

LIBRO DE CASOS CLÍNICOS

XVI REUNIÓN ENFERMEDADES MINORITARIAS

VII REUNIÓN ENFERMEDADES MINORITARIAS RESIDENTES

23 · 24 · 25 de ABRIL 2026
Granada



XVI REUNIÓN ENFERMEDADES MINORITARIAS

VII REUNIÓN ENFERMEDADES MINORITARIAS RESIDENTES

23 · 24 · 25 de ABRIL 2026
Granada

ISBN: 978-84-09-86836-0

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.

ÍNDICE

CASOS CLÍNICOS

Enfermedades vasculares **5**

Caso clínico 4	6
Caso clínico 5	12
Caso clínico 7	17
Caso clínico 8	20
Caso clínico 10	23
Caso clínico 11	27
Caso clínico 22	30
Caso clínico 23	34
Caso clínico 24	36
Caso clínico 25	41
Caso clínico 27	47
Caso clínico 38	52
Caso clínico 40	55
Caso clínico 41	59

CASOS CLÍNICOS

Enfermedades autoinflamatorias e inmunodeficiencias **62**

Caso clínico 1	63
Caso clínico 2	67
Caso clínico 6	71
Caso clínico 13	75
Caso clínico 14	78
Caso clínico 17	82
Caso clínico 19	87
Caso clínico 20	91

ÍNDICE

Caso clínico 21	94
Caso clínico 28	101
Caso clínico 33	105
Caso clínico 34	108
Caso clínico 35	111
Caso clínico 36	117
Caso clínico 37	122
Caso clínico 39	126

CASOS CLÍNICOS

Enfermedades lisosomales **130**

Caso clínico 9	131
Caso clínico 12	134
Caso clínico 26	138
Caso clínico 31	141
Caso clínico 32	144

CASOS CLÍNICOS

Enfermedades por depósito **148**

Caso clínico 3	149
Caso clínico 15	153
Caso clínico 16	156
Caso clínico 18	161
Caso clínico 29	165
Caso clínico 30	169
Caso clínico 42	174
Caso clínico 43	179

XVI REUNIÓN
ENFERMEDADES MINORITARIAS

VII REUNIÓN ENFERMEDADES
MINORITARIAS RESIDENTES

23 · 24 · 25 de ABRIL 2026
Granada

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES VASCULARES

LIBRO de CASOS CLÍNICOS



CASOS CLÍNICOS

4 ESCLEROSIS TUBEROSA EN LA EDAD ADULTA: EVOLUCIÓN MULTISISTÉMICA A LARGO PLAZO

Lucía Rodríguez Romanos, Carme Malvárez Martín-Aragón, Luis Melián Rodríguez, Gonzalo Santos Rodríguez, Eide Diana Alves Pereira, Sabela Castañeda Pérez.

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 65 años con diagnóstico de larga evolución de esclerosis tuberosa, sin otros antecedentes personales de interés, que ha desarrollado a lo largo del tiempo las siguientes manifestaciones clínicas:

- Afectación neurológica: Historia de crisis epilépticas de inicio en la lactancia y leve retraso psicomotor en la infancia. Inicialmente tratada con fenitoína y fenobarbital, que fueron suspendidos por toxicidad cutánea. En la actualidad mantiene tratamiento con carbamazepina y gabapentina, permaneciendo libre de crisis en los últimos 20 años. La afectación del sistema nervioso central fue documentada mediante resonancia magnética nuclear (RMN) en 2002, que mostró múltiples túberes corticales y subcorticales bilaterales, bandas de migración radial y nódulos subependimarios, hallazgos característicos de la enfermedad.
- Manifestaciones cutáneas: Desde la infancia presenta angiofibromas faciales discretos y máculas hipomelanóticas.
- Afectación pulmonar: Antecedente de neumotórax espontáneo bilateral, con primer episodio a los 45 años y múltiples recurrencias posteriores. La tomografía computarizada (TC) de tórax realizada en 2015 (Figura 1) evidenció múltiples quistes pulmonares de pared fina, de tamaño variable, distribución difusa y bilateral, algunos con tendencia a la confluencia, así como bullas paramediastínicas y periféricas. Preciso tratamiento quirúrgico con pleurodesis bilateral mediante videotoroscopia y toracotomía con bullectomía. La biopsia pulmonar confirmó el diagnóstico de linfangioleiomiomatosis (LAM) difusa, en el contexto de esclerosis tuberosa.
- Afectación renal: Enfermedad renal crónica (ERC) estadio IV actualmente en seguimiento por Nefrología, secundaria a múltiples angiomiolipomas bilaterales y quistes renales, con distorsión y pérdida de arquitectura parenquimatosa, de predominio en el riñón izquierdo.
- Afectación hepática: Presencia de múltiples lesiones hepáticas hiperecogénicas, compatibles con angiomiolipomas/hamartomas hepáticos, evidenciadas durante el seguimiento radiológico de la afectación renal.

CASOS CLÍNICOS

La paciente no presenta otros antecedentes de interés.

Enfermedad actual

La paciente es derivada a finales de 2025 a la consulta de enfermedades minoritarias para valoración integral dada la complejidad de su patología de base.

En el momento de la valoración refiere deterioro progresivo de la calidad de vida en relación con episodios recurrentes de mareo inespecífico y alteraciones en la esfera cognitivo-conductual, con repercusión significativa en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Ha perdido autonomía funcional, precisando supervisión y apoyo continuado durante la mayor parte del día.

Los episodios de mareo no muestran relación clara con cambios posturales ni con otros factores desencadenantes identificables. Se presentan de forma brusca, con duración variable y frecuencia irregular, pudiendo repetirse varias veces en el mismo día.

Exploración física

Paciente hemodinámicamente estable, afebril, eupneica en reposo y eurolémica. Se muestra colaboradora, aunque presenta bradipsiquia y bradilalia leve, con dificultad para mantener una conversación fluida.

Constantes:

- Decúbito supino: TA 130/54 mmHg; FC 64 lpm.
- Bipedestación: al minuto, TA 116/73 mmHg; FC 72 lpm. A los 3 minutos, TA 120/76 mmHg; FC 72 lpm.

Exploración física:

Auscultación cardiaca (AC): rítmica, sin soplos.

Auscultación pulmonar (AP): murmullo vesicular conservado, sin ruidos añadidos.

Abdomen: blando y depresible, indoloro a la palpación, sin signos de irritación peritoneal. No se palpan masas ni visceromegalias.

Extremidades inferiores (EEII): sin edema ni signos clínicos sugestivos de trombosis venosa profunda.

Exploración neurológica (NRL): consciente, orientada en tiempo, persona y espacio, colaboradora. Lenguaje coherente, sin afasia ni disartria, con leve bradilalia. Bradipsiquia y dificultad para participar en la conversación, la anamnesis se realiza mayoritariamente a través de su hermana. Pupilas isocóricas y normoreactivas a la luz (PICNR). Movimientos oculares extrínsecos conservados. Nistagmo horizontal derecho. Resto de pares craneales sin alteraciones. Fuerza y sensibilidad conservadas en extremidades superiores e inferiores. Hiperreflexia

CASOS CLÍNICOS

osteotendinosa generalizada. Reflejo cutáneo-plantar flexor bilateral. No dismetrías. Sin rigidez ni bradicinesia. Marcha inestable, incapaz de realizar marcha en tándem, sin lateralización. Romberg negativo. Temblor postural leve con componente mioclónico.

Piel y mucosas: angiofibromas faciales en región nasal, mejillas y mentón. Máculas hipomelanóticas en extremidades. Discreta hipertrofia gingival. No se observan fibromas periungueales (tumores de Koenen), pits dentales ni placas de Shagreen.

Exploraciones complementarias destacadas

- Ecografía abdominal: Ambos riñones presentan alteración morfológica con pérdida de diferenciación córtico-medular y múltiples lesiones hiperecogénicas periféricas compatibles con angiomiolipomas, asociadas a quistes renales. En el riñón izquierdo se aprecia distorsión severa de la arquitectura renal, prácticamente ocluida. No se objetiva dilatación de la vía urinaria. A nivel hepático se identifican múltiples lesiones nodulares hiperecogénicas, sugestivas de angiomiolipomas/hamartomas hepáticos, en el contexto de esclerosis tuberosa.
- Ecocardiograma transtorácico: No se identifican rabiomas cardíacos ni otras alteraciones estructurales relevantes.
- Resonancia magnética cerebral (Figura 2): Se observan múltiples túberes corticales y subcorticales distribuidos en distintos lóbulos cerebrales, con características similares a las descritas en el estudio previo (2002), sin cambios significativos en número ni tamaño. Persisten bandas de migración radial en sustancia blanca adyacente a los ventrículos laterales, así como múltiples nódulos subependimarios adyacentes a las paredes ventriculares. En región parietal posterior izquierda se objetiva un área de atrofia focal con gliosis asociada, ya descrita previamente. Algunas lesiones presentan focos de susceptibilidad magnética compatibles con calcificación. No se objetiva captación patológica de contraste en los túberes corticales ni en los nódulos subependimarios. No existe restricción en las secuencias de difusión. En conjunto, el estudio no muestra datos de progresión estructural ni hallazgos sugestivos de astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA).
- Holter-EEG: pendiente de realización.
- Niveles plasmáticos de carbamazepina: Se objetivan niveles plasmáticos elevados (14,6 µg/mL; rango terapéutico habitual 4–12 µg/mL), compatibles con sobredosificación relativa. Dicho hallazgo podría estar en relación con la clínica de mareo y bradipsiquia, por lo que se plantea ajuste de tratamiento y reevaluación clínica posterior.

CASOS CLÍNICOS

Diagnóstico

La paciente presenta un diagnóstico clínico definitivo de esclerosis tuberosa con afectación neurológica, pulmonar, renal, hepática y cutánea.

En el caso descrito, la afectación neurológica se fundamenta en la presencia de epilepsia de inicio precoz y en hallazgos característicos en resonancia magnética cerebral, que incluyen múltiples túberes corticales, bandas de migración radial y nódulos subependimarios, considerados criterios mayores diagnósticos.

La aparición reciente de mareo e inestabilidad de la marcha, actualmente en estudio, obliga a descartar etiologías epileptiformes o neurológicas estructurales (especialmente la transformación de nódulos subependimarios), si bien la RM actual no evidencia cambios estructurales significativos.

Las manifestaciones cutáneas (angiofibromas faciales y máculas hipomelanóticas) son considerados también criterios diagnósticos mayores. La ausencia de otros estigmas cutáneos clásicos, como tumores de Koenen o placas de Shagreen, no excluye el diagnóstico, dada la variabilidad fenotípica característica de la enfermedad.

El compromiso pulmonar constituye uno de los aspectos más relevantes del caso. La presencia de bullas enfisematosas y neumotórax espontáneos de repetición concuerda con la fisiopatología de la LAM, relacionada con la activación aberrante de la vía mTOR en las células musculares lisas, y representa una causa significativa de morbilidad en la edad adulta.

La afectación renal constituye otra de las principales causas de morbimortalidad en pacientes adultos con ET y justifica un seguimiento estrecho y multidisciplinar, como se evidencia en el caso de nuestra paciente, que presenta enfermedad renal crónica estadio IV. Los múltiples angiomiolipomas/hamartomas hepáticos refuerzan el carácter multisistémico de la enfermedad.

Con todo lo descrito, la paciente cumple criterios clínicos de diagnóstico definitivo de esclerosis tuberosa, a pesar de no disponer de estudio genético, al presentar múltiples criterios mayores según el consenso internacional.

Tratamiento instaurado

Ajuste de tratamiento antiepiléptico: Dado que se objetivaron niveles plasmáticos elevados de carbamazepina, compatibles con sobredosificación y potencialmente relacionados con la clínica de mareo, se procedió a un ajuste posológico, con monitorización clínica estrecha y reevaluación posterior de niveles plasmáticos.

CASOS CLÍNICOS

Estrategia terapéutica futura: Puesto que la resonancia magnética cerebral no muestra progresión estructural ni datos sugestivos de transformación a astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA), no se plantea en el momento actual tratamiento específico dirigido a lesiones del sistema nervioso central. En caso de objetivarse progresión lesional, crecimiento de nódulos subependimarios o deterioro clínico atribuible a actividad proliferativa asociada a la enfermedad, se valoraría tratamiento con inhibidores de la vía mTOR (como everolimus o sirolimus), fármacos que han demostrado eficacia en el control de determinadas manifestaciones asociadas a esta enfermedad.

Aunque el diagnóstico de esclerosis tuberosa estaba establecido desde la infancia, este caso ilustra la evolución a largo plazo de una enfermedad multisistémica con afectación orgánica grave en la edad adulta.

Asimismo, pone de manifiesto la necesidad de un seguimiento estructurado, multidisciplinar y longitudinal, que incluya programas específicos de cribado y la evaluación continua de nuevas opciones terapéuticas dirigidas, como los inhibidores de la vía mTOR.

La consulta de enfermedades minoritarias en Medicina Interna desempeña un papel clave en la coordinación integral de estos pacientes complejos, proporcionando un abordaje global, longitudinal y centrado en la persona.

Referencias bibliográficas

1. Northrup H, Krueger DA; *International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243-254.*
2. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. *Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021;123:50-66.*
3. Curatolo P, Specchio N, Aronica E. *Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy. *Lancet Neurol.* 2022;21(9):843-856.*
4. Arredondo KH, Jülich K, Roach ES. *Tuberous sclerosis complex: diagnostic features, surveillance, and therapeutic strategies. *Semin Pediatr Neurol.* 2024;51:101155.*
5. Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. *Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16035.*
6. Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. *Everolimus for subependymal giant-cell*

CASOS CLÍNICOS

astrocytomas in tuberous sclerosis. N Engl J Med. 2010;363(19):1801-1811.
7. Lu DS, Karas PJ, Krueger DA, Weiner HL. Central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(3):291-298.

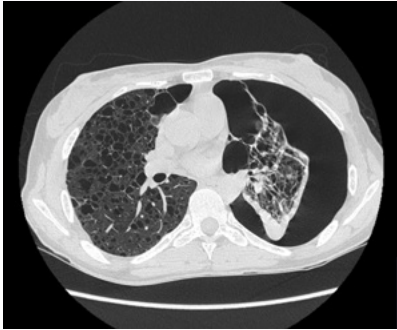


Figura 1. TC de tórax que evidencia neumotórax izquierdo secundario a linfangioleiomiomatosis

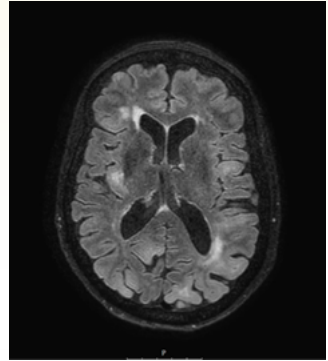


Figura 2. RMN cerebral en secuencia T1 que muestra lesiones hamartomatosas bilaterales, bandas lineales periventriculares y nódulos subependimarios

CASOS CLÍNICOS

5 CUANDO EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO RESULTA DE VITAL IMPORTANCIA: A PROPÓSITO DE UN CASO DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA E INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Sara Moreno Lopes, Arnau Antolí Gil, Anna Esteve García, Cristina Sau Puig, Teresa Escartin Díez, Xavier Solanich Moreno.

Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet De Llobregat, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 56 años sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. Diagnosticada en la infancia de síndrome de Wolfram con afectación en forma de diabetes mellitus, hipoacusia bilateral no filiada y atrofia óptica bilateral, sin afectación urológica ni neuropsiquiátrica. Diagnosticada en la infancia de anemia megaloblástica motivo por el cual en edad pediátrica se inició tratamiento con vitaminas del complejo B (Hidroxil®) y ácido fólico, que se suspendieron 6 meses antes por niveles de cobalamina elevados en control analítico.

En cuanto a antecedentes familiares, no consanguinidad conocida (a pesar de que abuela paterna y abuelo materno eran hermanastros, pero de distintos progenitores), y madre fallecida a los 50 años sin saber especificar el motivo.

Enfermedad actual

Acude a Urgencias de otro hospital derivada desde el centro de Atención Primaria por astenia, disnea de esfuerzo y edemas de extremidades inferiores de un mes de evolución. Con exploración física y pruebas complementarias compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (Imagen 1). Negaba exteriorizaciones hemáticas, dolor torácico u otra clínica.

Ante la presencia de anemia y plaquetopenia con presencia de esquistocitos se derivó a nuestro centro por sospecha de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). A su llegada presentaba un Plasmic score de 5 puntos (evidencia de hemólisis, ausencia de cáncer activo, ausencia de trasplante de órganos sólidos o precursores hematopoyéticos, INR <1.5 y función renal preservada), motivo por el cual se administró una primera dosis de caplacizumab y se realizó una sesión de plasmaféresis. Sin embargo, a las 24h ante la normalidad de la actividad de ADAMTS13 (71.9%), se descartó dicha posibilidad y se realizó un nuevo diagnóstico diferencial.

Exploración física

A su llegada a Urgencias, se encontraba normotensa, taquicárdica, afebril y eupneica con gafas nasales a 2L y saturación de oxígeno al 95%. A la exploración física, destacaba palidez mucocutánea, tonos cardíacos arrítmicos sin soplos, hipofonesis bibasal con disminución de las vibraciones vocales, y edemas con

CASOS CLÍNICOS

fóvea en extremidades inferiores hasta muslos. Además, se realizó tacto rectal descartando la presencia de melenas u otros restos hemáticos.

Exploraciones complementarias destacadas

Análítica: anemia macrocítica (volumen corpuscular medio de 100 fL) con hemoglobina de 48g/L, reticulocitos de 13.4%, plaquetopenia de $70 \times 10^9/L$ con tiempos de coagulación normales, elevación de lactato deshidrogenasa, bilirrubina en límite superior de la normalidad y haptoglobina consumida. Presentaba función renal conservada con filtrado glomerular por encima de 60mL/min, y ausencia de alteraciones iónicas, del perfil hepático o déficit de cofactores (cobalamina y folato normales). La morfología en sangre periférica presentaba de 3 a 4 esquistocitos por campo, y se realizó test de Coombs directo que resultó negativo.

ECG: Fibrilación auricular a 120 latidos por minuto, sin alteraciones de la repolarización.

Radiografía y angioTAC torácico: derrame pleural bilateral con engrosamientos septales y edema subcutáneo sugestivos de insuficiencia cardíaca.

Toracocentesis diagnóstica: Líquido pleural sugestivo de trasudado por criterios de Light.

ETT: Descarta cardiopatía estructural, FEVI preservada, sin segmentarismos ni valvulopatías significativas.

Diagnóstico

Anemia Megaloblástica Sensible a Tiamina (TRMA) o síndrome de Rogers (ORPHA:49827; OMIM: 249270). Partiendo del diagnóstico sindrómico de Wolfram, se revisó la literatura y realizó un nuevo diagnóstico diferencial al no existir un diagnóstico confirmatorio genético. Se amplió el diagnóstico diferencial de la patología de base de la paciente: diabetes mellitus, hipoacusia, atrofia óptica y anemia macrocítica regenerativa con evidencia de hemólisis.

A partir de ese momento, el diagnóstico de sospecha pasó a ser el síndrome de Anemia Megaloblástica Sensible a Tiamina (TRMA) o síndrome de Rogers. Se realizó un estudio del exoma con interpretación del gen SCL19A2 detectando dos variantes probablemente patogénicas en heterocigosis: NM_006996.3:c.114C>A, p.(Cys38Ter) y NM_006996.3:c.(204+1_205-1)(1030+1_1031-1)del, correspondiente a una deleción que abarca los exones 2 y 3 del gen. Ambas variantes se han confirmado en trans mediante estudio de segregación parental.

La TRMA es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que debuta en la infancia y se basa en la pérdida de función del gen SCL19A2, que codifica el transportador humano de tiamina 1. La disfunción de este transportador produce un descenso en la concentración intracelular de tiamina que acaba generando

CASOS CLÍNICOS

apoptosis celular, con especial sensibilidad en algunas estirpes celulares concretas (células cocleares, células madre hematopoyéticas e islotes pancreáticos) lo que conlleva una afectación clínica característica: la tríada típica de hipoacusia neurosensorial, diabetes mellitus no autoinmune y anemia macrocítica que responde a tiamina. También se asocia a atrofia óptica, cardiopatía estructural congénita, crisis convulsivas e ictus. El tratamiento se basa en la suplementación de tiamina, ya que permite activar transportadores de baja afinidad a la tiamina y aumentar de esta manera su concentración intracelular. Si bien el pronóstico de la anemia megaloblástica es excelente con la suplementación de tiamina, se produce una mejoría variable de la diabetes, dependiendo principalmente de la precocidad de instauración de dicho tratamiento, y una ausencia de respuesta de la hipoacusia, que es progresiva e irreversible, sin claros datos sobre la afectación ocular.

En el caso de la paciente, se realizó un estudio del exoma con interpretación del gen SCL19A2 mediante NGS, hallando dos mutaciones. La primera mutación consistió en la transversión de una C por una A, produciendo un cambio de la Cisteína de la posición 38 por un codón de parada prematuro, lo que con mucha probabilidad da lugar a transcritos aberrantes que serían degradados mediante mecanismos de nonsense mediated mRNA decay. La segunda mutación se trataba de una delección de 7814 pares de bases implicando los exones 2 y 3 del gen, generando una variante que altera el empalme de ARN, provocando probablemente una pérdida de función de la proteína. En la literatura están descritas variantes de pérdida de función de dichos exones como patogénicas y asociadas al fenotipo de TRMA. El estudio de segregación de las variantes confirmó la herencia en trans, y por lo tanto confirma el diagnóstico genético asociado a dichas variantes de un caso de TRMA (Ver figura 1).

Tratamiento instaurado

Inicialmente, se realizó soporte transfusional con 4 concentrados de hematíes y se administró una dosis de metilprednisona 60mg y caplacizumab, así como un recambio plasmático, que se suspendieron tras descartarse la PTT.

A las 48h del ingreso y tras sospecharse TRMA, antes de tener el estudio genético, se inició reposición de tiamina (300mg/día endovenoso) logrando mejoría de la anemia, normalización del perfil hemolítico y recuperación del recuento plaquetario. En el momento del alta hospitalaria, presentaba hemoglobina de 106g/L con volumen corpuscular medio normal (93 fL) y plaquetas de 388x10⁹/L.

Respecto a la insuficiencia cardíaca hipervolémica, así como la fibrilación auricular reactiva, se inició amiodarona con reversión a ritmo sinusal y tratamiento

CASOS CLÍNICOS

deplectivo con furosemida endovenosa y nitroglicerina. La paciente presentó una rápida resolución de la clínica congestiva, sin necesidad posterior de tratamiento diurético crónico. Su evolución se asemeja a la observada en el síndrome de beri beri, donde el déficit de tiamina provoca una disfunción miocárdica y un estado de insuficiencia cardíaca hipervolémica, potencialmente reversible con la reposición vitamínica. En el contexto de la paciente, la mejoría hemodinámica precoz tras la corrección del déficit sugiere que el trastorno metabólico juega un papel fundamental en la insuficiencia cardíaca, y si bien se ha descrito cardiopatía estructural asociada al TRMA, en este caso fue descartada mediante el ecocardiograma.

Durante el seguimiento ambulatorio, se mantuvo tratamiento con Hidroxil oral (250mg tiamina, así como piridoxina y cianocobalamina), sin presentar nuevos episodios de anemia, pero sin mejoría de la diabetes, la hipoacusia ni la ceguera.

Este caso es muy representativo de la importancia de llegar hasta el final en el diagnóstico de las enfermedades minoritarias, de especial importancia el diagnóstico genético en caso de existir una asociación causal.

Referencias bibliográficas

- Di Candia F, Di Iorio V, Tinto N, Bonfanti R, Lovino C, Rosanio FM, et al. An Italian case series' description of thiamine responsive megaloblastic anemia syndrome: importance of early diagnosis and treatment. Ital J Pediatr 2023 Nov 30;49(1):158.*
- Klötzera C, Schnabel F, Kubascha AS, Jentscha M, Frankea GN, Uhlidg J, et al. Thiamine-Responsive Megaloblastic Anemia Syndrome Mimicking Myelodysplastic Neoplasm. Acta Haematol 2025;148(4):380-385.*
- Labay V, Raz T, Baron D, Mandel H, Williams H, Barrett T, et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. Nat Genet. 1999 Jul;22(3):300-4.*
- Diaz GA, Banikazemi M, Oishi K, Desnick RJ, Gelb BD. Mutations in a new gene encoding a thiamine transporter cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome. Nat Genet. 1999 Jul;22(3):309-12.*
- Raz T, Labay V, Baron D, Szargel R, Anbinder Y, Barrett T, et al. The spectrum of mutations, including four novel ones, in the thiamine-responsive megaloblastic anemia gene SLC19A2 of eight families. Hum Mutat. 2000;16(1):37-42.*
- Zhang S, Qiao Y, Wang Z, Zhuang J, Sun Y, Shang X, et al. Identification of novel compound heterozygous variants in SLC19A2 and the genotype-phenotype associations in thiamine-responsive megaloblastic anemia. Clin Chim Acta. 2021 May;516:157-168.*
- Lorber A, Gazit AZ, Khoury A, Schwartz Y, Mandel H. Cardiac manifestations in thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome. Pediatr Cardiol. 2003*

CASOS CLÍNICOS

Sep-Oct;24(5):476-81.

Mandel H, Berant M, Hazani A, Naveh Y. Thiamine-dependent beriberi in the "thiamine-responsive anemia syndrome". *N Engl J Med*. 1984 Sep 27;311(13):836-8.

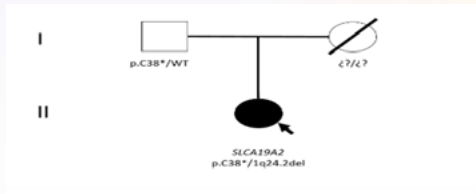


Figura 1. Pedigrí de la paciente, caso índice señalado con una flecha. WT: wild type.



Imagen 1. Exploración portátil de tórax que muestra derrame pleural bilateral, patrón hiliofugal y cardiomegalia.

CASOS CLÍNICOS

7 NUEVA VARIANTE DEL GEN MYLK EN UN CLUSTER FAMILIAR DE DISECCIÓN AÓRTICA

Sandra Prieto García, Cristina Villarejo Elena, Cristina Rubio Arcas, Luisa Carmona Romero, Iván Pérez De Pedro, Ricardo Gómez Huelgas.

Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España.

Antecedentes patológicos

Se presenta el caso de una mujer de 40 años, sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos, con antecedentes de apendicectomía y migraña crónica en tratamiento con nebivolol 5mg y rizatriptán 10mg a demanda.

Enfermedad actual

La paciente es derivada a la consulta de Medicina Interna para estudio por un cuadro de años de evolución consistente en poliartralgias generalizadas, astenia y episodios de cianosis digital desencadenados por el frío, además de haber objetivado ocasionalmente diferencias de tensión arterial en los miembros superiores.

Exploración física

La paciente presentaba buen estado general, normocoloreada y normohidratada, eupneica conversacional. La auscultación cardiopulmonar era rítmica, sin soplos y el murmullo vesicular estaba conservado. El abdomen era blando, depresible, no doloroso, sin masas ni megalias y con ruidos hidroaéreos presentes. La mano derecha era cianótica, con capilaroscopia normal y los miembros superiores presentaban una diferencia de tensión arterial de 108/74 en el brazo izquierdo y de 128/78 en el brazo derecho. Los miembros inferiores no presentaban edemas ni datos de trombosis venosa profunda. Los pulsos radiales, carotídeos, poplíteos, tibiales y pedios estaban conservados y eran simétricos. No había signos de focalidad neurológica.

Exploraciones complementarias destacadas

Se llevó a cabo una analítica completa con autoinmunidad, complemento, función tiroidea, proteinograma y subpoblaciones linfocitarias siendo todos los resultados normales. Se realizó un estudio electrofisiológico (muscular y nervioso) donde no se encontraron hallazgos patológicos. Para el despistaje una vasculitis de gran vaso, se solicitó una angioRMN identificándose vasos sanguíneos con morfología y flujo dentro de la normalidad.

Ante la negatividad del estudio, se reinterroga a la paciente, quién hace referencia a 11 familiares afectos de disección aórtica con solo un superviviente. Es por

CASOS CLÍNICOS

ello que se decide solicitar el panel genético para enfermedades del colágeno, identificándose una mutación en heterocigosis en el gen MYLK asociado con el aneurisma aórtico familiar torácico 7 y síndrome de hipoperistalsis tipo 1. Dicha mutación consiste en la delección de dos pares de bases y condiciona un cambio en el marco de lectura del resto del exoma, resultando en una proteína anómala. Varios de estos familiares habían sido estudiados previamente por este mismo motivo con otros paneles genéticos, sin haber hallado la mutación, lo cual refleja la importancia de incluir el gen MYLK en el estudio de colagenopatías. Dado que la mutación no había sido descrita previamente y la paciente no presentaba clínica ni radiología patológica, realizamos un pedigree familiar centrándonos en el único superviviente y en los hijos de los fallecidos por disección (Figura 1). Se han identificado hasta la fecha 25 familiares con genética positiva, de los cuales 13 presentan dilatación aórtica en las pruebas de imagen. El hecho de que el superviviente de la disección y sus familiares sean positivos para esta mutación, nos hace considerar que esta variante debe codificarse como patogénica e incluirse en los paneles de estudio genético para enfermedades del colágeno. Además, un hermano con mutación positiva era inicialmente asintomático a nivel radiológico, habiendo desarrollado dilatación aórtica en el transcurso de dos años y está pendiente de cirugía.

Diagnóstico

La paciente es portadora de una mutación del gen MYLK c.3456_3457delCT, p(Cys1153fs), probablemente patogénica, asociada con aneurisma aórtico familiar torácico 7 (con herencia autosómica dominante) y síndrome de hipoperistalsis tipo 1 (con herencia autosómica recesiva).

El gen MYLK codifica una quinasa que interviene en la contracción muscular y su mutación se asocia con el aneurisma aórtico familiar torácico, una enfermedad genética poco frecuente, cuya sospecha es de especial interés, debido al posible desenlace fatal de la enfermedad. Dentro de este espectro de enfermedades, se incluyen variantes sindrómicas causadas por mutaciones en el gen del factor de crecimiento transformante β y otros genes relacionados con la matriz extracelular, entre los que se incluye el síndrome de Marfan, Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos vascular, en los que la existencia de otros hallazgos fenotípicos pueden ayudar al diagnóstico. Por otro lado, las variantes no sindrómicas (como el caso que se presenta) suponen un desafío añadido al no disponer de otros datos sugestivos de enfermedad; derivan de alteraciones genéticas diferentes, alrededor de un 20% son debidas a mutaciones de genes involucrados en la contracción de células musculares lisas vasculares, quedando un 80% de las variantes no sindrómicas sin identificación. En estos casos, la aparición temprana de la enfermedad o la existencia de antecedentes familiares son fundamentales para la sospecha

CASOS CLÍNICOS

diagnóstica (1).

Tratamiento instaurado

En la actualidad, no se dispone de ningún tratamiento curativo de esta enfermedad. El manejo de los pacientes asintomáticos clínica y radiológicamente pero con mutación positiva, no está bien establecido. Se asume un seguimiento radiológico para evaluar el diámetro de la aorta e identificación de los pacientes que requieran una cirugía preventiva. No obstante, en muchas ocasiones la disección se produce con ninguna o mínima dilatación, por lo que el manejo de estos pacientes debe ser cauteloso desde un abordaje multidisciplinar.

Referencias bibliográficas

1. Takeda N, Komuro I. Genetic basis of hereditary thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Cardiol.* agosto de 2019;74(2):136-43. doi:10.1016/j.jcc.2019.03.014.

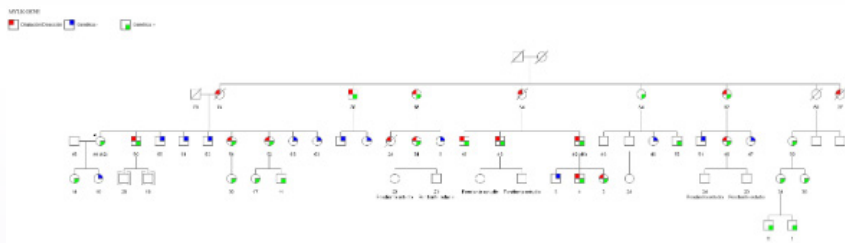


Figura 1. Pedigree.

CASOS CLÍNICOS

8 SÍNDROME DE LOEYS DIETZ: MÁS ALLÁ DE LA AORTA

Paula Fernández Araque, Elena Zamorano García, Blanca Sánchez Checa, Joaquín Escobar Sevilla.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Se presenta el caso de una paciente de 23 años con antecedentes personales de Síndrome de Loeys Dietz (SLD) tipo I diagnosticada en la infancia, hipoacusia mixta bilateral, osteoporosis y migraña en tratamiento con zonisamida.

Enfermedad actual

La paciente se encuentra en seguimiento en consultas externas monográficas de Enfermedades Minoritarias con vigilancia estrecha de las manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad entre las que destacan dilatación de raíz aórtica de 38 mm con mínima insuficiencia valvular aórtica, y tortuosidad manifiesta de las arterias carótidas.

Clínicamente, la paciente presenta una migraña de larga evolución refractaria a tratamientos previos, motivo por el cual se decide solicitar un TC de cráneo. Asintomática para déficits neurológicos focales.

Exploración física

A la exploración física, destaca fenotipo característico de SLD con macrodontia y paladar ojival corregido, macroftalmia y proptosis ocular, pómulos altos y micrognatia. Se evidencia además hiperlaxitud articular generalizada y escoliosis marcada. Auscultación cardiorrespiratoria rítmica, sin soplos, con murmullo vesicular conservado y sin ruidos patológicos sobreañadidos. Abdomen blando, no doloroso a la palpación con ruidos hidroaéreos conservados, sin evidencia de masas ni megalias. Sin edemas en miembros inferiores ni signos de trombosis venosa profunda.

Exploraciones complementarias destacadas

En el estudio inicial, se realizó angio-RMN de tórax y abdomen, con aorta torácica y abdominal de calibre normal. Así como ecografía Doppler cervical en la que se objetivó tortuosidad bilateral de las carótidas internas con ligera elongación carotídea externa izquierda, sin estenosis ni repercusión hemodinámica entonces, siendo las arterias vertebrales permeables con flujo anterógrado.

La capilaroscopia periungueal mostraba pobreza capilar con marcada tortuosidad y morfología en "sacacorchos", sin megacapilares ni hemorragias.

Los estudios previos de neuroimagen también recogían la existencia de malformaciones craneales y columna cervical con invaginación basilar, platibasia,

CASOS CLÍNICOS

subluxación atlanto-occipital C0–C1 y defecto de arco posterior de C1 sin datos de progresión ni compresión.

En el TC de cráneo solicitado en la actualidad, además de las alteraciones previamente conocidas, se identificó la presencia de una hipodensidad talámica derecha sugerente de ictus isquémico crónico, de nueva aparición.

Diagnóstico

Se diagnosticó de ictus isquémico silente en paciente con tortuosidad arterial cervical significativa asociada a síndrome de Loews-Dietz tipo I.

Tratamiento instaurado

Dado el hallazgo de ictus silente en el contexto de arteriopatía del tejido conectivo, se decide iniciar antiagregación crónica con ácido acetilsalicílico 100 mg cada 24h como prevención secundaria de evento cardiovascular.

DISCUSIÓN

El síndrome de Loews-Dietz es un trastorno autosómico dominante del tejido conectivo debido a mutaciones en diferentes genes de la vía de señalización de TGF β (TGFBR1, TGFBR2, SMAD2, SMAD3, TGFB2 y TGFB3) con pérdida de función, que conducen a una hiperactivación paradójica de dicha vía. Esto resulta en una degeneración precoz de la túnica media de las arterias, que facilita el desarrollo de aneurismas y de disección arterial espontánea a edades tempranas como principales complicaciones, así como de elongación y tortuosidad difusa arterial.¹ Aunque no existen criterios diagnósticos universales, el SLD se caracteriza por la tríada de afectación vascular difusa, fenotipo craneofacial distintivo (hipertelorismo, úvula bifida o alteraciones en el paladar) y anomalías esqueléticas (escoliosis, malformaciones torácicas y/o de la columna cervical). La dilatación de la raíz aórtica y la tortuosidad arterial constituyen marcadores clave de fragilidad vascular sistémica, con riesgo de eventos vasculares incluso en pacientes jóvenes y aparentemente asintomáticos.² Las variantes patogénicas en TGFBR1 (SLD tipo I) y TGFBR2 (SLD tipo II), como en nuestra paciente, se asocian con una enfermedad aórtica más agresiva y mayor riesgo de aneurismas en todo el árbol arterial, incluyendo arterias intracraneales.

La tortuosidad arterial constituye uno de los hallazgos vasculares más característicos y prevalentes del SLD, presente en prácticamente el 100% de los pacientes en algunas series. Su presencia puede inducir alteraciones hemodinámicas locales que favorecen daño disfunción microvascular y mayor vulnerabilidad a eventos isquémicos incluso en ausencia de estenosis significativa.³ Se ha demostrado mayor índice de tortuosidad arterial intracraneal y cervical en pacientes con SLD en comparación con otras aortopatías hereditarias correlacionándose con peor pronóstico cardiovascular. Esta diferencia es relevante para la estrategia de

CASOS CLÍNICOS

seguimiento, ya que pacientes con SLD requieren vigilancia más estrecha del árbol arterial completo, desde la aorta hasta las arterias intracraneales.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología más recientes⁴ recomiendan prueba de imagen basal con TC con contraste intravenoso o resonancia magnética nuclear (RMN) desde la cabeza hasta la pelvis para evaluar aneurismas y tortuosidad arterial, con re-evaluación cada 1-3 años de manera individualizada según los hallazgos. La cirugía aórtica o intervenciones sobre arterias tortuosas no se indican mientras la dilatación de raíz y la tortuosidad no comprometan hemodinámicamente. De manera que el manejo del SLD se centra en la prevención primaria de eventos vasculares mediante control estricto de presión arterial considerando el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II o beta-bloqueantes en estos pacientes.

En conclusión, el SLD debe considerarse una arteriopatía sistémica con riesgo de eventos isquémicos incluso en pacientes jóvenes sin otros factores de riesgo cardiovascular. La detección de ictus silentes en pacientes con tortuosidad marcada refuerza su relevancia clínica y subraya la necesidad de incorporar de forma sistemática la valoración de la tortuosidad arterial en el seguimiento y estratificación pronóstica de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Asta L, D'Angelo GA, Marinelli D, Benedetto U. Genetic basis, new diagnostic approaches, and updated therapeutic strategies of the syndromic aortic diseases: Marfan, Loeys–Dietz, and vascular Ehlers–Danlos syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(16):6615. doi:10.3390/ijerph20166615
2. Gouda P, Kay R, Habib M, Aziz A, Aziza E, Welsh R. Clinical features and complications of Loeys-Dietz syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2022;362:158–167. doi:10.1016/j.ijcard.2022.05.065
3. Lee JV, Huguenard AL, Braverman AC, Dacey RG, Osburn JW. Three-dimensional curvature of the cervical carotid artery predicts long-term neurovascular risk in Loeys-Dietz syndrome. *Stroke*. 2025;56:667–677. doi:10.1161/STROKEAHA.124.048028
4. Mazzolai L, Teixido Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3538–3700. doi: 10.1093/eurheartj/ehae179

CASOS CLÍNICOS

10 OVILLO VASCULAR EN TERRITORIO INCIERTO

Elena Zamorano García, Blanca Sánchez Checa, Paula Fernández Araque, Joaquín Escobar Sevilla.

HU Virgen de las Nieves, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Entre los antecedentes familiares, destacaban episodios de epistaxis recurrente en el padre y una hermana, esta última sometida a cauterización nasal. La madre, tres hermanos y los abuelos estaban sanos. El paciente no presentaba antecedentes médicos personales de interés.

Enfermedad actual

Se presenta el caso de varón de 48 años que acudió al servicio de urgencias por un cuadro de varios días de evolución caracterizado por inestabilidad progresiva con oscilopsia, dificultad para el habla y alteración de la motricidad fina de la mano derecha. Además, refería náuseas y vómitos persistentes, así como desviación de la marcha hacia la derecha.

Exploración física

A su llegada, el paciente se encontraba consciente y orientado en persona, lugar y tiempo. Presentaba disartria leve sin disfagia asociada. Las pupilas eran isocóricas y normorreactivas, con movimientos oculares extrínsecos conservados. La campimetría por confrontación no reveló déficits y los pares craneales inferiores estaban intactos. La exploración sensitiva no mostró alteraciones. La prueba dedo-nariz reveló dismetría derecha. La prueba de Romberg fue negativa y la marcha en tándem estaba conservada.

Dada una puntuación de 3 en la Escala Nacional de Ictus de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS) y la sospecha clínica de accidente cerebrovascular agudo, se activó el código ictus.

Exploraciones complementarias destacadas

La tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste reveló una zona de hipodensidad en el hemisferio cerebeloso derecho, compatible con infarto en el territorio distal de la arteria cerebelosa superior derecha, con leve efecto de masa sobre estructuras adyacentes, sin desviación de línea media ni signos de hemorragia intracraneal o extraaxial (imagen 1). La angioTC craneocervical demostró elongación moderada de las arterias carótidas internas cervicales bilateralmente y elongación basilar marcada, inusual para la edad del paciente. Se observó estenosis leve en el segmento V4 vertebral derecho no dominante, sin alteraciones en la pared vascular.

CASOS CLÍNICOS

Los estudios de laboratorio revelaron elevación de creatinfosfoquinasa (1052 U/L; rango de referencia, 30-200 U/L), aspartato aminotransferasa (72 U/L; rango de referencia, 10-40 U/L), alanina aminotransferasa (115 U/L; rango de referencia, 7-56 U/L), gamma-glutamil transferasa (559 U/L; rango de referencia, 9-48 U/L) y lactato deshidrogenasa (368 U/L; rango de referencia, 122-222 U/L). El hemograma y los estudios de coagulación fueron normales.

Diagnóstico

El paciente ingresó en la unidad de ictus para monitorización estrecha y estudio etiológico del ictus isquémico subagudo. El ecocardiograma transtorácico con contraste de suero salino agitado demostró un foramen oval permeable con paso significativo de microburbujas a cavidades izquierdas en los primeros latidos cardiacos tras la maniobra de Valsalva. Este hallazgo fue confirmado mediante ecocardiografía transesofágica.

Durante su ingreso en la unidad de ictus, el paciente presentó mejoría progresiva del déficit cerebeloso. Sin embargo, comenzó a evidenciar un cuadro de enteltecimiento psicomotor, desorientación temporal fluctuante y dificultades atencionales, sin focalidad neurológica ni empeoramiento motor asociado. A la exploración, se encontraba consciente, pero bradipsíquico, con desorientación temporal parcial y dificultad para el cálculo seriado. Su lenguaje era fluente, sin afasia; y sin nuevos déficits motores ni sensitivos. Persistía leve dismetría derecha residual.

Ante la discordancia entre la mejoría del ictus cerebeloso y la aparición de deterioro cognitivo subagudo, se amplió el estudio mediante resonancia magnética cerebral.

La resonancia magnética cerebral confirmó el infarto cerebeloso derecho y reveló múltiples infartos lacunares crónicos en regiones supratentoriales e infratentoriales, junto con alteración de señal en ganglios basales y cápsulas internas, sugestiva de encefalopatía hepática.

El estudio hepático adicional incluyó serologías para virus hepatotropos, ceruloplasmina, ferritina y marcadores de autoinmunidad, todos en rango de normalidad. La ecografía abdominal demostró múltiples lesiones nodulares hiperecogénicas en ambos lóbulos hepáticos y dilatación de la arteria hepática a nivel del hilio y en ramas intrahepáticas. La TC abdominal con contraste, realizada para mejor caracterización, reveló una malformación arteriovenosa pulmonar en el lóbulo medio derecho y múltiples malformaciones arteriovenosas hepáticas (imagen 2) con marcada hipertrofia secundaria de la arteria hepática, hallazgos compatibles con telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber).

Dados los antecedentes familiares de epistaxis recurrente, la presencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares y hepáticas, y el foramen oval

CASOS CLÍNICOS

permeable, se sospechó firmemente el diagnóstico de telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Se planificó la embolización de la malformación arteriovenosa pulmonar. Sin embargo, el paciente presentó posteriormente un ictus vertebrobasilar recurrente, probablemente secundario a embolismo paradójico a través de la malformación arteriovenosa pulmonar. Se realizó embolización transcáteter de la malformación arteriovenosa pulmonar con buena respuesta clínica. Dados los eventos isquémicos recurrentes, se inició anticoagulación oral con edoxabán 60 mg al día.

El estudio genético identificó una mutación patogénica en el gen ACVRL1, confirmando el diagnóstico de telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 2.

Las malformaciones vasculares hepáticas están presentes en el 40-70% de los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria definitiva, siendo más frecuentes en aquellos con mutaciones en el tipo 2. El manejo de las malformaciones vasculares hepáticas sintomáticas debe realizarse en centros especializados mediante un enfoque multidisciplinario, incluyendo tratamiento médico estándar de la insuficiencia cardíaca y las complicaciones de la hipertensión portal, con bevacizumab como opción en pacientes refractarios y trasplante hepático como única terapia curativa.

Tratamiento instaurado

En el caso de nuestro paciente, la fístula arteriovenosa hepática no era susceptible de intervención quirúrgica, por lo que se realiza un seguimiento estrecho en consultas de Medicina Interna, con posibilidad de inicio de Bevacizumab en caso insuficiencia cardíaca y aumento del gasto cardíaco, amenización importante, ferropenia severa o hipertensión pulmonar.

Este caso subraya la importancia de considerar la telangiectasia hemorrágica hereditaria en pacientes jóvenes con ictus criptogénico y alteraciones hepáticas, reconociendo que la encefalopatía y las anomalías enzimáticas pueden reflejar cortocircuitos vasculares intrahepáticos en ausencia de cirrosis verdadera, lo que tiene implicaciones críticas para el pronóstico y el manejo terapéutico.

