentes personales o familiares de interés.

Enfermedad actual

A los 16 años, ante la persistencia de la clínica, vuelve a realizarse una resonancia magnética (RM) de miembro inferior izquierdo en la que se aprecia una imagen compatible con un neurofibroma gigante de unos 15 cm de longitud, que no había sido evidenciado hasta ese momento. Es por ello que la derivan a consultas de enfermedades minoritarias del adulto para continuidad del estudio.

Exploración física

En la exploración física se pueden apreciar multitud de manchas café con leche (más de 6, mayores de 15 mm) así como varias lesiones milimétricas extendidas por tronco y extremidades, además de posibles efélides tanto inguinales como axilares. De igual forma, la paciente presentaba cierto hipertelorismo. No se apreciaron neurofibromas cutáneos. En la exploración oftalmológica se descartó la presencia de nódulos de Lisch. Fondo de ojo y movimientos oculares extrínsecos normales. No paresias, edema en pliegue glúteo-crural izquierdo con Lasegue y Bragard positivos. No déficit sensitivos. Sin otros hallazgos notables en la exploración.

Exploraciones complementarias destacadas

RM sin contraste de cadera izquierda: lesión ocupante de espacio, con alta intensidad de señal en los cortes T2 (sobre todo en la serie con saturación grasa), mostrando en los cortes potenciados en T1 una intensidad de señal similar a la musculatura, que muestra una tumoración que crece en sentido caudal, hasta la porción proximal del muslo, superando los 15 cm de longitud. Se extiende siguiendo el trayecto del nervio ciático, entre los distintos grupos musculares, por



delante del glúteo mayor, mostrando una anchura máxima de 3 cm y dando un aspecto conglomerado de múltiples lesiones.

Para despistaje de lesiones a nivel de sistema nervioso central se realizó una RNM craneal que no evidenció alteraciones significativas. De la misma manera, se llevó a cabo una RNM de órbita en la que tampoco se observaron alteraciones valorables en las paredes orbitarias, glándulas lacrimales con tamaño y señal normales, sin evidencia de lesiones expansivas. Globos oculares, musculatura extrínseca y nervios ópticos con morfología y señal de RM normales.

Se practicó biopsia de la lesión compatible con neurofibroma, constituida por músculo y tejido fibroadiposo predominantemente, que resultó insuficiente para el diagnóstico.

El estudio genético inicial fue dirigido a buscar una mutación en el gen NF1 responsable de las neurofibromatosis tipo 1. Ante la negatividad de la presencia de esta mutación, se solicitó un exoma. Esta prueba reveló la presencia de una mutación de significado incierto en el gen SPRED1, relacionada con el síndrome de Legius.

Diagnóstico

Ante los hallazgos clínicos, las pruebas complementarias y el análisis genético se plantean dos opciones diagnósticas: una Neurofibromatosis tipo 1 clásica con estudio genético negativo versus un síndrome de Legius.

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1; OMIM 613113), heredada con un patrón autosómico dominante, se caracteriza por la presencia de múltiples manchas café con leche (CALMs), efélides en pliegues cutáneos (denominadas máculas lentiginosas, ya que aparecen en áreas no expuestas al sol), nódulos de Lisch en el iris, tumores del sistema nervioso central y periférico, neurofibromas cutáneos y otras manifestaciones clínicas. Existe un riesgo significativamente aumentado de ciertos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama en mujeres menores de 50 años, tumores malignos de la vaina nerviosa periférica (MPNSTs), así como tumores cerebrales. Los criterios diagnósticos de esta enfermedad se muestran la tabla 1.

El síndrome de Legius (LGSS; OMIM 609291) es una enfermedad autosómico dominante que presenta similitudes con la NF1, aunque con un fenotipo menos grave. Las personas con este síndrome suelen tener múltiples manchas café con leche, a veces asociadas con efélides en pliegues cutáneos, características dismórficas variables como hipertelorismo o macrocefalia, lipomas y dificultades

CASOS CLÍNICOS

leves de aprendizaje o problemas de atención. No se asocia con neurofibromas, gliomas ópticos, nódulos de Lisch ni predisposición tumoral. El gen SPRED1 codifica un regulador negativo de la vía RAS-MAPK, similar a la neurofibromina cuya mutación ocasiona la NF1.