Referencias bibliográficas

Northup, Patrick G.*1; Garcia-Pagan, Juan Carlos2,3,4; Garcia-Tsao, Guadalupe5,6; Intagliata, Nicolas M.1; Superina, Riccardo A.7; Roberts, Lara N.8; Lisman, Ton9; Valla, Dominique C.10,11. *Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology* 73(1):p 366-413, January 2021. | DOI: 10.1002/hep.31646
McDonald J, Gossage JR, Stevenson DA. *Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia.*

CASOS CLÍNICOS

2000 Jun 26 [Updated 2026 Feb 19]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/> Faughnan, M. E., Mager, J. J., Hetts, S. W., Palda, V. A., Lang-Robertson, K., Buscarini, E., ... Zarrabeitia, R. (2020). Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Annals of Internal Medicine*, 173(12), 989–1001. <https://doi.org/10.7326/M20-1443>



Figura 1. Tomografía computarizada (TC) de cráneo sin contraste en corte axial. Se identifica un foco hipodenso irregular en hemisferio cerebeloso derecho, compatible con infarto en el territorio distal de la arteria cerebelosa superior derecha.



Figura 2. Tomografía computarizada (TC) de abdomen superior en corte axial tras administración de contraste intravenoso. A nivel hepático se identifica una estructura vascular serpiginosa, intensamente hiperdensa, con trayecto tortuoso intraparenquimatoso, compatible con malformación arteriovenosa hepática. Se observa realce precoz y prominente de estructuras vasculares, con patrón heterogéneo del parénquima adyacente.

CASOS CLÍNICOS

11 UN HUÉSPED INESPERADO

Eduardo Castiñeyra Córcoles, Pablo Oteo López, Rosario Sánchez Martínez.

Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, Alicante, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 30 años, fumador de 20 cigarrillos/día, sin alergias medicamentosas conocidas. Sin diabetes mellitus, dislipemia ni hipertensión arterial.

En 2013 fue valorado por Neumología por contacto tuberculoso, presentando prueba de tuberculina de 14 mm, realizando quimioprofilaxis de forma incompleta. En aquel estudio se objetivó en TC torácico una imagen paratraqueal derecha informada como prominencia del cayado de la vena ácigos, junto a adenopatías calcificadas milimétricas paratraqueales derechas e hiliares derechas.

Sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés. Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.

Tratamiento habitual: minoxidil.

Enfermedad actual

Ingresa en Medicina Interna tras valoración en Urgencias por cuadro progresivo de tres meses de evolución consistente en plétora y edema facial, congestión cervical e ingurgitación yugular, con empeoramiento en las últimas 24 horas. Asociaba disnea, mareo y debilidad con el esfuerzo en los últimos meses.

Había acudido en varias ocasiones a urgencias por disnea, orientándose inicialmente como cuadro ansioso. Negaba fiebre, pérdida ponderal, disfagia, odinofagia o clínica respiratoria infecciosa.

Exploración física

Constantes: TA 117/82 mmHg, FC 98 lpm, SatO₂ 98% basal, T^a 36,2 °C.

Buen estado general. Hiperemia y edema facial y cervical con marcada ingurgitación yugular (predominio izquierdo) y circulación colateral visible en región supraclavicular. Leve disfonía sin estridor ni tiraje. Auscultación cardiaca rítmica sin soplos. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado, sin ruidos añadidos. Abdomen sin hallazgos patológicos. Extremidades inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda. Sin focalidad neurológica.

Exploraciones complementarias destacadas

Análiticamente destacaba discreta elevación de reactantes de fase aguda (PCR 2,45 mg/dL) y leve leucocitosis (11,390 μ L), sin citopenias ni alteración de función renal o hepática. Marcadores tumorales dentro de la normalidad. Serologías (VIH, hepatitis) negativas. Quantiferón TB negativo. Estudio inmunológico sin hallazgos

CASOS CLÍNICOS

relevantes.

Radiografía de tórax: aumento de densidad paratraqueal derecha ya conocido. Ecografía Doppler cervical: ingurgitación de la vena yugular externa izquierda. Yugulares internas permeables con flujo enlentecido y venas subclavias distendidas pero permeables.

TC torácico con contraste: masa mediastínica paratraqueal y paraaórtica derecha de aproximadamente 6,6 × 2,6 × 4,6 cm, heterogénea, con calcificaciones groseras, que comprime prácticamente en su totalidad la vena cava superior y venas braquiocéfálicas, con abundante circulación colateral e ingurgitación de la vena áigicos.

EBUS con PAAF: masa paratraqueal derecha (territorio 4R) de 2,5 cm de espesor, heterogénea, de consistencia dura, que se punciona con dificultad por riesgo de lesionar la tráquea.

TC tóraco-abdomino-pélvico con contraste: masa mediastínica conocida centrada a nivel paratraqueal derecho. Sin alteraciones significativas en el estudio abdomino-pélvico.

PET-TC: masa mediastínica paratraqueal derecha, sin hipermetabolismo significativo (SUV bajo), sin adenopatías ni lesiones a distancia y sin criterios metabólicos de malignidad (sin poder excluir neoplasia de bajo grado).

Mediastinoscopia: gran fibrosis mediastínica con abundantes vasos colaterales. Biopsias limitadas por sangrado (se obtienen 4 muestras de pequeño tamaño).

Anatomía patológica: fragmentos de tejido fibroadiposo (biopsia no representativa).

Microbiología (muestras de EBUS y biopsia): aislamiento de *Actinomyces* spp y *Streptococcus mitis*, sensibles a betalactámicos.

Angioplastia vena cava superior: oclusión corta de vena cava superior con gran colateralidad por sistema áigicos y trombosis parcial de vena yugular interna derecha. Angioplastia de la zona de estenosis con balones de 6 y 9 mm.

Diagnóstico

- Mediastinitis fibrosante.
- Síndrome de vena cava superior.
- Actinomicosis mediastínica.
- Oclusión corta de vena cava superior con circulación colateral por sistema áigicos.
- Trombosis parcial de vena yugular interna derecha.

Tratamiento instaurado

Se inició tratamiento antibiótico dirigido con penicilina G intravenosa durante dos semanas, con posterior transición a amoxicilina oral prolongada.

Asociación de corticoterapia con dexametasona en pauta descendente.

Dada la compresión crítica de la vena cava superior y la clínica florida, se realizó

CASOS CLÍNICOS

recanalización endovascular mediante angioplastia con balón, con recuperación del flujo y desaparición de la circulación colateral en el control flebográfico.

Se instauró anticoagulación con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas por trombosis yugular asociada.

La evolución fue favorable, con mejoría progresiva de la disnea y del edema facial y cervical, permaneciendo hemodinámicamente estable al alta, en seguimiento ambulatorio estrecho.

Referencias bibliográficas

UpToDate. Mediastinal granuloma and fibrosing mediastinitis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; [cited 2026 Feb 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/mediastinal-granuloma-and-fibrosing-mediastinitis>.

UpToDate. Actinomycosis: microbiology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; [cited 2026 Feb 25]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/actinomycosis-microbiology-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>.

CASOS CLÍNICOS

22 DIAGNÓSTICO PRENATAL Y TRATAMIENTO INTRAÚTERO DE MASA CERVICAL FETAL EXTENSA

Tatiana Pire García, Sofía Méndez Blanco, Paula Pujols León, Minia Domínguez Campos, María Olmedo Samperio, Lucia Ordieres Ortega.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Gestante primigesta de 23 años, sin antecedentes médicos personales ni familiares de interés. No refería exposición a teratógenos, infecciones relevantes ni tratamientos durante el primer trimestre. El embarazo no había sido controlado hasta la semana 20 de gestación, momento en el que acudió para la realización de la ecografía morfológica. No constaban antecedentes obstétricos previos al tratarse de su primera gestación.

Enfermedad actual

En la ecografía morfológica de la semana 20 se objetivó una lesión quística multiloculada en la región cervical derecha del feto, de aspecto macrocístico, con extensión craneal hacia la región orbitaria y caudal hacia la entrada torácica superior. La lesión presentaba contenido anecoico y septos internos finos, sin evidencia de flujo en el estudio Doppler color.

No se observaron datos de hidrops fetal (ausencia de derrame pleural, pericárdico o ascitis), ni polihidramnios. La biometría fetal era acorde a la edad gestacional. Ante estos hallazgos, la paciente fue derivada a una unidad especializada para estudio etiológico y planificación multidisciplinar.

Exploración física

La valoración ecográfica detallada confirmó la presencia de una masa cervical lateral derecha, multiloculada, predominantemente quística, que desplazaba estructuras vecinas sin evidencia de infiltración. Los huesos faciales estaban conservados y no se apreciaban malformaciones estructurales asociadas.

La lesión presentaba extensión medial hacia el arco mandibular. En el momento de la evaluación no se identificaron signos indirectos de compresión significativa de la vía aérea fetal, como desviación marcada de la tráquea o alteración en la dinámica respiratoria fetal. Tampoco existían datos de compromiso hemodinámico, y el resto del estudio anatómico fetal no mostró alteraciones.

Exploraciones complementarias destacadas

El diagnóstico diferencial inicial incluyó malformación linfática cervical, teratoma

CASOS CLÍNICOS

cervical, hemangioma congénito y otras masas quísticas fetales del cuello. La ausencia de componente sólido significativo y la falta de vascularización interna en el estudio Doppler orientaron hacia una malformación vascular de bajo flujo. Se realizó estudio genético invasivo mediante amniocentesis. El cariotipo fetal fue normal (46,XX). El análisis mediante array-CGH no mostró alteraciones cromosómicas patogénicas, descartando aneuploidías frecuentes como trisomías 13, 18 y 21, así como otras deleciones o duplicaciones submicroscópicas clínicamente relevantes. Dada la asociación descrita entre algunas malformaciones linfáticas y síndromes genéticos, se completó estudio molecular dirigido, que no identificó variantes patogénicas en genes relacionados con el síndrome de Noonan (PTPN11, SOS1, RIT1, RAF1, BRAF).

Se realizó resonancia magnética fetal para una mejor caracterización anatómica y valoración de la extensión. La RM confirmó una lesión multiloculada de aproximadamente 8 cm de diámetro máximo, con volumen estimado de 47,3 cc (imagen 1). La masa presentaba señal compatible con contenido líquido, con septos internos, comportamiento infiltrativo y desplazamiento de estructuras vecinas sin signos de invasión directa. No se evidenciaba compromiso intracraneal ni afectación de la vía aérea en ese momento, aunque el tamaño y la localización hacían prever un riesgo potencial de obstrucción respiratoria neonatal en caso de progresión.

La integración de los hallazgos ecográficos, radiológicos y genéticos permitió establecer el diagnóstico de malformación linfática cervical fetal extensa de bajo flujo.

Diagnóstico

Malformación linfática cervical fetal extensa, macrocística, de bajo flujo, diagnosticada en la semana 20 de gestación mediante ecografía y confirmada por resonancia magnética fetal, con estudio genético y molecular sin alteraciones.

Tratamiento instaurado

Dado el tamaño de la malformación, la extensión cervicofacial y el potencial riesgo de progresión con compromiso de la vía aérea al nacimiento, el caso fue discutido en un comité multidisciplinar que incluyó especialistas en Medicina Interna con experiencia en Enfermedades Minoritarias y anomalías vasculares, Obstetricia, Radiología, Cirugía Pediátrica y Cirugía Plástica infantil.

Las malformaciones linfáticas se relacionan con alteraciones en la señalización celular que implican la vía PI3K/AKT/mTOR, que participa en la proliferación y supervivencia celular, lo que fundamenta el uso de inhibidores de mTOR como estrategia terapéutica en lesiones extensas o sintomáticas. Considerando la

CASOS CLÍNICOS

evidencia creciente del uso de sirólimus en malformaciones vasculares complejas en edad pediátrica y la evolución potencialmente desfavorable de las lesiones cervicales extensas en el periodo perinatal, se planteó tratamiento farmacológico intraútero.

Tras una valoración individualizada del balance riesgo-beneficio, información detallada a la gestante y obtención del consentimiento informado, se inició tratamiento materno con sirólimus, con monitorización clínica y analítica periódica, así como seguimiento ecográfico fetal estrecho.

Durante el seguimiento evolutivo se objetivó estabilización del crecimiento lesional, sin incremento significativo del volumen tumoral en los controles sucesivos. No aparecieron signos de hidrops fetal ni polihidramnios durante la evolución. La biometría fetal se mantuvo dentro de parámetros normales para la edad gestacional.

Desde el punto de vista materno, el tratamiento fue bien tolerado, sin aparición de efectos adversos relevantes ni complicaciones obstétricas atribuibles al fármaco. No se registraron alteraciones analíticas significativas ni infecciones oportunistas. Ante la persistencia de una masa cervical de gran tamaño y el riesgo potencial de compromiso respiratorio neonatal, se programó cesárea electiva en centro terciario con disponibilidad de un equipo multidisciplinar preparado para el eventual manejo avanzado de la vía aérea neonatal. El parto transcurrió sin incidencias relevantes.

Tras el nacimiento, la recién nacida no presentó insuficiencia respiratoria inmediata ni requirió intubación urgente. La evaluación clínica neonatal confirmó la presencia de la malformación cervical previamente descrita. Se decidió mantener tratamiento con sirólimus en el periodo neonatal, con monitorización estrecha.

La evolución posterior fue favorable, con estabilidad clínica y control del crecimiento lesional hasta el momento actual, sin necesidad de intervenciones quirúrgicas urgentes ni complicaciones mayores asociadas al tratamiento.

Referencias bibliográficas

Petkova M, Ferby I, Mäkinen T. *Lymphatic malformations: mechanistic insights and evolving therapeutic frontiers. J Clin Invest. 2024;134(6):e172844. doi: 10.1172/JCI172844.*

Mäkinen T, Boon LM, Vikkula M, Alitalo K. *Lymphatic Malformations: Genetics, Mechanisms and Therapeutic Strategies. Circ Res. 2021;129(1):136-54. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318142.*

CASOS CLÍNICOS

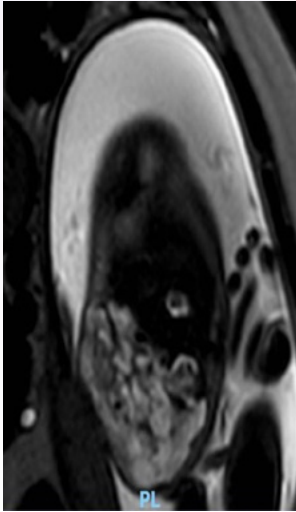


Imagen 1. Resonancia magnética fetal que muestra una lesión quística multiloculada en la región cervical derecha, con desplazamiento de estructuras adyacentes, hallazgos compatibles con malformación linfática de bajo flujo.

CASOS CLÍNICOS

23 MUTACIÓN GERMINAL DE RASA1 Y SOMÁTICA DE PIK3CA

Joseba Corada Prieto, María Camprodon Gómez, María Irene Valenzuela Palafoff, María Cecilia Juárez Dobjanschi, Ferran Martínez Valle, Ángel Valls Villalba.

Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Antecedentes patológicos

Paciente de 36 años sin alergias, fumador y con consumo de OH ocasional. Como antecedentes presenta criptorquicea con exéresis de teste derecho e intervención de estrabismo, además de cirugía sobre macrodactilia de pie izquierdo hasta en cuatro ocasiones.

Enfermedad actual

Se realiza derivación por macrodactilia en pie derecho y lesiones cutáneas asalmonadas además de tumoraciones subcutáneas palpables.

Exploración física

Presenta fascies triangular, estrabismo y ptosis bilateral, además de implantación baja de cabello. Dos lesiones asalmonadas y cinco lesiones infracentimétricas compatibles con malformaciones capilares. Sin alteraciones destacables en exploración cardiaca, respiratoria, abdominal ni neurológica.

Exploraciones complementarias destacadas

- Biopsia cutánea: cambios histológicos compatibles con malformación vascular superficial.
- Estudio genético: exoma con variante de RASA1 (NM_002890.2:c.2713_2715dup) (PLI=1). Panel de Noonan negativo. Secuenciación de neurofibromatosis tipo I negativo.
- RMN pie: hipertrofia de partes blandas de predominio lipomatoso estriado con engrosamiento cutáneo difuso sin delimitar claramente tumoraciones en piel. Deformidades óseas con aumento del tamaño del segundo metatarsiano que muestra una cabeza irregular. Subluxación de articulaciones metatarsofalángicas e interfalángicas de los dedos. Mala identificación de falange distal del primer dedo y de falanges proximales y distales de segundo y tercer dedo luxadas, de pequeño tamaño y fragmentadas.
- RMN craneo-medular: Estudio RM cráneo-raquídeo sin evidencia de alteraciones significativas. Discreta discopatía degenerativa L3-L4 / L4-L5 con pequeños abombamientos discales globales, sin compromisos raquídeos ni neuroforaminales.
- AngioRMN de extremidad: múltiples pequeñas malformaciones / dilataciones

CASOS CLÍNICOS

vasculares de pocos mm. subepidérmicas, de alto flujo, en cara anterior de ambos muslos, más numerosos en el izquierdo.

- Biopsia de dorso de pie derecho: se identifica mutación de PIK3CA con variante c.3140A>T.

Diagnóstico

Se concluye que el paciente presenta por un lado una variante germinal de RASA1 con afectación cutánea en forma de malformaciones vasculares y lipomas subcutáneos y por otro lado, una mutación somática de PIK3CA con sobrecrecimiento de partes blandas además de macrodactilia de pie derecho y dedos dismórficos.

Tratamiento instaurado

Actualmente sin tratamiento con sirólimus ni Alpelisib. Se han realizado exéresis cutáneas y cirugía para reconstrucción de macrodactilia.

Referencias bibliográficas

1. Wijn RS, Oduber CE, Breugem CC, Alders M, Hennekam RCM, van der Horst CMAM. Phenotypic Variability in a Family With Capillary Malformations Caused by a Mutation in the RASA1 Gene. *Eur J Med Genet.* 2012;55(3):191-195. doi:10.1016/j.ejmg.2012.01.009
2. Revencu N, Boon LM, Mendola A, et al. RASA1 Mutations and Associated Phenotypes in 68 Families With Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation. *Human Mutation.* 2013;34(12):1632-1641. doi:10.1002/humu.22431.

CASOS CLÍNICOS

24 DISECCIÓN DE AORTA COMO DEBUT DEL SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS TIPO IV: A PROPÓSITO DE UN CASO

Laura Muñoz Gómez, Edson Manuel Rodríguez López, Agustín Pijiero Amador

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 38 años sin alergias medicamentosas conocidas y fumadora de medio paquete día. Como antecedentes médicos destacan hipertensión arterial, cólicos nefríticos de repetición e hipotiroidismo subclínico autoinmune en tratamiento con levotiroxina. No antecedentes familiares de interés.

Enfermedad actual

La paciente acude a urgencias por dolor torácico brusco irradiado hacia espalda con cortejo vegetativo asociado. Ante esta clínica y elevación de dímero-D en analítica urgente, se solicita angioTAC pulmonar para descartar un posible TEP. En él, se descarta tromboembolismo pulmonar y, se observa de forma incidental una disección de aorta que se extiende desde el cayado aórtico, distal a la salida de la arteria subclavia izquierda hasta el segmento abdominal, en relación a una disección de aorta tipo B de Stanford, y pudiéndose observar a nivel de la transición toracoabdominal una comunicación entre ambas luces de la disección y un pequeño trombo en la luz falsa a nivel de la arteria iliaca común izquierda.

Es trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital, donde permaneció clínica y hemodinámicamente estable, con mejoría de la sintomatología y tras un buen control de cifras de tensión arterial, es dada de alta a la planta de cirugía vascular, donde se realiza un TAC de control, evidenciándose estabilización de la disección y se decide en sesión clínica actitud conservadora y seguimiento evolutivo en consultas externas.

La paciente es derivada a consultas de medicina interna para estudio de despistaje de enfermedades del tejido conectivo. En ella, se solicita estudio genético, siendo negativo para el gen FBN 1 y es derivado a la unidad de genética ante elevada sospecha de enfermedad del colágeno.

En la unidad de genética, se realiza el estudio molecular del panel de síndromes aórticos, detectándose el cambio c.421delT (p.C141Vfs*24) del gen COL3A1 en heterocigosis, que se relaciona con el Síndrome de Ehler Danlos tipo IV (SED-IV).

CASOS CLÍNICOS

Exploración física

Buen estado general. Vigil, orientada y colaboradora. Eupneica en reposo. Peso: 75.2Kg. Talla: 170 cm. PC: 54.7 cm. DIE: 8.2 cm. DII: 2.7 cm. Pabellones auriculares: 5.7 cm. Mano: 17.3 cm. Palma: 9.2 cm. Envergadura 165.3 cm. Relación mano/talla: 10.1%. Relación pie/talla: 14.2%. Fenotipo no significativo. Habito corporal normal.

- Cabeza: normocefalia, hendiduras palpebrales horizontales, ojos normales, filtro liso, paladar elevado y estrecho. Resto de facies normales.
- Tórax: normal simétrico.
- Abdomen normal.
- Extremidades normales, no dolicoostenimelia, no aranodactilia.
- No existe hiperelasticidad articular ni cutánea.

Exploraciones complementarias destacadas

En el TAC de abdomen realizado durante el ingreso, con el objetivo de valorar la extensión de la disección, se pudo objetivar, a nivel más distal de arteria renal derecha, un defecto de repleción lineal compatible con una disección arterial que provoca un infarto a nivel del polo inferior del riñón derecho.

Al alta, la paciente presentaba un filtrado glomerular dentro de la normalidad, pero en los sucesivos controles analíticos realizados, se objetivó una disminución progresiva de la función renal, motivo por el cual fue derivada al servicio de nefrología donde se realiza controles anuales y con una función renal mantenida en la actualidad de 1.2 mg/dL.

A lo largo de las sucesivas consultas en la unidad de Enfermedades Minoritarias de nuestro hospital, la paciente se ha realizado angioTAC de control desde el año 2015 hasta la actualidad con una frecuencia de al menos una vez al año, siendo valorada conjuntamente con cirugía vascular. En dichos controles, la disección se ha mantenido estable, salvo en el control de junio 2022, donde se objetivó una aorta torácica descendente dilatada con un diámetro mayor de 4.2 cm (2.5 cm luz falsa y 1.5 cm luz verdadera), hasta la salida de las arterias renales como se puede observar en la figura 1. A pesar del aumento del diámetro, ante el elevado riesgo quirúrgico y encontrarse por debajo del rango de intervención, se decide actitud conservadora.

Tras confirmarse el diagnóstico, se realizó los estudios genéticos a sus familiares de primer grado, resultando portadoras su madre, su hermana y su hija, esta última seguida por cardiología infantil.

CASOS CLÍNICOS

Diagnóstico

Disección de aorta tipo B de Stanford en paciente con Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV.

El síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, vascular o de Sac-Barabas (SED-IV) es un trastorno hereditario del tejido conectivo muy raro, de herencia autosómica dominante provocada por una mutación del gen COL3A1. El déficit de colágeno tipo III provoca una fragilidad tisular que lleva a aparición de hematomas y complicaciones arteriales, digestivas y uterinas graves, que en raras ocasiones se objetivan en otras formas de SED.

Las complicaciones vasculares pueden afectar a cualquier vaso, aunque existe tendencia a la afectación de arterias de mediano y gran calibre. Este síndrome presenta un alto riesgo de perforaciones colónicas recurrentes y en el embarazo, aumenta la probabilidad de rotura uterina o vascular.

Clínicamente este síndrome se reconoce por cuatro características principales: rotura de vasos sanguíneos u órganos internos, apariencia facial particular, hematomas espontáneos y piel traslúcida con venas visibles. En la tabla 1, quedan recogidos los criterios clínicos de SED-IV, con una gran especificidad para el diagnóstico, aunque para el diagnóstico definitivo requiere de confirmación molecular mediante identificación de la mutación en el gen COL3A1. Comparte signos clínicos de otros Ehlers-Danlos, aunque, este tipo vascular, carece de hiperelasticidad cutánea y articular muy característicos en los demás subtipos.

Las complicaciones en la infancia son infrecuentes, aunque el 25 % de los pacientes presenta alguna antes de los 20 años y el 80% antes de los 40 años, siendo la causa más frecuente de fallecimiento la rotura arterial.

Tratamiento instaurado

Esta enfermedad se trata de un trastorno grave con elevada mortalidad asociada, sin tratamiento curativo. A día de hoy, el tratamiento se basa en la prevención y diagnóstico precoz de complicaciones, un uso periódico de ecocardiogramas y angioresonancias de control y en el tratamiento sintomático, principalmente evitar las cifras de tensión arterial elevada, la actividad física intensa o violenta y el estreñimiento, dada la vulnerabilidad de los tejidos de estos pacientes.

En cuanto a la disección tipo B, el manejo puede ser médico, quirúrgico o endovascular. En nuestro caso, la paciente fue tratada de forma conservadora, pues el dolor se pudo controlar con analgesia y control de la tensión arterial, y no cumplía criterios quirúrgicos (dolor refractario, expansión de > 1 cm/año y tamaño

CASOS CLÍNICOS

>55 mm). Aunque con el paso del tiempo el diámetro haya aumentado, ante el alto riesgo quirúrgico que presenta la paciente y encontrarse aún por debajo del límite quirúrgico se decidió mantener actitud conservadora. La cirugía vascular conlleva una elevada morbimortalidad debido a la extrema fragilidad tisular, es por ello que su indicación debe ser individualizada.

En la actualidad la paciente se encuentra en tratamiento antihipertensivo para control estricto de la tensión arterial con torasemida 2.5mg y candesartán 16 mg. Además, en relación con anemias frecuentes en el contexto de sangrados digestivos ocasionales, se encuentra en tratamiento con hierro intravenoso, ácido fólico y vitamina B12.

Conclusión:

La disección aórtica en pacientes jóvenes sin factores de riesgo significativos nos debe poner en alerta sobre la posibilidad de una enfermedad hereditaria del tejido conectivo, pues como es en el caso de nuestra paciente, el SED-IV puede debutar con complicaciones graves en ausencia de un fenotipo llamativo. El diagnóstico precoz mediante estudio genético permite establecer medidas preventivas, seguimiento estrecho y estudio familiar dirigido, aspectos clave para mejorar el pronóstico de una enfermedad de elevada morbimortalidad.

Referencias bibliográficas

1. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2(1):32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-2-32>
2. Asta L, D'Angelo GA, Marinelli D, Benedetto U. Genetic basis, new diagnostic approaches, and updated therapeutic strategies of the syndromic aortic diseases: Marfan, Loeys-Dietz, and vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(16):6615. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph20166615>
3. Padmanaban V, Yee PP, Koduri S, Zaidat B, Daou BJ, Chaudhary N, et al. Neuroendovascular procedures in patients with Ehlers-Danlos type IV: Multicenter case series and systematic review. *World Neurosurg.* 2023;170:e529-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2022.11.067>
4. Bowen JM, Hernandez M, Johnson DS, Green C, Kammin T, Baker D, et al. Diagnosis and management of vascular Ehlers-Danlos syndrome: Experience of the UK national diagnostic service, Sheffield. *Eur J Hum Genet.* 2023;31(7):749-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-023-01343-7>

CASOS CLÍNICOS

CRITERIOS MAYORES

- Piel transparente y fina.
- Fragilidad y/o roturas arteriales/ intestinales/uterinas.
- Equimosis muy extensas.
- Apariencia facial característica.

CRITERIOS MENORES

- Acrogeria.
- Hiperlaxitud de las pequeñas articulaciones.
- Rotura de los tendones y los músculos.
- Pie zambo equinovaro.
- Aparición precoz de venas varicosas.
- Fistulas arteriovenosas.
- Neumotórax/neumohemotórax.
- Recesión gingival.
- Historia familiar positiva.

Tabla 1. Síndrome de Ehlers-Danlos vascular: criterios diagnósticos de Villefranche.

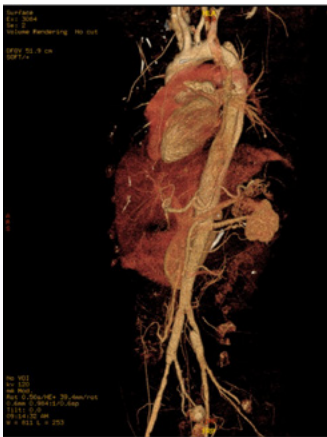


Figura 1. TC de aorta toraco-abdominal. Disección aórtica tipo B de Stanford.

CASOS CLÍNICOS

25 CUANDO LAS LESIONES CUTÁNEAS REVELAN LO OCULTO: SÍNDROME DEL NEVUS AZUL EN TETINA DE GOMA.

Mónica Castro Fajardo, Silvia Clares Mena, Georgette Fatoul Del Pino, Pedro José Ezomo Gervilla, Israel Pérez López, Manuela Moreno Higuera

Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

Antecedentes patológicos

Varón de 40 años, sin alergias medicamentosas conocidas. Fumador activo de 15 cigarrillos/día desde los 18 años con consumo ocasional de alcohol. Hipercolesterolemia sin tratamiento farmacológico.

Antecedentes familiares:

Línea materna: madre con hipertensión arterial y síndrome de apnea obstructiva del sueño; abuelo paterno fallecido por cáncer de pulmón. Consanguinidad: primos segundos de abuela materna. Desconoce antecedentes paternos. Sin hermanos ni hijos.

Antecedentes personales: Sinusitis crónica. Fractura por aplastamiento traumática de D9 en 2010 tras caída accidental. Cirugía de sinus pilonidal en 2011 y exéresis de angioqueratomas cutáneos. Tratamiento habitual: complejos multivitamínicos.

Historia desde la infancia: Crecimiento intrauterino normal, parto por cesárea con peso al nacer 3 kg. Desarrollo psicomotor normal. A los 8 años presentó hemangioma en miembro inferior derecho que tras traumatismo sufrió trombosis, requiriendo traslado a Madrid para embolización. Desde el nacimiento presenta lesiones azuladas en piel y mucosas con aparición progresiva a lo largo de los años, tratadas mediante exéresis, láser, helio y escleroterapia. Seguimiento activo desde la infancia por Dermatología y Cirugía Vascul. Afectación documentada de mucosa oral y senos paranasales.

Enfermedad actual

Derivado desde Dermatología para valoración por síndrome del nevus azul en tetina de goma. Refiere presencia de lesiones azuladas por todo el cuerpo desde la infancia con aparición progresiva. Además, heces oscuras habituales y episodios ocasionales de hematemesis.

Anamnesis por aparatos:

- Piel: Lesiones azuladas (nevus) en piel y mucosas desde el nacimiento, con aparición progresiva, extendidas por tronco y extremidades, incluida afectación palmoplantar.
- Otorrinolaringología: Sinusitis crónica. Ocasionalmente con los resfriados

CASOS CLÍNICOS

presenta restos hemáticos con la mucosidad, sin epistaxis franca.

- Digestivo: Episodios aislados de hematemesis cuando ha tenido procesos gastrointestinales con vómitos. Hábito intestinal regular con una deposición diaria, ocasionalmente deposiciones blandas de coloración oscura. Sin dispepsia, disfagia, dolor abdominal, náuseas ni vómitos.
- Genitourinario: Nevus en escroto. Sin infecciones urinarias de repetición.
- Resto de aparatos: Sin clínica respiratoria, cardiológica ni neurológica relevante. Dada la clínica de hemorragia digestiva y la posible relación del síndrome con malformaciones venosas multifocales que afectan piel, tracto gastrointestinal y potencialmente otros órganos (cerebro, riñones, pulmones), se solicita estudio endoscópico completo, resonancia magnética de cuerpo entero e interconsulta a Genética para estudio de exoma.

Exploración física

Constantes: TA 139/89 mmHg, FC 80 lpm, SpO₂ 97% basal.

Exploración general: Buen estado general. Consciente, orientado y colaborador. Eupneico en reposo. Bien hidratado y perfundido.

Auscultación cardiopulmonar: Tonos rítmicos sin soplos. Murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos.

Abdomen: Anodino.

Extremidades: Sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Exploración dermatológica: Tumores de coloración azulada en toda la superficie corporal, con predominio en zonas acrales (pies/manos). Afectación de mucosa oral a nivel gingival, pabellón auricular derecho y senos nasales. Hemangioma en cara pretibial de pierna derecha. Hemangioma de 2x5 cm en espacio subescapular izquierdo.

Exploraciones complementarias destacadas

Análítica:

- Bioquímica general, iones, ferrocinética, vitamina B12 y ácido fólico: normales
- Colesterol 216 mg/dL, triglicéridos 336 mg/dL
- TSH y PCR normales
- Hemograma normal
- Orina normal
- Sangre oculta en heces x3: POSITIVA
- Antígeno Helicobacter pylori en heces: negativo

Estudio genético:

- Exoma dirigido para panel de blue rubber bleb nevus (10 genes: CAMK2A, GNAI1, HEXB, HRAS, PDE11A, PRKARIA, PUS3, TASPI, TEK, TYRP1): NEGATIVO
- Revisión posterior de genes adicionales relacionados con angiomas (ALK1, CCM2, COL3A1, ENG, EPHB4, FBN1, GLMN, GNAQ, KRT1, MGC4607, PIK3CA, PTEN, RASA1,

CASOS CLÍNICOS

STK11, VHL): NEGATIVO

RM de cuerpo entero sin contraste:

- Múltiples hemangiomas intra e intermusculares en ambas cinturas escapulares. El mayor en espacio subescapular izquierdo de 22x57 mm.
- Hígado con tamaño y contornos normales. Múltiples lesiones 1 cm con amplia distribución (a cotejar quistes vs hemangiomas).
- Hemangiomas subcentimétricos en planos musculares paravertebrales posteriores.
- Hemangioma de 5 cm de longitud en flanco izquierdo sobre asa de intestino delgado.
- Hemangiomas intra e intermusculares en cintura pélvica, predominando en obturador interno de 23x38 mm.
- Conclusión: Múltiples hemangiomas que apoyan el diagnóstico de síndrome de nevus azul.

RM craneal con contraste y angio-RM cerebral:

- Sinopatía inflamatoria polipoide de senos paranasales y cornetes superiores.
- ARM cerebral: sin aneurismas ni malformaciones vasculares.
- Flebo-RM cerebral: sin alteraciones.

Colonoscopia:

Exploración hasta ciego con visualización de ostium y válvula. En ciego, junto a válvula, dos nevus (uno de gran tamaño muy vascularizado, otro más pequeño sobre un pliegue). Numerosos nevus de distintos tamaños diseminados desde recto. Calibre y distensibilidad normales.

Gastroscopia:

- Esófago bien configurado sin lesiones. En vertiente gástrica de la transición esofagogástrica (40 cm de arcada dentaria), dos nevus: uno de gran tamaño con angiodisplasia en su superficie y otro más pequeño
- Estómago de configuración y aspecto normal. Algunas lesiones vasculares pequeñas en antro
- Duodeno: bulbo sin lesiones. Pequeño nevus en segunda porción

Cápsula endoscópica:

Presencia de angiodisplasia gástrica y múltiples lesiones violáceas de aspecto vascular difusas por intestino delgado en contexto de síndrome de nevus azul.

Diagnóstico

Síndrome del nevus azul en tetina de goma (Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome) El síndrome del nevus azul en tetina de goma (BRBNS), también conocido como síndrome de Bean, es una enfermedad rara congénita caracterizada por malformaciones venosas múltiples que afectan principalmente la piel y el tracto gastrointestinal. Con menos de 300 casos reportados en la literatura mundial, representa una entidad extremadamente infrecuente. La edad media de

CASOS CLÍNICOS

diagnóstico es de 12 años, aunque puede presentarse desde el nacimiento hasta la edad adulta.

Se han identificado mutaciones somáticas en el gen TEK (que codifica el receptor TIE2) en algunos pacientes estudiados. A diferencia de las malformaciones venosas unifocales (causadas típicamente por la mutación L914F), el BRBNS se caracteriza por mutaciones dobles en cis (dos mutaciones somáticas en el mismo alelo). La mutación recurrente T1105N-T1106P es característica del BRBNS y causa activación independiente de ligando del receptor TIE2, aumentando la supervivencia, invasión y formación de colonias en células endoteliales.

Las manifestaciones clínicas incluyen lesiones cutáneas (68.2-78% de pacientes) consistentes en nódulos azul-violáceos, blandos, compresibles, con textura de goma, y afectación gastrointestinal (79.5-89% de casos), siendo las lesiones gastrointestinales patognomónicas del síndrome. La distribución predominante es: cavidad oral (55.9%), intestino delgado (49.5%), colon y recto (35.6%) y estómago (26.7%). Otras localizaciones incluyen sistema nervioso central, hígado, músculos, articulaciones, ojos, glándula parótida, columna vertebral, riñones y pulmones.

La hemorragia gastrointestinal es la complicación más frecuente (54.3%), manifestándose como anemia ferropénica crónica (50.5%) o melenas (26.5%). Complicaciones graves incluyen intususcepción intestinal, vólvulo intestinal, infarto intestinal y rotura de lesiones.

El diagnóstico es principalmente clínico, basado en la presencia de lesiones cutáneas características más malformaciones venosas gastrointestinales. Los estudios de imagen incluyen resonancia magnética de cuerpo completo y endoscopia digestiva alta y baja que revela lesiones azul-negruzcas, sésiles o polipoides. La secuenciación genética TEK/TIE2 es raramente realizada (1% de casos) pero recomendada para confirmar diagnóstico.

El diagnóstico diferencial incluye glomangiomas múltiples familiares generalizados (herencia autosómica dominante, limitados a piel), síndrome de Klippel-Trénaunay (hemangiomas capilares, várices venosas, hipertrofia de tejidos), síndrome de Kasabach-Merritt (hemangioma gigante con trombocitopenia), síndrome de Proteus (sobrecrecimiento asimétrico) y malformaciones venosas multifocales esporádicas.

Tratamiento instaurado

Se instauró tratamiento con terapia láser de las lesiones dermatológicas.

En lo referente a las lesiones gastrointestinales, dado que el paciente no presentaba anemia ni ferropenia, contaba con buena calidad de vida y la hematemesis era ocasional asociada a vómitos (lesión a nivel de transición esofagogástrica), se recomendó actitud conservadora. En caso de sangrado importante se valoraría embolización o cirugía según gravedad.

CASOS CLÍNICOS

Consideraciones terapéuticas:

El tratamiento de soporte incluye suplementación con hierro oral y transfusiones sanguíneas según necesidad. Las opciones de tratamiento endoscópico comprenden escleroterapia, fotocoagulación láser y resección endoscópica de lesiones sangrantes. El tratamiento quirúrgico mediante resección intestinal se reserva para hemorragia masiva o complicaciones graves, aunque está limitado por la naturaleza multifocal de las lesiones.

El sirolimus se considera actualmente el tratamiento de primera línea para BRBNS con afectación gastrointestinal sintomática. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la vía mTOR, reduciendo la angiogénesis anormal. Los estudios prospectivos han demostrado reducción del tamaño de lesiones (7.4% a los 3 meses, 9.3% a los 6 meses, 13.0% al año), aumento significativo de hemoglobina a los 6 y 12 meses, mejoría en calidad de vida y función de coagulación. Los efectos adversos son generalmente leves: úlceras orales/mucositis (81.8%), acné (27.3%), elevación transitoria de enzimas hepáticas (18.2%), alopecia (9.1%) y neutropenia ocasional.

Seguimiento:

El BRBNS requiere seguimiento multidisciplinario. Tras la incorporación del sirolimus, el pronóstico ha mejorado significativamente. Las complicaciones graves pueden ser potencialmente mortales, por lo que el diagnóstico temprano y el manejo apropiado son esenciales. En adultos, el BRBNS puede estar infradiagnosticado y debe considerarse en pacientes con anemia microcítica refractaria o sangrado gastrointestinal oculto.

En nuestro caso, dada la ausencia de anemia y la buena calidad de vida del paciente, se optó por manejo conservador con vigilancia estrecha, reservando el sirolimus para el caso de progresión clínica con sangrado significativo o deterioro de la calidad de vida.

Referencias bibliográficas

1. Soblet J, Kangas J, Nätyнки M, Boon LM, Vikkula M, Limaye N, et al. Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome Is Caused by Somatic TEK (TIE2) Mutations. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):207-16.
2. Becq A, Bisdorff A, Riccioni ME, Thouveny F, Gonzalez P, Dupont-Lucas C, et al. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A European Multicenter Cohort Study. *Dig Liver Dis.* 2025;57(2):603-8.
3. Kozai L, Nishimura Y. Clinical Characteristics of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome in Adults: Systematic Scoping Review. *Scand J Gastroenterol.* 2023;58(10):1108-14.
4. Zhou J, Zhao Z, Sun T, Wang J, Liu Y, Dong L, et al. Efficacy and Safety of

CASOS CLÍNICOS

Sirolimus for Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A Prospective Study. Am J Gastroenterol. 2021;116(5):1044-52.

5. *Wong XL, Phan K, Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF. Sirolimus in Blue Rubber Bleb Naevus Syndrome: A Systematic Review. J Paediatr Child Health. 2019;55(2):152-5.*

6. *Weiss D, Teichler A, Hoeger PH. Long-Term Sirolimus Treatment in Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Case Report and Review of the Literature. Pediatr Dermatol. 2021;38(2):464-8.*

7. *Salloum R, Fox CE, Alvarez-Allende CR, Hammill A, Dasgupta R, Dickie B, et al. Response of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome to Sirolimus Treatment. Pediatr Blood Cancer. 2016;63(11):1911-4.*

8. *Xing Y, Liu H, Liu H, Ding X, Jing X. Genetic Mutation and Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: Case Reports and Literature Review. Front Genet. 2025;16:1516562.*



CASOS CLÍNICOS

27 VARÓN JOVEN CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Mónica Castro Fajardo, Manuela Moreno Higuera, Dolores Fernández Jimenez, Georgette Fatoul Del Pino, Silvia Clares Mena, Antonio Martínez Cañamero.

Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 29 años sin factores de riesgo cardiovascular, hábitos tóxicos ni antecedentes familiares de interés. Entre sus antecedentes personales destacan:

- Cifosis dorsal flexible (leve curva dorso-lumbar izquierda).
- Pectus excavatum asimétrico izquierdo, leve (TC torácica, ecocardiograma y espirometría normales).
- Dispepsia y diarrea crónica motora con tránsito intestinal rápido.
- Miopía de tres dioptrías, con resto de exploración oftalmológica normal.
- Trastorno de ansiedad fóbica.

Sigue tratamiento con acenocumarol/bemiparina, escitalopram, alprazolam y utiliza una media elástica.

Enfermedad actual

Había ingresado tres meses antes en el Servicio de Cirugía Vasculardonde sigue revisiones, por una trombosis venosa profunda (TVP) femoropoplíteay de vena ilíaca externa, derechas. Se realizó:

- AngioTC torácica que descartaba tromboembolismo pulmonar (TEP).
- AngioTC abdominopélvica que concluía: TVP iliaca externa derecha secundaria a hipoplasia de la vena cava inferior (VCI) infrarrenal y múltiples variantes vasculares secundarias (sistema de las venas ácidos, hemiácigos y venas lumbares hipertrofiado, conglomerado varicoso bilateral de venas renales, dilatación varicosa de venas pélvicas), atrofia renal derecha (80 mm; 127 mm riñón izquierdo) e hipoplasia de su arteria principal (4 mm; 7 mm la izquierda). Esplenomegalia de 14 cm. Parénquima pancreático prominente en región de cola y cabeza con realce homogéneo de contraste, de dudosa significación patológica.
- Valoración por Hematología para despistaje de trombofilia con estudio y revisión pendientes.
- Valoración por Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, sin datos que orientaran a enfermedad autoinmune sistémica. Remiten a nuestra consulta por hábito marfanoides e hipoplasia de vena cava inferior y arteria renal.

En la anamnesis por órganos y aparatos destaca un desarrollo normal con ausencia de sintomatología neurológica, cardiorrespiratoria y gènito-urinaria. Portó ortodoncia con expansor de paladar por maloclusión dental. No tiene

CASOS CLÍNICOS

historial de hipoacusia, infecciones de repetición, artralgias, hiperlaxitud o contracturas articulares, hipopigmentación cutánea, hematomas espontáneos, alteraciones en la cicatrización, síntomas B ni síndrome constitucional. Asintomático actualmente a nivel digestivo realizando una dieta con exención de algunas proteínas que no especifica, refiriendo 10 años antes pérdida ponderal voluntaria de 20 kg.

Además, no había presentado y/o negaba enfermedad médica aguda, cirugía, traumatismo, inmovilidad, enfermedades inflamatorias y/o infecciosas, terapia hormonal o viajes de larga distancia como causas de TVP provocada.

Exploración física

- Constantes y exploración física general normal, media elástica en miembro inferior derecho. Pulsos conservados y simétricos. Sin adenopatías periféricas palpables.
- IMC 16,8. Talla 194 centímetros (cm). Peso 79,5 kilogramos. Envergadura 200 cm. Relación envergadura/talla 1,03. Segmento corporal inferior 94 cm. Relación segmentos corporal superior/inferior: 0,94.
- Paladar alto y estrecho, dentición y úvula normales. No presenta hipertelorismo, epicanto, eritema malar, camptodactilia, pie cavo, genu valgo ni livedo. Sin criterios de Beighton de hiperlaxitud articular.
- En ausencia de antecedentes familiares para enfermedad de Marfan (EM), valoramos los criterios nosológicos revisados de Ghent (Tabla 1):

* Z-score aórtico < 2.

* No luxación del cristalino.

* Gen FBN1 desconocido.

* Puntaje sistémico hasta este momento 5: dolicocefalia leve, micro/retrognatia, signo del pulgar y de la muñeca, pectus excavatum asimétrico izquierdo, cifosis dorsolumbar, estrías en región glútea y rodilla derecha (si bien podían explicarse por la pérdida ponderal previa). Sin deformidad del retropié, pie plano liso, neumotórax, extensión reducida del codo, prolapso de la válvula mitral, ni las características faciales y cocientes corporales requeridos.

Exploraciones complementarias destacadas

Tenía realizado análisis de sangre amplio con autoinmunidad y orina dentro de la normalidad.

Hasta el momento se podían descartar de forma razonable las causas de TVP provocada, llamando la atención la hipoplasia de la VCI y la atrofia renal derecha con hipoplasia de su arteria principal.

Plantemos como diagnóstico diferencial y pruebas complementarias:

- Trombofilia: el estudio pendiente fue negativo.

- Despiñaje de neoplasia: ante el hallazgo a nivel pancreático, solicitamos RM

CASOS CLÍNICOS

pancreática que fue normal.

- EM y trastornos relacionados: dado el puntaje sistémico, completamos estudio con revisión de las pruebas de imagen, descartando protusión acetabular y ectasia dural. Se realizó exoma dirigido a fenotipo por parte de la Unidad de Genética (90 genes) con gen FBN1 negativo. Descartamos EM. Entre los síndromes relacionados, pensamos en homocistinuria, ante la posible restricción dietética proteica, pero sin otros hallazgos fenotípicos sugerentes y con estudio del gen CBS negativo. Revisamos la asociación entre hipo-plasia de VCI con pectus excavatum sin encontrar relación más allá de compresión venosa en casos graves (en nuestro caso era leve).
- Síndromes de Budd-Chiari o May-Thurner: sin otros datos sugerentes clínicos, analíticos o por prueba de imagen.

Solicitamos una ecografía-Doppler renal que descartaba estenosis hemodinámicamente significativas y una gammagrafía renal compatible con un patrón de eliminación parcialmente obstructivo en el riñón derecho y un 81,4% de la función renal global atribuible al riñón izquierdo.

Por último, se detectó de forma incidental en el exoma dirigido a fenotipo una variante patogénica en el gen PMM2, heredada por línea materna, en heterocigosis, para una herencia autosómica recesiva, asociada en la literatura al trastorno congénito de la glicosilación tipo IA, sin correlación fenotípica en nuestro paciente.

Las anomalías de la vena cava inferior (AVCI) infrarrenal son causas congénitas raras de TVP, con una prevalencia estimada de hasta el 1% en pacientes con TVP y del 5% en menores de 30 años, siendo la hipoplasia y aplasia las más frecuentes. Pueden ser aisladas o asociadas a anomalías cardíacas, esplénicas y renales. Su etiología es controvertida, postulándose una trombosis intrauterina/perinatal o procesos embriológicos alterados. Las anomalías renales simultáneas (hipoplasia, aplasia, agenesia) podrían explicarse por una trombosis perinatal de la vena renal o un suministro sanguíneo insuficiente, afectando principalmente al riñón derecho. La afectación izquierda puede causar estenosis de la arteria renal e hipertensión. El retorno y estasis venoso inadecuados pueden causar TVP.

La coexistencia de AVCI, anomalías renales y trombosis de miembros inferiores caracterizan el síndrome KILT (Kidney, Inferior Leg Thrombosis), descrito por primera vez por Van Veen en 2002.

Se han descrito hasta el momento 35 casos. El paciente típico, suele ser un varón joven, sin factores predisponentes para TVP, si bien la edad puede ser variable (11-60 años). Suele presentarse con los datos propios de una TVP en miembros inferiores (uni o bilateral), más frecuentemente iliofemoral, con sistemas venosos colaterales desarrollados, que pueden ser causa dolor lumbar y abdominal. La función renal suele ser normal o con niveles de creatinina ligeramente elevados y la gammagrafía puede mostrar una función gravemente disminuida del riñón

CASOS CLÍNICOS

afecto, como es nuestro caso. La prueba de imagen de elección es la TC o RM. Hasta en la mitad de los casos se ha detectado algún factor desencadenante o predisponente concomitante (tabaco, anticonceptivos, cirugía, hospitalización, inflamación, elevación de homocisteína y factor VIII, portadores factor V Leiden, descenso de antitrombina), que podría contribuir al desarrollo de la TVP, pero ésta se debe principalmente al estasis y compromiso venoso crónico secundarios a las AVCI. La recurrencia puede ocurrir hasta 26%, incluso bajo tratamiento anticoagulante, si bien el riesgo de TEP es bajo.

La mayoría de autores consideran una anticoagulación indefinida, junto con medidas de compresión para prevenir el síndrome posttrombótico y evitar nefrotóxicos, fumar y anticonceptivos orales. La mayoría de pacientes se han tratado con heparina seguida de antagonistas de vitamina K y anticoagulantes directos (rivaroxaban, apixaban, dabigatran) en caso de fracaso de éstos. En algunos casos se ha requerido cirugía (trombólisis, trombectomía, angio-plastia con balón, colocación de stent).

Diagnóstico

Síndrome Kilt: TVP femoropoplítea e iliaca externa derechas secundarias a hipoplasia de VCI infrarrenal, atrofia renal derecha e hipoplasia de su arteria principal.

Tratamiento instaurado

En el periodo en que realizamos nuestra valoración en consulta el paciente fue revisado en consultas de Cirugía Vasculard, con ecografía-Doppler de control sin evidencia de TVP, con leve edema en muslo derecho; y de Hematología, indicando alta por su parte y suspensión del tratamiento anticoagulante. Con el diagnóstico establecido de síndrome Kilt, tras la realización de pruebas complementarias descritas, consideramos valorando riesgo/beneficio, retomar anticoagulación oral de forma indefinida (dabigatran, tras fracaso de acenocumarol para mantener un correcto INR)

Como conclusión queremos resaltar una vez más el papel del internista en la revisión de la historia clínica. Las AVCI deben incluirse en el diagnóstico diferencial de TVP no provocada, sobre todo en pacientes jóvenes con TVP idiopática, proximal o recurrente. Si se confirman, hay que considerar la presencia de anomalías renales (atención si existe antecedente de trombosis renal neonatal) y el diagnóstico del síndrome de Kilt. Se recomienda seguimiento por el riesgo de recurrencia y vigilancia de la función renal e hipertensión de inicio temprano.

CASOS CLÍNICOS

Referencias bibliográficas

1. Artesi G, Carter J, Singaravelou A, Clements R. A case of absent infrarenal vena cava presenting with deep vein thrombosis: a case report. *Br J Hosp Med (Lond)* 2026; 87 (1): 50375.
2. Van Veen J, Hampton KK, Makris M. Kilt syndrome? *Br J Haematol.* 2002;118(4):1199-200.
3. Pantic N, Cvetkovic M, Milin-Lazovic J, Vukmirovic J, Pavlovic A, Virijevic M et al. Deep venous thrombosis in patients with atresia of the inferior vena cava and right kidney hypoplasia (KILT syndrome): Systematic review of the literature. *Vasco Med* 2024; 29(3):320-7.

CASOS CLÍNICOS

38 CEFALEA Y EPISTAXIS RECURRENTE: CUANDO DOS SÍNTOMAS COMUNES ESCONDEN UNA CAUSA MENOS FRECUENTE

Adrián Hernández Concepción, Samanta Ortega Hernández, Ana Rivero Ramírez, María Luisa Labella Báez, Alicia Puente Fernández, Davinia Godoy Díaz.

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas De Gran Canaria, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 54 años, sin alergias medicamentosas conocidas, exfumador de 30 cigarrillos al día, con antecedentes personales relevantes de EPOC enfisematoso y anemia ferropénica crónica en tratamiento con hierro oral, atribuida a episodios de epistaxis de repetición desde su juventud, con estudio de coagulación dentro de la normalidad. Niega antecedentes familiares de interés.

Enfermedad actual

Acude a Urgencias por cuadro de cefalea de dos semanas de evolución, de localización en región frontal, de carácter opresivo, con empeoramiento progresivo a pesar de analgesia. Posteriormente asocia fiebre de hasta 39°C y debilidad en miembro inferior izquierdo. Asimismo, refiere desde hace meses tos con expectoración y episodios ocasionales de hemoptisis.

Exploración física

Se encuentra hemodinámicamente estable, eupneico con saturación de 94% con cánulas nasales y febril. Llama la atención la presencia de telangiectasias en mucosa oral y en pulpejos de los dedos de los pies. No se palpan adenomegalias. La auscultación cardíaca es rítmica, sin soplos audibles, mientras que en la pulmonar se objetiva hipofonesis global sin ruidos sobreañadidos. El abdomen es blando y depresible, sin dolor a la palpación ni visceromegalias. En la exploración neurológica presenta un balance muscular de 4/5 en el miembro inferior izquierdo, además de reflejo cutáneo extensor, hiperreflexia y clonus aquileo ipsilateral.

Exploraciones complementarias destacadas

Se realiza analítica en la que destaca anemia normocítica leve, leucocitosis con neutrofilia, elevación de proteína C reactiva y de procalcitonina. Ante la cefalea con datos de alarma se solicita tomografía computarizada (TC) craneal, que muestra colección extraaxial parasagital derecha, con realce periférico tras la administración de contraste, asociando además dos lesiones hipodensas en centro semioval derecho y en corteza occipital derecha, ambas con captación de contraste en anillo, sugestivas de abscesos cerebrales. Tras valoración

CASOS CLÍNICOS

por Neurocirugía se descarta indicación quirúrgica, por lo que se extraen hemocultivos, se inicia antibioterapia empírica y se decide ingreso en Medicina Interna para tratamiento y estudio etiológico.

Durante la hospitalización en los hemocultivos se aísla *Fusobacterium necrophorum*. Ante la persistencia de clínica respiratoria con tos y expectoración se solicita TC de tórax, que revela múltiples nódulos hiperdensos pulmonares sugestivos de fístulas arteriovenosas. Por consiguiente, se atribuyen los abscesos cerebrales a embolismos sépticos de origen pulmonar en el contexto de las malformaciones arteriovenosas (MAV) pulmonares. Se completa el estudio con resonancia magnética cerebral, que confirma la presencia de empiema subdural y de abscesos cerebrales, sin identificar MAV cerebrales.

Diagnóstico

Desde el punto de vista etiológico, el paciente presentaba epistaxis espontánea y recurrente desde la juventud, telangiectasias mucocutáneas en la exploración física y MAV pulmonares visualizadas en las pruebas de imagen. Aunque no se identificaron antecedentes familiares sugestivos, cumplía tres de los cuatro criterios de Curaçao, estableciéndose el diagnóstico clínico de telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber. Se realizó estudio genético en sangre periférica, sin encontrar mutaciones patogénicas en los genes de la endoglina (ENG) ni en el receptor de activina tipo quinasa 1 (ACVRL/ALK-1).

La THH es una enfermedad vascular hereditaria autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de telangiectasias mucocutáneas y MAV viscerales. Las MAV pulmonares están presentes en el 30–50 % de los pacientes según diferentes series. Estas anomalías vasculares generan un shunt derecha-izquierda que permite el paso directo de sangre venosa a la circulación arterial sin atravesar el lecho capilar pulmonar. Como consecuencia, bacterias presentes en episodios de bacteriemia transitoria pueden alcanzar la circulación sistémica y favorecer fenómenos de embolización séptica. En este contexto, los pacientes con THH y MAV pulmonares presentan un riesgo significativamente mayor de complicaciones neurológicas, incluyendo ictus isquémico y abscesos cerebrales. Diversos estudios han descrito que los abscesos cerebrales pueden constituir incluso la forma de presentación inicial de la enfermedad, especialmente en pacientes en los que el diagnóstico no había sido establecido previamente.

Tratamiento instaurado

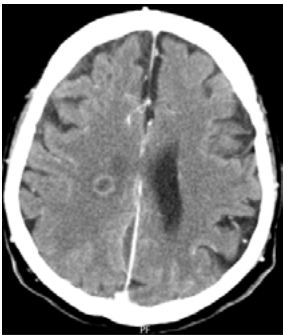
Durante el ingreso se instauró tratamiento antibiótico intravenoso con ceftriaxona y metronidazol, con buena evolución clínica y mejoría progresiva de

CASOS CLÍNICOS

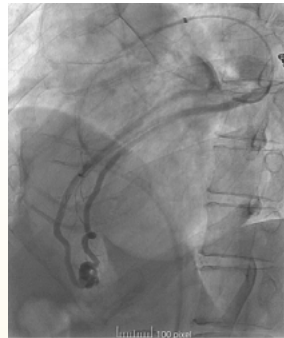
las lesiones intracraneales en los controles radiológicos sucesivos. Posteriormente se realizó arteriografía pulmonar, que confirmó la presencia de múltiples fístulas arteriovenosas pulmonares bibasales, por lo que se decidió tratamiento endovascular mediante embolización, sin complicaciones inmediatas y con buen resultado angiográfico.

Ante la estabilidad clínica, el paciente fue dado de alta con seguimiento en la consulta de Enfermedades Minoritarias de Medicina Interna. En la actualidad presenta episodios de epistaxis de escasa cuantía aunque recurrentes, por lo que se inició tratamiento con ácido tranexámico 1000 mg cada 8 horas, con mejoría clínica. Ha precisado ingresos programados para completar la embolización de malformaciones arteriovenosas pulmonares restantes, aunque sin requerir hospitalización por complicaciones derivadas de la enfermedad de base.

Este caso ilustra la importancia de considerar la THH en pacientes con abscesos cerebrales de origen no filiado, especialmente en presencia de epistaxis recurrente y hallazgos sugestivos de malformaciones arteriovenosas pulmonares.



Empiema parasagital derecho y abscesos cerebrales.



Fístula arteriovenosa situada en la llingula.

CASOS CLÍNICOS

40 CUANDO EL DIAGNÓSTICO LLEGA A TRAVÉS DEL HIJO: SÍNDROME DE MALFORMACIÓN CAPILAR-ARTERIOVENOSA ASOCIADO A RASA1

Leticia Ainhoa Sanz Astier, Nuria Trullén Malaret, Pablo Pelaez Ibañez, Natalia Perez Pereda, Raquel Torres Iglesias, Antoni Riera Mestre.

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

Antecedentes patológicos

La paciente es una mujer de 33 años, sin alergias medicamentosas o hábitos tóxicos, con anemia ferropénica en relación a hipermenorrea, sin alteraciones en el desarrollo ni otros antecedentes medicocuquirúrgicos de interés.

Enfermedad actual

Durante su primer embarazo se detectó derrame pleural en el feto precisando de varias toracocentesis intrauterinas diagnosticándose un quilotórax congénito recidivante. El embarazo llegó a término y durante el parto la paciente presentó sangrado importante en posible relación con varices vaginales, con necesidad de hasta cinco transfusiones sanguíneas, por lo que finalmente se realizó cesárea. Posteriormente la paciente presentó buena evolución durante el puerperio, sin otras complicaciones. La paciente ha estado en todo momento asintomática a nivel neurológico y cardiorespiratorio. Ante los hallazgos de quilotórax congénito, se realizó estudio genético al hijo de la paciente hallándose una variante probablemente patogénica en el gen RASA1. Se sospecha que el hijo, que actualmente tiene 18 meses, tiene una malformación linfática asociada a RASA1 y realiza una dieta específica para controlar el quilotórax, por ahora con buena evolución.

Exploración física

En la exploración física la paciente presenta unas seis máculas rosadas de hasta 3cm repartidas en la zona escapular, glútea y en extremidades superiores e inferiores, sugestivas de malformaciones capilares, sin telangiectasias u otros hallazgos destacables. La exploración física cardiorespiratoria y neurológica es estrictamente normal.

Exploraciones complementarias destacadas

Tras el diagnóstico del hijo se realizó el estudio genético de la paciente, con hallazgo de la variante genética familiar RASA1(NM_002890.3):c.2366G>A p.(Arg789Gln) en heterocigosis, asociada al síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (MC-MAV).

Se ha realizado estudio familiar. La madre de la paciente es también portadora

CASOS CLÍNICOS

de la misma variante y presenta lesiones sugestivas de malformaciones capilares cutáneas, además de tener bronquiectasias, migrañas y oteo esclerosis; con una RM cerebral y de médula sin malformaciones vasculares. Tiene cinco tíos que se encuentran pendientes del estudio genético y uno de ellos se ha realizado una resonancia magnética (RM) cerebral que muestra lesiones sugestivas de enfermedad cerebrovascular isquémica.

En el estudio de la paciente se ha realizado una angio-RM cerebral que muestra un área de realce reticulado en el núcleo lenticular derecho y gliosis puntiforme asociada, hallazgos sugestivos de malformación capilar intraparenquimatosa de 25 x 15 x 20 mm. Se ha completado el estudio con una angiografía cerebral que muestra una malformación arteriovenosa cerebral localizada en putamen y globo pálido derechos sin signos claros de sangrado, aneurismas ni estenosis o dilataciones venosas, correspondiendo a un grado II de la clasificación de Spetzler-Martin. Se ha realizado una RM de columna que no muestra alteraciones significativas. También se ha realizado un ecocardiograma transtorácico que informa del paso tardío y ligero de burbujas a cavidades izquierdas en el test de suero salino agitado, sugestivo de shunt extracardiaco grado I. Por otra parte, presenta insuficiencia mitral ligera, ventrículo izquierdo ligeramente dilatado con fracción de eyección del ventrículo izquierdo en límite inferior de normalidad e índice cardíaco de 3,39. Ante estos hallazgos se han solicitado un angio-TC toracoabdominal y una RM cardíaca para completar el estudio.

Diagnóstico

Se ha orientado el caso como síndrome de malformaciones capilares-malformaciones arteriovenosas en una paciente portadora de una variante probablemente patogénica en RASA1.

El síndrome MC-MAV se caracteriza por presentar malformaciones capilares (MC) cutáneas principalmente en la cara o las extremidades, en forma de lesiones eritematosas o marronáceas, multifocales, generalmente menores de 2 centímetros, compuestas de capilares dilatados en la dermis papilar. Pueden ser la única manifestación de la enfermedad, como parece ser el caso de la madre de la paciente, o asociarse a malformaciones arteriovenosas (MAV) o fistulas arteriovenosas (FAV) en hueso, sistema nervioso o partes blandas, asociadas o no a crecimiento excesivo, como en el síndrome Parkes-Weber, en el cual las MC se asocian a múltiples FAV y a hipertrofia de tejido blando y esquelético de la extremidad afecta. Se han propuesto anomalías linfáticas como parte del fenotipo, siendo el caso del hijo de la paciente. Para el diagnóstico del síndrome de MC-MAV es necesario un cuadro clínico sugestivo así como la identificación de alguna variante patogénica o probablemente patogénica en heterocigosis

CASOS CLÍNICOS

en los genes *EPHB4* o *RASA1*. La proteína *RASA1* es un regulador negativo de la vía de señalización *Ras/MAPK* que regula el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular. Se cree que la enfermedad se manifiesta por un fenómeno de haploinsuficiencia del gen *RASA1*, probablemente en coordinación con la teoría del segundo hit para explicar el desarrollo de las lesiones vasculares.

En cuanto al diagnóstico en el periodo prenatal, la ecografía es la herramienta más precisa para identificar signos eventuales de la enfermedad. Es importante sospecharla en presencia de polihidramnios, hidrops fetal no inmune (derrame pleural, derrame pericárdico y ascitis), insuficiencia cardíaca congestiva o malformaciones vasculares.

Clínicamente, la MC-MAV puede ser sutil y a veces se diagnostica erróneamente como otros trastornos vasculares. En particular, se debe tener en cuenta la telangiectasia hemorrágica hereditaria (del inglés, HHT) en el diagnóstico diferencial.

Utilizando el conjunto de datos del Exome Aggregation Consortium, que incluyen pacientes portadores que pueden presentar manifestaciones leves, atípicas o estar asintomáticos, se ha descrito una prevalencia para la variante MC-MAV-*RASA1* que podría ascender a 1:20.000. Datos previos infraestimaban la prevalencia al tener en cuenta únicamente pacientes con manifestaciones clínicas.

La herencia del síndrome MC-MAV es autosómica dominante aunque también se han descrito mutaciones de novo. Para la variante concreta del síndrome MC-MAV-*RASA1* se ha descrito una penetrancia alta del 90%-99% y se considera que aproximadamente un 30% presentan variantes patogénicas de novo.

El estudio genético se basa en técnicas de secuenciación de nueva generación. Generalmente cuando el fenotipo sugiere el diagnóstico, se utilizan paneles multigénicos dirigidos a grupos de genes específicos que incluyan los genes *EPHB4* y *RASA1*, mientras que si el fenotipo es difícil de diferenciar de otros síndromes se utiliza la secuenciación del exoma o del genoma completo. Estos genes comúnmente se incluyen en los paneles NGS para el diagnóstico de la HHT.

Tratamiento instaurado

El manejo de las diferentes malformaciones implica a varios especialistas. Para las malformaciones capilares y las telangiectasias que generan preocupación estética, se recomienda una valoración dermatológica, pudiéndose plantear tratamiento con láser si fuera necesario. Para las MAV y las FAV, deben considerarse los riesgos y beneficios de la intervención (embolización frente a cirugía), con la

CASOS CLÍNICOS

participación de un equipo multidisciplinar. En caso de sobrecarga cardíaca, se recomienda la derivación Cardiología. Puede considerarse la linfangiografía para evaluar malformaciones linfáticas; y se recomienda el uso de medias compresivas.

El caso descrito se presentó en el comité multidisciplinar de enfermedades cerebrovasculares y tras considerar los riesgos y beneficios de una posible intervención, se consensuó seguimiento radiológico anual de la malformación cerebrovascular profunda. En cuanto a las malformaciones capilares cutáneas, no generan una preocupación estética a la paciente, por lo que no se realizarán actuaciones adicionales. Por otra parte, la paciente se encuentra pendiente del estudio preimplantacional en vistas a un segundo embarazo.

Referencias bibliográficas

1. Bayrak-Toydemir P, Stevenson DA. Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome. 2011 Feb 22 [updated 2019 Sep 12]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaz GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. PMID: 21348050.
2. Palermo M, Olivi A, Sturiale CL. Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome (CM-AVM): a systematic review of cerebrovascular manifestations. *Childs Nerv Syst.* 2025 Dec 16;41(1):422. doi: 10.1007/s00381-025-07089-5. PMID: 41398316; PMCID: PMC12705803.
3. Coccia, E.; Valeri, L.; Zuntini, R.; Caraffi, S.G.; Peluso, F.; Pagliai, L.; Vezzani, A.; Pietrangiollilo, Z.; Leo, F.; Melli, N.; et al. Prenatal Clinical Findings in RASA1-Related Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Syndrome. *Genes* 2023, 14, 549. <https://doi.org/10.3390/genes14030549>
4. Pilz RA, Skowronek D, Ehresmann T, Felbor U, Rath M. Novel postzygotic RASA1 mutation in a patient with Parkes Weber syndrome: A case report and literature review. *Clin Case Rep.* 2024 Nov 3;12(11):e9543. doi: 10.1002/ccr3.9543. PMID: 39498435; PMCID: PMC11532015.

41 CUANDO LA GENÉTICA LO CAMBIA TODO

Rocio Inmaculada Bañez Díaz, Silvia García-Talavera Galbis, Sara Batista Plaza, María De Los Ángeles Ríos Cardeñosa, Davinia Godoy Díaz, Alicia Puente Fernández.

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas De Gran Canaria, España.

Antecedentes patológicos

- Antecedentes familiares: hermana gemela con probable síndrome de Marfan (ambas adoptadas). Se desconoce antecedentes médicos así como consanguinidad en su familia biológica. Padres adoptivos sanos con otros 2 hijos biológicos sanos.
- Antecedentes personales: escoliosis, miopía y rinitis alérgica. No antecedentes quirúrgicos. Niega alergias medicamentosas y consumo de tóxicos. Menarquia a los 12 años con ciclos regulares cada 28–29 días, nulípara y sin uso de anticoncepción hormonal.
- Situación basal: natural de Lanzarote, vive con sus padres y su hermana. Estudió ilustración aunque actualmente no trabaja, presenta cierto grado de discapacidad intelectual con retraso en el aprendizaje.

Enfermedad actual

Mujer de 28 años derivada desde Lanzarote a consulta de enfermedades autoinmunes y minoritarias del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, para seguimiento por supuesta enfermedad de Marfan diagnosticada a los 13 años de edad por criterios clínicos (no se realizó estudio genético).

La paciente refería miopía desde años previos, sin antecedentes de luxación de cristalino. Negaba luxaciones articulares recurrentes, fragilidad capilar o hernias inguinales. A nivel cardiológico se encontraba asintomática, manteniendo seguimiento por cardiología en su centro de origen en Lanzarote. Refirió episodios ocasionales de dolor lumbar no filiado, en contexto de escoliosis previamente conocida.

Ante la sospecha diagnóstica previa de síndrome de Marfan y la ausencia de confirmación genética, se decide completar estudio etiológico con pruebas complementarias y solicitud de estudio genético para confirmación diagnóstica.

Exploración física

PA 93/70 mmHg, FC 72 lpm. Afebril. Peso 62.5 Kg, talla 168 cm. Buen estado

CASOS CLÍNICOS

general. Consciente y orientada en las 3 esferas, colaboradora. Normohidratada y normocoloreada, bien perfundida. Eupneica en reposo sin necesidad de oxigenoterapia suplementaria. No IVY. Hábito marfanoide con aracnodactilia. No lesiones cutáneas. No se palpan adenopatías periféricas.

Cabeza y cuello: normal. Tórax: normal. Orofaringe: normal.

ACP: rítmica, sin soplos, MVC sin ruidos añadidos.

Abdomen: RHA presentes, blando y depresible, no doloroso a la palpación profunda, no masas ni megalias, peristaltismo presente sin datos de irritación peritoneal.

EElI: pulsos periféricos presentes, no edemas, no signos de IVC, ni datos de TVP.

NRL: sin focalidad en este momento.

Exploraciones complementarias destacadas

- En el estudio analítico inicial presentaba hemoglobina de 11,9 g/dl con el resto de parámetros hematológicos y bioquímicos dentro de la normalidad, incluyendo función renal, perfil lipídico y hormonas tiroideas. Posteriormente se objetivó ferropenia en controles analíticos durante el seguimiento.
- Ecocardiograma transtorácico: sin alteraciones estructurales relevantes, con función ventricular conservada y sin dilatación aórtica. En controles posteriores se describen insuficiencia mitral e insuficiencia tricuspídea triviales.
- Electrocardiograma: ritmo sinusal sin alteraciones significativas de la repolarización.
- Holter de frecuencia cardíaca: ritmo sinusal con bradicardia nocturna mínima de 44 lpm y una pausa sinusal aislada de 2,3 segundos sin significación clínica.
- Holter de presión arterial: sin alteraciones relevantes.
- Exploración oftalmológica: sin hallazgos patológicos relevantes.
- Resonancia magnética lumbar: escoliosis lumbar izquierda asociada a discreta sinovitis facetaria en L5-S1.
- Panel de aortopatías hereditarias (resumen del informe): se identificó una mutación en heterocigosis en la variante NM_003036.3:c.1474+5G>A en el exón 4 del gen SKI, hallazgo descrito en asociación con el síndrome de Shprintzen-Goldberg.

Diagnóstico

El síndrome Shprintzen-Goldberg (SGS) es una enfermedad genética rara caracterizada por hábito marfanoide, anomalías craneofaciales (craneosinostosis, rasgos faciales dismórficos característicos como hipertelorismo, fisuras palpebrales descendentes, paladar alto, micrognatia y orejas bajas y rotadlas), esqueléticos (aranodactilia, deformidad torácica, etc.) y cardiovasculares (dilatación de la raíz aórtica, prolapso de la válvula mitral y tortuosidad arterial en menor frecuencia) y puede incluir retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual en grado variable.

CASOS CLÍNICOS

La base genética del síndrome de Shprintzen-Goldberg consiste en mutaciones heterocigotas patogénicas en el gen SKI, localizado en el cromosoma 1p36.3. Estas mutaciones suelen ser de novo y afectan principalmente el dominio de unión a SMAD en el exón 1, lo que altera la función de SKI como represor de la señalización de TGF- β . El mecanismo molecular implica una disrupción en la regulación de la vía TGF- β , lo que explica el solapamiento fenotípico con otros síndromes del tejido conectivo como Marfan y Loeys-Dietz.

El síndrome se hereda de manera autosómica dominante, aunque la mayoría de los casos reportados son esporádicos por mutaciones de novo. En raras ocasiones, puede observarse mosaicismo germinal. La literatura también ha documentado casos excepcionales con mutaciones en TGFBR2, lo que refuerza la relación con la disfunción de TGF- β . El diagnóstico se basa en la combinación de hallazgos clínicos y confirmación molecular.

A la par, su hermana gemela también fue derivada a consulta por sospecha de síndrome de Marfan (presentaba fenotipo marfanoide con aracnodactilia, escoliosis lumbar, facoesclerosis, insuficiencia tricuspídea trivial y retraso intelectual del 65%). Se le solicitó a la vez el mismo panel genético de aortopatías, obteniéndose los mismos resultados del test que a su hermana, siendo por tanto, diagnosticada también de este síndrome.

Tratamiento instaurado

No precisa de tratamiento específico. Seguimiento por cardiólogo habitual.

Referencias bibliográficas

1. Carmignac V, Thevenon J, Adès L, et al. In-frame mutations in exon 1 of SKI cause dominant Shprintzen-Goldberg syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012;91(5):950-957. doi:10.1016/j.ajhg.2012.10.002
2. Au PY, Racher HE, Graham JM Jr, et al. De novo exon 1 missense mutations of SKI and Shprintzen-Goldberg syndrome: two new cases and a clinical review. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(3):676-684. doi:10.1002/ajmg.a.36340
3. Greally MT. Shprintzen-Goldberg syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Updated 2020 Apr 9. [cited 2026 Mar 16].

XVI REUNIÓN
ENFERMEDADES MINORITARIAS

VII REUNIÓN ENFERMEDADES
MINORITARIAS RESIDENTES

23 · 24 · 25 de ABRIL 2026
Granada

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS E
INMUNODEFICIENCIAS

LIBRO de CASOS CLÍNICOS



CASOS CLÍNICOS

1 SUPERPOSICIÓN DE NEFRITIS LÚPICA Y SÍNDROME DE UÑA-RÓTULA: LA PROTEINURIA COMO DESAFÍO DIAGNÓSTICO

Luis Melián Rodríguez, Sabela Castañeda Pérez, Josefa Sousa Otero, Eide Diana Alves Pereira, María Jesús Castro Vilanova, Carme Malvarez Martín-Aragón.

Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España.

Antecedentes patológicos

Se presenta el caso de una mujer de 40 años, independiente y con funciones cognitivas superiores conservadas, con antecedentes familiares tanto de su madre como de su hermano de hipoplasia rotuliana bilateral y dolor articular crónico en rodillas y articulaciones metacarpofalángicas de ambas manos. Como antecedentes personales, exfumadora con cese del hábito tabáquico nueve años antes y bebedora social puntual. Además, bocio multinodular con hipotiroidismo primario en tratamiento sustitutivo con levotiroxina, hipoplasia rotuliana bilateral con múltiples intervenciones quirúrgicas en ambas rodillas y escoliosis dorsal y lumbar estructurada tratada con artrodesis lumbosacra L4-S1.

Enfermedad actual

Acude a consultas de Enfermedades Minoritarias derivada desde Atención Primaria por proteinuria y microhematuria persistentes y sospecha en la infancia de síndrome de uña rótula con pérdida de seguimiento desde pediatría así como dolor articular de debut reciente.

A la anamnesis, la paciente cuenta poliartralgias de características inflamatorias de varios meses de evolución, simétricas, con predominio de pequeñas articulaciones, evolucionando a artritis franca y dactilitis con marcada limitación funcional. También refiere edemas maleolares dolorosos y astenia moderada

Exploración física

A la exploración física destaca un aceptable estado general con estabilidad hemodinámica sin fiebre. Se palpan adenopatías generalizadas (supraclaviculares, laterocervicales, submandibulares, axilares e inguinales), bilaterales, móviles, de consistencia gomosa e indoloras. La auscultación cardiopulmonar es normal. El abdomen es blando y sin irritación y se palpa esplenomegalia leve. En ambas manos se encuentra dactilitis bilateral marcada. A la exploración articular dolor intenso a la palpación y movilización de muñecas y codos e imposibilidad funcional para el cierre de ambas manos. En miembros inferiores presenta edemas maleolares bilaterales dolorosos y artritis en tobillos y articulaciones metatarsfalángicas. Los pies son equinos y planos con prominencias óseas mediales bilaterales y tanto en manos como pies es llamativa la displasia ungueal.

CASOS CLÍNICOS

En una segunda consulta, la paciente presenta empeoramiento franco de los síntomas con la aparición de dolor torácico pleurítico por lo que es derivada a Urgencias y finalmente se decide ingreso. Por ello se resumen de forma conjunta las pruebas complementarias solicitadas en la primera consulta y en el ingreso hospitalario posterior.

Exploraciones complementarias destacadas

En cuanto a los estudios analíticos, destaca una anemia normocítica–microcítica (Hb 9.3 g/dL) y leucopenia (3.000/L), función renal preservada con creatinina de 0,97 mg/ml, patrón en proteinograma de aumento policlonal de gammaglobulinas, compatible con elevación de reactantes de fase aguda, pero con VSG (33 mm/H) y PCR (<0,2) en rango. El complemento está marcadamente descendido (C3 37 mg/dL, C4 3 mg/dL) y los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron positivos a título 1/640 con patrón homogéneo, así como el anti-DNA nativo (>1/640) y los anti-Ro (100U/mL). El coombs directo y las crioglobulinas fueron positivos. La orina de 24 horas muestra una proteinuria significativa (2 g/24 h), con cociente proteína/creatinina de 2,65g/g y sedimento urinario activo con hematuria y cilindros.

Se completan los estudios con una tomografía computarizada (TC) torácico-abdominal con adenopatías axilares prominentes y esplenomegalia leve. Se realiza una biopsia excisional de adenopatía axilar con hiperplasia folicular reactiva en la anatomía patológica, sin evidencia de proceso linfoproliferativo o granulomatoso. Se consensúa con nefrología realizar una biopsia renal en la que se aprecian depósitos glomerulares de IgG, IgA, IgM, C3 y C1q en inmunofluorescencia que revela el diagnóstico de nefritis lúpica proliferativa difusa clase IV-G.

Se solicita por último un estudio genético (exoma clínico) cuyo resultado se obtiene a posteriori y confirma la presencia de la mutación c.631del, p.(Asp211Metfs*64) en el gen LMX1B que se considera patogénica con herencia de carácter autosómico dominante.

Diagnóstico

Se establecen por tanto dos diagnósticos simultáneos: síndrome uña-rótula o Nail-Patella Syndrome (NPS) con afectación osteoarticular compleja y proteinuria; y lupus eritematoso sistémico (LES) con afectación articular, hematológica y renal en forma de nefritis lúpica clase IV-G.

La coexistencia de ambas entidades representa un solapamiento excepcional, no descrito previamente, dado que el síndrome uña-rótula no se asocia clásicamente a mecanismos de autoinmunidad sistémica. Existe algún caso en la literatura de coexistencia de NPS con artritis reumatoide, aunque sin

CASOS CLÍNICOS

vínculo etiopatogénico descrito. La aparición de artritis inflamatoria, citopenias, consumo de complemento y nefritis proliferativa obliga a replantear el origen de la afectación renal y articular, poniendo de manifiesto la necesidad de una valoración sistémica integral.

Tratamiento instaurado

Como terapia se inicia tratamiento inmunosupresor intensivo, con 200 mg diarios de hidroxiclороquina, bolos de metilprednisolona intravenosa (500mg IV durante tres días), seguidos de prednisona oral (0,5 mg/Kg) en pauta descendente, y micofenolato mofetilo a dosis de 1 g/12 h. Además se asocia para bloqueo del sistema renina-angiotensina irbersartán 150 mg/12h con buena respuesta y descenso de la proteinuria inicial. Sin embargo, por empeoramiento durante el seguimiento se añade voclosporina (dosis de 23,7 mg c/12h) con lo que se consigue una mejoría progresiva de los parámetros renales hasta una situación de estabilidad con proteinuria residual de 0,63 g/g. tras 16 meses de tratamiento con voclosporina, por lo que en enero de 2026 se inicia pauta de descenso con el objetivo de 7,9mg cada 12 horas.

La paciente en la actualidad se mantiene estable desde el punto de vista renal, sin embargo, a nivel articular presenta mal control del dolor en las articulaciones metacarpofalángicas y en las rodillas, sin presentar datos de rebrote de la enfermedad lúpica por lo que se atribuye a su síndrome de uña rótula y se revisa periódicamente su tratamiento analgésico. El interés de este caso radica en que las dos enfermedades con diagnóstico confirmado de la paciente se solapan en cuanto a su sintomatología y no hay consensos en la literatura acerca de esta asociación, probablemente casual, lo que dificulta su abordaje. De igual modo, enfatiza el papel del internista en el tratamiento de las enfermedades minoritarias y autoinmunes sistémicas del paciente adulto por su visión global.

Referencias bibliográficas

- Banno Y, Ikemiyagi M, Hamada R, Nozu K, Matsuoka K, Kamimaki I. Nail-patella syndrome with nephropathy in a de novo LMX1B mutation: triangular lunula of the thumb and lack of finger creases as clues. *Pediatr Nephrol.* 2024 Sep;39(9):2627-2631. doi: 10.1007/s00467-024-06344-2. Epub 2024 Mar 13. PMID: 38478172.
- Harita Y, Urae S, Akashio R, Isojima T, Miura K, Yamada T, Yamamoto K, Miyasaka Y, Furuyama M, Takemura T, Gotoh Y, Takizawa H, Tamagaki K, Ozawa A, Ashida A, Hattori M, Oka A, Kitanaka S. Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with nail-patella syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2020 Oct;28(10):1414-1421. doi: 10.1038/s41431-020-0655-3. Epub 2020 May 26. PMID:

CASOS CLÍNICOS

32457516; PMID: PMC7608088.

- Matsumoto K, Matsumoto Y, Nawachi S, Asano Y, Katayama Y, Miyawaki Y, Katsuyama T, Katsuyama E, Nasu Y, Sada KE, Wada J. The first presentation of a case of nail-patella syndrome newly diagnosed at the onset of rheumatoid arthritis: a case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024 Feb 14;25(1):139. doi: 10.1186/s12891-024-07242-2. PMID: 38355529; PMID: PMC10865650.

- Sweeney E, Hoover-Fong JE, McIntosh I. Nail-Patella Syndrome. 2003 May 31 [Updated 2023 Dec 14]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1132/>

CASOS CLÍNICOS

2 DOLOR ABDOMINAL Y FIEBRE: ENTRE LA INMUNODEFICIENCIA Y LA AUTO-INFLAMACIÓN

Laura Gallardo García¹, Patricia Fanlo Mateo², Rafael Fernández Fernández¹, Dionisio Ruiz Carrión³, Fermin Jiménez Bermejo², Mercedes Herranz Aguirre⁴.

1. *Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Margarita, Cabra, Córdoba, España.*
2. *Consulta de Enfermedades Minoritarias. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España*
3. *Centro de Salud Matrona Antonia Fernández Mesa, Cabra, Córdoba, España*
4. *Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España*

Antecedentes patológicos

Paciente varón que, a los 6 años de edad, inició infecciones respiratorias de repetición, sin episodios de otitis media asociados, junto con estancamiento ponderal, lo que motivó su derivación a la consulta de Inmunodeficiencias Pediátricas.

Ante la recurrencia de episodios de amigdalitis se planteó inicialmente la sospecha de síndrome PFAPA (Fiebre Periódica, Estomatitis Aftosa, Faringitis y Adenitis), diagnóstico que posteriormente fue descartado por evolución clínica y criterios insuficientes.

De forma progresiva, el paciente comenzó a presentar episodios de dolor abdominal intenso asociados a fiebre. En el estudio etiológico se mostró déficit de IgA, con alteración de la respuesta vacunal frente a antígenos timo-independientes, pero con adecuada respuesta a antígenos timo-dependientes. Asimismo, se confirmó el diagnóstico de enfermedad celíaca mediante biopsia intestinal.

A pesar de adherencia a dieta estricta sin gluten, persistieron los episodios de dolor abdominal, en ocasiones de predominio nocturno, acompañados de diarrea y fiebre recurrente.

En abril de 2025 presentó un exantema eritematoso autolimitado en tronco, abdomen, cara y cuello. Posteriormente, en julio de 2025, precisó ingreso en el Servicio de Hematología por neutropenia febril en el contexto de diarrea aguda secundaria a *Escherichia coli* verotoxigénica y *Giardia lamblia*.

Ante la presencia de alteraciones analíticas persistentes y un episodio clínicamente sugestivo de pericarditis, finalmente descartado mediante ecocardiograma, se valoró la posibilidad de enfermedad autoinmune sistémica, motivo por el cual fue remitido al Servicio de Reumatología. Tras estudio especializado, los hallazgos detectados fueron interpretados como inespecíficos, sin criterios diagnósticos de enfermedad autoinmune sistémica actual.

CASOS CLÍNICOS

Enfermedad actual

A los 15 años se realiza la transición asistencial desde la consulta de Inmunodeficiencias Pediátricas a la consulta de Enfermedades Minoritarias de Medicina Interna. En ese momento, el paciente presenta persistencia de episodios recurrentes de dolor abdominal intenso y fiebre, pese a una adecuada adherencia a dieta estricta sin gluten, asociados a neutropenia periférica intermitente.

Exploración física

En la exploración física el paciente se encuentra consciente, orientado y hemodinámicamente estable, con buen estado general. Normocoloreado e hidratado. Presenta constitución delgada, sin signos clínicos de desnutrición ni caquexia.

La exploración por aparatos es anodina: auscultación cardiopulmonar sin hallazgos patológicos, abdomen blando y depresible, no doloroso a la palpación en ese momento, sin masas ni visceromegalias palpables y sin signos de irritación peritoneal. No se palpan adenopatías periféricas ni se visualizan lesiones cutáneas activas.

En la exploración orofaríngea no se objetivan aftas ni otras lesiones mucosas, pese a antecedentes de episodios previos de aftosis recurrente.

Exploraciones complementarias destacadas

En análisis seriadas se objetivó neutropenia periférica recurrente, con estudio de médula ósea sin alteraciones morfológicas ni datos sugestivos de fallo medular. Se detectaron títulos positivos (1:160) de anticuerpos antinucleares, con anti-DNA de doble cadena negativos. Sin cumplir criterios internacionales de Lupus Eritematoso Sistémico. El estudio de HLA-B27 y HLA-B51 resultó negativo. Asimismo, se observó descenso leve y repetido de la fracción C3 del complemento y eosinofilia periférica sin anomalías morfológicas asociadas.

Ante la sospecha de neutropenia congénita en el contexto de posible inmunodeficiencia o enfermedad autoinmune, se realizaron análisis genéticos en sangre periférica y médula ósea, sin hallazgos patogénicos.

Posteriormente, en nuestra consulta de Enfermedades Minoritarias se solicitó un panel genético de enfermedades autoinflamatorias y síndromes de fiebre periódica, que detectó dos variantes de significado incierto (VUS) en genes distintos: PMVK y PSMG2, estando potencialmente relacionada la primera de ellas con el Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D con fiebre periódica (HIDS).

Diagnóstico

Ante los hallazgos del estudio genético, así como la clínica del paciente —fiebres

CASOS CLÍNICOS

recurrentes, dolor abdominal intenso, diarrea asociada y erupciones cutáneas— se establece el diagnóstico de HIDS.

El HIDS es una enfermedad genética rara de herencia autosómica recesiva, incluida dentro de los síndromes autoinflamatorios. La forma clásica se asocia a mutaciones en el gen de la mevalonato quinasa, mientras que en una variante del síndrome el defecto genético aún no está bien definido. El inicio suele ser muy precoz, aunque en nuestro paciente los primeros síntomas clínicos relevantes aparecieron a los 6 años con infecciones respiratorias recurrentes, evolucionando posteriormente a episodios febriles periódicos, dolor abdominal intenso y diarrea asociada, reflejando la expresión típica del HIDS.

Desde el punto de vista epidemiológico, la enfermedad afecta por igual a hombres y mujeres y se ha descrito en distintas poblaciones, siendo más frecuente en pacientes de origen holandés y francés.

Clínicamente, el HIDS se caracteriza por episodios febriles bruscos, con temperaturas generalmente superiores a 38,5 °C y duración de 4 a 7 días, autolimitados, con intervalos irregulares entre crisis. Nuestro paciente presenta este patrón, con fiebre recurrente, dolor abdominal intenso que incluso despierta por la noche, diarrea asociada y exantema maculopapular en tronco, abdomen, cara y cuello durante algunos episodios. También ha presentado aftas orales, hallazgo que coincide con la literatura y que ha llevado en ocasiones a diagnósticos diferenciales como el síndrome de Behçet. Algunos pacientes pueden presentar artralgiyas o artritis transitorias.

Desde el punto de vista analítico, el HIDS refleja un proceso inflamatorio sistémico recurrente. Es frecuente la elevación de IgD e IgA, aunque la IgD puede ser normal en hasta un 20 % de los casos. Nuestro paciente presenta déficit de IgA, neutropenia periférica recurrente, complemento C3 levemente disminuido en varias ocasiones y eosinofilia sin alteraciones morfológicas significativas, lo que evidencia activación inmunitaria anómala. Durante los episodios febriles se observan elevaciones de reactantes de fase aguda, mientras que la excreción urinaria de ácido mevalónico puede aumentar de forma leve durante los brotes, pero suele ser normal entre episodios.

El diagnóstico se confirma mediante la integración de clínica, evolución temporal y hallazgos genéticos. En nuestro paciente, el panel genético de enfermedades autoinflamatorias identificó VUS en un gen potencialmente asociado al HIDS, que, junto con la historia clínica, permitió establecer el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial debe contemplar otras causas de fiebre recurrente o dolor abdominal intenso, incluso en presencia de IgD elevada o antecedentes familiares:

- Fiebre Mediterránea Familiar: crisis más cortas, buena respuesta a colchicina.
- Síndrome periódico asociado al receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TRAPS): episodios prolongados, mialgiyas y edema periorbitario.

CASOS CLÍNICOS

- PFAPA: fiebres muy regulares con síntomas orofaríngeos.
- Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS): urticaria, episodios desencadenados por frío, y en algunos casos sordera.

Debe diferenciarse también de la aciduria mevalónica, que comparte base genética, pero cursa con fenotipo más grave, afectación neurológica y metabólica. Otras causas a considerar frente a dolor abdominal recurrente incluyen angioedema hereditario (sin fiebre) y porfiria intermitente aguda (con síntomas neurológicos y psiquiátricos).

Tratamiento instaurado

El tratamiento del HIDS sigue un enfoque escalonado, según la frecuencia e intensidad de los episodios:

- Durante los brotes: Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs) como primera línea, si son insuficientes, glucocorticoides orales en ciclo corto e incluso antagonistas del receptor de la interleuquina-1 de acción corta como es el anakinra.
- Tratamiento preventivo en brotes frecuentes o de alto impacto: Antagonistas del receptor de la interleuquina-1 de acción prolongada como el canakinumab, o biológicos como etanercept, anakinra continua o tocilizumab, que reducen la frecuencia y duración de los episodios.
- Terapia biológica continua: reservada para casos graves, complicaciones como amiloidosis o intolerancia a otros tratamientos, donde es necesario mantener un control sostenido de la inflamación.