El diagnóstico definitivo de esta paciente se presenta ciertamente controvertido. Inicialmente la paciente cumpliría criterios para el diagnóstico de una Neurofibromatosis tipo 1. La ausencia de una mutación en el gen NF1 y el hallazgo de una mutación de significado incierto en el gen SPRED1, plantea un nuevo escenario diagnóstico: El síndrome de Legius. Ambas entidades conforman el grupo de patologías denominadas como RASopatías, que mediante diferentes mecanismos derivan en la pérdida de regulación de la vía RAS-MAPK. El cuadro clínico de la paciente (CALMs, efélides, hipertelorismo, ausencia de neurofibromas cutáneos, ausencia de tumores a nivel de SNC) además de la mutación en el SPRED1, orientan al diagnóstico de síndrome de Legius. Sin embargo, la presencia de un neurofibroma plexiforme a nivel ciático pone en duda este diagnóstico, ya que esta enfermedad se caracteriza por la ausencia de estos tumores. Por tanto, es discutible si nos encontramos ante una NF1 clásica con estudio genético negativo, o por el contrario ante la coexistencia de un neurofibroma plexiforme y un síndrome de Legius en la misma paciente, ambas patologías con pronósticos muy diferentes.

Tratamiento instaurado

Se ha aprobado recientemente terapias biológicas inhibidores de MEK como tratamiento para frenar e incluso reducir las lesiones secundarias a la enfermedad, como el selumetinib. Se propuso a la paciente para iniciación del tratamiento, sin embargo, éste tuvo que suspenderse al poco de inicio a consecuencia de la aparición de un rash acneiforme como reacción adversa medicamentosa. La paciente se negó a reinstaurar el tratamiento con inmunoterapia.

Referencias bibliográficas

1. Orphanet: Síndrome de Legius. Orpha.net s/f. <https://www.orpha.net/es/disease/detail/137605> (consultado el 27 de febrero de 2025).
2. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021;23:1506–13. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>.
3. Hebron KE, Hernandez ER, Yohe ME. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics. *Dis Model Mech* 2022;15. <https://doi.org/10.1242/dmm.049107>.



**Criterios Diagnósticos para
Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1)**

Descripción

A: Los criterios diagnósticos para NF1 se cumplen en un individuo sin un progenitor diagnosticado con NF1 si dos o más de los siguientes están presentes:

1. Manchas café con leche (CALMs):	Seis o más manchas con un diámetro mayor de 5 mm en individuos prepúberes y mayor de 15 mm en individuos pospúberes. Presencia de pecas (máculas lentiginosas) en las regiones axilar o inguinal. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme. Presencia de un glioma en las vías ópticas. Dos o más nódulos de Lisch identificados mediante examen con lámpara de hendidura o dos o más anomalías coroides (definidas como nódulos brillantes y parcheados observados mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) o NIR). Displasia del esfenoides, curvatura anterolateral de la tibia o pseudoartrosis de un hueso largo. Una variante patogénica heterocigota en el gen NF1 con una fracción alélica del 50% en tejido aparentemente normal como glóbulos blancos.
2. Pecas en los pliegues cutáneos:	
3. Neurofibromas:	
4. Glioma de la vía óptica:	
5. Nódulos de Lisch o anomalías coroidales:	
6. Lesión ósea distintiva:	
7. Variante patogénica de NF1:	

B: Un hijo de un progenitor que cumple los criterios del apartado A será diagnosticado con NF1 si cumple uno o más de los criterios en A

Notas adicionales:

a) Si solo están presentes manchas café con leche y pecas, el diagnóstico más probable es NF1, pero excepcionalmente podría tratarse de otro diagnóstico, como el síndrome de Legius. Al menos uno de los dos hallazgos pigmentarios debe ser bilateral.

b) La displasia del ala del esfenoides no se considera un criterio separado si está asociada con un neurofibroma plexiforme ipsilateral en la órbita.



CASOS CLÍNICOS



XV REUNIÓN ENFERMEDADES MINORITARIAS

VI REUNIÓN ENFERMEDADES MINORITARIAS RESIDENTES

ENFERMEDADES MINORIARIAS E INTERNISTAS:
AVANZANDO JUNTOS

24 · 25 · 26 de ABRIL 2025
Alicante



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