Actualmente, el paciente ha iniciado tratamiento con anakinra continuo, con seguimiento estrecho para evaluar la respuesta clínica y ajustar la estrategia terapéutica en caso mal control de la enfermedad. Se continuará monitorizando la evolución de los episodios febriles, los marcadores inflamatorios y la función orgánica, con el objetivo de prevenir complicaciones a largo plazo y optimizar el control de los episodios febriles y la inflamación sistémica.

Referencias bibliográficas

C Padeh Y, Rubinstein A. Hyperimmunoglobulin D syndrome: Clinical manifestations and diagnosis. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado el 15 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/hyperimmunoglobulin-d-syndrome-clinical-manifestations-and-diagnosis>.

Gezgin Yıldırım D, Yıldız Yıldırım Ç, Karaçayır N, Esmeray Şenol P, Sunar Yayla EN, Bakkaloğlu SA. Recurrent macrophage activation syndrome due to hyperimmunoglobulin D syndrome: a case-based review. Clin Rheumatol. 2023 Jan;42(1):277-283. doi: 10.1007/s10067-022-06384-9.

CASOS CLÍNICOS

6 ¡BENDITO PUBMED!

Rafael Esteve Rodríguez, María Teresa Blanque Robles, Ana María Alarcón Gallo, José Angel Cuenca Gómez.

Hospital Universitario Poniente, Almería, España.

Antecedentes patológicos

Paciente mujer de 33 años, es derivada a nuestro servicio tras trasladarse a vivir a nuestra región. Previamente seguida desde la infancia en su hospital de referencia por antecedente de neutropenia crónica severa (siempre con recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500/uL) y episodios de trombocitopenia intermitente. Desde edades tempranas cursó con infecciones recurrentes de vías respiratorias altas, otitis y conjuntivitis, evolucionando en la edad adulta a infecciones respiratorias de repetición, bronquitis crónica y varios episodios de neutropenia febril que requirieron ingreso hospitalario y tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), con buena respuesta.

En el estudio hematológico tras la realizaron de 3 biopsias de médula ósea se descartó síndrome mielodisplásico, infiltración medular o patología hematológica maligna. Estudios de imagen descartaron esplenomegalia. Ha mantenido seguimiento estrecho por Hematología sin diagnóstico etiológico y etiquetada como neutropenia crónica familiar.

A la neutropenia asocia los siguientes antecedentes:

- Disgenesia gonadal con fallo ovárico primario.
- Osteoporosis secundaria documentada mediante densitometría ósea.
- Dislipemia.
- Insuficiencia venosa crónica con varices en miembros inferiores.
- Comunicación interventricular intervenida a los 7 años, sin secuelas hemodinámicas actuales.
- Asma persistente leve.
- Gingivitis severa, periodontitis y tratamientos quirúrgicos maxilofaciales
- Gastritis crónica y hernia de hiato de pequeño tamaño.
- Ha sido intervenida de colecistectomía.

Tratamiento habitual: Ninguno salvo en las agudizaciones infectivas. Antecedentes familiares: Son 6 hermanos de un mismo padre: 2 sanos, hermano de 28 años con neutropenia crónica, hipogonadismo hipogonadotropo, criptorquidia bilateral, varices en MMII y acné nódulo-quístico severo. 2 hermanos fallecidos a las 7 horas y a los 4 meses de vida respectivamente sin etiología filiada. Una hermanastra de otro padre sana.

CASOS CLÍNICOS

Enfermedad actual

En la primera valoración en nuestro centro en Octubre 2022 se confirma neutropenia crónica severa con cifras de recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 500/uL (incluso por debajo de 300/uL) y episodios infecciosos recurrentes, 2 de ellos precisan ingreso hospitalario y tratamiento con (G-CSF).

Exploración física

En las revisiones realizadas, la exploración física general no mostró hallazgos patológicos significativos. La paciente se encontraba afebril, con buen estado general, sin signos de infección activa. No se objetivaron adenopatías periféricas ni visceromegalias. La exploración cardiopulmonar fue normal, sin soplos patológicos ni signos de insuficiencia cardíaca o respiratoria. En la exploración ORL se evidenció hipertrofia de amígdala lingual, sin criterios quirúrgicos en el momento actual.

Exploraciones complementarias destacadas

Ante la ausencia de diagnóstico claro tras estudio convencional, dada la cronicidad del cuadro desde la infancia, los antecedentes familiares y el fenotipo tan variado, se plantea la posibilidad de etiología genética no filiada. Se decide solicitar exoma clínico completo, no solo dirigido a neutropenia, debido a la variabilidad clínica que presentaba la paciente.

El estudio genético identifica la variante de significado patogénico en homocigosis del gen G6PC3 (Glucose 6 phosphatase catalytic subunit-3) con herencia autosómica recesiva. Variante NM_138383.4:c778G>C p.Gly260Arg. Variantes en este gen se asocian a la neutropenia congénita grado 4 (OMIM 612541) o Síndrome de Dursun, estableciéndose finalmente el diagnóstico etiológico.

Diagnóstico

Neutropenia congénita severa tipo 4 o deficiencia de G6PCE (Síndrome de Dursun).

La neutropenia congénita tipo 4 o Síndrome de Dursun es una enfermedad ultrarara causada por una mutación en el gen de la G6PC3 con herencia autosómica recesiva. Su incidencia es de <1/1.000.000 de recién nacidos y constituye el 2 % de todas las neutropenias congénitas graves. Tiene una elevada morbimortalidad asociada a infecciones recurrentes.

Dentro de sus manifestaciones, encontramos principalmente una neutropenia congénita grave desde el nacimiento, que provoca infecciones bacterianas recurrentes y potencialmente graves como neumonías, sepsis e infecciones cutáneas. Además, puede asociar cardiopatías congénitas (como defectos

CASOS CLÍNICOS

del tabique auricular o ventricular), retraso del crecimiento y en algunos casos retraso del desarrollo psicomotor, anomalías vasculares como venas superficiales prominentes y malformaciones vasculares, rasgos faciales leves característicos y, de forma ocasional, otras alteraciones como trombocitopenia leve o anomalías urogenitales, configurando así un cuadro sindrómico multisistémico. Respecto al hipogonadismo, no es uno de los hallazgos más típicos, aunque si puede aparecer en casos aislados.

Dicha patología se asocia a alteraciones en el metabolismo intracelular de los precursores mieloides. El G6PC3 colabora en la desfosforilización de 1, anhidroglucitol (1,5-AG), un metabolito tóxico, análogo de la glucosa presente en sangre. El fallo en la desfosforilación del 1,5-AG, por el déficit de G6PC3 que produce este síndrome, conlleva su acumulación inhibiendo la utilización de glucosa en los neutrófilos lo que explicaría la neutropenia por apoptosis prematura y su disfunción.

Tratamiento instaurado

Hasta la fecha el único tratamiento efectivo para este síndrome es administrar G- CSF durante los procesos infecciosos. En casos de fallo terapéutico se puede plantear el trasplante de progenitores hematopoyéticos con las complicaciones que ello conlleva.

Ante la persistencia de los procesos infecciosos, sobre todo pulmonares, se intentó poner tratamiento profiláctico con Levofloxacino 500mg sin mejoría.

Lejos de considerar agotadas las opciones terapéuticas y dado que la enfermedad era muy incapacitante y potencialmente grave para la paciente, se realizó una búsqueda sistemática de literatura científica en PubMed, identificando publicaciones recientes que describían el uso de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), concretamente empagliflozina, en pacientes con deficiencia de G6PC3.

Tras valorar riesgo-beneficio y obtener consentimiento informado, se inició tratamiento off-label con empagliflozina 10 mg diarios. La empagliflozina, inhibidor selectivo del SGLT2, induce glucosuria al bloquear la reabsorción tubular renal de glucosa. Este efecto no solo reduce la glucemia sino también las concentraciones plasmáticas de 1,5-anhidroglucitol, al competir ambos por mecanismos de reabsorción renal. La disminución sérica de 1,5- anhidroglucitol reduce su captación celular y la formación de su metabolito fosforilado tóxico, permitiendo restaurar el flujo glucolítico normal en los precursores granulocíticos, manteniendo las cifras de neutrófilos totales en valores normales.

Desde el punto de vista fisiopatológico, este mecanismo corrige parcialmente

CASOS CLÍNICOS

el defecto metabólico subyacente, mejorando la supervivencia y maduración de neutrófilos.

Se ha iniciado tratamiento para osteoporosis con denosumab y suplementos de calcio y vitamina D.

Se derivó a endocrino para valoración de tratamiento hormonal sustitutivo y le pautan estradiol 1 mg / noretisterona 0.5.

EVOLUCIÓN CLÍNICA:

Desde el inicio de tratamiento en Junio de 2023 con empagliflozina 10mg, se objetivó incremento progresivo y sostenido del recuento absoluto de neutrófilos, alcanzando cifras dentro de la normalidad en controles sucesivos. Paralelamente, se midieron los niveles séricos de 1,5-anhidroglucitol y se objetivó que descendían de forma paulatina. La consecuencia clínica se tradujo en una reducción de forma significativa la frecuencia y gravedad de los episodios infecciosos, desapareciendo los ingresos hospitalarios y la necesidad administrar G-CSF.

En los dos últimos años la paciente ha presentado únicamente cuadros catarrales leves y episodios aislados de infecciones de vías respiratorias altas, autolimitados y sin repercusión hematológica relevante. Todo ello ha mejorado de forma notable la calidad de vida y la morbilidad de esta paciente.

CONCLUSIONES:

Este caso ilustra tres estrategias fundamentales para el manejo de pacientes con enfermedades minoritarias: 1) La utilidad del uso del exoma clínico en pacientes sin diagnóstico etiológico y con afectación multisistémica. 2) La importancia radical de estar actualizados y hacer revisiones bibliográficas de forma continua, por ejemplo, en buscadores como PubMed, para conocer las novedades de manejo de este tipo de pacientes. 3) El uso de reposicionamientos farmacológicos para fármacos ya existentes en base a la fisiopatología de la enfermedad y a los mecanismos de acción de los fármacos.

CASOS CLÍNICOS

13 DOLOR ABDOMINAL RECURRENTE E HIPONATREMIA EN MUJER JOVEN: DIAGNÓSTICO TARDÍO DE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

Ana Sofía Romero León, Javier Franco Gutierrez, Olaya Huergo Fernández, Ana María Aldea Gamarra, María Olmedo Samperio, Lucía Ordieres Ortega.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Se trata de una mujer de 28 años natural de Paraguay, alérgica a metamizol, independiente para las actividades básicas de la vida diaria y sin deterioro cognitivo, con antecedente de estreñimiento crónico de un año de evolución.

Ingresa en Medicina Interna en septiembre de 2024 debido a agudización de estreñimiento crónico de 20 días de evolución a pesar de tratamiento con laxantes y enemas. En ese contexto refiere náuseas, vómitos, distensión y molestias abdominales, habiendo acudido a Urgencias en 3 ocasiones previas. Analíticamente destacan pH 7.39, bicarbonato 21 mmol/L, pCO₂ 35 mmHg, lactato 2.5 mmol/L y alanina aminotransferasa 45 U/L, siendo el resto anodino. Se realiza estudio con serologías para virus de hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana y sífilis, que son negativas, analítica sanguínea completa que muestra colesterol LDL 127 mg/dL, hiponatremia 133 mmol/L, y ferropenia (hierro 34 µg/dL, índice de saturación de transferrina 9%, receptor soluble de transferrina 1.01 mg/L y transferrina 303 mg/dL).

Además, se realiza tomografía computarizada toraco-abdomino-pélvica, donde se objetiva leve distensión del colon ascendente y transverso (hasta 5-6 cm), mientras que colon descendente y sigma se encuentran colapsados. Presenta asimismo lesión hipodensa de 7 mm en segmento 6 con realce periférico sugestiva de hemangioma, sin otra evidencia de anomalías estructurales subyacentes. Se solicita colonoscopia, que muestra pequeñas hemorroides internas. Tras el alta acude a otro centro por persistencia de síntomas, donde es valorada por Ginecología, realizándose ecografía transvaginal sin alteraciones.

Enfermedad actual

Acude nuevamente a Urgencias en julio de 2025 debido a episodio de dolor abdominal hipogástrico que se irradia a fosa renal derecha de 7 días de evolución, asociando disuria y oligoanuria de 3 días de evolución, así como epigastralgia y síndrome emético que ocasionan intolerancia oral. Había acudido previamente en 3 ocasiones a diferentes centros sanitarios ante persistencia del dolor, recibiendo tratamiento con fosfomicina oral sin mejoría. La paciente, en ese momento,

CASOS CLÍNICOS

relaciona el inicio del dolor abdominal con los días previos a la menstruación y con ingesta alcohólica puntual. No refiere coluria.

Exploración física

A su llegada a Urgencias presenta mal estado general, encontrándose estable hemodinámicamente. Frecuencia cardíaca 72 lpm, presión arterial 128/78 mmHg, saturación de oxígeno al aire ambiente 97%, afebril. A la exploración física destaca importante dolor abdominal que dificulta su exploración, siendo más llamativo a la palpación profunda en hipogastrio, donde presenta defensa abdominal. Además, se objetiva puñopercusión positiva en fosa renal derecha.

Exploraciones complementarias destacadas

Análiticamente presenta hemoglobina 14.8 g/dL, no leucocitosis ni neutrofilia, linfopenia 800 μ L, coagulación en rango, en gasometría venosa presenta pH 7.53, bicarbonato 23 mmol/L, pCO₂ 28 mmHg y lactato 2.3 mmol/L. La bioquímica muestra alanina aminotransferasa 38 U/L, con resto del perfil hepatobiliar en rango, LDH 225 U/L, CPK 216 U/L, deterioro de la función renal con creatinina 1.67 mg/dL y filtrado glomerular 42 mL/min/1.73m², hiponatremia 126 mmol/L, hipopotasemia 2.9 mmol/L, proteína C reactiva negativa y procalcitonina 1.75 μ g/L.

En analítica de orina presenta creatinina en orina 377.5 mg/dL, bacteriuria moderada, 10-20 leucocitos/campo y test de embarazo negativo.

Se realiza radiografía de abdomen que muestra abundantes heces en marco cólico derecho y patrón gaseoso inespecífico, sin dilatación de intestino delgado y sin signos de obstrucción intestinal. Ante persistencia del dolor se solicita ecografía abdominal donde se informa de intenso meteorismo, sin alteraciones en aparato urinario.

Se extrae urocultivo con resultado estéril. Se inicia antibioterapia con ceftriaxona de forma empírica ante sospecha de posible pielonefritis derecha con fracaso renal prerrenal asociado. Tras 4 días en Unidad de Observación sin mejoría a pesar de tratamiento con opioides, se decide ingreso en planta de hospitalización convencional, con juicio clínico de dolor abdominal a estudio (posible pielonefritis aguda derecha decapitada), estreñimiento crónico agudizado, fracaso renal de origen prerrenal resuelto, posible hiperaldosteronismo primario (hipopotasemia y tendencia a hipertensión) e hiponatremia hipoosmolar secundaria a escasa ingesta.

Diagnóstico

Crisis aguda de porfiria aguda intermitente, hiponatremia leve secundaria a

CASOS CLÍNICOS

secreción inapropiada de hormona antidiurética y fracaso renal agudo en el contexto de crisis aguda de la enfermedad.

Tratamiento instaurado

En planta de hospitalización, ante persistencia de dolor abdominal, se realiza test de Hoesch en orina con resultado positivo. Se inicia por ello tratamiento con hemina-arginina, mejorando la sintomatología y desapareciendo el dolor abdominal desde la primera dosis, además de suero glucosado al 10%. Se extraen porfirinas en orina con resultado positivo, y se realiza exoma clínico donde se detecta variante de significado clínico incierto en el gen HMBS c.89T>C, p.Leu30Pro en heterocigosis. Las alteraciones en este gen se asocian con el desarrollo de porfiria aguda intermitente, con un patrón de herencia autosómico dominante. La variante no se ha reportado en relación con la enfermedad aunque se han descrito variantes patológicas en codones adyacentes, por lo que es posible que la variante detectada sea causal.

Tras mejoría clínica y normalización analítica con dicho tratamiento, se da de alta con seguimiento en consultas de Enfermedades Minoritarias.

Este caso ilustra cómo la combinación de dolor abdominal recurrente, hiponatremia inexplicada y desencadenantes hormonales debe hacer sospechar una porfiria aguda, especialmente cuando las pruebas de imagen son normales y la clínica no responde a analgesia convencional. El reconocimiento precoz permite instaurar tratamiento específico y evitar complicaciones potencialmente graves. La presencia de hiponatremia marcada en una paciente joven con dolor abdominal funcional recurrente debería considerarse un dato de alarma.

Referencias bibliográficas

Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med.* 2017;377(9):862-872.

Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet.* 2010;375(9718):924-937.

CASOS CLÍNICOS

14 HEPATITIS SECUNDARIA A AZATIOPRINA EN PACIENTE CON IGG4 RD

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

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Paciente mujer de 59 años con antecedentes médicos complejos, destacando como patología principal una enfermedad por IgG4 diagnosticada en 2024 tras biopsia de glándula lagrimal por afectación orbitaria. Presentaba además adenopatías laterocervicales secundarias a la enfermedad. Recibió tratamiento con rituximab en noviembre de 2024 (dos dosis), con posterior resolución de las adenopatías hipermetabólicas en PET-TAC de febrero de 2025. Sin embargo, ha presentado repetidamente corticodependencia, con mala tolerancia a la reducción de esteroides.

En diciembre de 2025 se inició tratamiento con azatioprina como ahorrador de corticoides.

Como consecuencia del tratamiento con rituximab previo, presenta depleción persistente de linfocitos B e hipogammaglobulinemia secundaria, en seguimiento por Inmunología.

Otros antecedentes médicos relevantes:

- Hipertensión arterial.
- Dislipemia.
- Anticuerpos antifosfolípidos positivos sin colagenopatía asociada (ANA, ENA y complemento normales).
- Síndrome seco (xerostomía y xeroftalmia).
- Migraña con aura.
- Síndrome de piernas inquietas.
- Lesiones inespecíficas de sustancia blanca en seguimiento neurológico.
- Angiofibromas faciales (sin criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa).
- Deterioro cognitivo leve en estudio.
- SAOS leve (síndrome de apnea obstructiva del sueño).
- Exfumadora (32 paquetes-año).

Intervenciones previas: salpinguectomía bilateral y extirpación de adenopatía mandibular.

Tratamiento crónico previo al ingreso: prednisona (20 mg/día antes del ajuste), azatioprina, antiagregación con AAS, antihipertensivos, estatina, antidepresivos, pregabalina y tratamiento sintomático del síndrome seco.

CASOS CLÍNICOS

Enfermedad actual

La paciente ingresa desde consultas externas, derivada a urgencias, para estudio de elevación de enzimas hepáticas detectada tras inicio de azatioprina.

Tras comenzar azatioprina en diciembre de 2025, presentó empeoramiento clínico progresivo con náuseas y elevación de transaminasas objetivada el 21 de enero. En controles posteriores persistió el aumento, por lo que se suspendió el fármaco y se decidió ingreso hospitalario para estudio etiológico y control evolutivo.

Al ingreso refería:

- Astenia intensa.
- Debilidad proximal (dificultad para subir escaleras y peinarse).
- Sensación de “hinchazón” facial (fenotipo cushingoide).
- Molestias en hipocondrio derecho.
- Alternancia diarrea-estreñimiento.
- Sin fiebre ni síntomas infecciosos.
- Sin ictericia ni sangrado.

Exploración física

A su ingreso presentaba: TA: 112/86 mmHg. FC: 72 lpm. SatO₂: 99%. Afebril.

Exploración general: Consciente y orientada. Sin ictericia. Facies cushingoide. Eritema cervical.

Aparato cardiovascular y respiratorio: Auscultación cardíaca rítmica, sin soplos. Auscultación pulmonar normal.

Abdomen: Blando, no doloroso. Sin signos de hepatomegalia ni irritación peritoneal.

Edemas sin fovea en miembros inferiores. Sin signos de trombosis venosa profunda.

Neurológico: Pares craneales normales. Debilidad proximal 4/5 en miembros superiores e inferiores. Sin déficit sensitivo.

Exploraciones complementarias destacadas

Analítica al ingreso

AST 419 U/L. ALT 603 U/L. GGT 982 U/L FA 521 U/L. Bilirrubina normal.

PCR y procalcitonina normales. CK normal. Leucopenia leve.

Perfil compatible con hepatitis mixta de predominio citolítico.

Estudio inmunológico

- Hipogammaglobulinemia (IgG baja).
- IgG4 dentro de rango.
- Linfopenia B profunda (<0,1%), secundaria a rituximab.
- Índice IgG en LCR elevado (1,75) sin evidencia de infiltración neoplásica.
- Citometría de flujo en LCR: sin infiltración hematológica.

Serologías y microbiología

CASOS CLÍNICOS

- Hepatitis B, C y E negativas.
- PCR hepatitis E negativa.
- VIH negativo.
- CMV y EBV IgG positivas (infección pasada).

Ecografía abdominal: Esteatosis hepática leve. Sin dilatación de vía biliar. Sin lesiones focales.

PET-TAC: Sin datos de actividad inflamatoria actual. Sin recidiva de enfermedad por IgG4.

Resonancia magnética cerebral: Persistencia de lesiones de sustancia blanca (Fazekas 2), estables. Foco de sangrado crónico frontal izquierdo compatible con cavernoma. Sin nuevas lesiones. No datos sugestivos de actividad por IgG4.

Electromiografía: Patrón miopático leve proximal. Compatible con miopatía corticoidea. Sin polineuropatía. Sin alteración de la transmisión neuromuscular.

Estudio del sueño

- Poligrafía: SAOS leve.
- Pendiente polisomnografía por clínica relevante.

Diagnóstico

Diagnóstico principal:

- Hepatitis aguda medicamentosa secundaria a azatioprina.

Diagnósticos asociados:

- Síndrome de Cushing secundario a corticoterapia.
- Miopatía corticoidea.
- Enfermedad sistémica por IgG4 con afectación orbitaria, salival y adenopática, actualmente sin actividad.
- Hipogammaglobulinemia secundaria a rituximab.
- Lesiones cerebrales inespecíficas (microangiopatía crónica).
- Deterioro cognitivo en estudio.
- SAOS leve.
- HTA y dislipemia.

Tratamiento instaurado

Durante el ingreso:

1. Suspensión definitiva de azatioprina.
2. Ajuste descendente de corticoides

Seguimiento por otros servicios:

CASOS CLÍNICOS

1. Seguimiento inmunológico por depleción de linfocitos B.
2. Estudio neurológico y de LCR para descartar causas secundarias del deterioro cognitivo.

3. Valoración por Neumología (SAOS leve).

Tratamiento al alta:

- Prednisona 10 mg/día.
- Suspensión de azatioprina.
- Continuación del resto de tratamiento habitual (AAS, olmesartán, simvastatina, antidepresivos, pregabalina, tratamiento del síndrome seco y profilaxis con cotrimoxazol).

Plan futuro:

- Seguimiento en consultas de Enfermedades Raras.
- Valoración por Inmunología (posible suplementación con inmunoglobulinas si infecciones).
- Si brote de IgG4: valorar mantenimiento con rituximab o anti-CD19.
- Control por Neumología para polisomnografía.

CASOS CLÍNICOS

17 GRANULOMAS QUE NO ERAN SARCOIDOSIS: INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE TRAS UN TC CARDIACO

Cecilia Alonso Ruiz, Paloma Martínez Jorge, Mercedes Peña Rodríguez, Mónica López Rodríguez, Borja Merino Ortiz, Adrián Viteri Noel.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 58 años con antecedentes de gota para lo que está en tratamiento con alopurinol y colchicina. Exfumador desde hace 10 años. Como antecedentes familiares destaca una hermana con epilepsia y la muerte súbita de su padre.

Enfermedad actual

Acude a Urgencias por primera crisis convulsiva y fibrilación auricular de novo en marzo de 2024 por lo que se realiza estudio en neurología (video-EEG y RM sin alteraciones) y se inicia y mantiene tratamiento con ácido valproico; además de edoxabán y betabloqueantes. Fue derivado a consultas externas de Cardiología para valorar cardioversión eléctrica.

En mayo de 2024, tras anticoagulación adecuada, se realiza cardioversión eléctrica que no es exitosa, con persistencia de la arritmia. Se solicita TC cardíaco previo a ablación de venas pulmonares que se informa como adenopatías en todos los campos explorados, la mayor de 23mm; estudio muy sugerente de sarcoidosis (ver imagen 1). Así que se solicita posteriormente TC toraco-abdomino-pélvico para visualizar mejor estas adenopatías, el cual es informado como numerosas adenopatías hiliomediastínicas y broncopulmonares bilaterales hasta de 1 cm de eje corto; esplenomegalia (160 mm), lesiones focales hipodensas, dudosas adenopatías infradiaphragmáticas; engrosamiento difuso de paredes bronquiales (ver imagen 2). Ante estos hallazgos, es derivado a las consultas de Medicina Interna para completar estudio.

En la consulta de medicina interna se realiza una anamnesis detallada. Refiere pérdida de peso de hasta 5kg en los últimos meses en posible contexto de procedimientos dentales recientes que le han impedido comer con normalidad; y sudoración nocturna desde hace 8 meses aproximadamente. Presenta disnea de grandes esfuerzos con tos seca asociada de larga data. Astenia intensa. No fiebre recurrente. No prurito. No artralgias ni artritis. No lesiones cutáneas de nueva aparición. No dolor abdominal ni náuseas ni vómitos. Niega orinas espumosas o hematuria o coluria.

No ha realizado viajes fuera de Europa recientemente. No picaduras. No cuadro viral reciente. Niega relaciones sexuales de riesgo. Niega infecciones de repetición.

CASOS CLÍNICOS

Exploración física

A la exploración física destaca la ausencia de adenopatías palpables. No se observan lesiones orales. La auscultación cardiopulmonar es normal. El abdomen es blando y depresible, no doloroso, se palpa esplenomegalia. Miembros inferiores sin alteraciones significativas. No presenta lesiones cutáneas.

Exploraciones complementarias destacadas

En la analítica de sangre se objetivó función tiroidea conservada (TSH 2,473 μ UI/mL) y función renal con filtrado glomerular estimado de 71,24 mL/min. Los iones no mostraron alteraciones y el perfil hepático fue normal. La HbA1c fue del 6,0%, sin dislipidemia asociada.

El hemograma evidenció una anemia leve microcítica e hipocrómica, compatible con ferropenia (índice de saturación de transferrina [IST] 10%). Se observó además trombocitopenia leve, sin otras alteraciones hematológicas relevantes. Los niveles de vitamina B12 y ácido fólico se encontraban dentro de la normalidad.

En el estudio de autoinmunidad, los anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA, factor reumatoide, ANCA, ENAs y crioglobulinas fueron negativos.

En el cribado infeccioso, la serología frente a hepatitis B fue compatible con infección pasada resuelta (anti-HBs >1000 UI/mL positivo, anti-HBc positivo, HBsAg negativo). La serología de hepatitis C fue negativa. Se constató inmunidad frente a rubéola, sarampión y parotiditis, así como frente a varicela zóster. Las serologías para sífilis e VIH fueron negativas. El IGRA fue también negativo. La serología para virus de Epstein-Barr mostró anti-VEB IgG positiva, compatible con infección pasada.

Las pruebas de función respiratoria mostraron un patrón ventilatorio restrictivo con FVC 3,6 (70%) y FEV1 2,72 (68%), con cociente FEV1/FVC de 75 (97%). La difusión (KCO corregido por hemoglobina) fue de 1,20 (84%).

En el estudio broncoscópico, el lavado broncoalveolar (BAL) y la fibrobroncoscopia (FBC) evidenciaron linfocitosis del 14,5% (rango 1-10%), con cociente CD4 (53,8%)/CD8 (30,6%) de 1,76 (normal). Los cultivos para aerobios, anaerobios, hongos y micobacterias fueron negativos. La biopsia ganglionar mediante ecobroncoscopia (EBUS) mostró extensiones citológicas con celularidad linfoide representativa de ganglio linfático y presencia de histiocitos epitelioides formando estructuras granulomatosas, sin evidencia de necrosis (granulomas no necrotizantes).

Se completó el estudio inmunológico con cuantificación de inmunoglobulinas séricas, objetivándose hipogammaglobulinemia con IgG 650 mg/dL (700-1600) e IgM 22,4 mg/dL (40-230), con IgA preservada 95,6 mg/dL (70-400). Las cadenas ligeras libres en suero fueron: kappa 14,10 mg/L y lambda 11,56 mg/L, con cociente kappa/lambda de 1,2197. La enzima convertidora de angiotensina y calciurias fueron normales.

Al mantener una hipogammaglobulinemia en analíticas de control se realiza un

CASOS CLÍNICOS

inmunofenotipo periférico con el siguiente resultado: los linfocitos representaron el 46% de los leucocitos; los linfocitos B fueron escasos (1,9% de los leucocitos y 4,2% del total de linfocitos), con expresión de CD19, CD20 y CD21. En el subanálisis de poblaciones B, se confirmó una práctica ausencia de linfocitos B de memoria y ausencia de plasmablastos, con CD19+CD27+ 0,6% (memoria), CD19+CD27+IgD- 0,3% (memoria con cambio de clase), CD19+CD27+IgD+ 0,3% (memoria sin cambio de clase), con predominio de poblaciones transicionales: CD19+CD24++CD38++ 15,7% y CD19+CD21lowCD38- 1,4%. De manera que el estudio fue compatible con inmunodeficiencia común variable (IDCV).

Diagnóstico

El hallazgo inicial de adenopatías hilio-mediastínicas con granulomas no necrotizantes en el EBUS justificó una sospecha razonable de sarcoidosis. Sin embargo, este caso destaca una idea clave: la presencia de granulomas en ganglios y/o pulmón no es diagnóstica de sarcoidosis por sí misma, y exige siempre una evaluación sistemática de causas alternativas, incluidas infecciones, neoplasias y trastornos de la inmunidad.¹

La combinación de adenopatías difusas, esplenomegalia y síntomas constitucionales obliga realizar un diagnóstico diferencial amplio, especialmente: sarcoidosis; infección por tuberculosis; procesos linfoproliferativos; e inmunodeficiencias primarias con enfermedad granulomatosa asociada. La negatividad del IGRA y de los cultivos del BAL (incluyendo micobacterias y hongos), junto con ausencia de datos clínicos epidemiológicos compatibles, redujo la probabilidad de infección.¹

La clave en nuestro caso fue la identificación de hipogammaglobulinemia persistente (IgG baja con IgM baja y IgA relativamente preservada) y, sobre todo, un fenotipo B alterado (linfopenia B marcada, ausencia de plasmablastos y práctica ausencia de B memoria). Este patrón encaja con la fisiopatología de la IDCV, donde existe un defecto de diferenciación de linfocitos B y producción de inmunoglobulinas, asociado además a fenómenos de desregulación inmune.² El diagnóstico diferencial con sarcoidosis es especialmente relevante porque la sarcoidosis "típica" se asocia a inmunoglobulinas normales o elevadas, mientras que en la IDCV la hipogammaglobulinemia es un dato cardinal; por ello, en pacientes etiquetados de sarcoidosis, la presencia de hipogammaglobulinemia debe impulsar una reevaluación diagnóstica.^{1,3} Además, la IDCV con afectación granulomatosa se acompaña con frecuencia de esplenomegalia y adenopatías difusas, hallazgos presentes en este caso.^{2,3}

En el plano respiratorio, aunque el paciente no presenta infecciones de repetición llamativas, sí hay clínica (disnea, tos seca) y un patrón funcional restrictivo, junto a hallazgos de bronquiolitis en TC. En la IDCV, la afectación pulmonar crónica puede relacionarse tanto con infecciones recurrentes y daño estructural como

CASOS CLÍNICOS

con inflamación inmunomediada. Dentro de esta última, la entidad prototipo es la enfermedad intersticial granulomatosa-linfocítica (GLILD), un patrón de enfermedad pulmonar asociado a IDCV que puede simular sarcoidosis y que suele coexistir con otras manifestaciones de disregulación inmune (adenopatías, esplenomegalia, autoinmunidad).^{2,4} La GLILD se define por un cuadro clínico-radiológico (y, cuando procede, histológico) caracterizado por infiltrado linfocítico y/o granulomas, una vez excluidas infecciones y otras causas, incluyendo de forma específica el linfoma.⁴

Tratamiento instaurado

A diferencia de la sarcoidosis, el uso de corticoides en IDCV/GLILD puede aumentar el riesgo infeccioso y con frecuencia se asocia a recaídas al descender dosis.^{4,5} El manejo recomendado enfatiza optimizar primero la reposición de inmunoglobulinas cuando exista IDCV confirmada y/o susceptibilidad infecciosa, y reservar inmunosupresión para enfermedad pulmonar progresiva.^{2,4} En series clínicas, la combinación de rituximab con un antimetabolito (azatioprina o micofenolato) ha mostrado altas tasas de mejoría radiológica, mientras que los esquemas con glucocorticoides en monoterapia tienden a recaer más.^{5,6} En nuestro paciente se inició tratamiento con azatioprina, con buena respuesta clínica (mejoró la clínica respiratoria), lo que apoya un componente inflamatorio inmunomediado. En este contexto, y dado que presentaba hipogammaglobulinemia leve (IgG discretamente disminuida), respuesta vacunal conservada y ausencia de infecciones de repetición, no se consideró indicada en ese momento la terapia sustitutiva con inmunoglobulinas, manteniéndose seguimiento estrecho para reevaluar su necesidad según evolución clínica. Por otro lado, aunque la EBUS no mostró hallazgos sugestivos, no excluye de forma definitiva un linfoma y estos pacientes presentan un riesgo aumentado de desarrollarlo; por ello, se programó monitorización clínica y radiológica con reevaluación dirigida ante cualquier cambio evolutivo.

Referencias bibliográficas

1. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. *Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(8):e26-e51.
2. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. *International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):38-59.
3. Bouvry D, Mouthon L, Brillet PY, Kambouchner M, Ducroix JP, Cottin V, et al. *Granulomatosis-associated common variable immunodeficiency disorder: a*

CASOS CLÍNICOS

case-control study versus sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2013;41(1):115-122.

4. Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale H, Jolles S, Kelleher P, et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the definition, diagnosis and management of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):938-945.

5. Verbsky JW, Hintermeyer MK, Simpson PM, Feng M, Barbeau J, Rao VK, et al. Rituximab and antimetabolite treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):704-712.e17.

6. Fevang B, Warnatz K, Hurst JR. Editorial: Interstitial lung disease in primary immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2021;12:699126.

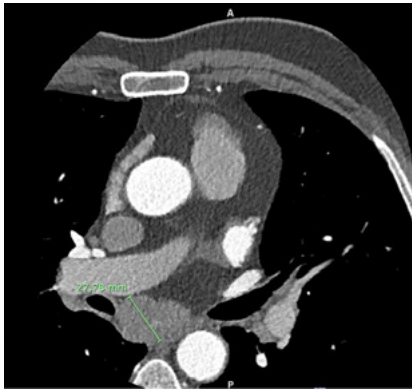


Imagen 1. Adenopatía observada en TC de venas pulmonares.

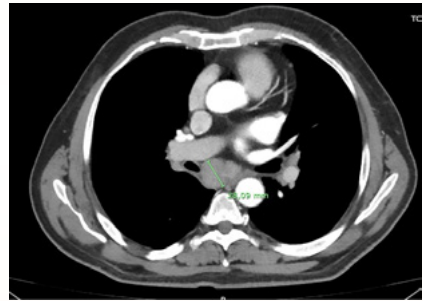


Imagen 2. TC de tórax posterior.

CASOS CLÍNICOS

19 DE LA EOSINOFILIA PERSISTENTE A LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA (VARIANTE TAFRO)

Ester Lobato Martínez, Olga Medina García, Pablo Oteo López, María Rosario Sánchez Martínez, Fátima María Valero Samper, Eduardo Castiñeyra Córcoles.

Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 54 años, natural de Japón, es diagnosticado en 2014 de síndrome hipereosinofílico idiopático con afectación orgánica confirmada por biopsia: esofagitis eosinofílica, afectación cutánea (lesiones nodulares, eczema y urticaria) y cistitis eosinofílica. En el estudio hematológico realizado en España se descartó infiltración medular por neoplasia hematológica y no se identificaron fusiones anómalas ni alteraciones citogenéticas o moleculares relevantes. Desde el diagnóstico ha precisado tratamiento esteroideo con curso corticodependiente, presentando elevaciones de eosinófilos con el descenso progresivo. Como terapia ahorradora de corticoides recibió hidroxiurea en el año 2019, suspendida por falta de respuesta. Posteriormente se inició benralizumab, que más tarde fue sustituido por mepolizumab (300 mg cada 28 días), tratamiento que mantiene en la actualidad.

Entre las complicaciones derivadas de esta entidad destacan una neuropatía periférica con radiculitis C5-T1 en 2014, insuficiencia suprarrenal terciaria y osteoporosis secundarias al tratamiento corticoideo y pericarditis eosinofílica en 2018.

En la actualidad se encuentra en fase de estabilización con dosis reducidas de prednisona, ciclosporina y tratamiento biológico anti-IL5 (mepolizumab), además de tratamiento dirigido a factores de riesgo cardiovascular y osteoporosis.

Enfermedad actual

En noviembre de 2024 presentó un síndrome febril de varios días de evolución tras vacunación antigripal, acompañado de mialgias, mal estado general y disnea progresiva sin insuficiencia respiratoria. Recibió tratamiento antibiótico ambulatorio sin respuesta e ingresó para estudio de fiebre sin foco. Se realizaron hemocultivos y estudios microbiológicos, con resultados persistentemente negativos, así como ecocardiografía dado el antecedente de pericarditis eosinofílica. Ante la ausencia de foco infeccioso, la falta de hallazgos concluyentes en las pruebas realizadas y la persistencia clínica, se solicitó un PET-TC. Éste evidenció captación moderada en adenopatías pequeñas supra e infradiaphragmáticas y captación difusa esplénica y medular de probable origen reactivo, sin datos de vasculitis de grandes vasos.

CASOS CLÍNICOS

Entre el 6 y el 21 de diciembre de 2024 ingresó en el Hospital de Kobe por fiebre persistente sin foco identificado. Se consideró posible etiología viral y se redujo la dosis de corticoides a 10 mg/día, siendo de alta sin diagnóstico definitivo.

El 28 de diciembre de 2025 reingresó por anasarca de rápida instauración, dolor abdominal con distensión, oliguria, asociando aumento ponderal de aproximadamente 15 kilogramos y fiebre de 39°C. Analíticamente destacaba plaquetopenia (66.000/ μ L). La tomografía computarizada mostró edema generalizado, derrame pleural y pericárdico. Se realizó cirugía urgente ante sospecha de abdomen agudo, sin hallazgos significativos.

En marzo de 2025 fue hospitalizado de nuevo por aumento de edemas que se atribuyeron a hipoalbuminemia y se resolvieron con diuréticos.

Estando de vuelta en España, precisó ingreso de nuevo en su hospital de referencia por descompensación de insuficiencia cardiaca grave y neumonía.

En octubre de 2025 en un control analítico se constató hiperosinofilia sin otras alteraciones analíticas, motivo por el cual se inició mepolizumab.

Finalmente, el paciente fue derivado a la Unidad de Enfermedades Minoritarias de nuestro hospital.

Exploración física

Durante el episodio agudo en diciembre de 2024 el paciente presentaba fiebre elevada, anasarca marcada, derrame pleural y pericárdico clínicamente relevantes y signos de sobrecarga hídrica con oliguria.

En la actualidad se encuentra clínicamente estable sin fiebre ni edemas, hemodinámicamente compensado y sin datos clínicos de actividad inflamatoria sistémica.

Exploraciones complementarias destacadas

- TC abdominal noviembre de 2024: Mínima cantidad de líquido libre intraabdominal. Vesícula con pared edematosa sin signos inflamatorios; sin lesiones hepáticas o esplénicas relevantes. Nefrolitiasis milimétricas bilaterales no obstructivas.
- PET-TC noviembre 2024: Captación moderada en pequeñas adenopatías supra e infradiaphragmáticas con captación difusa esplénica y medular, sin evidencia de vasculitis de grandes vasos.
- Histología ganglionar (exéresis); informe recuperado de Hospital de Japón: Arquitectura folicular pobremente conservada con proliferación prominente de vénulas de endotelio alto e infiltrado predominante de células plasmáticas y linfocitos, sin eosinofilia tisular significativa. EBER negativo. HHV-8 negativo, sin evidencia de malignidad.
- Histología médula ósea, informe recuperado de Hospital de Japón: Fibrosis MF-1.
- En analítica de seguimiento diciembre de 2025: VEGF elevado, anti-Ro52 positivo,

CASOS CLÍNICOS

NfL elevado con IL-6 en rang. Eosinófilos normalizados.

Diagnóstico

El cuadro clínico fue interpretado como enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática HHV-8 negativa (variante TAFRO), diagnosticada en enero de 2025 mediante correlación clínico-patológica.

El diagnóstico diferencial incluyó: reagudización de síndrome hipereosinofílico y enfermedad de Kimura. Sin embargo, la ausencia de infiltrado eosinofílico significativo en la biopsia, el patrón histológico observado y la presentación clínica con trombocitopenia severa, anasarca, derrames serosos y disfunción orgánica aguda fueron más consistentes con síndrome TAFRO que con síndrome hipereosinofílico o enfermedad de Kimura.

Cabe señalar como posible factor de confusión el tratamiento previo con benralizumab, que podría haber atenuado la eosinofia tisular; no obstante, el conjunto clínico-patológico global apoya el diagnóstico de TAFRO.

Tratamiento instaurado

Durante el episodio agudo acontecido en Japón se administraron pulsos de metilprednisolona (repetidos por respuesta subóptima) y, posteriormente se continuó prednisolona 70 mg/día, con descenso gradual. Se asoció rituximab 375 mg/m² semanalmente un total de cuatro veces y ciclosporina (125 mg al día). La evolución fue favorable, con recuperación de recuento plaquetario y resolución de la anasarca. Fue dado de alta el 19 de febrero de 2025 con prednisolona 45 mg/día y ciclosporina.

En la actualidad se mantiene inmunosupresión con dosis bajas de corticoides (5 mg al día), ciclosporina (75 mg/día) y tratamiento biológico del síndrome hipereosinofílico (mepolizumab). Actualmente, el paciente se encuentra en seguimiento estrecho en consultas de Enfermedades Minoritarias, pendiente de PET-TAC de reevaluación. Si presentase reactivación de la enfermedad, se considerará tratamiento dirigido con siltuximab.

Referencias bibliográficas

1. Chen H, Thompson LDR, Aguilera NSI, Abbondanzo SL. Kimura disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(4):505-513. doi:10.1097/00000478-200404000-00010.
2. Masaki Y, Ueda Y, Yanagisawa H, Arita K, Sakai T, Yamada K, et al. TAFRO Syndrome: A Disease Requiring Immediate Medical Attention. *Intern Med.* 2023;62(1):27-32. doi:10.2169/internalmedicine.9622-22.
3. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk

CASOS CLÍNICOS

stratification, and management. Am J Hematol. 2024 May;99(5):946-968. doi:10.1002/ajh.27287.

4. Cordero L, Aguilar-Rodríguez F, Sandino J, Alonso M, Gutiérrez E. Siltuximab monotherapy in TAFRO syndrome: a case report and review of the literature. *J Nephrol. 2023 May;36(4):1181-1185. doi:10.1007/s40620-022-01517-4.*

5. Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Kojima M, Tsukamoto N, Ishigaki Y, et al. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol. 2016 Jun;103(6):686-692. doi:10.1007/s12185-016-1979-1.*

CASOS CLÍNICOS

20 ENFERMEDAD DE WHIPPLE: EL GRAN SIMULADOR

Sandra Romero Martín, Mónica Fernández Ferrando.

Hospital de Sagunto, Valencia, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 73 años. Sin alergias medicamentosas conocidas. Fumador desde los 30 años. Enolismo crónico durante aproximadamente 30 años (cantidad no precisada). Sin hipertensión arterial, diabetes mellitus ni dislipemia conocidas.

Hiperplasia benigna de próstata.

Anemia ferropénica con componente inflamatorio en seguimiento.

Destacaba diagnóstico previo de artritis reumatoide seronegativa (FR negativo, ACPA negativo, ANA negativo), en tratamiento con leflunomida, con aparente mejoría inicial de artralgias, aunque con persistencia mantenida de elevación de reactantes de fase aguda (PCR y VSG).

Enfermedad actual

Desde 2021 presentaba síndrome constitucional progresivo con caquexia no cuantificada. En el estudio inicial se realizó TAC toracoabdominopélvico que evidenció múltiples adenopatías axilares y abdominales, con captación metabólica en PET-TAC, lo que generó sospecha de síndrome linfoproliferativo. Se realizaron biopsias ganglionares (axilar e inguinal) sin hallazgos de malignidad, siendo informadas como linfadenitis reactiva inespecífica.

En paralelo, persistía anemia mixta (inflamatoria y ferropénica), con gastroscopia que mostró bulbitis erosiva (test de ureasa negativo) y colonoscopia con diverticulosis, sin hallazgos que justificaran el cuadro sistémico.

En los meses previos al ingreso comenzó con episodios de diarrea crónica (2–3 deposiciones diarias, predominio nocturno), sin sangre ni dolor abdominal significativo, asociando distensión abdominal y empeoramiento del estado general.

Ante la persistencia del síndrome constitucional, elevación mantenida de reactantes de fase aguda y diarrea crónica, se decidió ingreso hospitalario para estudio etiológico.

Exploración física

Exploración física al ingreso:

Tensión arterial: 114/55 mmHg ; FC: 77 lpm; T° 36,2 °C. Consciente y orientado. Glasgow 15.

Palidez cutaneomucosa y signos de deshidratación leve. Sin adenopatías palpables. Ausencia de focalidad neurológica. Auscultación cardiopulmonar sin hallazgos patológicos. Abdomen blando, depresible, doloroso en mesogastrio,

CASOS CLÍNICOS

con ruidos hidroaéreos aumentados. Edema maleolar sin fóvea. Destacaba estado de desnutrición evidente con hipoalbuminemia posterior confirmada analíticamente.

Exploraciones complementarias destacadas

1. Analítica:

PCR persistentemente elevada (>50 mg/L). VSG >60 mm/h. Anemia microcítica (Hb 9–10 g/dL, VCM ~75 fL). Perfil férrico compatible con anemia inflamatoria +/- ferropenia. Hipoalbuminemia (≈2,6 g/dL). Proteinograma con discreto aumento de IgA e IgG ligeramente disminuida (inmunoparesia leve). ANA negativo, ANCA's negativos, complemento no consumido.

Serologías VIH, VHB, VHC negativas. IGRA negativo.

Coprocultivo y estudio parasitológico negativos. Estudio celiaquía, IgG4, ECA y hormonas tiroideas dentro de la normalidad. Serologías víricas y bacterianas negativas.

2. Pruebas de imagen:

TAC abdominopélvico al ingreso:

Abundante líquido libre intraabdominal (ascitis interasas). Distensión de asas de intestino delgado con leve engrosamiento parietal yeyunoileal inespecífico. Prominencia vascular mesentérica con imágenes ganglionares.

Anasarca.

Ecocardiografía sin alteraciones significativas. Biopsia de grasa abdominal negativa para amiloidosis.

Diagnóstico

Ante la sospecha de síndrome malabsortivo crónico con afectación sistémica, se realizó nueva gastroscopia con biopsias duodenales.

Hallazgos endoscópicos: gastritis crónica atrófica y anillo de Schatzki.

La anatomía patológica duodenal mostró infiltración de lámina propia por macrófagos espumosos PAS positivos, compatible con enfermedad de Whipple.

Se realizó PCR para *Tropheryma whipplei* en muestra duodenal y saliva, ambas positivas. PCR en LCR negativa, descartando afectación neurológica en ese momento.

Se estableció diagnóstico de enfermedad de Whipple sistémica.

Tratamiento instaurado

Se inició tratamiento con ceftriaxona 2 g/24 h intravenosa durante 4 semanas, con rápida mejoría clínica. La diarrea desapareció desde el día posterior al inicio antibiótico.

CASOS CLÍNICOS

Posteriormente se pautó cotrimoxazol 160/800 mg cada 12 horas durante un año como tratamiento de consolidación.

Se suspendió leflunomida al considerarse que el diagnóstico previo de artritis reumatoide era incorrecto y que las artralgias correspondían a manifestación articular de la enfermedad de Whipple.

Durante el ingreso precisó soporte nutricional y reposición de electrolitos por desnutrición secundaria a malabsorción crónica.

Tras completar tratamiento antibiótico y dada la mejoría clínica finalmente el paciente fue dado de alta de las consultas de medicina interna.

Referencias bibliográficas

1. Cappellini A, Minerba P, Maimaris S, Biagi F. Whipple's disease: A rare disease that can be spotted by many doctors. *Eur J Intern Med.* 2024 Mar;121:25-29. doi: 10.1016/j.ejim.2023.12.009. Epub 2023 Dec 16. PMID: 38105122.
2. Boumaza A, Ben Azzouz E, Arrindell J, Lepidi H, Mezouar S, Desnues B. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: from bench to bedside. *Lancet Infect Dis.* 2022 Oct;22(10):e280-e291. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00128-1. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427488.
3. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2008 Mar;8(3):179-90. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70042-2. PMID: 18291339.
4. Moos V, Krüger J, Allers K, Moter A, Kikhney J, Kühl AA, Loddenkemper C, Stroux A, Schinnerling K, Schneider T. Oral treatment of Whipple's disease with doxycycline and hydroxychloroquine versus intravenous therapy with ceftriaxone followed by oral trimethoprim-sulfamethoxazole in Germany: a phase 2/3, prospective, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2025 Jul;25(7):788-800. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00797-7. Epub 2025 Feb 17. PMID: 39978372.

CASOS CLÍNICOS

21 DOCTORA, SI YO SOLO CONSULTABA POR ANEMIA...

María Sánchez Hernández, Esther Luisa Ramírez Nava, María Pilar Iranzo Alcolea, Fernando Martín Moro, Verónica Alejandra Jácome Gaibor, Grisell Starita Fajardo.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 77 años con antecedentes personales de dislipemia, hipertensión arterial, hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo y adenocarcinoma de endometrio localizado en 2017 tratado mediante histerectomía, en remisión.

Antecedentes patológicos

Ingresa en Medicina Interna tras evidenciar unas cifras de hemoglobina de 5,7g/dL (11,80-14,80) y creatinina de 3,1mg/dL (0,3-1,1) en análisis de sangre solicitado por su médico de Atención Primaria por cuadro de dos semanas de evolución de astenia, hiporexia y sensación subjetiva de pérdida ponderal no cuantificada. Además, asociaba fiebre termometrada de hasta 38,5°C, sin otra sintomatología relevante.

Exploración física

A la exploración física se evidencian cifras tensionales elevadas y la paciente presenta buen estado general con marcada palidez mucocutánea y leves signos de deshidratación de mucosa oral. Colaboradora, consciente y orientada, normoperfundida y eupneica en reposo. No se auscultan soplos, latido rítmico, murmullo vesicular conservado, sin ruidos en sobreañadidos en auscultación pulmonar. A la exploración abdominal se evidencia abdomen blando, doloroso a la palpación profunda de forma generalizada y se palpa esplenomegalia de tres traveses de dedo, sin otras alteraciones. Presenta edema bilateral con fóvea hasta raíz de miembros. Exploración neurológica sin alteraciones. No se palpaban adenopatías a ningún nivel ni bultomas mamarios. No se evidenciaron lesiones en piel, no xantelasmas.

Exploraciones complementarias destacadas

Inicialmente se confirma anemia severa microcítica e hipocrómica, deterioro de la función renal con creatinina de 2,75mg/dL (0,3-1,1) y moderada elevación de reactantes de fase aguda, con proteína C reactiva (PCR) de 66mg/dL (0-5), asociando linfopenia y monocitosis. El perfil de anemias revela patrón compatible con anemia por trastorno crónico y leve elevación de ferritina 333ng/ml (15-200). No se evidencian alteraciones en el sedimento o sistemático de orina y el patrón iónico urinario indica probable etiología parenquimatosa del fracaso renal agudo

CASOS CLÍNICOS

(excreción fraccional de sodio de 2,52%). Ante estos hallazgos, se solicita TC abdomino-pélvico para descartar patología intraabdominal urgente. En el TC se objetiva periaortitis con extensión a arterias y venas renales, ilíacas comunes y ramas de la mesentérica superior, edema renal bilateral con aumento de partes blandas en ambos hili renales, extensión al espacio perirrenal y dilatación de cálices e infundíbulos de forma bilateral sin evidencia de obstrucción ni dilatación uretral, esplenomegalia de 15 cm y numerosas adenopatías subcentimétricas mesentéricas.

Se realiza despistaje de etiologías infecciosas que incluye IGRA, auramina y cultivo de micobacterias en orina, serologías de virus hepatotropos, VIH y sífilis, todo ello negativo. Además, se solicitan hemocultivos persistentemente negativos. Se completa estudio analítico para despistaje de enfermedades inmunomediadas, con ANA, ENA, antiDNA, ANCA, FR, Coombs y anticoagulante lúpico negativos. Complemento C3 mínimamente disminuido y C4 en rango, con proteinograma, cuantificación de inmunoglobulinas e inmunofijación sin alteraciones relevantes y crioglobulinas negativas. Destaca beta 2 microglobulina de 14,83 mg/L (0-2,00). Se solicitó frotis en sangre periférica en el que se describe serie roja con hipocromía, ocasionales poiquilocitos, hematíes de punteado basófilo y una serie granulocítica con desviación a la izquierda, con ocasionales neutrófilos hiposegmentados (con fórmula manual de 78% neutrófilos, 10% cayados, 4% linfocitos, 8% monocitos). En análisis de orina de 24 horas no se objetivaron alteraciones relevantes.

Se realizó serie ósea de miembros inferiores, donde se evidenció lesión redondeada esclerosa en diáfisis de tibia izquierda en planos AP y lateral, sin otras lesiones.

Se solicitó PET-TC donde se confirma manguito de partes blandas perivascular abdominal junto con engrosamiento de fascia renal, esplenomegalia con inversión del gradiente metabólico hepatoesplénico, fijación de radiofármaco en parénquima renal bilateral y aumento difuso del índice glicídico en esqueleto axial y apendicular, destacando mayor captación en tercio medio de diáfisis humeral derecha y tercio proximal de húmero izquierdo.

Se realizó biopsia de médula ósea, con evidencia en informe de morfología de hiperplasia monocítica (15%) con rasgos displásicos en las distintas series hematopoyéticas (sin aumento de sideroblastos en anillo), sugestivo de leucemia mielomonocítica tipo I, e hiperplasia de histiocitos con depósitos de hierro aumentados y frecuentes fenómenos hemofagocíticos (sin cumplir criterios de linfohistiocitosis hemofagocítica). En la citometría de flujo realizada en médula ósea se detectó un 0,67% de precursores mieloides CD34+ y un porcentaje aumentado de precursores mieloides CD34+/CD117+, sin alteraciones antigénicas, además de una hiperplasia de serie monocítica con una única alteración antigénica. No se obtuvieron aislamientos microbiológicos (PCR de micobacterias y Leishmania negativas). Se enviaron muestras para realizar estudio citogenético y análisis molecular mediante panel de secuenciación de nueva generación

CASOS CLÍNICOS

(NGS), pendiente al alta.

El estudio genético solicitado en médula ósea finalmente dilucidó un perfil mutacional sugestivo de neoplasia mieloides: TET2 multihit y SRSF2, además de la mutación de BRAF V600E, sin alteraciones en estudio citogenético.

Ante la sospecha diagnóstica se completó el estudio con ecocardiografía, perfil hormonal y RMN cerebral, sin hallazgos relevantes.

Diagnóstico

Teniendo en cuenta lo descrito previamente, se realizó un amplio diagnóstico diferencial:

- Infecciosas: infección por bacterias típicas (*Staphylococcus*, *Streptococcus*...) y otras menos frecuentes (*sífilis*, *salmonella*, *listeria*...); micobacterias (*tuberculosis* y *no tuberculosis*) e infecciones fúngicas (*cándida*, *aspergillus*...).
- Inmunomediadas: enfermedad por IgG4, histiocitosis no Langerhans (*Enfermedad de Erdheim Chester*), vasculitis ANCA (*principalmente Granulomatosis con Poliangeítis*); otras menos probables como enfermedades del tejido conectivo u otras entidades (*Lupus Eritematoso Sistémico*, *Espondilitis Anquilosante*, *Artritis Reumatoide*...).
- Neoplásicas: principalmente síndromes linfoproliferativos (en especial *Linfoma B difuso de células grandes*), síndromes mielodisplásicos o síndromes mieloproliferativos.

Tras los resultados de las diferentes exploraciones complementarias realizadas, la paciente fue diagnosticada de Histiocitosis no Langerhans tipo Enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) y Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC) tipo I asociada.

La EEC es una enfermedad histiocítica poco frecuente, que afecta predominantemente a varones con una edad media de diagnóstico entre los 40 y 60 años, con una prevalencia estimada inferior a 1 caso por millón de habitantes¹. Se trata de una neoplasia hematopoyética clonal de células progenitoras mieloides que generalmente se asocia a una mutación somática de BRAF u otros componentes de la vía MAPK1, y que se caracteriza por infiltración tisular de histiocitos espumosos además de generar un entorno tisular inflamatorio mediante el aumento de expresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ y CCL2 (MCP-1)².

Esta enfermedad presenta afectación multisistémica, característicamente afectación ósea en forma de osteoesclerosis de huesos largos, neurológica, cardiovascular y endocrinológica, aunque puede afectar a prácticamente cualquier órgano^{1,2}.

En este caso se describe una presentación infrecuente, predominando la afectación inflamatoria perivascular, renal y sintomatología sistémica inespecífica frente al cuadro típico de dolor óseo, alteraciones hormonales y sintomatología

CASOS CLÍNICOS

nerológica.

La asociación de la EEC con el desarrollo de neoplasias mieloides ocurre en torno al 10% de los pacientes diagnosticados³. Diversos estudios moleculares han demostrado que comparten un origen clonal hematopoyético derivado de una célula progenitora mieloides portadora de alteraciones somáticas en genes como TET2, ASXL1 o componentes de la vía MAPK⁴. Así fue en este caso, donde se identificaron variantes patogénicas de TET2 (cuyas mutaciones están presentes entorno al 60% de los casos de LMMC5), SRSF2 (mutaciones presentes en 30-50% de los pacientes con LMMC6) y BRAF (mutaciones presentes en el 50-70% de los casos de EEC)⁷. Estas mutaciones pueden identificarse tanto en células histiocíticas como en células neoplásicas mieloides, lo que respalda el papel de la hematopoyesis clonal en la patogénesis de ambas entidades. Desde el punto de vista clínico, la coexistencia de EEC y LMMC plantea un desafío diagnóstico y terapéutico, pues la identificación de una base clonal compartida no solo tiene implicaciones pronósticas, sino que abre la puerta a abordajes dirigidos^{3,8}.

Tratamiento instaurado

Dada la fiebre persistente y el progresivo ascenso de reactantes de fase aguda, se iniciaron durante el ingreso bolos de metilprednisolona de 125mg durante 3 días y posteriormente prednisona en pauta descendente, presentando resolución de la sintomatología sistémica y mejoría de los parámetros analíticos de inflamación. Al alta y tras recibir los resultados de la biopsia de médula ósea donde se confirma el diagnóstico y la presencia de BRAF V600E mutado, se decidió iniciar vemurafenib, con buena respuesta posterior. Actualmente en tratamiento con corticoides en pauta descendente y vemurafenib.

Referencias bibliográficas

1. Gaurav Goyal, Mark L. Heaney, Matthew Collin, ... Eli L. Diamond (2020). Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood (by The American Society of Hematology)*. 135(22), 1929-1945.
2. Julien Haroche, Fleur Cohen-Aubart, Barret J Rollins, .. Zahir Amoura (2017). Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. *The Lancet. Oncology*, 18(2), e113-e125.
3. Papo, M., Diamond, E. L., Cohen-Aubart, F., ... Haroche, J. (2017). High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Blood (by The American Society of Hematology)* 130 (8), 1007-1013.
4. Bonnet, P., Chasset, F., Moguelet, P., Abisror, N., ... & MINHEMON and EMSED (2019). Erdheim-Chester disease associated with chronic myelomonocytic leukemia harboring the same clonal mutation. *Haematologica*, 104(11), e530-

CASOS CLÍNICOS

e533.

5. Patnaik, M. M., & Tefferi, A. (2024). Chronic myelomonocytic leukemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management. *American journal of hematology*, 99(6), 1142–1165.

6. Sui, P., Ge, G., Chen, S., Bai, J., Rubalcava, I. P., Yang, H., Guo, Y., Zhang, P., Li, Y., Medina, E. A., Xu, M., Abdel-Wahab, O., Bradley, R., & Yang, F. C. (2024). SRSF2 mutation cooperates with ASXL1 truncated alteration to accelerate leukemogenesis. *Leukemia*, 38(2), 408–411.

7. Haroche, J., Cohen-Aubart, F., & Amoura, Z. (2020). Erdheim-Chester disease. *Blood*, 135(16), 1311–1318.

8. Chaudhary, R., Kumar, A., Singh, A., Agarwal, V., Rehman, M., Kaushik, A. S., Srivastava, S., Srivastava, S., & Mishra, V. (2025). Erdheim-Chester disease: Comprehensive insights from genetic mutations to clinical manifestations and therapeutic advances. *Disease-a-month : DM*, 71(2).

CASOS CLÍNICOS

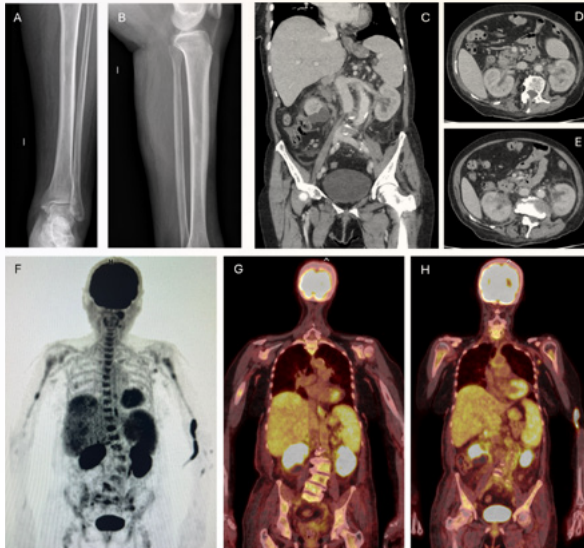


Imagen 1. Pruebas de imagen. Radiografías de tibia de miembro inferior izquierdo (proyecciones anteroposterior (A) y lateral (B)) con lesión redondeada esclerosa en diáfisis de tibia izquierda. TC abdomino-pélvico con contraste IV (cortes coronal (C) y axiales (D y E)) donde se evidencia periaortitis con extensión a arterias y venas renales, ilíacas comunes y ramas de la mesentérica superior, edema renal bilateral con aumento de partes blandas en ambos hilos renales, extensión al espacio perirrenal y dilatación de cálices e infundíbulos de forma bilateral sin evidencia de obstrucción ni dilatación uretral, esplenomegalia de 15 cm y numerosas adenopatías subcentimétricas mesentéricas. PET TC (cortes coronales (F,G y H)) donde se objetiva manguito de partes blandas perivascular abdominal, engrosamiento de fascia renal, esplenomegalia con inversión del gradiente metabólico hepatoesplénico, y aumento difuso del índice glicídico en esqueleto axial y apendicular, con mayor captación en tercio medio de diáfisis humeral derecha y tercio proximal de húmero izquierdo.

CASOS CLÍNICOS

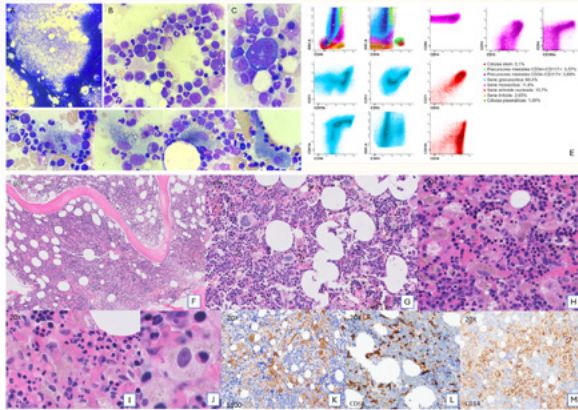


Imagen 2. Citomorfología, citometría y estudio histológico en muestra de médula ósea. Citomorfología en aspirado de médula ósea con vista a menor aumento (A), ocasionales rasgos displásicos en serie granulocítica y eritroide (B), objetivándose un proeritroblasto multinucleado (C) y numerosos histiocitos a lo largo de todo el grumo medular (D). Citometría en médula ósea (panel SMD/LMA del consorcio EuroFlow (E)) donde se objetiva un aumento de células stem, precursores mieloides CD34+/DC117+ de fenotipo anómalo, hiperplasia monocítica con baja proporción de elementos intermedios/no clásicos y alteraciones fenotípicas madurativas en las series granulocítica, monocítica y eritroide, todos ellos hallazgos diagnósticos de leucemia mielomonocítica crónica tipo 1. Estudio histológico en biopsia de médula ósea donde se evidencia una médula ósea hiper celular (F) en la que se objetiva una hiperplasia de megacariocitos (G) e infiltración por celularidad histiocitaria, en la que destacan sus citoplasmas amplios, microvacuolados o con pigmento de hemosiderina en su interior (H-I), además de imágenes de emperipolesis (J) con tinción de hematoxilina-eosina, los histiocitos mostraron positividad para S100 (K), CD68 (M) y CD14 (L) con inmunohistoquímica.

CASOS CLÍNICOS

28 MANIFESTACIONES SISTÉMICAS Y ELEVACIÓN PERSISTENTE DE LACTATO EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE AICARDI-GOUTIÈRES TIPO 2 POR MUTACIÓN EN RNASEH2B

Marina Vergara Ortiz, Borja Merino Ortiz, Adrian Viteri Noël, Sinziana Stanescu ., Amaya Belanger Quintana, Mónica López Rodríguez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Antecedentes personales: mujer de 24 años de origen marroquí. Sin antecedentes personales de interés.

Antecedentes familiares: nacida de una unión consanguínea (primos hermanos). En su historia familiar destaca una hermana con el mismo genotipo y sintomatología similar.

Enfermedad actual

La paciente es una mujer de 24 años, de origen marroquí, nacida de una unión consanguínea (primos hermanos). En su historia familiar destaca una hermana con el mismo genotipo y sintomatología similar. El debut clínico se produjo en torno a los 13 meses de edad, con un episodio de regresión del desarrollo psicomotor, hipotonía axial y signos piramidales progresivos en extremidades inferiores. Se acompañó durante varias semanas con fiebre persistente, sin claro origen.

Espontáneamente los episodios cíclicos febriles cesaron. Se realizaron estudios de neuroimagen que mostraron datos compatibles con una encefalopatía de probable origen genético, incluyendo calcificaciones puntiformes en ganglios basales en tomografía computarizada.

Durante la infancia y adolescencia fue seguida en consultas de Pediatría, con evolución hacia una diplejía espástica de predominio en miembros inferiores, asociando atrofia muscular y deformidades ortopédicas que precisaron múltiples intervenciones quirúrgicas y tratamiento periódico con toxina botulínica. A pesar de la afectación motora, la paciente mostró una preservación llamativa del desarrollo cognitivo, con escolarización ordinaria y posterior acceso a estudios universitarios.

En la transición a la edad adulta, la paciente ha permanecido clínicamente estable, sin episodios de fiebre recurrente, infecciones graves ni brotes inflamatorios sistémicos. Presenta lesiones cutáneas acrales tipo perniosis en extremidades inferiores, relacionadas con la exposición al frío y con antecedentes de cirugía ortopédica, sin evidencia de vasculitis ni enfermedad autoinmune.

CASOS CLÍNICOS

Exploración física

En el examen físico destaca una disfunción piramidal con hipertonía y piramidismo periférico, contrastando con una marcada hipotonía central. A nivel cutáneo, presenta lesiones crónicas en extremidades inferiores consistentes con hipoperfusión distal y perniosis (sabañones), una característica autoinmune presente en aproximadamente el 40% de los pacientes con SAG y que refleja la vasculopatía subyacente de la enfermedad. Asimismo, se observa una rubicundez facial de años de evolución que no presenta fotosensibilidad clara. El resto de la exploración sistémica, incluyendo la valoración cardiológica y oftalmológica, se mantiene dentro de los límites de la normalidad, salvo por un prolapso mitral sin insuficiencia significativa.

Exploraciones complementarias destacadas

El diagnóstico definitivo se estableció mediante exoma completo, identificando una mutación en homocigosis c.529G>A (p.Ala177Thr) en el gen RNASEH2B. La paciente tiene una hermana con el mismo genotipo y ambos progenitores son portadores heterocigotos.

En el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR), se objetivó un aumento de neopterina y la presencia de bandas oligoclonales, aunque sin la pleiocitosis monocítica típica de esta enfermedad.

Desde el punto de vista sistémico, en el curso del seguimiento se objetivaron de forma repetida cifras elevadas de lactato en sangre, persistentes en determinaciones seriadas y en ausencia de datos de hipoperfusión tisular sistémica. Este hallazgo, junto con la afectación neurológica, motivó inicialmente la sospecha diagnóstica de una enfermedad mitocondrial, realizándose estudios metabólicos ampliados sin hallazgos concluyentes que apoyaran dicha etiología. Además, asocia una trombopenia moderada ($56.00 \cdot 10^3/\mu\text{l}$). Oscilante en el tiempo, ha presentado elevación moderada de reactantes de fase aguda.

Las pruebas de imagen resonancia magnética (RM) han mostrado una evolución desde la atrofia corticosubcortical inicial hacia una atrofia actual localizada en el bulbo medular y el cuerpo caloso, estabilizados en los últimos controles.

Diagnóstico

Síndrome de Aicardi-Goutières tipo 2 secundario a mutación en homocigosis en RNASEH2B.

Diagnóstico diferencial: Dada la presentación inicial de involución psicomotora y leucodistrofia, el diagnóstico diferencial incluyó inicialmente infecciones congénitas (complejo TORCH) y otras encefalopatías genéticas de inicio temprano. La elevación persistente de lactato y diplejía espástica planteó la sospecha de una enfermedad mitocondrial o un defecto del ciclo de Krebs. Así como la afectación febril y dermatológica pudiera plantear diagnóstico diferencias con enfermedades

CASOS CLÍNICOS

autoinmunes como lupus eritematoso sistémico. En el estudio se realizaron analítica general, estudio autoinmune amplio, microbiológico y metabólico sin hallazgos salvo lo mencionado.^{1, 2}

Tratamiento instaurado

El SAG en esta paciente ha sido fundamentalmente sintomático y de soporte, adaptado a la evolución clínica y a la estabilidad mantenida en los últimos años. Desde la infancia, el tratamiento se ha centrado en el abordaje de la espasticidad y las complicaciones musculoesqueléticas, incluyendo fisioterapia continuada, intervenciones ortopédicas y la administración periódica de toxina botulínica, con mejoría funcional parcial.

En relación con la fisiopatología de la enfermedad, actualmente reconocida como una interferonopatía mediada por activación crónica del interferón tipo I, se han descrito en los últimos años opciones terapéuticas dirigidas, especialmente los inhibidores de la vía JAK-STAT. Fármacos como baricitinib, ruxolitinib o tofacitinib han mostrado, en series limitadas, una reducción de la firma interferónica y mejoría clínica en algunos pacientes seleccionados, si bien con respuestas variables y potenciales efectos adversos hematológicos que requieren estrecha monitorización.

En el caso concreto de esta paciente, dada la estabilidad clínica mantenida en la edad adulta, la ausencia de brotes inflamatorios, fiebre o deterioro neurológico, y la normalización relativa de las cifras de lactato en controles recientes, se ha optado por un manejo conservador, sin iniciar tratamiento inmunomodulador dirigido. La indicación de inhibidores de JAK se mantiene en reevaluación periódica.

La paciente se encuentra estable, sin datos de inflamación sistémica, con función cognitiva preservada y buen control sintomático, en seguimiento multidisciplinar

Referencias bibliográficas

1. Crow YJ. Aicardi-Goutières syndrome. En: Dulac O, Lassonde M, Sarnat HB, editores. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 113. Elsevier; 2013. p. 1629-1635. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00031-9.
2. Liu A, Ying S. Aicardi-Goutières syndrome: A monogenic type I interferonopathy. *Scand J Immunol*. 2023;98(4):e13314. doi: 10.1111/sji.13314.
3. Adang LA, Gavazzi F, D'Aiello R, Isaacs D, Bronner N, Arici ZS, et al. Hematologic abnormalities in Aicardi Goutières Syndrome. *Mol Genet Metab*. 2022;136(4):324-329. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.06.003.

CASOS CLÍNICOS



*Perniosis en nuestra paciente, característica del
SAG*

CASOS CLÍNICOS

33 MAS ALLÁ DE LOS QUISTES Y TUMORES NEUROENDOCRINOS

Laura Lucena Torres, Blanca Sánchez Checa, Elena Zamorano García, Paula Fernández Araque, Joaquín Escobar Sevilla.

HUVN, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 15 años con antecedentes familiares:

- Padre con Síndrome de Von Hippel Lindau: feocromocitoma y hemangioblastomas cerebelosos.
- Abuelo paterno: cardiopatía y tumor cerebeloso.
- Tío paterno: tumor quiasmático.

Como antecedentes personales:

- Enfermedad de Von Hippel Lindau diagnosticada a los cuatro años a través de estudio genético por antecedente familiar paterno (mutación familiar R167Q en el exón del gen VHL): hemangioblastomas retinianos fotocoagulados en ambos ojos, hemangioblastoma yuxtapapilar exofítico en ojo izquierdo, hemangioblastoma cerebeloso y bulbomedular .
- Migraña vestibular (crisis de mareo incapacitantes) con TAC craneal normal.
- Asma extrínseca persistente moderada.
- Pubertad precoz, en seguimiento por Endocrinología.
- Quirúrgicos: feocromocitoma (2021). Criptorquidia descendida quirúrgicamente. En tratamiento crónico con fólido, 5mg 1/24h y flunarizina, 5mg 2/24h como profilaxis de crisis migrañosas.

Enfermedad actual

Consulta por cuadro de tres años de evolución exacerbado en los últimos meses, consistente en crisis de “mareo” con sensación de giro de objetos, de varios minutos a horas de duración, todos ellos precedidos de cefalea y ocasional sensación de sueño profundo. Estos episodios mejoran con la administración de flunarizina. No pérdida de consciencia, tono postural ni movimientos tónico-clónicos. No crisis de flushing, hipertensión ni sudoración desde la intervención del feocromocitoma. No autopercepción de pérdida de audición, aunque sí tinnitus. Asocia dolor abdominal cólico con diarrea de varias deposiciones diarias, de características esteatorreicas sin productos patológicos, de reciente comienzo. Niega pérdida de peso. Niega otra sintomatología en la anamnesis dirigida.

Exploración física

Sin hallazgos a destacar: exploración neurológica normal. Fuerza y sensibilidad conservadas. Auscultación cardiorrespiratoria y exploración abdominal anodinas.

CASOS CLÍNICOS

Exploraciones complementarias destacadas

Análiticamente, destaca anemia microcítica ferropénica y folicopénica, ya conocida (Hb 10.5g/dl, VCM 76fL, ferritina 7.9ng/ml, IST 4%, fólico 2.5ng/ml).

Pruebas de imagen normales: ecografía abdominal sin alteraciones; TAC peñasco y RMN craneal sin cambios respecto a los previos (hemangioblastoma micronodular en la unión bulbomedular y hemangioblastoma sólido cerebeloso). Se amplía estudio de clínica digestiva con despistaje de insuficiencia pancreática exocrina y neoplasia neuroendocrina:

- Estudio de celiaquía negativo (IgA antitransglutaminasa negativo). Niveles de IgA total en rango.
- Vitaminas liposolubles: déficit de Vitamina E (5,81 ug/mL), resto sin alteraciones.
- B12 305 pg/mL.
- 5-Hidroxiindolacético en orina de 24h: 5mg/L.
- Elastasa pancreática fecal disminuida: 125mcg/g (valores normales>200mcg/g).

Diagnóstico

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (OMIN 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 carcinoma de células renales) y 2C (únicamente feocromocitoma).

En relación a la afectación pancreática, como es nuestro caso, las lesiones más frecuentes son: quistes de páncreas, cistoadenomas serosos y neoplasias neuroendocrinas. En relación a este último, la mutación que porta el paciente se asocia a mayor riesgo de este tipo de neoplasias. Sin embargo, la insuficiencia pancreática exocrina es una presentación atípica en estos pacientes. Por un lado, estas lesiones pancreáticas no tienen potencial maligno, pero pueden reemplazar la glándula pancreática o comprimir el conducto biliar hasta causar insuficiencia endocrina y exocrina, aunque en nuestro paciente no se objetivaron lesiones a nivel pancreático en las pruebas de imagen ni constaba el antecedente de intervenciones quirúrgicas a ese nivel.

En general, la insuficiencia pancreática exocrina es una complicación poco reconocida de la enfermedad pancreática. Si bien los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina avanzada suelen presentar dolor abdominal y esteatorrea con pérdida de peso, aquellos con insuficiencia menos grave pueden presentar

CASOS CLÍNICOS

solo síntomas abdominales leves. Dentro del diagnóstico diferencial hay que considerar pérdida del parénquima pancreático, estimulación pancreática inadecuada (p. ej., resección quirúrgica pancreática), a la obstrucción del conducto pancreático, enfermedad celíaca o a la inactivación de enzimas pancreáticas. El diagnóstico se basa en una clínica característica junto con prueba indirecta de la función pancreática (elastasa fecal-1). Analíticamente se manifiesta con niveles elevados de grasa fecal y pueden presentar malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y vitamina B12. En las pruebas de imagen se pueden detectar calcificaciones, dilatación ductal o atrofia pancreática.

Como se ha comentado previamente, el paciente presentaba datos analíticos de insuficiencia pancreática exocrina. Indagando en la anamnesis, admitió consumo excesivo de alcohol y uso de vapper, si bien de este último no se dispone de suficiente evidencia sobre si el riesgo asociado es similar al tabaco. El diagnóstico definitivo fue el de Enfermedad de VHL con insuficiencia pancreática exocrina.

Tratamiento instaurado

El manejo del paciente con insuficiencia pancreática exocrina, independientemente de la causa, requiere suplementos de enzimas pancreáticas y medidas generales no farmacológicas que consisten en abstinencia de tabaco y alcohol, comidas bajas en grasas, ingestas en cantidades pequeñas y evitar la deshidratación. En cuanto a la suplementación de enzimas pancreáticas, una dosis inicial razonable es de 25000-40.000 unidades con cada comida y la mitad de esa cantidad con refrigerios. La eficacia de la suplementación enzimática se mide clínicamente mediante una mejoría en la consistencia de las heces, la pérdida de grasa visible en las heces, la mejora en los niveles de vitaminas liposolubles y el aumento de la fuerza muscular y el peso corporal.

En nuestro caso, se inicia Kreon 25.000 en comidas copiosas y 10.000 en comidas menos abundantes, media hora antes de la ingesta. Se indica control de peso cada diez días y revisión en nuestra consulta de Enfermedades Minoritarias en tres meses para seguimiento y control.

CASOS CLÍNICOS

34 UNA SOSPECHA DERMATOLÓGICA.

Ángela Eloísa Moliz Molina, Juan Luis Carrillo Linares, José Aguilar Muñoz, Daniel Ávila Royón, Esther Verdaguer Domínguez, Jerónimo Sánchez Bermejo.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga, España.

Antecedentes patológicos

Paciente varón 43 años.

No alergias medicamentosas.

No hábitos tóxicos.

Dermatitis seborreica grave.

Bronquiectasias tras infección por COVID. Intervenido de hidrocele.

Trabaja como informático.

Tratamiento: Doxiciclina, Trimbow.

No antecedentes familiares de infecciones recurrentes.

Enfermedad actual

Paciente en seguimiento por Dermatología por dermatitis seborreica grave. Es derivado a consulta de Medicina Interna por sospecha de inmunodeficiencia humoral tras detección de hipogammaglobulinemia en analítica de control.

El paciente refiere cuadros catarrales frecuentes en la infancia, con episodios de otitis y sinusitis que han requerido de múltiples ciclos de antibioterapia. No ha necesitado ingreso por infecciones graves.

A destacar, toma de corticoides crónica de 2016 a 2018.

Exploración física

Buen estado general. Consciente, orientado, colaborador. Eupneico. Bien hidratado y perfundido.

- Sin adenopatías a nivel cervical, axilar o inguinal.

- Auscultación cardiopulmonar: rítmica sin soplos. Murmullo vesicular conservado.

- Abdomen blando, no doloroso, sin signos de irritación peritoneal.

- Extremidades inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Exploraciones complementarias destacadas

A su llegada a consulta se revisan analíticas previas.

- Analítica 2019 (privada): con IgG 447, IgA 40 e IgM 21 y de septiembre/21 con IgA 50 (VN 40-350), IgM 40 (VN 50-300) y déficit leve de IgG2 (162) e IgG4 (2.78).

Se realizan estudios complementarios, con los siguientes hallazgos:

- Analítica: función renal, hepática y coagulación sin alteraciones. Autoinmunidad

CASOS CLÍNICOS

negativa. Destaca linfopenia en 330. IgA 70, IgG 433, IgM 48. Beta2-microglobulina elevada (5.73). Proteinograma: Gamma 7.5%. Cadenas ligeras Kappa libres 0.69, cadenas ligeras Lambda libres 1,14, cociente Kappa/Lambda libres 0.61 Subpoblaciones linfocitarias: Cociente T4/T8 3.16, CD8 47.2 (12.4%), CD4 149 (39.1%), linfocitos CD3 198 (52.1%), destacando $CD4 < 200$.

- Serología: positiva IgG CMV, VEB, sarampión, resto negativo incluyendo VIH, VHB y VHC, VHS1, VHS2, VVZ negativos.
- Ecografía abdominal: sin hallazgos de interés.
- TACAR: Leves signos de broncopatía más evidentes en campos inferiores junto con condensación parenquimatosa en segmento medial del lóbulo medio compatible con proceso neumónico. Múltiples pequeños nódulos pulmonares inespecíficos.

Ante estos hallazgos, se solicita estudio inmunológico, cuyos resultados son: linfopenia moderada a expensas de células T disminuidas, sobre todo T CD4+ y células B muy disminuidas. Hipogammaglobulinemia leve de IgA y moderada de IgG a expensas de IgG1, IgG2, IgG4.

Además, se realiza estudio genético, donde se observa una variante genética en IKBKB en heterocigosis (p.V203I) considerada como Patogénica asociada a IKBKB-GOF. Variantes patogénicas en heterocigosis en IKBKB-GOF se asocian a Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia (EDA-ID).

Se analiza respuesta vacunal frente a neumococo, la cual, aunque en niveles protectores, no está muy elevada tras la vacunación

En la biopsia cutánea destaca dermatitis espongiótica.

Diagnóstico

Inmunodeficiencia primaria de tipo combinado (IKBKB-GOF), asociada a displasia ectodérmica.

Tratamiento instaurado

La Inmunodeficiencia Primaria de tipo combinado asociada a mutaciones activadoras en IKBKB (IKBKB-GOF) es un trastorno monogénico raro caracterizado por alteración simultánea de la inmunidad innata y adaptativa, asociado clínicamente a displasia ectodérmica con inmunodeficiencia. El trastorno se debe a mutaciones gain-of-function en el gen IKBKB, que codifica la proteína IKK β , componente central del complejo IKK dentro de la vía de señalización NF- β B. Sus manifestaciones incluyen infecciones virales y bacterianas recurrentes, hipogammaglobulinemia variable, disfunción de linfocitos T y B, alteraciones ungueales, hipotricosis, dermatitis crónica, etc.

CASOS CLÍNICOS

En este contexto, la activación de NF- β B produce una inmunodeficiencia combinada funcional cuyo resultado es una susceptibilidad incrementada a infecciones junto con fenómenos autoinflamatorios o autoinmunes.

Se inicia tratamiento con inmunoglobulinas subcutáneas, tras lo cual, el paciente nota gran mejoría del cansancio y de las lesiones cutáneas. Además, debido a recuento CD4 inferior a 200, se decide inicio de trimetoprim/sulfametoxazol profiláctico.

Se encuentra en seguimiento por parte de Medicina Interna.

Referencias bibliográficas

1. Sacco K, Kuehn HS, Kawai T, Alsaati N, Smith L, Davila B, et al. A heterozygous gain-of-function variant in IKBKB associated with autoimmunity and autoinflammation. *J Clin Immunol* [Internet]. 2023;43(2):512–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-022-01395-2>.

2. Körholz J, Tromp SAM, Dalm VASH, de Bie M, de Bree GJ, van Leeuwen EMM, et al. IKBKB gain of function: An inborn error with clinical heterogeneity progressing toward combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2025;156(2):279–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2025.04.033>.

CASOS CLÍNICOS

35 SÍNDROME DE AICARDI-GOUTIÈRES DIAGNOSTICADA INICIALMENTE DE MIOPATÍA MITOCONDRIAL. UTILIDAD DE ANIFROLUMAB COMO TRATAMIENTO.

Luisa Carmona Romero, Sandra García Prieto, Claudia Padilla Leiva, David Lozano Fernández, Cristina Rubio Arcas, Iván Pérez De Pedro.

Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 24 años. Independiente para actividades de la vida diaria, aunque con deambulación limitada para grandes distancias precisando silla de ruedas.

Antecedentes Familiares:

- Madre diagnosticada de déficit del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial, fibromialgia y artritis Reumatoide (en tratamiento con metotrexato y dolquine).
- Hermana presenta enfermedad autoinflamatoria: en estudio genético se detecta una variante patogénica en el gen ADAR en heterocigosis, considerandose portadora.

Antecedentes Personales:

- Miopatía Mitocondrial diagnosticada a los 13 años (déficit complejo II) mediante biopsia muscular. Presenta fallo de medro, polineuropatía axonal sensitivo-motora, tetraparesia espástica (4/5) y retraso del desarrollo psicomotor. Insuficiencia respiratoria crónica que precisa oxigenoterapia en domicilio, no continua.
- Gastroparesia severa, disfagia neuromotora grave, reflujo gastroesofágico (ERGE) y estreñimiento pertinaz. Portadora de gastrostomía (2015-2019) que se retiró a petición de la paciente y familia Se realizó inyección de toxina botulínica por gastroscopia en 2023, sin encontrar mejoría.
- Episodios de broncoaspiraciones frecuentes secundarios a disfagia.
- Vejiga hiperactiva en seguimiento por Urología. Incontinencia urinaria.
- Déficit de vitamina B12
- Queratitis solar de repetición.

Enfermedad actual

Paciente en seguimiento en consultas externas de Medicina interna (Enfermedades minoritarias) y por la Unidad de Cuidados Paliativos por miopatía mitocondrial. La paciente presenta desde 2022 un empeoramiento progresivo caracterizado por síndrome febril recurrente (fiebre diaria hasta 39.8°C) de predominio vespertino, exacerbada por estrés o llanto, asociada a aftas orales y malestar general.

CASOS CLÍNICOS

Además, continúa con dolor abdominal y dificultad para nutrición enteral por gastroparesia severa; así como dolor generalizado de intensidad insoportable (precisa fentanilo a altas dosis) y empeoramiento de tetraparesia espástica con mayor postración y necesidad de cuidados. Dicha situación le genera desesperanza y deseo de no vivir, motivo por el cual ha solicitado la prestación de ayuda a morir.

Ante la activación del proceso de eutanasia y la excepcionalidad del caso se comenta con experta en miopatía mitocondrial, que plantea serias dudas en el diagnóstico, por lo que se decide solicitar un exoma clínico.

Exploración física

Paciente caquéctica, postrada en cama. Consciente y orientada, lenguaje muy pobre. Obedece órdenes sencillas.

A la exploración neurológica destaca tetraparesia simétrica con espasticidad, reflejos osteotendinosos (ROT) abolidos y respuesta plantar extensora (Babinski bilateral). Diplejía facial.

A nivel abdominal presenta molestias generalizadas a la palpación.

Auscultación cardíaca anodina y auscultación respiratoria con signos de hipoventilación secundaria a debilidad muscular.

No presenta lesiones en piel ni mucosas, ni adenopatías.

Exploraciones complementarias destacadas

Análiticamente no presenta alteraciones de interés.

En una resonancia magnética nuclear (RMN) craneal realizada en 2021 (Figura 1) destacaban surcos cerebrales muy pronunciados sobre todo a nivel frontal y occipital, patología que suele verse en la encefalopatía mitocondrial. No se observan otros signos de encefalopatía como hiperintensidad bilateral simétrica en secuencia FLAIR(1).

Una tomografía computarizada (TC) de cráneo realizado en 2024 (Figura 2) objetivó la presencia de calcificaciones en los ganglios basales.

En el estudio genético (2025) inicial, no se encuentran mutaciones sugerentes de patología mitocondrial, por lo que ante el sufrimiento de la paciente solicita continuar con el proceso de eutanasia. A 2 días de la formalización de la misma se recibe el exoma clínico que identificó dos variantes patogénicas, ambas en heterocigosis en el gen ADAR: la variante NM_001111.5:c.577C>G, p.Pro193Ala y la variante NM_001111.5:c.1420C>T, p.Arg474Ter, en trans, ambas clasificadas como patogénicas y encontradas en heterocigosis compuesta en casos de AGS6.

CASOS CLÍNICOS

Tras el diagnóstico genético se solicitó firma del Interferón, que está pendiente. No se ha realizado IFN-alfa en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Diagnóstico

El síndrome de Aicardi-Goutières (AGS) es un trastorno autoinflamatorio monogénico que se clasifica dentro de las interferonopatías tipo I (2). Existen hasta 9 tipos de AGS en función del gen afectado. La mutación en los genes relacionados con este síndrome altera la producción de ácidos nucleicos o nucleótidos produciendo una acumulación que se detecta como material extraño y activa la producción de IFN (2).

Este síndrome suele debutar en la infancia e incluye una gran variedad de manifestaciones como alteraciones en la piel (es típica la perniosis), encefalopatía, calcificación de los ganglios basales, leucoencefalopatía con afectación neurológica en grado variable (2, 3). En los últimos años se han descrito presentaciones más amplias que incluyen manifestaciones sistémicas, gastrointestinales y neuromusculares (2,3,4,5). De hecho, tras las alteraciones neurológicas, las alteraciones gastrointestinales (disfagia, gastroparesia) son unas de las complicaciones del AGS más reportadas (5).

Como biomarcadores se han descrito: leucocitos en líquido cefalorraquídeo (LCR), y aumento de IFN-alfa en LCR y en suero (mucho mayores en LCR que en suero) (2). En muchos casos puede observarse anemia y trombocitopenia severa, generalmente al nacimiento, hallazgo que no había presentado nuestra paciente (2,4).

Existen multitud de síntomas atípicos o fenotipos en función del gen afecto, esta variedad de fenotipos hace aún más difícil el diagnóstico temprano de la enfermedad. La espasticidad y el fallo de medro (síntomas que presentaba nuestra paciente) son hallazgos que se han descrito en relación con el AGS6 (2). Además, este gen se ha relacionado con discromatopsia simétrica hereditaria (2,3) que nuestra paciente no presentaba, y se ha visto menos asociado con la perniosis típica de otros tipos de AGS (5).

Un aspecto especialmente relevante de este caso es la coexistencia de miopatía mitocondrial. Aunque inicialmente se interpretó como una entidad independiente, se han descrito casos de pacientes con AGS que presentaban miopatía mitocondrial (1,6). Se ha propuesto el aumento crónico de IFN en las interferonopatías como causante de una depresión en la cadena respiratoria (efecto que se observa en modelos experimentales in vitro). Asimismo, el ADN mitocondrial liberado al citosol podría actuar como señal de peligro capaz de activar sensores inmunitarios innatos, contribuyendo a la amplificación de

CASOS CLÍNICOS

la respuesta interferón (6). Esta interacción bidireccional entre inflamación e disfunción mitocondrial podría explicar la asociación observada en algunos pacientes y plantea la necesidad de considerar interferonopatías en el diagnóstico diferencial de determinadas miopatías mitocondriales.

Tratamiento instaurado

Dada la refractariedad de los síntomas y la situación de cuidados paliativos de esta paciente, a raíz del diagnóstico de AGS se plantea un cambio de estrategia hacia la medicina de precisión solicitando uso compasivo de Anifrolumab.

Actualmente no existe un tratamiento aprobado para el tratamiento de esta enfermedad (2), sin embargo, los inhibidores JAK (ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), se han propuesto como una de las principales opciones terapéuticas en las interferonopatías (2,3) al interferir con la vía JAK-STAT responsable de la transducción de la señal del interferón (7).

Anifrolumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea directamente el receptor del Interferón tipo I (IFNARI), diana central de la patología, alzándose como una alternativa para el tratamiento de las interferonopatías (4,7). Este anticuerpo está aprobado para el uso en SLE; enfermedad que como otras enfermedades autoinmunes también ha demostrado un aumento de IFN tipo I (2,4). Su administración vía intravenosa resulta relevante en este caso dado que la paciente presenta gastroparesia severa, disfagia neuromotora y malabsorción. Además, al ser un anticuerpo muy específico produce menor interferencia en la respuesta inmunológica que los inhibidores de la JAK (4).

El objetivo de usar estos fármacos en las interferonopatías es lograr la estabilización del proceso inflamatorio sistémico, frenando el daño neurológico y facilitando una potencial mejoría en la tolerancia digestiva y el estado general.

En nuestro caso con la primera dosis de anifrolumab se asoció una mejoría clínica significativa, sobre todo a nivel digestivo, con buenas ingestas y deposiciones, así como mejoría de la fuerza muscular mejorando el descanso, los síntomas de cansancio y reduciendo la postración en cama. Además continúa con manejo del dolor crónico con fentanilo transdérmico y midazolam bucal.

En resumen, este caso ilustra la amplia heterogeneidad fenotípica del AGS. Nos planteamos si el diagnóstico de miopatía mitocondrial fue erróneo o si realmente existe una relación entre interferonopatías y disfunción mitocondrial; y el potencial de las terapias dirigidas contra la vía del interferón, como anifrolumab, en el manejo de estas enfermedades raras.

CASOS CLÍNICOS

Referencias bibliográficas

- 1- Barnérias C, Giurgea I, Hertz-Pannier L, Bahi-Buisson N, Boddaert N, Rustin P, et al. Respiratory chain deficiency in a female with Aicardi-Goutières syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2006 Mar;48(3):227-30. doi: 10.1017/S001216220600048X.
- 2- Liu A, Ying S. Aicardi-Goutières syndrome: A monogenic type I interferonopathy. *Scand J Immunol.* 2023 Oct;98(4):e13314. doi: 10.1111/sji.13314.
- 3- Crow YJ, Shetty J, Livingston JH. Treatments in Aicardi-Goutières syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2020 Jan;62(1):42-47. doi: 10.1111/dmcn.14268.
- 4- Doroudchi MA, Thauland TJ, Patel BA, Butte MJ. Anifrolumab to treat a monogenic interferonopathy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024 May;12(5):1374-1376.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2024.02.013.
- 5- Peixoto de Barcelos I, Jan AK, Modesti N, Woidill S, Gavazzi F, Isaacs D, et al. Systemic complications of Aicardi Goutières syndrome using real-world data. *Mol Genet Metab.* 2024 Sep-Oct;143(1-2):108578. doi: 10.1016/j.ymgme.2024.108578.
- 6- Tumienė B, Voisin N, Preikšaitienė E, Petroška D, Grikinienė J, Samaitienė R, Utkus A, et al. Inflammatory myopathy in a patient with Aicardi-Goutières syndrome. *Eur J Med Genet.* 2017 Mar;60(3):154-158. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.12.004.
- 7- Frémond ML, David C, Richez C. Anifrolumab: the new frontier in the treatment of genetic interferonopathies. *RMD Open.* 2024 Sep 23;10(3):e004780. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004780.



Figura 2. TC de cráneo. Se observan calcificaciones en ganglios basales.

CASOS CLÍNICOS

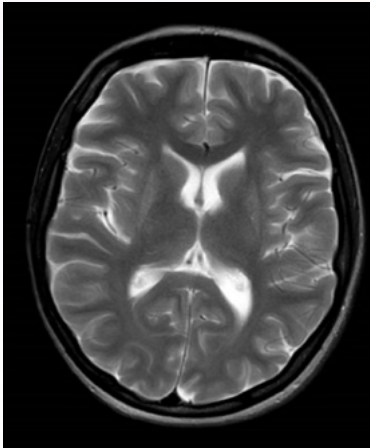


Figura 1. RMN de cráneo. Secuencia en T2. Se observan surcos cerebrales frontales y occipitales pronunciados.

CASOS CLÍNICOS

36 “DIAGNOSTICANDO CONTRARRELOJ”

**María Sora Gutierrez¹, Araceli Jiménez Lara², Lara Fernández Bermejo¹,
Eva Fernández Cofrades¹**

1. Hospital Santa Bárbara, Ciudad Real, España.

2. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 59 años.

Alergia al plantago ovata.

Sin hábitos tóxicos.

Dislipemia.

Neurofibromatosis tipo 1.

Quejas subjetivas de memoria desde febrero de 2024.

Hipoacusia en agudos de predominio izquierdo.

Rinoconjuntivitis y asma extínseco.

Hiperparatiroidismo 2º a déficit de vitamina D.

Bocio simple por déficit de Iodo.

Hernia de hiato, gastritis crónica atrófica y pandiverticulitis colónica. Se realiza gastroscopia y colonoscopia en mayo de 2024. Destaca papila prominente a descartar adenoma de papila. Biopsia normal.

Osteocondritis refractaria (dolor a punta de dedo esternocostal izquierdo desde 2023). Artralgias con ANA 1/160. Sacroileitis izquierda leve HLAB27 negativa.

Antecedentes familiares:

Madre afecta de neurofibromatosis, fallece por carcinoma suprarrenal.

Una hermana y sobrina afectas por neurofibromatosis tipo 1, sin seguimiento.

Otra hermana intervenida de adenoma de paratiroides en 06/2024.

Enfermedad actual

Mujer de 59 años, con antecedentes de neurofibromatosis, que refiere pérdida de 30 kg de peso en 1 año, asociada con astenia marcada. Presenta buen apetito, pero ha reducido la ingesta en el último mes por presentar cuadro diarreico de 4-9 deposiciones líquidas, diarias, sin productos patológicos. Presenta náuseas, sin vómitos. Refiere dolor generalizado, más intenso en región esternal, donde presenta fibroma de consistencia dura, adherido a planos profundos y de aproximadamente 3-4 centímetros de diámetro. No refiere síntomas respiratorios, ni urinarios. Ha presentado fiebre, sin termometrar, de predominio vespertino en los 4-5 días previos al ingreso.

Se realiza estudio de diarreas por parte de Atención Primaria, sin aislamiento microbiológico, pendiente de calprotectina y elastasa fecal.

CASOS CLÍNICOS

Ingresa en nuestra planta de Medicina Interna en junio de 2024 para completar estudio de síndrome diarreico y síndrome constitucional, con alta sospecha de neoplasia oculta.

Exploración física

TA 110/70 FC 88 Sat.O2 97% basal Afebril

Consciente, orientada y colaboradora. Mal estado general, caquética (al ingreso 36 kg), palidez cutánea. Eupneica en reposo.

Debilidad generalizada, dificultad para mantener la cabeza erguida. Sin signos de irritación meníngea, ni focalidad neurológica.

Fibromas generalizados, el de mayor tamaño a nivel preesternal, en región de manubrio esternal. Doloroso a la palpación, duro y adherido a planos profundos.

Cuello: dificultad para explorar posibles adenopatías/masas por la presencia de fibromas.

ACR: rítmica, sin soplos audibles. MVC, sin ruidos sobreañadidos. Dolor a la palpación, incluso al roce al auscultar, de región costal izquierda.

Abdomen: blando, doloroso a la palpación de forma generalizada, sobre todo en epigastrio e hipocondrio derecho. Sin masas (a excepción de fibromas), ni megalias palpables. Peristaltismo incrementado, sin signos de peritonismo.

MMII: sin edemas, ni signos de TVP.

Exploraciones complementarias destacadas

Coprocultivo: Aeromonas caviae multisensible.

Calprotectina fecal: <14

Elastasa fecal: >500.

Gastrina: 02/07: 76; 17/07: 197.

Cromogranina A: 569, 3 (normal hasta 100).

Metanefrinas y nometanefrinas en orina: negativas.

Serotonina en orina: 716 gr/24h (normal hasta 250).

5-hidroxiindolacético en orina: 57,4 mg/24h (normal hasta 8).

Ecografía de cuello (tiroides, parótidas y submaxilares): Bocio multinodular con nódulos TIRADS 2-3 mal definidos, sin identificar lesiones nodulares sospechosas.

RM cerebral sin y con contraste: sin hallazgos significativos.

Mamografía y ecografía mamaria sin alteraciones reseñables.

TC toraco-abdomino-pélvico: En segmento posterior de LSD se observa una lesión sólida de morfología alargada y contornos espiculados, con aparente ocupación de la luz bronquial (6x16x10 mm), sugestivo de malignidad.

Fibrobroncoscopia: secreciones mucosas en su recorrido, de fácil extracción. No se visualiza imagen sospechosa en la luz bronquial derecha (como se describía en el TC).

BAL: negativo para células malignas.

CASOS CLÍNICOS

Estudio gammagráfico de cuerpo entero de receptores de somatostatina: Sin evidencia de lesiones con sobreexpresión de receptores de somatostatina en las regiones explorada.

Ecografía de partes blandas: A nivel subcutáneo paraesternal izquierdo se observa un nódulo sólido hipoecogénico, homogéneo de límites regulares, de 17x19x20 mm. Escasa vascularización doppler. Cortical ósea subyacente íntegra. Sugiere neurofibroma como primera posibilidad.

PET de cuerpo entero con flúorodesoxiglucosa F18: Lesiones óseas múltiples con avidéz por la FDG sugerentes de malignidad, a correlacionar con biopsia. Lesión preesternal en relación con neurofibroma conocido, sin poder descartar degeneración maligna. Hallazgos pulmonares derechos, que impresionan de infecto-inflamatorios.

Biopsia de fibroma esternal: lesión hiper celular con células sueltas de morfología plasmocitoide, con pleomorfismo y figuras de mitosis compatibles con tumor maligno, a tipicar estirpe tras estudio en parafina.

Autopsia: se realiza estudio macro y microscópico con inmunohistoquímica. Se objetivan múltiples lesiones tumorales que se describen en el apartado del diagnóstico.

Diagnóstico

Premortem:

1. Síndrome constitucional de 1 año de evolución en paciente con neurofibromatosis tipo 1.
2. Síndrome diarreico de 1 mes de evolución con aislamiento microbiológico de *Aeromonas caviae* tratada y con coprocultivo posterior negativo, que no justifica la persistencia del cuadro diarreico.
3. Deterioro rápidamente progresivo con pérdida de peso de 8 kgs en paciente con caquexia.
4. Sospecha de tumor neuroendocrino.
5. Neurofibroma esternal con características de malignidad (dolor, aumento de tamaño, consistencia dura y adherido a planos profundos).

Tras la autopsia:

1. Bronconeumonía bilateral.
2. Tumor carcinoide atípico (tumor neuroendocrino grado 2) con metástasis múltiples: pulmonar, ganglionar, hepática, óseas, suprarrenal izquierda que se extiende a tejido adiposo perivisceral y peritoneo.
3. Paraganglioma gangliocítico en 2ª porción de duodeno con dos nódulos en tejido fibroadiposo perivisceral.
4. Múltiples tumores del estroma gastrointestinal microscópicos (tumoret).
5. Fibroma preesternal con características de malignidad.
6. Hiperplasia bilateral de médula suprarrenal.

CASOS CLÍNICOS

7. Hiperplasia multinodular de tiroides.

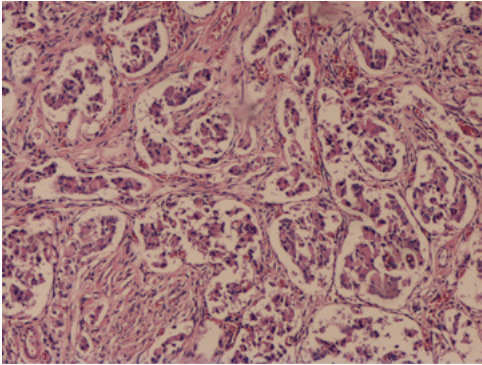
Tratamiento instaurado

Se realiza tratamiento dirigido con ceftriaxona 2 gr IV por aislamiento de *Aeromonas caviae*, sin mejoría del cuadro diarreico. Se descartan otras causas con enfermedad inflamatoria intestinal o insuficiencia pancreática.

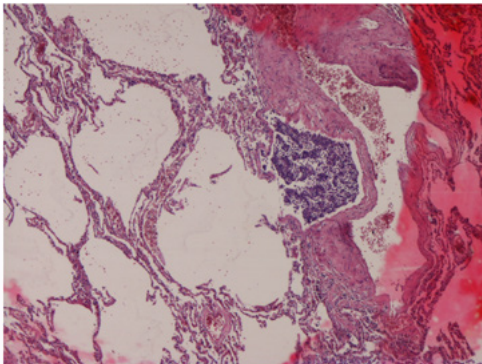
Los análisis que se han ido realizando durante el ingreso, en los que se objetiva un aumento de cromogranina A, niveles de serotonina y ácido hidroxilfolacético elevados, junto con el cuadro diarreico que no cesa, nos hace mantener una alta sospecha de tumor neuroendocrino. Aunque la gammagrafía con somatostatina no refuerce dicho diagnóstico. Se contacta con el servicio de Oncología Médica por si fuera posible administrar algún tipo de quimioterapia que enlenteciera el proceso. Nos indican que necesitan conocer el resultado de anatomía patológica. La paciente ha presentado un deterioro rápidamente progresivo, con pérdida de 8 kg en la primera semana de ingreso, por lo que se inicia nutrición parental asumiendo el riesgo de diarreas. Sin mejoría clara con la nutrición. La paciente ha ido presentado intolerancia oral aumentada durante la hospitalización. Además, comienza con cuadro de secreciones respiratorias e hiperreactividad bronquial, por lo que iniciamos tratamiento con piperacilina/tazobactam, corticoides y aerosolterapia.

La evolución desfavorable de la paciente, que en los últimos días presenta un deterioro más marcado, nos llevan a plantear la limitación del esfuerzo terapéutico, consensuado con la familia.

CASOS CLÍNICOS



*Con Hematoxilina eosina: Proliferación nodular compuesta por células epitelioides con ligera atipia, relativamente monomorfas, con escasa actividad mitótica. Se disponen en nidos separados por septos fibrosos. Las células son pobremente cohesivas, siguen un patrón alveolar y organoide. **



Hematoxilina eosina x4: Ocupación alveolar por células neoplásicas poligonales y redondeadas, de citoplasma granular eosinófilo, con características atípicas, sospechosas de tumor carcinóide.

CASOS CLÍNICOS

37 FIEBRE PROLONGADA Y ADENOPATÍAS GENERALIZADAS: UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO.

Ana Carrasco Laraña, Ángel Robles Marhuenda, Juan José Ríos Blanco, Sergio Carrasco Molina.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

No refiere enfermedades familiares de interés.

Antecedentes personales: Cardiopatía isquémica en 2012.

Enfermedad actual

Varón de 59 años, refiere inicio de otalgia y sensación de taponamiento ótico izquierdo y luego bilateral en junio de 2025, con aparición posterior de fiebre de hasta 38°C de predominio vespertino asociado a astenia, hiporexia y pérdida de peso de unos 7 kilogramos.

No cefalea, no tos ni expectoración, no dolor torácico, no sensación disneica, no dolor abdominal, no disuria, no hematuria, no diarrea ni estreñimiento, no lesiones cutáneas. No artralgias, no fenómeno de Raynaud, no úlceras bucales ni genitales, refiere asma alérgica estacional leve con buen control con antihistamínico si precisa, no viajes al extranjero, no refiere picaduras, no relaciones sexuales de riesgo. No costras nasales previas, no alteraciones cutáneas, no alteraciones de la sensibilidad en manos ni pies.

Durante el proceso previo, fue valorado por Otorrinolaringología y por su médico de atención primaria, sin mejoría a pesar de tratamiento antibiótico con amoxicilina/clavulánico, azitromicina y penicilina y tratamientos local (corticoide inhalado y lavados nasales), motivo por el que acude al servicio de Urgencias en octubre de 2025, ingresando a nuestro cargo.

Exploración física

Constantes: TA 130/80, FC 80, SO2 96 basal, Tª 37°. Glasgow 15/15.

Paciente con buen estado general, hemodinámicamente estable, normocoloreado, bien hidratado y perfundido. No se objetivan lesiones cutáneas.

Cabeza y cuello: carótidas con pulso rítmico y simétrico bilateralmente. Pulso venoso yugular normal. No se palpan adenopatías submandibulares, cervicales, supraclaviculares, axilares ni inguinales. No puntos dolorosos. No bocio. Exploración orofaríngea sin hallazgos significativos.

Tórax: AC: rítmico sin soplos ni extratonos. AP: MVC sin ruidos patológicos sobreañadidos.

ABD: RHA +, blando y depresible, sin signos de irritación peritoneal ni ascitis. No se palpan masas ni megalias.

CASOS CLÍNICOS

MIII: no edemas ni signos de TVP. No petequias ni otras lesiones cutáneas.

Exploraciones complementarias destacadas

-Analítica 30/09/2025: Hematíes 4.550.000/ μ L, Hb 13.5 g/dL, Hto 42.8%, VCM 94.1 fL, HCM 29.7 pg, Hipocromía ++, Plaquetas 345.000/ μ L, Leucocitos 11.060/ μ L [N 8580, L 1520, M 660, E 130, B 30, LUC 140, N/L 5.64], TP 10.9 s /101%, INR 1, Fibrinógeno 1022 mg/dL, TTPa 27.1 s / ratio 1.05, Glucemia 93 mg/dL, Creatinina 0.72 mg/dL, Filtrado >90 mL/min, Urea 33 mg/dL, Na+ 137 mmol/L, K+ 4.3 mmol/L, Cl- 100 mmol/L, ASAT 40 UI/L, ALAT 34 UI/L, GGT 240 UI/L, Srm/Pla-Lactato deshidrogenasa (LD) . UI/L, FAlc 137 UI/L, BRT 0.55 mg/dL, BRD 0.2 mg/dL, BRI 0.35 mg/dL, PCR 132.8 mg/L, PCT 0.08 ng/mL, VSG: 90 mm/h.

- Orina 30/09/2025, 15:21: pH 5.5, Densidad 1.03, Proteínas 2+, Glucosa -, Cuerpos cetónicos -, Bilirrubina -, Urobilinógeno 1+, Eritrocitos (indicios), Leucocitos -, Nitritos -, Hematíes/campo 5-9, Leucocitos/campo 1-2, Bacteriuria Escasas. Proteína/creatinina en orina de micción 492.2 mg/g, albúmina/creatinina 22.1 mg/g.

-Marcadores tumorales: β 2-microglobulina 2.5 mg/L, PSA 0.68 ng/mL

- Estudio inmunológico: ANCA anti-MPO: 31.9 UI/ml con patrón P-ANCA/X-ANCA en inmunofluorescencia. ANA, ENA, anti Ro, anti La negativos, C3 y C4 normal. Hipergammaglobulinemia policlonal

- Serologías: VIH 1/2 Ac + Ag p24 negativo; VEB (EBNA IgG) positivo; VHS 1/2 IgG positivo, IgM negativo; Mycoplasma pneumoniae IgG positivo; Coxiella burnetii IgG fase II negativo; Borrelia burgdorferi IgG negativo; Rickettsia conorii IgG negativo; sífilis Ac negativo; VHC IgG negativo; VHB: HBsAg negativo y anti-HBc negativo.

- Hemocultivos x2 en repetidas ocasiones: estériles.

- PCR virus en sangre: Virus Herpes-8 (Detección molecular) Herpes 8 (NAA-P): Negativo Epstein-Barr (Carga viral): Indetectable.

- Electroneurografía: conducciones nerviosas sensitivas y motoras en miembros superiores e inferiores con latencias, amplitudes y velocidades de conducción normales. PUM de parámetros normales y patrones de máximo esfuerzo interferentes. Conclusión: estudio neurofisiológico normal, no hay signos de polineuropatía en el momento actual.

- TC facial con contraste: hallazgos compatibles con otomastoiditis bilateral,

CASOS CLÍNICOS

inicialmente sugestivos de colesteatoma bilateral.

- Resonancia magnética de peñascos: ausencia de colesteatoma; hallazgos compatibles con otomastoiditis bilateral.
- TC body con contraste: adenopatía yugulodigástrica derecha y múltiples adenopatías cervicales de tamaño límite alto de la normalidad.
- PET-TC con FDG: múltiples adenopatías laterocervicales bilaterales y supra e infradiaphragmáticas con captación inflamatoria; esplenomegalia; captación inflamatoria en colon ascendente.
- Colonoscopia: sin alteraciones mucosas en colon ascendente; polipectomía única en colon descendente.
- Ecocardiograma: estudio realizado en ritmo sinusal, FEVI 65 %, no datos de HTP, sin datos patológicos.
- Biopsia escisional ganglio cervical: Ganglio linfático con Hiperplasia folicular con cambios hialinovasculares y plasmocitosis marcada sinusal. Nota: Los hallazgos morfológicos son los característicos de enfermedad de Castleman de tipo mixta (plasmocelular e hialinovascular). La técnica de Herpes 8 es negativa.

Diagnóstico

Inicialmente, dado el síndrome constitucional junto a clínica ORL y ANCA (patrón p-ANCA) positivo nos hizo pensar inicialmente en vasculitis ANCA dentro del diagnóstico diferencial. Sin embargo, la evolución clínica del paciente (síndrome constitucional con fiebre vespertina de larga evolución) asociado a la ausencia de otra sintomatología típica de vasculitis ANCA (sin cumplir además criterios clasificatorios), con un TC body con contraste que objetivaba la presencia de adenopatía yugulodigástrica derecha y múltiples adenopatías con captación posterior en PET-TC, nos llevó a dudar de dicho diagnóstico, haciendo pensar más en un síndrome linfoproliferativo/enfermedad de Castleman. Finalmente se realizó biopsia excisional de ganglio cervical que condujo al diagnóstico definitivo de enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática.

Tratamiento instaurado

Durante el ingreso se inició tratamiento con corticoterapia sistémica (prednisona 30 mg/día), con desaparición de la fiebre y mejoría clínica progresiva, aunque persistiendo con astenia y episodios de sudoración, así como clínica otorrinolaringológica. Por todo ello, se inició tratamiento con siltuximab 11 mg/

CASOS CLÍNICOS

kg intravenoso cada 3 semanas tras objetivar hallazgos pendientes definitivos en aquel momento, con mejoría clínica y retirada progresiva de corticoterapia oral.

Referencias bibliográficas

-Gasljevic, Gorana et al. "The morphological spectrum of Castleman disease and related disorders: a report from the Lymphoma Workshop of the 22nd Meeting of the European Association of Hematopathology." *Virchows Archiv : an international journal of pathology* vol. 487,2 (2025): 253-273. doi:10.1007/s00428-025-04171-w

-Frits van Rhee, Peter Voorhees, Angela Dispenzieri, International et al, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2018; 132 (20): 2115-2124. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-862334>

CASOS CLÍNICOS

39 FIEBRE Y HEMATOMAS ESPONTÁNEOS: UNA PISTA PARA UNA ENFERMEDAD RARA

Alicia Ann Munté Kinsella, Susana Mellor-Pita, Pablo Tutor-Ureta, Rita Cabeza Martínez, Jose Luis Bueno Cabrera, Lucía Quintana Castanedo.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 17 años sin antecedentes personales de interés remitida para valoración por episodios recurrentes de fiebre y lesiones cutáneas equimóticas. No refería enfermedades previas relevantes, intervenciones quirúrgicas ni alergias medicamentosas conocidas. No consumía fármacos de forma habitual ni presentaba antecedentes familiares de trastornos hemorrágicos o enfermedades autoinmunes. El desarrollo psicomotor y académico había sido normal. Durante la entrevista clínica destacaban rasgos de personalidad perfeccionista y una marcada autoexigencia académica, con tendencia a la ansiedad en situaciones de presión escolar según refería su familia.

Enfermedad actual

La paciente comenzó seis meses antes de la consulta con episodios recurrentes caracterizados inicialmente por dolor difuso en ambas extremidades inferiores. Este dolor aparecía de forma progresiva, con sensación de presión profunda y quemazón, y precedía en varias horas a la aparición de otros síntomas sistémicos. Posteriormente desarrollaba fiebre elevada de hasta 38,5 °C acompañada de escalofríos, astenia intensa y malestar general. Durante los episodios refería además artralgias migratorias sin signos inflamatorios articulares objetivos, náuseas ocasionales y en algunos episodios diarrea autolimitada.

A las pocas horas del inicio de estos síntomas aparecían lesiones cutáneas dolorosas en las zonas previamente afectadas por el dolor. Dichas lesiones evolucionaban rápidamente hacia áreas equimóticas de tamaño variable, localizadas principalmente en ambas extremidades inferiores. La paciente describía estas lesiones como dolorosas a la palpación y con sensación de tensión local.

En los primeros días del cuadro presentó además episodios de epistaxis autolimitada, acompañado de gingivorragias leves, sin otros focos hemorrágicos asociados. Inicialmente la fiebre fue persistente, diaria, no cíclica, durante casi un mes, manteniéndose por encima de 38°C pese al uso de paracetamol. Posteriormente el cuadro evolucionó hacia episodios intermitentes de tres a cinco días de duración sin periodicidad clara.

Ante la persistencia de los síntomas la paciente fue ingresada hasta en dos centros hospitalarios para la realización de un estudio etiológico amplio, que resultó negativo.

CASOS CLÍNICOS

Exploración física

A nuestra valoración la paciente se encontraba hemodinámicamente estable y afebril.

La exploración dermatológica evidenció múltiples lesiones equimóticas en diferentes estadios evolutivos con bordes mal definidos. Se objetivaron hematomas en la cara lateral del muslo izquierdo, cara interna del muslo derecho y región anterior de la pierna derecha. Se identificaban además máculas hiperpigmentadas residuales en el muslo derecho y región lumbar derecha compatibles con lesiones previas.

El resto de la exploración física no mostró hallazgos relevantes. No se hallaron adenopatías ni visceromegalias. La exploración articular no evidenció signos de sinovitis ni limitación funcional.

Exploraciones complementarias destacadas

El hemograma mostró cifras normales de hematimetría. La bioquímica, la orina, los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular) se encontraban dentro de la normalidad en repetidas determinaciones. Los hemocultivos y urocultivos realizados durante los episodios febriles fueron repetidamente negativos. Se realizaron serologías frente a múltiples agentes infecciosos incluyendo Brucella, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B (inmunización), virus de la inmunodeficiencia humana, Borrelia, Leptospira y Coxiella, todas ellas negativas. Las serologías frente a virus de Epstein-Barr y citomegalovirus indicaban infección pasada.

El estudio inmunológico con determinación de autoanticuerpos (antinucleares, factor reumatoide, anticitoplasma de neutrófilos, antimembrana basal, acetilcolina, Musk) resultó negativo. Las pruebas de imagen, incluyendo PET-TC y ecocardiograma transesofágico, no mostraron hallazgos patológicos.

El estudio por parte de Hematología descartó coagulopatías, trombocitopenia y otros trastornos de la coagulación.

Se realizó biopsia de piel y tejido celular subcutáneo que evidenció extravasación hemática en dermis reticular profunda y tejido celular subcutáneo sin signos de vasculitis, sin hemosiderina, ni otros cambios inflamatorios significativos.

Ante la persistencia del cuadro y la ausencia de un diagnóstico concluyente, se planteó la posibilidad de un síndrome de sensibilización autoeritrocitaria. Para su evaluación se realizó prueba de provocación mediante inyección intradérmica de eritrocitos autólogos. A las 48 horas apareció una lesión equimótica de aproximadamente 5x5 cm en la zona infiltrada en muslo izquierdo, mientras que el control con suero salino resultó negativo.

Diagnóstico

Síndrome de Gardner-Diamond, púrpura psicógena o síndrome de sensibilización

CASOS CLÍNICOS

autoeritrocitaria.

Es un cuadro raro, más frecuente en mujeres jóvenes (menores de 30 años), de patogenia no aclarada aunque se presume una autosensibilización a un fosfolípido de la membrana de los hematíes. Se suele presentar en pacientes que muestran rasgos depresivos, con ansiedad y trastorno límite de la personalidad. No se dispone de una prueba diagnóstica definitiva si bien la reacción ante la administración de eritrocitos autólogos apoya el mismo. Sus manifestaciones hacen que el diagnóstico diferencial sea amplio: coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica inmune, deficiencia de factores de coagulación (XIII, von Willebrand), lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, Munchausen, paniculitis, dermatitis artefacta, efecto secundario de fármacos (esteroides, ISRS), Ehlers-Danlos, entre otros.

Tratamiento instaurado

Se recomendó valoración psicológica y psiquiátrica.

Dada la repercusión funcional del cuadro se inició tratamiento con escitalopram junto con intervención psicoterapéutica.

La respuesta ha sido favorable aunque ha vuelto a presentar episodios de intensidad más leve coincidiendo con situaciones de estrés emocional (exámenes o problemas con su pareja).

Referencias bibliográficas

1- Sridharan M, Ali U, Hook CC, Nichols WL, Pruthi RK. The Mayo Clinic Experience with Psychogenic Purpura (Gardner-Diamond Syndrome). *Am J Med Sci* 2019; 357: 411-420.

2- Block ME, Sitenga JL, Lehrer M, Silberteint PT. Gardner-Diamond syndrome: a systematic review of treatment options for a rare psychodermatological disorder. *Inter J Dermatol* 2019; 58: 782-787.

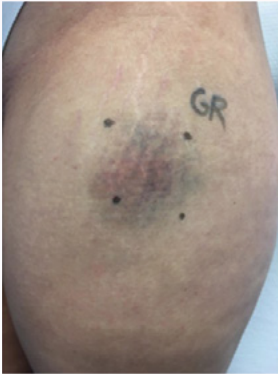
3- Kamrani P, Giesey R, Delost GR, Moore B. Recurrent painful ecchymosis in an adolescent female. *JAAD Case rep* 2019; 6: 30-32.

4- Estrada JS, Rivera Toquica FE, Muñoz-Grajales C, Velasquez Franco CJ, Márquez Hernández JD. Síndrome de Gardner-Diamond como diagnóstico diferencial de lupus. *Rev Colomb Reumatol* 2016; 23: 195-199.

5- Henneton P, Frank M, Litvinova E, Miranda S, Messas E, Darnige L. Syndrome de Gardner-Diamond : à propos d'un cas chez un homme jeune et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2017; 38: 623-627.

Thokchom NS, Hafi NAB, Verma K. Clinical spectrum of autoerythrocyte sensitization syndrome: a series of five cases. *Indian Dermatol Online J* 2018; 9: 110-113.

CASOS CLÍNICOS



GR: eritrocitos autólogos.



SS: suero salino

XVI REUNIÓN
ENFERMEDADES MINORITARIAS

VII REUNIÓN ENFERMEDADES
MINORITARIAS RESIDENTES

23 · 24 · 25 de ABRIL 2026
Granada

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES LISOSOMALES

LIBRO de CASOS CLÍNICOS



CASOS CLÍNICOS

9 UN DIAGNÓSTICO INCIDENTAL

Ángela Eloísa Moliz Molina, Salvador Martín Cortés, Juan Luis Carrillo Linares, Víctor Urbaneja Zumaquero, César Antonio Arderíus Junco, Eva Romero Polo.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 28 años.

Sin antecedentes personales de interés.

Sin intervenciones quirúrgicas.

Sin hábitos tóxicos.

En tratamiento con anticonceptivos orales.

Enfermedad actual

Acude a urgencias por edematización de miembro superior izquierdo de tres meses de evolución, asociado a impotencia funcional progresivamente mayor, con aparición de parestesias en dicho miembro y dolor que le impide el descanso nocturno.

Además, asocia sensación de masa a nivel pectoral izquierdo de dos semanas de evolución. En las últimas semanas, ha desarrollado un cuadro de edematización hemifacial izquierda con sensación de ptosis ipsilateral.

Niega fiebre o clínica bacteriémica. Sin otra clínica en la anamnesis por órganos y aparatos.

Niega viajes al extranjero, contacto con animales no vacunados, picaduras de insecto o relaciones sexuales de riesgo.

Exploración física

Buen estado general. Consciente, orientada en las tres esferas, colaboradora. Eupneica en reposo y al habla. Bien hidratada y perfundida.

Exploración neurológica: asimetría pupilar con miosis arreactiva de pupila izquierda, ptosis palpebral izquierda. Resto de exploración neurológica sin alteraciones.

Piel y anejos cutáneos: edema en hemicara izquierda sin signos de flogosis o celulitis asociada. Sin adenopatías a nivel cervical, axilar, supraclavicular o inguinal.

Auscultación cardiopulmonar : tonos rítmicos sin soplos. Murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos añadidos.

Abdomen: blando, no doloroso, sin signos de irritación peritoneal. Sin masas ni megalias.

Extremidades superiores: edema de miembro superior izquierdo sin fóvea, sin

CASOS CLÍNICOS

signos de celulitis asociado.

Extremidades inferiores: sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Exploraciones complementarias destacadas

A su ingreso, a nivel radiológico, destaca imagen de masa a nivel de lóbulo superior izquierdo, aparentemente dependiente de mediastino, sin observar otras lesiones.

La analítica al ingreso no presentaba alteraciones de interés, incluyendo proteinograma, función renal, hepática y tiroidea; marcadores tumorales (alfafetoproteína, beta HCG, CA15.3, CA 19'9, CA125 y CEA). PCR en rango.

Ante hallazgos y sospecha de proceso tumoral, se realiza estudio de extensión, incluyendo:

- TC tórax, cuyos resultados son: Gran masa extrapulmonar apical izquierda sugestiva de neoformación. Múltiples nódulos en vidrio deslustrado en ambos lóbulos pulmonares que podrían corresponder a afectación a distancia dado el contexto de la paciente.

Trombosis venosa profunda en vena subclavia izquierda.

Se amplía estudio con TC abdomen y pelvis, RM tórax y PET/TC:

TC abdomen y pelvis: Sin lesiones abdominales sospechosas de afectación a distancia.

PET/TC: Masa mediastínica apical izquierda metabólicamente activa compatible con lesión neoplásica.

RM tórax: Se observa ensanchamiento de los forámenes de C6-C7 y C7-T1 izquierdos asociada a una lesión muy hiperintensa en T2 que se extiende a través del recorrido del plexo braquial así como la región anterior de la pared torácica izquierda. Completo el estudio con ecografía donde se observa imágenes en saco de gusanos anecoicas, sin vascularización Doppler, con dolor al ejercer leve presión con la sonda ecográfica, muy sugestivo todo ello de neurofibroma plexiforme. Este tipo de lesión está muy asociada a facomatosis. La lesión extrapleurar en el vértice pulmonar izquierdo de aprox 11cm, ya conocida y biopsiada, parece corresponder con una extensión de dicho neurofibroma hacia la cavidad torácica (imagen clave de la comunicación del neurofibroma previamente descrito con la lesión extrapleurar), presentando a nivel torácico una cápsula hipointensa que la delimita por el resto de planos, sin signos de infiltración local. Múltiples nódulos pulmonares, que revisando imágenes de TC previo del 10.10.25 son en vidrio deslustrado bien definidos, sugestivos de hiperplasia multifocal de neumocitos en esclerosis tuberosa. Revisando imágenes de TC previo del 10.10.25 donde se visualizan varias lesiones esclerosas en columna dorsolumbar (imágenes clave), sugestivas de asociación con esclerosis tuberosa.

Dados los resultados, se anticoagula con enoxaparina 80mg cada 24 horas, y una

CASOS CLÍNICOS

vez obtenido estudio de extensión, se realiza BAG de la lesión.

Resultados anatomopatológicos:

Completado el estudio inmunohistoquímico, tan sólo observamos inmunexpresión positiva de CD34 y focalmente de S100 y Enolasa, con la histona H3K27ME3 conservada. Este fenotipo junto a la morfología y la correlación con el estudio radiológico (comité multidisciplinar) nos orienta a que pudiera tratarse de un NEUROFIBROMA, aunque histológicamente de potencial maligno incierto, pudiendo corresponder también a NEUROFIBROMA BENIGNO.

Ante estos resultados, en consulta externa, se rehistoria a la paciente, que comenta antecedentes familiares de esclerosis tuberosa (padre, sin seguimiento). A la exploración física, destacan algunas máculas hipopigmentadas, sin otros signos característicos de esta enfermedad.

Se realiza test genético, siendo el resultado positivo para síndrome de esclerosis tuberosa, portadora de la mutación en el genTSC1 c.1271_1272delGA; p.Arg424fs (NM_000368.5)

La paciente es intervenida en H. Reina Sofía en diciembre 2025 (exéresis de masa mediastínica) además se anticoagula con enoxaparina 100mg cada 24 horas. El resultado de la anatomía patológica de la pieza quirúrgica describe la lesión como: sarcoma fusocelular que muestra áreas periféricas de bajo grado alternadas con otras extensas centrales de alto grado (no visibles en biopsia previa).

Diagnóstico

Se concluye el diagnóstico de: sarcoma fusocelular con áreas de alto y bajo grado con síndrome de Horner asociado. Trombosis venosa profunda en vena subclavía izquierda en relación a tumoración. Diagnóstico de esclerosis tuberosa.

Tratamiento instaurado

Se deriva a la paciente a Oncología médica, pendiente de cita de control para valoración de sarcoma.

CASOS CLÍNICOS

12 EL SECRETO ESTÁ EN LA CórNEA

Clara Beatriz Palacios Morenilla, Alberto Ortiz Parra, Elena Zamorano García, Joaquín Escobar Sevilla.

Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Se presenta el caso de una mujer de 16 años con antecedentes personales de parálisis facial periférica izquierda idiopática en 2020, cefalea episódica y un episodio en 2022 catalogado como migraña con aura, acompañado de alteración del lenguaje y déficit focal transitorio, con electroencefalograma (EEG) y resonancia magnética (RM) sin hallazgos patológicos. En 2023 presentó un nuevo episodio de focalidad neurológica transitoria asociado a cefalea, con Doppler de troncos supraaórticos, tomografía computarizada (TC), RM y angioresonancia (angioRM) normales. Además, se encontraba en seguimiento desde los 14 años por un síndrome febril prolongado/recurrente sin foco evidente, sin diagnóstico etiológico definitivo hasta el momento actual.

Enfermedad actual

Acude a urgencias por aparición de cefalea frontotemporal izquierda de menos de 48 horas de evolución, junto con dolor ocular izquierdo intenso acompañado de congestión, hiperemia conjuntival y lagrimeo. Asimismo, refiere limitación subjetiva para los movimientos oculares a la mirada extrema izquierda junto con diplopía binocular no mantenida. Niega alteraciones sensitivas, afectación facio-bulbar, paresia u otros síntomas neurológicos. No presenta náuseas ni vómitos, ni pérdida de conocimiento. Niega fiebre o sensación distérmica, así como rigidez de nuca. En conjunto, el cuadro se orienta a un síndrome de oftalmoparesia dolorosa de instauración aguda/subaguda, en una paciente con antecedentes de episodios neurológicos transitorios previos de causa no filiada.

Exploración física

En la exploración física se encuentra consciente, alerta y orientada. Presenta pupilas isocóricas y normorreactivas al reflejo fotomotor directo y consensuado. Destaca ptosis bilateral de predominio izquierdo (sin llegar a cubrir el borde pupilar superior) con edema palpebral. La motilidad ocular extrínseca está globalmente conservada, sin paresia objetivable en la exploración; sin embargo, la paciente describe diplopía binocular no mantenida en mirada lateral extrema izquierda. El resto de pares craneales no muestra alteraciones. Presenta fuerza simétrica en las cuatro extremidades, sin déficits sensitivos. Reflejos osteotendinosos conservados, con respuesta plantar flexora bilateral. Marcha normal. No signos de irritación meníngea.

CASOS CLÍNICOS

Exploraciones complementarias destacadas

En urgencias, ante la presencia de focalidad neurológica aguda en forma de clínica oculomotora dolorosa, se realiza TC craneal con contraste y estudio de órbitas, objetivándose engrosamiento del tramo intraorbitario del nervio óptico izquierdo, de naturaleza indeterminada. Se solicita analítica sanguínea sin alteraciones relevantes, salvo discreta elevación de reactantes de fase aguda (PCR 9 mg/L), y un estudio de orina en el que destaca leucocituria y proteinuria con elevación del cociente proteína/creatinina (400 mg/g), con el resto de sistemático urinario sin hallazgos significativos.

Dada la combinación de cefalea, focalidad y necesidad de excluir etiología infecciosa o inflamatoria del sistema nervioso central, se realiza punción lumbar, con salida de líquido claro ("agua de roca") y presión de apertura normal. La citobioquímica del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra 5 leucocitos con predominio mononuclear, glucorraquia conservada (>60% de la glucosa plasmática) y ausencia de proteinorraquia o disociación albúmino-citológica. No se objetivan datos compatibles con meningitis bacteriana o encefalitis, siendo el conjunto orientativo de un LCR sin pleocitosis significativa en el contexto clínico orbitocraneal.

Posteriormente se realiza RM craneal y orbitaria, que evidencia un proceso inflamatorio compatible con infiltración intraorbitaria, en el marco de un síndrome de oftalmoparesia dolorosa. En el estudio ampliado se solicita PET-TC, objetivándose de forma llamativa una captación difusa a nivel miocárdico en ventrículo izquierdo, sin otros focos hipermetabólicos claros sugerentes de enfermedad neoplásica o inflamatoria sistémica evidente.

Diagnóstico

En este momento confluyen dos líneas de razonamiento diagnóstico que condicionan el manejo. Por un lado, se trata de una paciente joven con antecedentes de cefalea y crisis álgicas catalogadas como migraña, asociadas a episodios previos de focalidad neurológica transitoria con estudios vasculares y neuroimagen repetidamente normales; además, en seguimiento por síndrome febril recurrente sin foco. Por otro lado, en el episodio actual, destaca la aparición de oftalmoparesia dolorosa, con hallazgos de inflamación orbitaria, tras un estudio inicial exhaustivo sin evidencia de infección, lesión expansiva ni patología vascular aguda.

Con estos datos, y asumiendo un diagnóstico sindrómico de oftalmoparesia dolorosa, se plantea la posibilidad de síndrome de Tolosa-Hunt como diagnóstico de exclusión dentro de los procesos inflamatorios del seno cavernoso/fisura orbitaria superior y estructuras orbitarias, tras descartar causas vasculares, neoplásicas, infecciosas e inflamatorias sistémicas. Dada la sospecha de enfermedad inflamatoria y tras descartar patología infecciosa, y sin poder excluir

CASOS CLÍNICOS

completamente un componente desmielinizante en la fase inicial del estudio, se inicia tratamiento con glucocorticoides a dosis altas (metilprednisolona 1 g/día), objetivándose mejoría clínica y control evolutivo radiológico favorable.

No obstante, la paciente persiste con diplopía residual, motivo por el cual se solicita valoración oftalmológica, en la que se describe córnea verticillata. Este hallazgo, sumado a la proteinuria objetivada, a la captación miocárdica en PET-TC y a la sospecha razonable de episodios cerebrovasculares criptogénicos de repetición (previamente atribuidos a migraña con aura dada la normalidad de las neuroimágenes), conduce a replantear el diagnóstico integrador como una posible enfermedad sistémica subyacente. Ante la sospecha de enfermedad de Fabry, se solicitó estudio genético del gen GLA, identificándose la variante NM_000169.2:c.1033_1034delTC (NP_000160.1:p.Ser345Argfs*29) en heterocigosis, clasificada como patogénica (+++), confirmando el diagnóstico. En mujeres, la actividad de alfa-galactosidasa A puede encontrarse dentro de rango por mosaicismo derivado de la lyonización, lo que condiciona fenotipos parciales y variabilidad clínica. Por ello, ante datos compatibles, la confirmación diagnóstica requiere estudio genético del gen GLA.

La enfermedad de Fabry es una enfermedad de depósito lisosomal ligada al X causada por variantes en GLA con déficit de α -galactosidasa A y acumulación sistémica de Gb3/lyso-Gb3. Debe sospecharse en pacientes con manifestaciones multisistémicas, especialmente si coexisten datos de afectación renal (microalbuminuria/proteinuria), cardíaca (hipertrofia ventricular izquierda idiopática, arritmias u otros hallazgos sugestivos de infiltración) y neurológica (accidentes isquémicos transitorios o ictus criptogénicos en pacientes jóvenes). A ello se añaden signos de gran valor orientador como la córnea verticillata, así como antecedentes de dolor neuropático acral, crisis álgicas, alteraciones disautónomas (hipo/anhidrosis), lesiones vasculares cutáneas (angioqueratomas) o síntomas gastrointestinales recurrentes, que pueden estar ausentes o infravalorados, sobre todo en mujeres. En los pacientes con enfermedad de Fabry, la afectación del sistema nervioso central se relaciona con vasculopatía y arteriopatía de pequeño vaso, pudiendo manifestarse como AIT, ictus y episodios de focalidad transitoria. El reconocimiento del cuadro es especialmente relevante por su impacto pronóstico, al tratarse de una enfermedad potencialmente tratable y con implicaciones familiares.

Tratamiento instaurado

Ante la sospecha de proceso inflamatorio Tolosa-Hunt, tras descartar etiología infecciosa y sin poder excluir completamente un componente desmielinizante en la fase inicial del estudio, se inició tratamiento con glucocorticoides a dosis altas (metilprednisolona 1 g/día), con mejoría clínica y control evolutivo radiológico favorable.

CASOS CLÍNICOS

Confirmado el diagnóstico etiológico y la enfermedad de Fabry, se inició tratamiento específico sustitutivo con alfa-galactosidasa A, con evolución clínica favorable. Tras el inicio de la terapia sustitutiva se logró suspender el tratamiento analgésico y con triptanes que la paciente empleaba de forma crónica.

Referencias bibliográficas

1. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Available from: NCBI Bookshelf.
2. Romani I, Sarti C, Nencini P, Pracucci G, Zedde M, Cianci V, et al. Prevalence of Fabry disease and GLA variants in young patients with acute stroke: The challenge to widen the screening. *The Fabry-Stroke Italian Registry*. *J Neurol Sci*. 2024 Feb 15;457:122905.
3. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Mar 27;10:36.
4. Tsuboi K, Yamamoto H. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naïve Fabry disease patients. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):43.
5. Linhart A, Dostálová G, Nicholls K, West ML, Tøndel C, Jovanovic A, Giraldo P, et al. Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Oct 21;18(1):332.
6. Beck M, et al. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:238.
7. Felis A, Whitlow M, Kraus A, Warnock D, Wallace E. Current and investigational therapeutics for Fabry disease. *Kidney Int Rep*. 2020;5:407-413.

CASOS CLÍNICOS

26 EXPERIENCIA EN VIDA REAL DEL USO DE LA NUEVA PAUTA POSOLÓGICA CUATRISEMANAL DE PEGUNIGALSIDASA ALFA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

Alicia Ugena García¹, Pilar Berruga Perez², Irene Zamora Alarcón¹, Ismael Calero Paniagua¹, Adrian Gomez Garcia-Consuegra¹, Montserrat Morales Conejo².

1. Hospital Universitario de Cuenca, Cuenca, España.

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

Antecedentes patológicos

La enfermedad de Fabry es un trastorno de depósito lisosomal ligado al cromosoma X, causado por el déficit de la enzima alfa-galactosidasa A. La pegunigalsidasa alfa es una terapia de reemplazo enzimático (TRE) pegilada de vida media prolongada. En febrero de 2026, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó su administración a dosis de 2 mg/kg cada 4 semanas, lo que supone una alternativa al régimen quincenal estándar. Esta pauta mantiene la dosis acumulada mensual pero reduce la frecuencia de las infusiones, disminuyendo la carga terapéutica y facilitando la adherencia en una patología de tratamiento crónico e indefinido. Presentamos la experiencia clínica inicial de dos centros (Hospital Universitario de Cuenca y Hospital General Universitario Gregorio Marañón) en cinco pacientes que iniciaron esta pauta previo a su aprobación oficial mediante protocolos de uso optimizado.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

La cohorte incluye a un total de cinco pacientes. Dos de ellas, hermanas de 26 y 24 años, pertenecen a un grupo familiar con antecedentes de un tío materno con afectación renal y cardíaca grave que requirió trasplante renal. La tercera paciente es una mujer de 23 años, cuyo padre presenta miocardiopatía hipertrófica y enfermedad renal avanzada secundaria a Fabry. El cuarto es un varón de 35 años, diagnosticado mediante cribado familiar. La última paciente es una mujer de 51 años con una importante agregación familiar (cinco hermanos afectados).

Enfermedad actual

El perfil clínico de los pacientes abarca un espectro que va desde estadios precoces hasta afectación orgánica establecida. Las tres pacientes más jóvenes (23, 24 y 26 años) presentaban síntomas clásicos precoces, destacando acroparestias episódicas y, en un caso, migrañas recurrentes. El varón de 35 años, aunque se mantenía en clase funcional NYHA I, ya presentaba daño en órganos diana (corazón y riñón). La paciente de 51 años se encontraba en seguimiento estrecho por cardiopatía específica de Fabry.

CASOS CLÍNICOS

Exploración física

En la exploración física inicial y de seguimiento, el hallazgo patognomónico más frecuente fue la córnea verticillata, presente en cuatro de las cinco pacientes (80% de la cohorte), sin compromiso de la agudeza visual. En las dos hermanas menores (24 y 26 años) se identificaron pequeños angioqueratomas en zonas de declive. El resto de la exploración sistémica, incluyendo la auscultación cardiopulmonar y la exploración neurológica básica, no reveló hallazgos agudos ni signos de descompensación hemodinámica en ninguno de los sujetos durante las visitas de control bajo la nueva pauta posológica.

Exploraciones complementarias destacadas

- Estudio genético: Las cuatro mujeres son portadoras de mutaciones en heterocigosis en el gen GLA (c.639+1G>A, c.347G>T y c.325C>T), mientras que el varón presenta una mutación en hemicigosis (c.369+383_640-7999del) con actividad enzimática nula.
- Perfil Renal: La tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) se ha mantenido estable en todos los pacientes. Las tres pacientes jóvenes presentaban microalbuminuria persistente; en una de ellas se detectó un pico aislado (de 44 mg/dL a 132 mg/dL) sin hematuria ni caída del filtrado, actualmente bajo monitorización. El varón presenta proteinuria establecida en rango no nefrótico.
- Perfil Cardíaco: El varón de 35 años presenta hipertrofia ventricular izquierda (HVI) concéntrica con función sistólica preservada. La paciente de 51 años muestra hallazgos en la resonancia magnética (RM) cardíaca compatibles con infiltración lisosomal, aunque sin HVI evidente en el ecocardiograma. El resto de la cohorte no presenta alteraciones estructurales.
- Biomarcadores (liso-Gb3): En las pacientes naïve más jóvenes, los niveles basales de 5.6 y 6.2 ng/ml oscilaron levemente hasta 9.3 y 14.2 ng/ml tras 12 meses. En la paciente de 23 años (tras switch), se mantuvo estabilidad (11.2 ng/ml). El varón de 35 años mostró una tendencia descendente y posterior estabilización (de 90-100 inicial a 63 previo al inicio cuatrisesenal y luego mantenimiento con niveles de 82-85 ng/ml). La paciente de 51 años mantuvo niveles constantes de 6.2 ng/ml.

Diagnóstico

Diagnóstico confirmado de Enfermedad de Fabry en los cinco casos mediante estudio genético y enzimático. La serie representa una muestra heterogénea que incluye fenotipos de inicio temprano con sintomatología sensorial y formas con afectación orgánica (cardíaca y renal) de grado moderado.

CASOS CLÍNICOS

Tratamiento instaurado

Todos los pacientes reciben pegunigalsidasa alfa a dosis de 2 mg/kg cada 4 semanas por vía intravenosa. La transición a esta pauta se realizó de dos formas: Inicio Naïve: Tres pacientes (las dos hermanas y la mujer de 51 años) comenzaron directamente con la pauta cuatrisesemanal para facilitar la adherencia y por motivos de conciliación personal.

Switch Terapéutico: Dos pacientes (la mujer de 23 años y el varón de 35 años) realizaron la transición desde la pauta bisemanal previa tras 6 meses y 7 años de tratamiento, respectivamente.

El tratamiento fue globalmente bien tolerado en todos los casos, sin reacciones relacionadas con la infusión ni eventos adversos graves.

En los 5 pacientes no se objetivan nuevas manifestaciones orgánicas; una de ellas refirió aumento subjetivo de las acroparestesias, sin necesidad de ajuste terapéutico.

En los 2 pacientes con afectación cardiaca no se evidenció progresión estructural ni empeoramiento funcional durante el seguimiento.

Desde el punto de vista renal, la TFGe permaneció estable en todos los pacientes. En una de las pacientes sin proteinuria previa se observó un incremento leve de la microalbuminuria en una determinación aislada (de 44 mg/dL a 132 mg/dL), sin hematuria y sin deterioro concomitante del filtrado glomerular, lo cual se está estudiando y siguiendo más de cerca.

En cuanto al biomarcador liso-Gb3, se observaron fluctuaciones leves en sus niveles de tras el cambio posológico, sin correlato clínico ni deterioro funcional asociado, como ya se ha comentado. Estas modificaciones bioquímicas deben interpretarse con cautela, ya que la correlación entre niveles plasmáticos de liso-Gb3 y progresión clínica no siempre es lineal, particularmente en mujeres heterocigotas y en estadios precoces de la enfermedad. Además, en pacientes con afectación orgánica establecida, la persistencia de valores elevados puede reflejar carga tisular acumulada previa más que progresión activa a corto plazo.

En resumen, en nuestra experiencia, la pauta cuatrisesemanal de pegunigalsidasa alfa se asocia a buena tolerabilidad y estabilidad clínica en pacientes con distintos grados de afectación, desde formas leves en mujeres jóvenes hasta casos con afectación cardiaca y renal establecida. Estos datos sugieren que la estrategia puede ser viable tanto en pacientes sin clínica significativa como en aquellos con daño orgánico previo, siempre bajo monitorización estrecha. La reducción de la frecuencia de infusión supone una disminución relevante de la carga asistencial y puede favorecer la adherencia terapéutica, aspecto clave en el manejo crónico de la enfermedad de Fabry. Será necesario un seguimiento más prolongado y estudios con mayor tamaño muestral para determinar el impacto a largo plazo sobre biomarcadores y progresión orgánica.

CASOS CLÍNICOS

31 FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO: UN DESAFÍO CLÁSICO PARA EL INTER- NISTA CON UN ORIGEN INFRECUENTE

Isabel Gallego Romero¹, Clara Palacios Morenilla¹, Paula Fernández Araque¹, Joaquín Escobar Sevilla².

1. *Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.*

2. *Unidad de Enfermedades Minoritarias, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.*

Antecedentes patológicos

Varón de 18 años con diagnóstico conocido de déficit del complejo IV de la cadena respiratoria mitocondrial (ORPHA:254905), enfermedad mitocondrial multisistémica con afectación neuromuscular, renal, cardíaca y sensorial. Desde la infancia presenta ptosis palpebral bilateral, hipoacusia neurosensorial e hipotonía generalizada.

Durante la evolución desarrolló enfermedad renal crónica progresiva hasta estadio terminal, así como miocardiopatía leve caracterizada por disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección del 50% e hipoquinesia basal del septo interventricular.

En octubre de 2024 se realizó trasplante renal anticipado de donante cadáver. El postoperatorio fue extremadamente complejo, con desarrollo de pseudoaneurisma de la arteria ilíaca derecha que requirió trasplantectomía precoz y reparación vascular mediante parche en arteria ilíaca primitiva. Posteriormente presentó complicaciones infecciosas y vasculares graves, incluyendo infección relacionada con catéter por *Staphylococcus aureus* meticilín sensible, candidiasis peritoneal diagnosticada intraoperatoriamente y arteritis infecciosa que precisó tratamiento quirúrgico y antibioterapia dirigida.

En diciembre de 2024 se realizó bypass femorofemoral izquierdo-derecho y retirada del remanente ureteral del injerto. Desde noviembre de 2024 permanece en programa de hemodiálisis domiciliaria diaria mediante catéter venoso central yugular derecho.

Recibe tratamiento habitual con ácido acetilsalicílico 100 mg, bisoprolol, suplemento nutricional específico para paciente renal, ácido fólico y lactulosa. No presenta alergias medicamentosas conocidas.

Enfermedad actual

Ingresa para estudio de fiebre de origen desconocido asociada a síndrome constitucional progresivo. Presenta náuseas persistentes, vómitos alimentarios recurrentes predominantemente postprandiales y pérdida ponderal aproximada de 10 kg en los últimos tres meses.

Asocia episodios de fiebre intermitente de alto grado detectados de forma

CASOS CLÍNICOS

incidental durante controles domiciliarios sistemáticos realizados por su padre. La fiebre presenta características atípicas, sin escalofríos, sudoración, taquicardia, rubor ni fases claras de defervescencia. No se han documentado episodios de hipotermia.

Refiere cefalea ocasional tras los episodios de vómitos y, de forma esporádica, cefalea posterior a sesiones de hemodiálisis, sin cefalea intercrítica ni focalidad neurológica asociada.

Exploración física

En la exploración al ingreso destaca ptosis palpebral bilateral, vitiligo cutáneo e hipotonía generalizada. Presenta tórax cilíndrico y ausencia de edemas periféricos.

El paciente se encuentra consciente, con buena conexión con el medio, aunque con leve somnolencia, bostezos frecuentes e hipofonía. En la exploración neurológica destaca limitación de la mirada horizontal en aducción y ausencia de convergencia. No presenta temblor ni focalidad neurológica aguda.

No se objetivan signos cutáneos infecciosos activos ni datos periféricos de infección sistémica. El paciente se mantiene hemodinámicamente estable.

Exploraciones complementarias destacadas

El paciente cumple criterios de fiebre de origen desconocido al presentar fiebre persistente sin etiología establecida tras una evaluación inicial adecuada.

Dado su antecedente de infecciones graves recientes, el primer enfoque diagnóstico se orientó a descartar persistencia o recurrencia infecciosa, incluyendo infección relacionada con el catéter de hemodiálisis, endocarditis de bajo grado, colecciones intraabdominales persistentes, infección vascular residual o reactivación fúngica.

Sin embargo, los reactantes de fase aguda se encuentran normalizados y no se han documentado bacteriemias recientes. Las colecciones abdominales previamente descritas han disminuido de tamaño y no se identifican nuevos hallazgos radiológicos significativos. El estado general del paciente permanece relativamente estable fuera del síndrome constitucional.

Ante la persistencia de fiebre en ausencia de datos inflamatorios activos, se consideraron etiologías no infecciosas. El componente digestivo adquiere especial relevancia. Los vómitos postprandiales persistentes y la pérdida ponderal significativa sugieren posible gastroparesia secundaria a disfunción autonómica, alteraciones metabólicas asociadas a la enfermedad mitocondrial, insuficiencia pancreática exocrina o disfunción central del control del vómito.

Las enfermedades mitocondriales afectan preferentemente tejidos con elevada demanda energética. El sistema nervioso autónomo y el páncreas exocrino son especialmente vulnerables a los déficits en la producción de ATP. Asimismo,

CASOS CLÍNICOS

la alteración de la fosforilación oxidativa puede modificar el equilibrio entre termogénesis y disipación térmica.

Entre los mecanismos potenciales que podrían explicar episodios de hipertermia no inflamatoria en este contexto se incluyen disfunción hipotalámica secundaria a déficit energético neuronal, alteración del sistema nervioso autónomo, ineficiencia metabólica con aumento relativo de producción de calor e incapacidad para disiparlo adecuadamente.

Diagnóstico

Fiebre persistente probablemente secundaria a disfunción metabólica y autónoma asociada a enfermedad mitocondrial multisistémica, tras exclusión razonable de etiología infecciosa activa.

Tratamiento instaurado

El manejo se orientó a evitar antibioterapia innecesaria y a optimizar un abordaje multidisciplinar. Se realizó valoración digestiva dirigida ante sospecha de dismotilidad gastrointestinal y posible insuficiencia pancreática exocrina, así como evaluación nutricional intensiva.

Se planteó estudio de disfunción autónoma y optimización del soporte nutricional, manteniendo seguimiento clínico estrecho.

Este caso ilustra la complejidad diagnóstica de la fiebre en pacientes con enfermedades mitocondriales multisistémicas y antecedentes infecciosos recientes. Aunque la sospecha inicial suele orientarse hacia una infección recurrente, la persistencia de fiebre con estudios microbiológicos negativos y ausencia de respuesta inflamatoria debe hacer considerar mecanismos no infecciosos. Reconocer la posibilidad de hipertermia de origen metabólico o central en este contexto es fundamental para evitar tratamientos antibióticos innecesarios, procedimientos diagnósticos invasivos repetidos y hospitalizaciones prolongadas, favoreciendo un enfoque diagnóstico más dirigido y multidisciplinar.

Referencias bibliográficas

1. Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. *N Engl J Med.* 2022;386(5):463-477. doi:10.1056/NEJMr2111003.
2. Roper T, Harber M, Jones G, Pitceathly RDS, Salama AD. Delayed Diagnoses of Mitochondrial Cytopathies in Patients Presenting With End Stage Kidney Disease: Two Case Reports. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):361. doi:10.1186/s12882-020-02002-5.
3. Rahman S, Hall AM. Mitochondrial Disease--an Important Cause of End-Stage Renal Failure. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(3):357-361. doi:10.1007/s00467-012-2362-y.

CASOS CLÍNICOS

32 PARAPARESIA ESPÁSTICA PROGRESIVA Y CEGUERA

Martí Mascaró Pol, María Camprodon Gómez, Àngel Valls Villalba, Jorge Hernández Vara, Empar Francesca Moreno Penadés, Fernando Martínez Valle.

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 31 años con intolerancia a la penicilina referida, no alergias medicamentosas conocidas.

Como antecedentes familiares no hay historia de consanguinidad, los padres están sanos. Tiene un tío materno con diagnóstico de anoxia cerebral y un trastorno psiquiátrico no especificado, sin déficit motor. Una tía materna está afecta de retinopatía sin poder especificar más el diagnóstico. La hermana de la paciente tiene 18 años y está en seguimiento por leucodistrofia cursando con paraparesia espástica. Tiene 1 hijo de dos años sano.

Su embarazo transcurrió sin incidencias, presentó un correcto desarrollo psicomotriz y de ítems del desarrollo hasta los 7 años, cuando empezó con caídas frecuentes.

Como antecedentes patológicos presenta una atrofia óptica con ceguera bilateral diagnosticado a los 7 años, síndrome de Klippel-Feil, paladar ojival, polineuropatía desmielinizante y una leucodistrofia posterior de debut a los 7 años a raíz de paraparesia espástica compleja lentamente progresiva. Fue diagnosticada inicialmente de leucodistrofia metacromática en otro centro.

Ha sido intervenida de hernia umbilical y cesárea en 2023.

Se encuentra en curso de fisioterapia y seguimiento con rehabilitación, habiendo precisado de inyecciones de toxina botulínica.

Sigue tratamiento habitual con gabapentina 100mg al día, ha tomado baclofeno en el pasado.

Enfermedad actual

Paciente derivada de otro centro para estudio de leucodistrofia y ceguera con sospecha de enfermedad metabólica hereditaria. Diagnosticada inicialmente de leucodistrofia metacromática, se prosiguió estudio por neurología el 2010 con biopsia de nervio evidenciando leve afectación desmielinizante sin material

CASOS CLÍNICOS

metacromático, biopsia de piel con microscopía óptica normal, se realizó estudio de las siguientes enzimas lisosomales en leucocitos siendo normal: beta-galactosidasa, beta-D-glucuronidasa, beta-N-acetil-glucosaminidasa, hexosaminidasa A, arilsulfatasa A, quitotriosidasa. Se solicitó estudio genético de SPAST/SPG4 sin evidenciar alteraciones.

Perdió seguimiento que retomó el 2020 con neurología por deseo gestacional y empeoramiento de la marcha, se realizó entonces estudio del gen ARS_a siendo negativo y estudio con exoma clínico con panel dirigido de la paraplejía espástica sin evidenciar cambios que por sí solos pudieran explicar la clínica, siendo portadora del cambio de significado clínico incierto c.2276C>G (p.P759R) en el gen ZFYVE26.

Exploración física

Estado general preservado. Normocoloreada, normohidratada, normoperfundida. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen depresible, sin visceromegalias. Exploración neurológica: consciente y orientada en las 3 esferas, lenguaje coherente, sin afasia, no disartria. Ceguera bilateral. Resto de pares craneales sin alteraciones. Balance muscular 5/5 en extremidades superiores, 4+/5 en psaos y cuádriceps, 4 en isquiotibiales y flexores plantares. Hiperreflexia en extremidades inferiores. Marcha pareto-espástica.

Exploraciones complementarias destacadas

RM craneal (2021): disgenesia/atrofia posterior del cuerpo caloso con alteración de señal de la sustancia blanca vecina, sugiriendo etiología perinatal. Dismorfia del cuerpo caloso por hipoplasia y alteración de señal del esplenio y tercio posterior del cuerpo, que se acompaña de moderada colpocefalia posterior. Alteración de la señal de sustancia blanca periventricular posterior que se extiende hasta los centros semioviales, sugiriendo etiología perinatal.

RM cervicodorsal (2021): sutil adelgazamiento del cordón medular a la altura de D6-D7 sin alteración de la señal, inespecífico.

Análisis de líquido cefalorraquídeo (2010): Glucosa 64mg/dL, proteínas 62mg/dL, xantocromía negativo, leucocitos 3cel/μL, hematíes 13cel/μL.

Análítica sanguínea (2025): Hb 14,5g/dL, leucocitos 9550, plaquetas 302000, urea 28mg/dL, creatinina 0,64mg/dL, Na 140mmol/L, K 4mmol/L, AST 13UI/L, ALT 10UI/L, fosfatasa alcalina 478UI/mL, GGT 9UI/L. Ferritina 31ng/mL, vitamina B12 260pg/mL, ácido fólico 9ng/mL.

CASOS CLÍNICOS

Aminoácidos en plasma y orina (2025): sin alteraciones relevantes.

Ácidos orgánicos en orina (2025): sólo leve incremento de lactatos sin otros acompañantes, perfil poco informativo.

Acilcarnitinas en plasma (2025): sin alteraciones destacables.

Actividad enzimática en leucocitos (2025): Arilsulfatasa A, beta-galactosidasa, b-Hexosaminidasa A y b-Hexosaminidasa total normal. Galactocerebrosidasa disminuída.

Exoma mitocondrial (2025): sin alteraciones.

Exoma clínico (2025): heterocigosis compuesta en GALC con 1 variante de significado incierto c.G901A:p.A301T, y 1 variante patogénica c.G779A:p.G260D.

Diagnóstico

Así pues, se trata de una mujer con inicio de síntomas en torno a los 7 años consistentes en ceguera bilateral y trastorno de la marcha con paraparesia espástica progresiva. Se evidencia afectación del sistema nervioso central con leucodistrofia de predominio posterior, atrofia óptica bilateral asociada así como polineuropatía desmielinizante. Ante tal presentación se debe realizar diagnóstico diferencial principalmente entre las enfermedades metabólicas hereditarias. Debemos tener en cuenta las enfermedades por depósito lisosomal (leucodistrofia metacromática, gangliosidosis GM1 y GM2, leucodistrofia de células globoides), enfermedades mitocondriales (como la enfermedad de Leigh), enfermedades peroxisomales (síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia ligada al X), acidurias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea o del metabolismo de aminoácidos, así como la paraparesia espástica hereditaria. Otras enfermedades que cursan con leucoencefalopatía son menos probables dada la edad, situación clínica y la neuroimagen (esclerosis múltiple, enfermedades infecciosas como VIH o virus JC, enfermedades por metales pesados).

Los estudios mencionados anteriormente revelan una actividad deficitaria en leucocitos de la enzima galactocerebrosidasa, representando un 4% respecto al control. Este resultado apunta hacia la enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globoides), que con la edad de presentación se trataría de una forma juvenil. Se realiza estudio genético observando una heterocigosis compuesta para el gen GALC en el cromosoma 14, con una variante de significado incierto en el exón 8 (c.G901A:p.A304T) y una variante patogénica en el exón 7 (c.G779A:p.G263D). Este resultado confirma la sospecha diagnóstica.

CASOS CLÍNICOS

Tratamiento instaurado

El tratamiento principal es el trasplante de células madre hematopoyéticas, no obstante de manera preferible antes de la instauración de síntomas o al inicio de la enfermedad. En el caso de la paciente se propuso pero no se obtuvo donante histocompatible. Como terapias en investigación cabe destacar la terapia génica (en investigación clínica con humanos en fase temprana, FBX-101 y PBKR03, suspendido este último en la actualidad), terapia de reemplazo enzimático (en fase preclínica), terapia de células madre neurales (en investigación preclínica), terapia de reducción de sustrato (como L-cicloserina) para interferir con la producción de psicósina (estudios preclínicos en animales) o actuar con antiinflamatorios y antioxidantes. Se propone que la terapia combinada sobre múltiples dianas puede conllevar una mejoría de los resultados.

Dichas terapias en investigación se centran en la edad infantil, por lo que nuestra paciente no se podría beneficiar de ellas en el momento actual.

Así pues, una piedra angular de su tratamiento es el manejo sintomático (anticonvulsivantes, terapia antiespástica, soporte nutricional y respiratorio, fisioterapia, etc.), en curso actualmente.

Asimismo, se realizará asesoramiento genético, seguimiento especializado y manejo multidisciplinar.

XVI REUNIÓN
ENFERMEDADES MINORITARIAS

VII REUNIÓN ENFERMEDADES
MINORITARIAS RESIDENTES

23 · 24 · 25 de ABRIL 2026
Granada

CASOS CLÍNICOS

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO

LIBRO de CASOS CLÍNICOS



CASOS CLÍNICOS

3 UNA CPK RARA, RARA, RARA...

María Teresa Blanque Robles, Rafael Esteve Rodríguez, José Ángel Cuenca Gómez.

Hospital Universitario Poniente, El Ejido, España.

Antecedentes patológicos

Varón de 29 años, natural de Marruecos y residente en España desde el año 2022. Sin hábitos tóxicos ni tratamiento habitual ni antecedentes personales de interés. Antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson en padre, tía paterna y tío paterno. No antecedentes de patología muscular o rbdomiólisis en su familia.

Enfermedad actual

Desde hace aproximadamente diez años presenta episodios recurrentes de mialgias intensas, debilidad y coluria tras la realización de ejercicio físico, incluso con esfuerzos de baja intensidad. Algunos episodios requirieron ingreso hospitalario en Marruecos por rbdomiólisis severa, documentándose cifras máximas de CK de hasta 144.000 U/L, con elevación concomitante de transaminasas y sin deterioro de la función renal.

En períodos intercríticos permanece asintomático, sin limitación funcional, aunque con hiperCKemia persistente en torno a 5.000–6.000 U/L. Niega hipoglucemias, disnea, lesiones cutáneas u otros síntomas sistémicos.

En su país de origen se realizó estudio inmunológico (incluyendo autoanticuerpos asociados a miositis), electromiografía y biopsia muscular de deltoides derecho, sin hallazgos concluyentes ni diagnóstico definitivo.

Al inicio de seguimiento en nuestra consulta presentó un episodio de rbdomiólisis severa que precisó ingreso hospitalario.

Exploración física

Buen estado general. ACR: tonos rítmicos sin soplos. MVC sin ruidos. Abdomen anodino. Exploración neurológica normal. No se objetivaron signos de debilidad muscular proximal o distal, atrofia muscular, fasciculaciones ni alteraciones de la marcha. Tampoco signos cutáneos ni datos clínicos sugestivos de enfermedad sistémica inflamatoria.

Exploraciones complementarias destacadas

Analítica en situación basal: normal incluyendo función renal, perfil hepático, PCR, VSG.

Se confirmó hiperCKemia persistente en rango basal de 5.000–6.000 U/L, con elevaciones de hasta 144.000 U/L durante un episodio de rbdomiólisis.

El estudio de macroCPK fue negativo descartando pseudohiperCKemia.

CASOS CLÍNICOS

Se realizó un nuevo estudio inmunológico completo, incluyendo autoanticuerpos asociados a miositis inflamatorias y síndrome antisintetasa, así como ANA y ENA, todos ellos negativos, lo que hacía improbable una etiología autoinmune del cuadro.

Las serologías infecciosas resultaron igualmente negativas.

La radiografía de tórax no presentaba alteraciones.

El electromiograma realizado coincidiendo con un episodio de rabdomiólisis no evidenció patrón miopático ni neuropático.

El estudio metabólico en plasma y orina (aminoácidos, ácidos orgánicos y acilcarnitinas) fue normal.

El despistaje de Enfermedad de Pompe con determinación de alfa-glucosidasa en test de gota seca también fue normal.

La prueba de isquemia de antebrazo para despistaje de Enfermedad de McArdle fue no concluyente:

- Basal: Lactato 1,3mmol/L y amonio 30microgr/dL.

- Tras 2 minutos de isquemia: Lactato 1,5mmol/L y amonio 38microgr/dL.

La biopsia muscular de recto anterior de pierna derecha mostró arquitectura conservada, sin infiltrado inflamatorio ni alteraciones estructurales significativas. El análisis de ADN mitocondrial no identificó variantes patogénicas.

Ante la persistencia de una elevada sospecha clínica de miopatía metabólica, se realizó un estudio genético mediante panel de miopatías donde:

- No se identificaron variantes patogénicas o probablemente patogénicas en la secuencia de los genes analizados compatibles con la clínica descrita en el paciente.

- Se identificó la presencia de una variante de tipo SNV de Significado Clínico Incierto (VSI) en aparente homocigosis en el gen PGAM2. Variante NM_000290.4: c.419G>A p.(Arg140His). Con herencia autosómica recesiva.

El gen PGAM2 (OMIM: 612931) codifica la proteína Phosphoglycerate Mutase 2. Variantes patogénicas en este gen se asocian a Enfermedad de almacenamiento de glucógeno por deficiencia de fosfoglicerato mutasa o glucogenosis tipo X (OMIM: 261670).

Diagnóstico

Probable miopatía metabólica compatible con deficiencia de fosfoglicerato mutasa muscular (glucogenosis tipo X) en el contexto de rabdomiólisis recurrente inducida por ejercicio.

La deficiencia de fosfoglicerato mutasa es una glucogenosis muscular y es una enfermedad considerada ultra-rara con apenas unos 20 casos documentados en la literatura universal, aunque no existen datos epidemiológicos precisos acerca de su incidencia en la literatura médica, se estima una incidencia probablemente menor al 1 %. Está causada por alteraciones en el gen PGAM2,

CASOS CLÍNICOS

que codifica la isoforma muscular de la enzima fosfoglicerato mutasa. Esta enzima participa en la vía glucolítica catalizando la conversión de 3-fosfoglicerato a 2-fosfoglicerato, paso clave en la obtención de energía anaeróbica durante el ejercicio de intensidad moderada-alta. Su déficit condiciona una alteración en la producción de ATP en el músculo esquelético durante el esfuerzo, lo que se traduce clínicamente en intolerancia al ejercicio, contracturas, mialgias y episodios recurrentes de rabdomiólisis.

El cuadro clínico -inicio juvenil, desencadenado por el ejercicio incluso de baja intensidad y con hiperCKemia persistente en reposo y con elevaciones extremas- es concordante con una miopatía glucolítica. La normalidad de la biopsia muscular en periodo intercrítico no excluye una miopatía metabólica, ya que en este grupo de entidades los hallazgos estructurales pueden ser mínimos o inexistentes fuera de los episodios agudos.

El estudio metabólico, con determinación de aminoácidos, ácidos orgánicos y acilcarnitinas en plasma y orina, no mostró alteraciones, lo que hacía poco probable un error congénito del metabolismo de los ácidos grasos. El cribado de enfermedad de Pompe mediante determinación de alfa-glucosidasa fue normal. En la prueba de isquemia de antebrazo se objetivó ausencia de incremento significativo del lactato con aumento del amonio, resultado no concluyente y que de entrada descartó la Enfermedad de McCardle o Glucogenosis tipo V.

La identificación de dos variantes de significado incierto en homocigosis en PGAM2 no nos permite confirmar el diagnóstico. Pero dada la rareza de que coincidan dos VSI en homocigosis junto con la clínica y la exclusión de otras etiologías, apoya de forma muy fehaciente la sospecha diagnóstica de glucogenosis tipo X.

No fue posible realizar estudio de cosegregación familiar, dado que los familiares residen en Marruecos y no han podido ser evaluados. Tampoco fue posible la determinación enzimática de fosfoglicerato mutasa (no está disponible en ningún laboratorio de España ni en Europa), si pudiéramos medir esta enzima en plasma y objetivar su déficit se podría confirmar el diagnóstico.

Tratamiento instaurado

Se indicaron medidas dirigidas a prevenir nuevos episodios de rabdomiólisis, incluyendo restricción de ejercicio intenso o extenuante, recomendándose actividad aeróbica moderada y progresiva bajo supervisión.

Se pautaron recomendaciones dietéticas orientadas a optimizar el metabolismo energético muscular, incluyendo fraccionamiento de ingestas y mantenimiento de hidratación adecuada. Se instruyó al paciente en el reconocimiento precoz de síntomas sugestivos de rabdomiólisis (mialgias intensas, debilidad marcada, coluria) y en la necesidad de hidratación intensiva precoz y valoración urgente en caso de anuria o empeoramiento clínico.

CASOS CLÍNICOS

Desde la instauración de las medidas preventivas no ha presentado nuevos episodios de rabdomiólisis severa que hayan precisado ingreso hospitalario y permanece en seguimiento clínico estrecho por Medicina Interna.

CONCLUSIONES

Este caso pone de manifiesto la necesidad de considerar miopatías metabólicas en el diagnóstico diferencial de pacientes con rabdomiólisis recurrente y estudio convencional no concluyente.

Además, podemos ver la importancia de utilizar paneles genéticos dirigidos a miopatías para aumentar el porcentaje de diagnósticos y ser más eficiente. Tanto es así que algunas guías recientes indican que habría que realizar estos estudios moleculares antes incluso de realizar la biopsia muscular o el electromiograma.

CASOS CLÍNICOS

15 CUANDO LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS DE REPETICIÓN ESCONDEN UNA ENFERMEDAD MINORITARIA.

Pedro Fernández-Ordóñez Pita, Teresa Perucho Alcalde, Daniel Villa Hurtado, Isabel Solares Fernández.

Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Antecedentes familiares: hija de padres consanguíneos (primos carnales). Familiares de 1er grado sin patologías relevantes.

Antecedentes personales: Hipotiroidismo primario en tratamiento sustitutivo, Episodios recurrentes de hiperpotasemia grave y acidosis metabólica sin clara afiliación etiológica. Sordera bilateral por defecto congénito coclear (Mondini), portadora de implante coclear desde los 12 años a pesar de lo cual la paciente tiene hipoacusia. Infecciones respiratorias de repetición, con diagnóstico de posible neumonitis intersticial.

Enfermedad actual

Mujer de 40 años, procedente de Panamá que acude a consulta de Medicina Interna para segunda opinión por hiperpotasemia y acidosis metabólica desde infancia asociados en los últimos 5-8 años con ingresos hospitalarios de repetición por infecciones respiratorias.

La paciente presentó el primer ingreso hospitalario a los 4 días de vida, decaimiento y pérdida de peso, identificando una acidosis metabólica hiperpotasémica graves. Se realizó un estudio genético en ese momento, cuyo resultado no está disponible, pero paciente y familia refieren que no se identificaron hallazgos relevantes. Durante la infancia presentó decenas de ingresos por episodios cuadros de acidosis metabólica hiperpotasémica, alcanzando niveles de hasta 9mEq/L. A los 12 años recibe un implante coclear. A lo largo de la adolescencia los episodios de descompensación metabólica se hicieron progresivamente menos frecuentes, sin embargo, al llegar a la vida adulta comienza a presentar sintomatología respiratoria.

Desde 2018 aproximadamente la paciente presenta infecciones respiratorias recurrentes consistentes inicialmente en tos asociada a expectoración blanco-amarillenta, autoescucha de sibilancias y fiebre de en hasta 39°C. La paciente ha precisado múltiples ingresos y estudios ambulatorios, entre los que aporta TC pulmonares en los que se describen opacidades parcheadas en vidrio deslustrado y engrosamiento de paredes bronquiales, en ausencia de bronquiectasias. La espirometría refleja un patrón restrictivo. Aporta biopsia transbronquial con citología cambios enfisematosos focales e inflamación crónica linfocítica focal alveolar y bronquial sin evidencia morfológica de enfermedad intersticial,

CASOS CLÍNICOS

granulomas ni eosinofilia. Acude a diversos neumólogos, recibiendo múltiples diagnósticos (neumonitis intersticial, neumonía organizada criptogénica, broncomalacia...). La estrategia terapéutica actual se basa en el uso de corticoterapia crónica, que apenas ha reducido el número de exacerbaciones en los últimos meses. iniciando corticoterapia, actualmente Prednisona 10mg/día, hace meses, con disminución de la frecuencia de exacerbaciones respiratorias.

Exploración física

Talla: 159,7 cm; peso: 74,75 kg; índice de masa corporal: 29,3 kg/m²; tensión arterial: 113/79 mmHg; F.C.: 66 lpm.

Sibilantes a la espiración forzada de espacios alveolares.

Resto de exploración física normal

Exploraciones complementarias destacadas

Se trata por tanto de una paciente con afectación multisistémica a nivel de riñón, oído y pulmón. Respecto a los episodios de acidosis metabólica hiperpotasémica de repetición se plantea diagnóstico diferencial entre acidosis tubular tipo IV y pseudohipoaldosteronismo, cuya diferencia fisiopatológica radica en la presencia concomitante de hipo o hiperaldosteronismo respectivamente. Se solicitan niveles de aldosterona plasmáticos que confirman una elevación compatible con un pseudohipoaldosteronismo.

Ante este hallazgo asociado a la presencia de otra sintomatología sistémica se sospecha que el problema subyacente de la paciente puede ser una alteración en los canales epiteliales de sodio (ENaC), presentes no sólo en el túbulo distal y colector, si no en oído interno y pulmón.

Se solicita por tanto estudio genético, centrado en mutaciones en los canales epiteliales de sodio (SCNN1A, SCNN1B y SCNN1G) confirmándose que la paciente es portadora en homocigosis de la variante c.318-TG>A clasificada como probablemente patogénica en el gen SCNN1A, que codifica para la subunidad gamma del canal epitelial de sodio (ENaC). Mutaciones en subunidades a este nivel pueden cursar con una pérdida de función en este receptor, causando resistencia a la aldosterona y cursando fenotípicamente como un pseudohipoaldosteronismo con acidosis metabólica hiperpotasémica hiperaldosteronémica. Otras variantes patogénicas de este gen pueden cursar con ganancia de función, manifestándose en forma de síndrome de Liddle con hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Por otra parte, a nivel respiratorio, estas mutaciones provocan la disfunción de ENaC impidiendo la adecuada reabsorción de sodio y por tanto de agua, lo que una acumulación de líquido en las vías respiratorias y favoreciendo la retención de secreciones. Esta situación predispone infecciones recurrentes, a través de un mecanismo fisiopatológico similar a la fibrosis quística, en la cual sin embargo,

CASOS CLÍNICOS

es característica la presencia de bronquiectasias debido a que la viscosidad del moco es mucho mayor.

La disfunción de este canal en el epitelio del oído interno afecta a la homeostasis endolinfática y función auditiva, pudiendo también ser causa de hipoacusia.

Otras pruebas:

TC pulmonar: Afectación de ambos lóbulos superiores que sugiere proceso inflamatorio (neumonía organizada) – Infeccioso como primera posibilidad.

PFR: patrón mixto, severo. Test BD negativo. Capacidad de difusión con alteración leve.

Broncoscopia BAL: Linfocitos:17,6%; Linfocitos T:16,8%; LT CD4+:9,1%; LT CD8+:7,2%; Cociente CD4/CD8:1,26; Neutrófilos:31,5%; Eosinófilos:0,6%.

Cultivo lavado broncoalveolar bacteriológico, cultivo lavado broncoalveolar micológico, PCR Mycobacterium tuberculosis, detección de especies frecuentes de micobacterias y PCR bacterias respiratorias atípicas, negativos.

Diagnóstico

Forma sistémica de pseudohipoadosteronismo tipo 1 AR por mutación en homocigosis en gen SCNN1G manifestada en forma de enfermedad renal, auditiva y respiratoria.

Tratamiento instaurado

Desde el punto de vista metabólico se mantiene el tratamiento previo sin cambios, bicarbonato sódico hasta 12 tabletas de 600mg diarias y dieta rica en sal, con lo que la paciente mantiene adecuado control.

Desde el punto de vista respiratorio se pauta Azitromicina 250mg tres veces por semana durante 18 días, se realiza pauta descendente de Prednisona y se fomenta la realización de fisioterapia respiratoria

CASOS CLÍNICOS

16 HIPOGLUCEMIAS Y ELEVACIÓN DE CREATINQUINASA EN UNA MUJER JOVEN: UN RETO DIAGNÓSTICO EN LA TRANSICIÓN A LA EDAD ADULTA..

Cecilia Alonso Ruiz, Adrián Viteri Noel, Sinziana Stanescu ., Amaya Belanger Quintana, Mónica López Rodríguez, Borja Merino Ortiz.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 23 años, alérgica al huevo, sin otros antecedentes personales relevantes y sin medicación habitual. No refiere consumo de tóxicos. Entre los antecedentes familiares destaca padre con hipercolesterolemia y, en rama materna, cardiopatía isquémica. Sin historia familiar conocida de errores innatos del metabolismo.

Enfermedad actual

Desde los 2 años de edad presentaba episodios esporádicos y autolimitados compatibles con hipoglucemia (temblor, sudoración, irritabilidad y malestar), generalmente tras ejercicio intenso, situaciones de estrés o ayuno. La paciente notaba que los episodios cedían con la ingesta de hidratos de carbono, sin relacionarlo claramente con ingesta de algún tipo de alimento. Se realizaron estudios de cribado de patología endocrinológica que fueron normales en edad pediátrica. El crecimiento y el desarrollo psicomotor fueron normales y no constan ingresos hospitalarios en la edad pediátrica.

A los 17 años se objetivó un empeoramiento claro de la tolerancia al ayuno, con hipoglucemias sintomáticas más frecuentes (2-3/semana) en relación con que la paciente comenzó actividad física moderada en gimnasio y periodos de ayuno prolongados por los estudios. En una ocasión precisó atención urgente por mareo y presíncope tras ejercicio, constatándose glucemia capilar de 42 mg/dL con cetonemia positiva, con reversión rápida tras aporte oral de hidratos de carbono. Asociaba además bajo rendimiento físico y fatigabilidad progresiva, sin mialgias, calambres ni debilidad muscular, y sin episodios de coluria.

Ante la recurrencia de hipoglucemias cetósicas y la aparición de alteraciones analíticas persistentes se inició estudio dirigido para descartar un error innato del metabolismo con afectación hepática y muscular. Durante el proceso diagnóstico se instauraron medidas de prevención del ayuno y educación dietética, con mejoría parcial de la sintomatología.

Exploración física

Exploración general dentro de la normalidad, con IMC en rango. Piel y mucosas sin ictericia, palidez significativa ni edemas; sin estigmas de hepatopatía crónica. Abdomen blando, no doloroso, sin visceromegalias palpables. Exploración neurológica normal: fuerza 5/5 global, reflejos osteotendinosos conservados,

CASOS CLÍNICOS

sensibilidad intacta y marcha normal, sin signos clínicos de miopatía. Exploración cardiopulmonar sin hallazgos patológicos.

Exploraciones complementarias destacadas

En analíticas realizadas durante la clínica se documentaron hipoglucemias en ayuno corto y postejercicio (glucemia venosa 48-55 mg/dL) con cetosis asociada. Se constató elevación persistente de creatinquinasa (CK 600-1300 U/L; máximo 1321 U/L) con LDH discretamente elevada y lactato de 2.8 mmol/L. Presentó hipertransaminasemia leve intermitente (AST 30-45 U/L; ALT 25-40 U/L), sin colestasis ni datos de insuficiencia hepatocelular. El perfil lipídico mostró hipercolesterolemia con colesterol total de 283 mg/dL, LDL 215 mg/dL, HDL 55 mg/dL y triglicéridos 65 mg/dL.

En cuanto a pruebas de imagen, se realizó una ecografía abdominal que mostró un hígado de tamaño conservado con aumento difuso de ecogenicidad compatible con esteatosis leve, sin lesiones focales y con bazo y riñones sin alteraciones relevantes (ver imagen 1).

Se realizaron estudios metabólicos de aminoácidos con elevación de alanina, leucina, isoleucina y valina. También de acilcarnitinas que fueron normales, haciendo menos probables los trastornos de la beta-oxidación. Finalmente, ante la sospecha clínica se realizó estudio genético dirigido a glucogenosis donde se identificó heterocigosis compuesta en el gen AGL con dos variantes patogénicas: c.664+3A>G (afectación de splicing) y c.348_373del23 (delección con cambio de pauta de lectura; p.Ala117Leufs*10).

Para completar el estudio se realizó una valoración neurológica con ausencia de clínica y signos de afectación neuromuscular relevante y cardiológica sin hipertrofia ni cardiopatía estructural.

Diagnóstico

La presentación combinó hipoglucemias sintomáticas asociadas a ayuno/ ejercicio con cetosis, hiperCKemia persistente, hipertransaminasemia leve intermitente y dislipidemia, con exploración física prácticamente anodina. Tras los hallazgos clínicos y bioquímicos, el patrón fue sugestivo de un trastorno de la glucogenólisis con gluconeogénesis preservada, en el que el glucógeno no puede movilizarse con normalidad durante el ayuno y el organismo recurre precozmente a lipólisis y cetogénesis para mantener el aporte energético.^{1,2}

La glucogenosis de tipo III (enfermedad de Cori) es un error congénito del metabolismo autosómico recesivo causado por mutaciones en el AGL, gen que codifica la enzima desramificadora del glucógeno.^{1,2} Esta enzima posee dos actividades catalíticas (4- α -glucanotransferasa y amilo-1,6-glucosidasa) y actúa cuando la fosforilasa se detiene a 2-4 residuos del punto de ramificación. Su déficit impide completar la degradación del glucógeno y conduce a

CASOS CLÍNICOS

acumulación de glucógeno anómalo en hígado y, según el subtipo, en músculo esquelético y miocardio.^{1,2} En edad pediátrica predominan manifestaciones hepáticas (hepatomegalia, hipoglucemia cetósica, elevación de transaminasas e hiperlipidemia), mientras que en adolescentes o adultos tiene más relevancia en general la afectación muscular (fatigabilidad, intolerancia al ejercicio y elevación de CK) y, en un porcentaje variable, la afectación cardiaca.^{1,3} En cohortes internacionales se ha descrito implicación cardiaca frecuente, aunque la miocardiopatía clínicamente significativa no siempre progresa, por ello se recomienda monitorización estructurada incluso en pacientes asintomáticos.^{3,4} En esta paciente, la historia de síntomas desde la infancia con crecimiento normal sugiere un fenotipo relativamente leve en los primeros años, con descompensación al aumentar demandas energéticas (ejercicio) y periodos de ayuno en la adolescencia. La confirmación diagnóstica se obtuvo mediante genética, con dos variantes patogénicas en AGL en heterocigosis compuesta, estableciendo el diagnóstico de glucogenosis tipo III con afectación hepática leve y afectación muscular subclínica.^{1,2}

En pacientes con hipoglucemia el primer eje del diagnóstico diferencial es la presencia de cetosis. La cetosis hace menos probables hiperinsulinismo y otras causas endocrinas de hipoglucemia mediada por insulina (hipoglucemia típicamente no cetósica), así como la mayoría de defectos de oxidación de ácidos grasos (habitualmente hipoglucemia hipocetósica).² En el grupo de hipoglucemias cetósicas con alteración hepática, la glucogenosis tipo I suele acompañarse de acidosis láctica, hiperuricemia y un perfil metabólico más grave; además, la cetosis suele ser menos marcada que en GSD III.^{2,5} Las glucogenosis hepáticas tipo VI y IX cursan con hipoglucemia cetósica y elevación de transaminasas, pero en general con menor repercusión muscular (CK menos elevada) y sin el patrón combinado hepático-muscular típico.^{1,2} Por último, miopatías metabólicas como la enfermedad de McArdle (GSD V) se manifiestan sobre todo con síntomas musculares (calambres, rabdomiólisis) y no explican bien hipoglucemia cetósica de ayuno ni alteración hepática concomitante. En este caso, la integración clínico-analítica y la confirmación molecular permitieron concluir GSD III.

Tratamiento instaurado

El manejo se centró en medidas dietéticas y educativas, objetivo principal en GSD III al no existir tratamiento etiológico establecido.^{1,2,5} Se pautó evitar el ayuno prolongado, con objetivo práctico de no superar 6 horas sin ingesta durante el día, y se estructuró una pauta de 4-5 comidas diarias con hidratos de carbono complejos. Se insistió en la planificación de ingestas pre y postejercicio y en la prevención de situaciones de riesgo, como enfermedad intercurrente.

Dado que la gluconeogénesis está preservada, se recomendó un aporte proteico

CASOS CLÍNICOS

relativamente alto (aprox. 1,5-2 g/kg/día, individualizado), como estrategia anticatabólica y para aportar sustrato gluconeogénico, con limitación de azúcares simples para minimizar oscilaciones glucémicas y exceso calórico.^{2,5} Como medida específica para prolongar la euglucemia se indicó almidón de maíz en periodos de mayor riesgo, especialmente nocturno o antes del ejercicio, a dosis orientativa de 1,0-1,5 g/kg por toma. También se educó a la paciente en manejo de hipoglucemias y síntomas de alarma.^{2,5}

Por último, la paciente realiza controles periódicos en la Unidad de Enfermedades Metabólicas, orientado a descartar complicaciones: controles analíticos frecuentes (con función renal, hepática lipidograma, y marcadores musculares), ecografías hepáticas para detectar progresión de la esteatosis y reevaluación cardiológica.^{1,2,4,5} Con estas medidas, la paciente mantiene actualmente buen control clínico, con hipoglucemias poco frecuentes (2-3 episodios leves/año), CK discretamente elevada en controles sin rhabdmiolisis y sin evidencia de progresión de afectación hepática, muscular o cardíaca.

Referencias bibliográficas

1. Schreuder AB, Rossi A, Grünert SC, et al. Glycogen Storage Disease Type III. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2010.
2. Craigen WJ, Darras BT. Deficiencia de desbranquiladores de glucógeno (enfermedad de almacenamiento de glucógeno III, enfermedad de Cori). UpToDate. Actualizado 17 Jul 2024 (revisión bibliográfica hasta Ene 2026).
3. Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, et al. Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(5):697-704.
4. Berling É, Laforêt P, Wahbi K, et al. Narrative review of glycogen storage disorder type III with a focus on neuromuscular, cardiac and therapeutic aspects. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44:521-533.
5. Kishnani PS, Austin SL, Arn P, et al. Glycogen Storage Disease Type III diagnosis and management guidelines. *Genet Med.* 2010;12(7):446-463.

CASOS CLÍNICOS

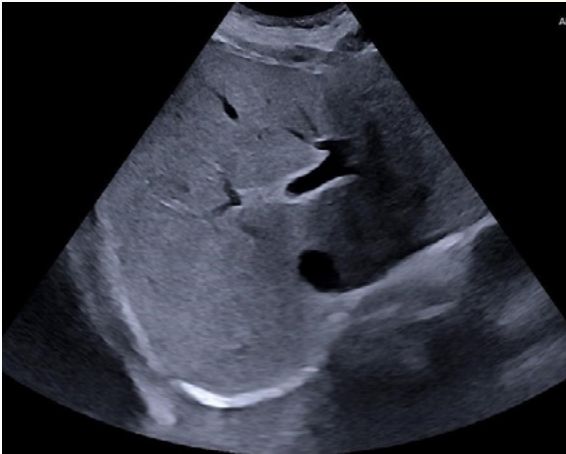


Imagen 1: ecografía abdominal con hígado de tamaño conservado con aumento difuso de ecogenicidad compatible con esteatosis leve.

CASOS CLÍNICOS

18 CUANDO LA ENERGÍA FALLA: RABDOMIÓLISIS COMO SEÑAL DE UN DÉFICIT DE CPT2 .

Anna Montañés Cerezo, Maria Camprodon Gómez, Àngel Valls Villalba, Joseba Corada Prieto, Mireia Del Toro Riera, Ferran Martínez Valle.

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Antecedentes patológicos

Hombre de 20 años sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares relevantes. Como antecedentes personales, correcto desarrollo psicomotriz en la infancia, miopía sin cambios recientes, fractura clavicular a los 3 años por caída des de altura y fisura de cabeza de radio izquierda en 2016 y 2017 en contexto de caídas de alto impacto (snowboard).

Enfermedad actual

El paciente inicia el 26/01/2025 con clínica de malestar general y síndrome catarral. Refiere que había estado realizando ski 48h antes y senderismo 24h antes (12Km de montaña). La tarde del día siguiente se añade cefalea, por lo que toma 2 comprimidos de pharماغrip (paracetamol + clorfenamida + fenilefrina). Tras 24h reemprende la actividad física realizando entrenamiento de hockey, con empeoramiento del malestar general. A las 3 de la mañana del día siguiente refiere inicio de dolor muscular focalizado en muslos de ambas EEII, fiebre y posteriormente un vómito y dolor abdominal, con generalización de las molestias musculares, apareciendo artromialgias, para las que toma 1 comprimido de stopcold (Cetirizina + pseudoefedrina). Ese mismo día (29/01/2025) presenta orina más oscura, sin coágulos y sin clínica miccional, por lo que consulta a urgencias.

Niega episodios previos de debilidad muscular o mialgias, realiza ejercicio físico desde la infancia con buen rendimiento en el deporte, niega fenómeno de second wind, no realiza ninguna dieta específica y tolera correctamente el ayuno. Niega ingesta de suplementos vitamínicos. Niega episodios previos de orinas oscuras o mioglobulinuria. Niega migrañas, epilepsia, afectación auditiva o diabetes que sugieran enfermedad mitocondrial.

Exploración física

Hemodinámicamente estable, buen estado general, no fascies sindrómica, normocoloreado, sin lesiones cutáneas, mínimo edema en ambos vastos. Exploración cardiovascular y respiratoria sin alteraciones. Abdomen blando y depresible sin megalias, levemente doloroso a la palpación abdominal profunda de manera generalizada, sin clara focalización ni claros signos de irritación

CASOS CLÍNICOS

peritoneal. Signo de Blumberg y signo de Murphy negativos. No se palpan masas ni visceromegalias. No se palpan adenopatías submandibulares, laterocervicales ni axilares. Puño percusión bilateral negativa. Consciente y orientado en las 3 esferas, correcto trofismo muscular, sin debilidad en miembros superiores ni inferiores (dolor en cuádriceps), ROTs ++/+++ (rotuliano, bicipital y estiloradial), sin otras alteraciones neurológicas.

Exploraciones complementarias destacadas

- Analítica en Urgencias (30/01/2025): elevación de reactantes de fase aguda, con PCR 11.15 mg/dL, hemograma y coagulación sin alteraciones; función renal estable con FG >90 ml/min/1.73m², creatinina 1.05 mg/dL, urea 35 mg/dL; ionograma con hiperpotasemia de 5.41 mmol/L e hipocalcemia de 6.4 mg/dL, con sodio, magnesio, fosfato y cloro en rango; elevación de enzimas de citólisis (ALT 390 UI/L, AST 1956 UI/L) sin hiperbilirrubinemia y FA y GGT sin alteraciones; Glucosa 109 mg/dL; elevación marcada de CK 71345 UI/L y LDH 1259 UI/L.
- Tira reactiva de orina: proteínas 4+, Grupo HEM 4+, densidad de orina 4+, resto normal.
- Sedimento de orina: 500 bacterias/μL, hematíes 0 cel/μL, leucocitos 7.5 cel/μL; células epiteliales, cilindros hialinos y levadoras negativo, cilindros granulados aislados
- PCR virus: negativa para Gripe A y B, SARS-CoV2 y VRS; positiva para Rhinovirus
- Analítica de ingreso (31/01/2025): persistencia de elevación de reactantes de fase aguda con PCR 9.33 mg/dL y VSG: 81 mm/h, alteración de función renal con FG 57 ml/min/1.73 m², creatinina 1.85 mg/dL, urea 51 mg/dL; ionograma en rango tras corrección; persistencia de elevación de enzimas de citólisis (ALT 742 UI/L, AST 2379 UI/L), CK 46473 UI/L y aldolasa 159.1 UI/L; perfil lipídico y tiroideo sin alteraciones.
- Orina de 24h: poliuria 4900ml proteinuria 700.7 mg
- Estudio del complemento y proteinograma: sin alteraciones.
- Estudio de autoinmunidad (FR, ACPA, ANAs, ENAs, antiDNAs, anti-HMGR): negativo
- Perfil de miopatías inflamatorias (antiRo52, antiOJ, antiEJ, antiPL12, antiPL7, antiSRP, antiJo1, antiPM/Scf175, antiPM-Scf100, anti-Ku, anti-SAE1, anti-NXP2, anti-MDA5, antiTIF1g, antiMi2): negativos.
- Serologías de Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae, VEB, CMV negativas.
- Aminoácidos en plasma y en orina: sin alteraciones relevantes
- Estudio redox en plasma: lactato 0.9 mmol/L (0.3-2.1), β-Hidroxiacetato 101.1 μmol/L (15 – 600)
- Estudio de carnitinas plasmáticas: Carnitina total: 40.6 μmol/L (37.9 - 56.7) Carnitina libre: 34.2 μmol/L (29.9 - 45.5) Carnitina ligada: 6.4 μmol/L (5.6-13.6)
- Acilcarnitinas en plasma (06/02/2025): incrementos ligeros de algunas especies

CASOS CLÍNICOS

- de cadena larga, C16:0 y C18:0. A descartar un potencial déficit de CPT2/CACT.
- 2º estudio ambulatorio de acilcarnitinas en plasma (21/03/2025): incremento en especies de cadena larga (más incrementadas que en determinación previa) que confirman hallazgos y orientación previa.
 - Panel genético de metabolopatías: variante en homocigosis c.338C>T (p.Ser113Leu), en el exón 3 del gen CPT2.

Diagnóstico

Nos encontramos ante un paciente joven con un cuadro de rabdomiólisis importante, con mioglobulinuria y fracaso renal, y diferentes factores contribuyentes que han podido desencadenarlo (consumo de fenilefrina, deporte e infección por rinovirus). Sin embargo, la elevación de CPKs era muy llamativa, lo que nos hace pensar en una enfermedad metabólica subyacente que pudiese justificar el episodio. En el diagnóstico diferencial entrarían:

- 1) Glucogenosis (McArdle, Pompe), sin que el episodio sea muy sugestivo por ausencia de episodios previos durante la infancia, buena tolerancia al ejercicio y elevación tan marcada de CPKs
- 2) Enfermedad mitocondrial: tampoco siendo especialmente sugestivo en este caso, ya que normalmente presentaría clínica acompañante y progresión muscular más paulatina
- 3) Trastorno de la β -oxidación, aunque el paciente no ha presentado episodios previos con la realización de ejercicio y presenta a priori buena tolerancia al mismo, es el grupo de enfermedades que más podría sugerir el episodio actual

En el caso de este paciente, se interconsultó durante el ingreso con la Unidad de Minoritarias del hospital, quienes añadieron estudios mientras el paciente estuvo en planta: aminoácidos en orina y plasma, estudio de carnitinas plasmáticas y estudio redox. Tras la estabilización de las CPKs y corrección de la función renal el paciente fue dado de alta el 06/02/2025 como rabdomiólisis sin causa determinante de probable origen multifactorial con seguimiento por la Unidad de Minoritarias para resultados analíticos. El primer resultado significativo llegó con la determinación de acilcarnitinas en plasma que mostraba incrementos ligeros de algunas especies de cadena larga, C16:0 y C18:0, sugestivos de un déficit en la β -oxidación mitocondrial (CPT2/CACT). Tras una segunda determinación en consultas que confirmó el resultado, el diagnóstico definitivo se llevó a cabo mediante un panel genético de metabolopatías que determinó en homocigosis la variante c.338C>T (p.Ser113Leu), en el exón 3 del gen CPT2. Esta variante se encuentra en bases de datos poblacionales en baja frecuencia

CASOS CLÍNICOS

(<0.17%) en relación con la forma miopática adulta del déficit de CPT2, dando lugar a la producción de una proteína inestable que condiciona un error en el metabolismo de acilcarnitinas de cadena larga, dentro de la β -oxidación de ácidos grasos.

Tratamiento instaurado

Durante el proceso diagnóstico y seguimiento en consultas, el paciente presentó otro episodio de rabdomiólisis que requirió de ingreso en unidad de corta estancia y recuperación con sueroterapia. Tras el diagnóstico por confirmación genética, se inició suplementación con carnitina a dosis de 1g/8h, triglicéridos de cadena media y dieta ajustada rica en carbohidratos y baja en grasas, con seguimiento por parte de Nutrición. Además, se proporcionaron recomendaciones enfocadas a prevenir el ayuno prolongado y el ejercicio extenuante.

Por otro lado, al tener un hermano aparentemente sano y ante la voluntad del paciente de tener descendencia se ofreció asesoramiento genético.

CASOS CLÍNICOS

29 UNA CAUSA POCO HABITUAL DE ARTROPATÍA PROGRESIVA EN EL ADULTO.

Marina Vergara Ortiz, Borja Merino Ortiz, Adrián Viteri Noël, Sinziana Stanescu., Amaya Belanger Quintana, Mónica López Rodríguez.

Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España.

Antecedentes patológicos

Antecedentes personales: Mujer de 65 años, natural de Venezuela y residente en Madrid. Antecedentes de hipotiroidismo primario en tratamiento sustitutivo con levotiroxina. En el ámbito quirúrgico, destaca una fauquetomía bilateral y cirugía por desprendimiento de vítreo. No refiere hábitos tóxicos, siendo fumadora pasiva.

Antecedentes Familiares: La paciente es hija de padres consanguíneos (primos lejanos) de origen español. En la fratría de seis hermanos, se identificaron tres individuos afectados por la patología (incluyendo a la paciente), lo que refuerza el patrón de herencia autosómico recesivo característico de la deficiencia de HGD. Presenta un hijo asintomático. La rama paterna cuenta con antecedentes de familiares directos con sintomatología compatible (orinas oscuras).

Enfermedad actual

La paciente refiere la presencia de orinas oscuras desde la edad pediátrica, un signo temprano derivado de la excreción masiva de HGA que se oxida al contacto con el aire o en medios alcalinos. A pesar de esta sintomatología persistente, el diagnóstico no se estableció hasta los 42 años, tras un estudio por el servicio de Reumatología motivado por el diagnóstico previo de su hermano (caso índice).

En la actualidad, la paciente presenta artralgiás mecánicas de predominio lumbar y en grandes articulaciones. Describe episodios previos de tumefacción en la rodilla derecha que requirieron artrocentesis e infiltraciones. Niega sintomatología inflamatoria sistémica, fenómeno de Raynaud o síndrome constitucional. A pesar de la artropatía, mantiene una vida activa mediante la práctica regular de pilates y caminatas diarias, lo que contribuye a la preservación de su capacidad funcional.

Exploración física

Al examen físico realizado en octubre de 2025, la paciente presenta un estado general conservado (Peso: 73.7 kg, Talla: 165 cm).

- Oculofacial: Se observa una tinción negruzca/parda en las escleras de ambos ojos, localizada característicamente en las áreas de inserción de los músculos rectos, donde el depósito de polímeros de HGA es más evidente. Asimismo, se identifica una hiperpigmentación grisácea en el arco cigomático bilateral, de predominio derecho.

CASOS CLÍNICOS

- Otorrinolaringológica: Presenta una coloración pardo-azulada en el cartílago del antihélix de ambos pabellones auriculares, más marcada en el lado izquierdo, compatible con ocronosis del cartílago auricular.
- Locomotor: Dolor a la palpación en la región lumbar, con limitación discreta de la movilidad axial. No se aprecian edemas en miembros inferiores ni signos de trombosis venosa profunda.
- Sistémico: Auscultación cardiopulmonar rítmica, sin soplos ni ruidos patológicos. Abdomen blando, sin masas ni visceromegalias. Exploración neurológica normal.

Exploraciones complementarias destacadas

Evaluación Bioquímica y Genética:

Al acudir derivada a nuestra unidad, se realizaron estudios analíticos con el fin de descartar negatividad para marcadores de autoinmunidad e inflamación (ANA, ENA, Factor Reumatoide, PCR), todos ellos negativos en nuestra paciente.

Se realizó estudio de aminoácidos en plasma que fue normal y de ácidos orgánicos en orina que mostró una excreción elevada de ácido homogentísico (142 mmol/mol creat.) cuando los niveles habituales son indetectables.

Finalmente, se realizó confirmación genética con hallazgo de mutación patogénica c.1102A>G (p.Met368Val) en el gen HGD. Esta variante ha sido identificada como la más prevalente en cohortes españolas y europeas, y se localiza en el exón 13 del gen HGD. La mutación p.Met368Val resulta en la sustitución de metionina por valina en la posición 368 de la proteína, afectando la función de la homogentisato 1,2-dioxigenasa y provocando la acumulación de ácido homogentísico

Estudios de Imagen:

- Radiografía de Columna Dorso-Lumbar: Se observan cambios degenerativos severos con pérdida de altura discal y fusión vertebral, especialmente marcada en el segmento L2-L4. Se identifican puentes óseos (sindesmofitos) y calcificación de los discos intervertebrales, un hallazgo radiológico altamente sugestivo de alcaptonuria.
- Radiografía de Pelvis: Discreta fusión de las articulaciones sacroilíacas de predominio derecho y escoliosis leve de doble curvatura.
- Ecocardiografía (13/10/2025): Ventrículo izquierdo no dilatado con FEVI conservada (54.7%). No se observan valvulopatías significativas ni dilatación de la raíz aórtica (diámetro sinusal: 3.2 cm), hallazgos importantes dado que la ocronosis puede provocar estenosis aórtica y calcificaciones valvulares en estadios avanzados.

Diagnóstico

Alcaptonuria (Déficit de Homogentisato 1,2-Dioxigenasa, OMIM 203500) con

CASOS CLÍNICOS

Artropatía Ocronótica y Espondilopatía asociada.

Diagnóstico diferencial: El análisis clínico obliga a diferenciar la artropatía ocronótica de otras entidades 1, 2, 3:

1. Espondilitis Anquilosante (EA): Aunque ambas presentan fusión vertebral, la EA suele debutar a edades más tempranas y presenta sacroilitis erosiva bilateral simétrica y positividad para HLA-B27, ausentes en este caso.
2. Osteoartritis (OA) Primaria: La OA convencional suele respetar los hombros y codos, articulaciones que frecuentemente se ven afectadas en la alcaptonuria. Además, la calcificación densa del disco intervertebral es específica de la ocronosis.
3. Hemocromatosis: Puede cursar con artropatía y pigmentación cutánea, pero se diferencia por las alteraciones en el perfil férrico y la ausencia de orinas oscuras.

Tratamiento instaurado

Abordaje Terapéutico: Dada la ausencia de una cura definitiva, el manejo se centra en mitigar la acumulación de HGA y controlar los síntomas articulares^{1, 2, 3}:

- Restricción Dietética: Se ha pautado una restricción de proteínas naturales, orientando a la paciente hacia una dieta fundamentalmente vegetariana para reducir la ingesta de los aminoácidos precursores tirosina y fenilalanina.
- Manejo Farmacológico: Se utiliza analgesia a demanda con paracetamol (1 g cada 8 h) y etoricoxib (30 mg cada 12 h en fases de dolor intenso). Se continúa el tratamiento sustitutivo para su hipotiroidismo base.
- Fisioterapia: La paciente realiza ejercicio físico terapéutico, fundamental para mantener la flexibilidad del raquis y la fuerza muscular.

Perspectivas Futuras: La paciente ha mostrado interés en el tratamiento con nitisinona. Este inhibidor de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa previene la formación de HGA. Estudios recientes (como el estudio SONIA 2)⁴ han demostrado que la nitisinona puede reducir drásticamente los niveles de HGA urinario y frenar la progresión de la ocronosis, por lo que se está evaluando su idoneidad en el seguimiento por Medicina Interna.

Referencias bibliográficas

1. Inrone WJ, Perry M, Chen M. Alcaptonuria. 2003 May 9 [actualizado 2021 Jun 10]. En: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1454/> PMID: 20301627.
2. Sharabi AF, Goudar RB. Alcaptonuria. 2023 Aug 8. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Disponible en: <https://>

CASOS CLÍNICOS

www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560613/ PMID: 32809406.

3. Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026.

4. Ranganath LR, Psarelli EE, Arnoux JB, Braconi D, Briggs M, Bröijersén A, et al. Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alkaptonuria (SONIA 2): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020 Sep;8(9):762-772. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30228-X.



Ilustración 2. Oscurecimiento progresivo de la orina de la paciente hasta adquirir una coloración pardo-negruzca al contacto con el aire, secundaria a la oxidación del ácido homogentísico.



Ilustración 1. Tinción negruzca/parda en las escleras de nuestra paciente.

CASOS CLÍNICOS

30 DE LOS TENDONES AL CEREBRO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Blanca Sánchez Checa, Paula Fernández Araque, Elena Zamorano García, Laura Lucena Torres, Antonio Rosales Castillo.

HUVN, Granada, España.

Antecedentes patológicos

Mujer de 48 años con antecedentes personales de fracturas recurrentes por caída (radio distal conminuta con 28 años y humeral derecha con 36 años); tendinopatías múltiples (engrosamiento bilateral del tendón de Aquiles e inserción baja de músculos sóleos en seguimiento por Traumatología) y trombofilia hereditaria (mutación heterocigota C46T de FXII y MTHFR heterocigota). Inherenida de cataratas bilaterales a los 16 años. No hábitos tóxicos ni medicación activa. Independiente para las actividades de la vida diaria.

Enfermedad actual

A la anamnesis, refiere diarrea crónica en edad pediátrica con estudio exhaustivo negativo que fue mejorando de forma progresiva con la edad. Desde hace 2 años, empeoramiento a nivel cognitivo con mayor desorientación y olvidos, así como aparición de temblor mentoniano llamativo y empeoramiento de la marcha con caídas frecuentes.

Exploración física

Fenotípicamente destaca talla baja y distribución muscular de predominio proximal. Discurso repetitivo con dificultad para obedecer órdenes complejas. Temblor de hemilabio inferior, de baja frecuencia e intensidad moderada y episodios de contracción muscular frontal con leve temblor posicional lingual de baja frecuencia. No posturas distónicas ni atrofia muscular parcelar, así como déficits sensitivos (tactoalgésico o vibratorio) ni motores.

Presencia de nodulaciones en tendones de Aquiles y muñeca derecha, sugestivos de xantomas. Reflejos rotulianos bilaterales muy exaltados con aquileos hipoactivos por retracción tendinosa y presumibles xantomas. Reflejo cutáneo-plantar extensor bilateral y marcha ataxo-espástica, inestable. Maniobra de Gowers negativa.

No alteraciones en la exploración cardiorrespiratoria o abdominal.

Exploraciones complementarias destacadas

- Análítica previa: hemograma sin alteraciones. Colesterol-LDL 131mg/dl, con resto de perfil lipídico normal. Perfil férrico, proteína C reactiva, metabolismo calcio-fósforo normales.
- Resonancia magnética craneal: alteración difusa y simétrica de la sustancia

CASOS CLÍNICOS

blanca profunda bihemisférica, también en ambos hemisferios cerebelosos.

Diagnóstico

Destacamos los principales hallazgos en anamnesis y pruebas complementarias:

- Cuadro de diarrea crónica durante la edad pediátrica no filiado
- Aparición de cataratas a una edad precoz
- Xantomas tendinosos
- Aparición de sintomatología neurológica en la edad adulta
- Hallazgos radiológicos compatibles con alteración difusa y simétrica de la sustancia blanca profunda bihemisférica y hemisferios cerebelosos

La presencia de los hallazgos expuestos previamente elevaron la sospecha de xantomatosis cerebrotendinosa, por lo que se solicitó estudio genético dirigido, el cual confirmó la sospecha clínica [hallazgo en homocigosis de la variante patogénica c.1183C>T p.(Arg395Cys) en el gen CYP27A1].

Tratamiento instaurado

Tras la confirmación diagnóstica, se procede a evaluación integral y seguimiento en consulta de Enfermedades Minoritarias. De forma añadida, se solicitaron:

- Ecocardiografía transtorácica: sin alteraciones
- Evaluación oftalmológica: normal
- Densitometría: T-Score -2.6 cuello femoral y -2.8 columna lumbar. Compatible con osteoporosis establecida.

Se propuso inicio de tratamiento con ácido quenodesoxicólico 250 mg/8 horas, solicitando determinaciones basales de beta-colesterol y colestanol para monitorización del mismo, asociado a calcio/vitaminada D y alendronato semanal. No se notificaron reacciones adversas al mismo.

Inicialmente se monitorizaron las concentraciones de colestanol sérico de forma trimestral hasta el control metabólico, y, posteriormente, de forma anual. Tras ocho meses de tratamiento la reducción de beta-colesterol fue significativa, con normalización de la concentración de precursores de biosíntesis de colesterol, ambos resultados indicativos de buena respuesta bioquímica al tratamiento. Clínicamente, persistencia de temblor mentoniano leve, sin aparición de nueva sintomatología.

Se realizó estudio genético de portadores, con presencia de la variante en padre, madre y un hijo de 20 años.

La xantomatosis cerebrotendinosa es una enfermedad autosómica recesiva de penetrancia variable consistente en el almacenamiento tisular de lípidos (colesterol y colestanol) por la interrupción de la síntesis de ácidos biliares secundaria al déficit en la enzima esterol-27-hidroxilasa. Esto conduce a la

CASOS CLÍNICOS

formación de xantomas, nódulos y placas en el sistema nervioso central, ojos, tendones, piel, pulmones y huesos. Forma parte de un grupo de trastornos neurológicos, conocidos como leucodistrofias, que afectan predominantemente a la sustancia blanca del sistema nervioso central¹. Presenta una mayor prevalencia (hasta 8.6 casos por 100000 habitantes) en poblaciones judías de origen marroquí³. La edad media al diagnóstico oscila entre los 30 y los 42 años¹. En su patogenia está implicada una variante del gen CYP27A1 (cromosoma 2q35) que codifica la enzima mitocondrial estero 27-hidroxilasa, familia del citocromo p-450².

Con respecto a las manifestaciones clínicas, la ictericia colestásica suele ser el síntoma más precoz aunque infrecuente, al contrario que la diarrea crónica, que, si bien es más frecuente, rara vez es identificada como señal de la enfermedad de forma inicial. Otras manifestaciones son: cataratas (75%); xantomas (77%, característicamente en el tendón de Aquiles aunque pueden aparecer en otras localizaciones); anomalías esqueléticas por absorción deficiente de calcio (osteoporosis); ateroesclerosis y ateromatosis coronaria prematura^{2,3}.

Las manifestaciones neurológicas constituyen la base de esta entidad, con la tríada de ataxia cerebelosa, afectación piramidal (espasticidad e hiperreflexia) y deterioro intelectual¹. Puede asociar alteraciones neuropsiquiátricas, y algunos pacientes, especialmente los niños, pueden cumplir criterios de trastorno del espectro autista¹. La epilepsia está presente hasta en el 50% de los casos. Puede haber síntomas extrapiramidales: parkinsonismo, mioclonías y temblor. Se han descrito neuropatías desmielinizantes y axonales, siendo infrecuentes las alteraciones sensitivas². Existe una rara variante espinal que puede manifestarse como una paraparesia espástica en adultos jóvenes con un curso clínico más leve que aquellos con la forma clásica^{2,3}.

El diagnóstico aúna manifestaciones clínicas características junto con niveles elevados de colestano sérico (hasta 5-10 veces los valores normales) y alcoholes biliares en sangre y orina. Otros hallazgos incluyen: niveles séricos de colesterol normales o disminuidos, y aumento de colestano y apolipoproteína B en líquido cefalorraquídeo (LCR) por alteración de la barrera hematoencefálica⁴. Las pruebas de neuroimagen (TAC o RMN) respaldan la sospecha diagnóstica, con hallazgo de atrofia difusa, alteraciones de la sustancia blanca de predominio cerebelosa, lesiones troncoencefálicas y alteraciones cerebelosas focales bilaterales que afectan a los núcleos dentados y sustancia blanca adyacente⁵. El estudio genético confirma el diagnóstico, detectando variantes patógenas del CYP27A1 en hasta el 99% de los casos. Los pacientes con variantes de significado incierto deben someterse a una prueba de colestano para confirmar la patogénesis. Aquellos con variantes de CYP27A1 pero niveles normales de colestano, deben someterse a una prueba de alcoholes biliares en orina⁶.

El tratamiento de la xantomatosis cerebrotendinosa es el ácido quenodesoxicólico,

CASOS CLÍNICOS

un ácido biliar que disminuye la síntesis de colestanol⁷. La dosis habitual es de 250mg tres veces al día, pudiendo incrementarse hasta 1000mg diarios en sujetos con niveles séricos de colestanol persistentemente elevados. Se han descrito casos de pacientes con 750mg diarios con normalización de niveles de colestanol pero progresión de síntomas neurológicos secundaria a aumentos de colestanol en LCR, que se vieron reducidos al incrementar el tratamiento a 1000mg diarios^{6,7}.

Las reacciones adversas más notificadas incluyen cefalea, dolor abdominal, estreñimiento, debilidad muscular y hepatotoxicidad (hipertransaminasemia de tres o más veces el límite superior de la normalidad (LSN)), debiendo monitorizarse éstas últimas. La determinación de niveles séricos de colestanol puede ser útil para evaluar la eficacia del tratamiento, aunque pueden tardar hasta dos años en normalizarse⁶. El tratamiento con ácido quenodesoxicólico se asocia con la estabilización de la enfermedad o mejora de los síntomas neurológicos y sistémicos, especialmente cuando se inicia a edades tempranas^{4,6}.

Existen otros agentes alternativos, como el ácido cólico (si intolerancia al ácido quenodesoxicólico), aunque no se dispone de datos fehacientes sobre su eficacia y seguridad a largo plazo. Las estatinas en combinación con ácido quenodesocólico pueden favorecer la consecución de niveles en rango⁷.

El tratamiento sintomático requiere un abordaje multidisciplinar⁶: cirugía de cataratas (frecuentemente, antes de los 50 años); extirpación quirúrgica de xantomas que limitan la función articular; fármacos antiepilépticos (aunque la frecuencia de las convulsiones puede mejorar con el tratamiento con quenodesoxicólico); levodopa/carbidopa para los síntomas parkinsonianos, con respuesta variable, etc. Se debe ofrecer asesoramiento genético a progenitores y hermanos de un caso índice².

Referencias bibliográficas

1. Nóbrega PR, Bernardes AM, Ribeiro RM, et al. Xantomatosis cerebrotendinosa: Una revisión práctica de fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Front Neurol* 2022; 13:1049850.
2. Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, et al. Xantomatosis cerebrotendinosa: patogénesis molecular, espectro clínico, diagnóstico y tratamientos modificadores de la enfermedad. *J Atheroscler Thromb* 2021; 28:905.
3. Pramparo T, Steiner RD, Rodems S, Jenkinson C. Prevalencia alélica y distribución geográfica de la xantomatosis cerebrotendinosa. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18:13.
4. Ribeiro RM, Vasconcelos SC, Lima PLGSB, et al. Fisiopatología y tratamiento de las anomalías lipídicas en la xantomatosis cerebrotendinosa: Una revisión integral. *Brain Sci* 2023; 13.

CASOS CLÍNICOS

5. Mignarri A, Dotti MT, Federico A, et al. El espectro de hallazgos de resonancia magnética en la xantomatosis cerebrotendinosa: redefinición y evidencia de nuevos marcadores de progresión de la enfermedad. *J Neurol* 2017; 264:862.
6. Stelten BML, Dotti MT, Verrips A, et al. Opinión de expertos sobre el diagnóstico, tratamiento y manejo de pacientes con xantomatosis cerebrotendinosa (XCT): un estudio Delphi modificado. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16:353.
7. Kisanuki YY, Nobrega PR, Himes R, et al. Eficacia, seguridad y tolerabilidad del ácido quenodesoxicólico (CDCA) en pacientes adultos con xantomatosis cerebrotendinosa (RESTORE): Estudio de fase 3 cruzado, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado con retirada de fármacos. *Genet Med* 2025; 27:101449.

CASOS CLÍNICOS

42 ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 3: A PROPÓSITO DE UN CASO

Edson Manuel Rodríguez López, Laura Muñoz Gómez, Agustín Pijierro Amador.

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España.

Antecedentes patológicos

Se presenta caso de un varón de 21 años de edad, sin alergias conocidas, con enfermedad de Gaucher tipo 3 diagnosticada en la infancia, en seguimiento multidisciplinar. Cuenta con antecedentes perinatales de prematuridad (32 sem) sin complicaciones relevantes; hipoacusia neurosensorial bilateral, antecedentes de ictiosis, reflujo gastroesofágico resuelto, episodio previo de enfermedad celíaca posteriormente descartada por biopsias intestinales, deficiencia de B12 y linfadenopatía mediastínica con afectación pulmonar intersticial desde el 2018

Enfermedad actual

Desde su diagnóstico en los primeros meses de vida, el paciente ha presentado una clínica variable, inicialmente recibía atención en Londres hasta su retorno a España donde ha mantenido seguimiento multidisciplinar. En 2021 se gestiona derivación a consulta especializada en Enfermedades Raras, comenzando en 2023 terapia con Imiglucerasa, con evolución estable. También se detecta posible discapacidad intelectual por Neuropsicología. En noviembre de 2023 presenta disnea leve en contexto catarral y se amplía estudio con ecocardiografía, TC (Tomografía Computarizada) torácico, RM (Resonancia Magnética) craneal y valoración oftalmológica donde se documentan depósitos retinianos compatibles con enfermedad de Gaucher. En 2024 queda pendiente de implante coclear por agravamiento progresivo de su hipoacusia, con mayor aislamiento social y alteraciones conductuales. Se registra además, en ese mismo año, un episodio compatible con amnesia global transitoria, con estudio neurológico y TC craneal sin cambios relevantes. Eventualmente presenta ictiosis estacional recurrente y alteraciones conductuales persistentes, finalmente siendo diagnosticado de discapacidad intelectual leve-moderada.

Exploración física

En sucesivos controles, se muestra con buen estado general, normohidratado y bien perfundido. Eupneico en reposo. Cuello sin ingurgitación yugular. Auscultación cardiaca con tonos rítmicos, sin soplos. Murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos. Abdomen blando y depresible. Extremidades sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda. En cuanto a la exploración neurológica: alerta, orientado en espacio y tiempo (falla día del mes). Invierte días de la semana. Memoria inmediata 1/3 con pistas, 2/3 con intrusiones. Lenguaje y

CASOS CLÍNICOS

habla normal. Fondo de ojo con depósitos blanquecinos en ojo izquierdo, resto de pares craneales sin déficits salvo hipoacusia; reflejos osteotendinosos vivos y simétricos; sin paresias ni alteración sensitiva; leve temblor distal en miembro superior izquierdo; marcha autónoma y estable.

La evaluación neuropsicológica en abril de 2024 determina discapacidad intelectual leve moderada, que progresa a moderada en agosto de 2025, con afectación significativa de memoria semántica y regresión conductual, sugiriendo posible evolución neurodegenerativa ligada a la enfermedad de Gaucher.

Exploraciones complementarias destacadas

A lo largo del seguimiento, las pruebas complementarias muestran estabilidad hematológica y bioquímica, con hemogramas entre 2023 y 2025 dentro de la normalidad (Hb 15–16 g/dL, leucocitos $6-8 \times 10^9/L$, plaquetas $260-348 \times 10^9/L$) y función renal y hepática conservadas. Destaca únicamente déficit intermitente de vitamina B12 sin repercusión hematológica. En noviembre de 2023, la RM craneal evidencia alteraciones talámicas bilaterales crónicas con leve realce milimétrico en tálamo izquierdo, hiperseñal periventricular occipital-temporal y discreta hiposeñal cerebelosa, sin progresión respecto a 2022, hallazgos compatibles con afectación neurológica por Gaucher. Ese mismo año, el TC torácico muestra engrosamiento septal interlobulillar difuso bilateral, estable desde 2019, compatible con afectación pulmonar intersticial, junto a calcificaciones hepáticas incidentales. Entre febrero y noviembre de 2024, las ecografías abdominales confirman calcificaciones hepáticas groseras estables (segmentos VII–VIII) y un angioma de 5 mm en segmento II, sin otras alteraciones viscerales. En mayo de 2024, el EEG (Electroencefalograma) revela anomalías epileptiformes parieto occipitales y fotosensibilidad, sin correlación clínica. Las analíticas de 2024–2025 mantienen estabilidad general, sin datos de inflamación sistémica ni citopenias.

Diagnóstico

La enfermedad de Gaucher es el trastorno lisosómico hereditario más frecuente y se transmite con un patrón autosómico recesivo. Su base fisiopatológica es la deficiencia de glucocerebrosidasa ácida por mutaciones en GBA1, lo que impide la degradación del glucocerebrósido y provoca su acumulación en macrófagos, que adoptan el aspecto característico de “células de Gaucher”. La infiltración progresiva de estos macrófagos en hígado, bazo y médula ósea, y en algunos casos en el sistema nervioso central, genera una respuesta inflamatoria sistémica mediada por citoquinas. Además, parte del sustrato acumulado se convierte en glucosilesfingosina (lyso Gb1), metabolito neurotóxico que contribuye al daño óseo y neurológico en las formas neuropáticas. Clínicamente,

CASOS CLÍNICOS

la enfermedad abarca un amplio espectro dividido en tres tipos: el Tipo 1, la forma no neuropática más frecuente, se manifiesta con hepatoesplenomegalia, dolor y crisis óseas, fracturas patológicas y citopenias (especialmente trombocitopenia). Los Tipos 2 y 3 corresponden a variantes neuropáticas; el Tipo 2 presenta deterioro neurológico grave y rápido en la primera infancia, mientras que el Tipo 3 muestra progresión lenta con signos como parálisis supranuclear de la mirada, ataxia y convulsiones, coexistiendo con afectación visceral. Para el diagnóstico y seguimiento resultan útiles biomarcadores como lyso Gb1, quitotriosidasa, ferritina y enzima convertidora de angiotensina, estrechamente relacionados con la carga de enfermedad.

El paciente fue diagnosticado de Enfermedad de Gaucher tipo 1 (tipo inusual) a los 8 meses de vida tras detectarse hepatoesplenomegalia. Posteriormente, en un segundo centro hospitalario se le diagnostica definitivamente de enfermedad de Gaucher tipo 3, identificándose dos mutaciones relacionadas (H331R/R359Q). En la literatura científica se recoge todo un espectro de variantes del gen GBA1, sin embargo, en la revisión para el presente caso, existe poca evidencia respecto a las variantes R359Q y H331R, que han sido reportadas, fundamentalmente, en estudios de poblaciones de China y Taiwán como mutaciones raras o variantes de significado incierto en pacientes con Gaucher

Diagnósticos:

- Enfermedad de Gaucher tipo 3
- Trastorno del espectro TADH (Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad)
- Discapacidad intelectual leve-moderadas según DSM-V.
- Hipoacusia neurosensorial por afectación de SNC (Sistema Nervioso Central)
- Coriorretinopatía serosa central bilateral
- Ictiosis por el déficit enzimático.

Tratamiento instaurado

Desde el inicio el paciente mantiene terapia sustitutiva con Imiglucerasa en régimen domiciliario, con adecuado control de visceromegalias y parámetros metabólicos. Dado que la terapia enzimática no atraviesa la barrera hematoencefálica y ante progresión neurológica (hipoacusia, trastorno atencional, cambios conductuales), en 2025 se propone y tramita (pendiente de aprobación) uso concomitante de Miglustat para sumar el efecto de ambos fármacos, que es diferente al actuar a distintos niveles de la ruta metabólica, e intentar modificar evolución a nivel del SNC, manteniendo imiglucerasa quincenal y monitorización de la enfermedad con Quitotrioxidasa y Liso-GLI. Oftalmología agrega tratamiento con acetazolamida. Continúa en tratamiento con vitamina B12 semanal.

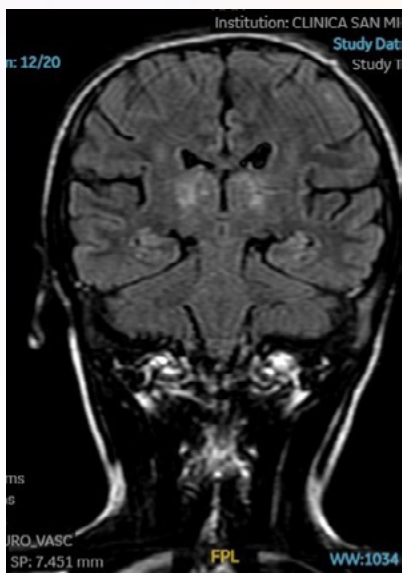
CASOS CLÍNICOS

Referencias bibliográficas

1. Castillon G, Chang SC, Moride Y. Global incidence and prevalence of Gaucher disease: a targeted literature review. *J Clin Med*. 2023;12(1):85.
2. Słowik K, Wójcik K, Ziemińska J, Żabicki M, Mitura-Lesiuk M. Lyso-Gb1—a highly specific biomarker for Gaucher disease. *Acta Haematol Pol*. 2025;56(4):248-57.
3. National Gaucher Foundation. Gaucher disease treatment: what's on the horizon? NGF Blog [Internet]. 2026 [citado 2026 Feb 23]. Disponible en: <https://www.gaucherdisease.org/>
4. International Gaucher Alliance. Gene therapy clinical trials [Internet]. Actualizado 2024 Ene 23 [citado 2026 Feb 22]. Disponible en: <https://www.gaucheralliance.org/>
5. Stennicke H. The genetic link between Gaucher disease and Parkinson's: how GBA1 could play a role in the next generation of gene therapy. *Cell & Gene* [Internet]. 2025 Ene 30 [citado 2026 Feb 23]. Disponible en: <https://www.cgtlive.com/>
6. Kong W, Lu C, Ding Y, Meng Y. Update of treatment for Gaucher disease. *Eur J Pharmacol*. 2022;926:175023.
7. Ain NU, Vaishnav M, Mistry PK. Natural history mapping of lysosomal storage disorders (LSDs): Gaucher disease as a model for precision care. *J Inher Metab Dis*. 2026;49(1):e70128.
8. Medicare Advantage. Pharmacotherapy for Gaucher disease: Medical Policy MA 081. 2025 Abr 1 [citado 2026 Feb 23]. Disponible en: <https://www.medicareadvantage.com/>
9. Gragnaniello V, Cazzorla C, Guerardi D, Loro C, Massa P, Puma A, et al. Long term follow up of a patient with neonatal form of Gaucher disease. *Am J Med Genet A*. 2023;191(7):1917-22.
10. Camou F, Berger MG. Gaucher disease, state of the art and perspectives. *J Intern Med*. 2025;298(3):155-72



CASOS CLÍNICOS



*Rm de base de Cráneo (Peñasco).
FLAIR.*



Tc De Peñasco, Mastoides.

CASOS CLÍNICOS

43 DE EPILEPSIA JUVENIL A UN MISTERIO NEUROMETABÓLICO

Samanta Ortega Hernández, Adrián Hernández Concepción, María Luisa Labella Báez, Ana María Rivero Ramírez, Alicia Puente Fernández, Davinia Godoy Díaz.

Hospital Universitario De Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas De Gran Canaria, España.

Antecedentes patológicos

Gestación dentro de la normalidad y parto vaginal sin incidencias. Desarrollo psicomotor y neurocognitivo aparentemente normal hasta los 11 años de edad. Dificultad para el aprendizaje posterior con abandono de los estudios tras desarrollar epilepsia con crisis mioclónicas, tónico-clónicas generalizadas y de ausencia, en tratamiento con ácido valproico, en seguimiento desde entonces por Neurología con sospecha de Epilepsia Juvenil. Durante el seguimiento, destaca hiperreflexia generalizada y polineuropatía sensitivomotora de predominio desmielinizante documentada por estudios electrofisiológicos. No otros antecedentes médicos de interés. No alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. Entre los antecedentes familiares, destacan madre de 58 años y padre de 73 años con trastorno bipolar en tratamiento, hermano de 37 años con problemas derivados de consumo de tóxicos y primos maternos con epilepsia diagnosticada. Consanguinidad entre abuelos paternos y maternos (primos de primer grado).

Enfermedad actual

Varón de 36 años que acude a centro ocupacional para personas con discapacidad. Durante su seguimiento por consulta de Epilepsia de Neurología, se realiza interconsulta a Hepatología por sospecha de Enfermedad de Wilson debido a ceruloplasmina en plasma. A pesar de que los niveles de ceruloplasmina son compatibles, presenta proteínas totales bajas por lo que podría estar artefactado, así como cobre en plasma bajo y cobre en orina 24 horas límite, ambos normalmente aumentados en Enfermedad de Wilson, RM cráneo no compatible y sin datos de anemia hemolítica ni enfermedad hepática, cumpliendo únicamente 2 criterios de Leipzig (ceruloplasmina y síntomas neurológicos), por lo que se considera poco probable el diagnóstico. Por otro lado, el déficit de cobre en conjunto con el trastorno madurativo, la epilepsia y la polineuropatía hacen sospechar de Enfermedad de Menkes. Se realiza estudio genético sin confirmar mutaciones del gen ATP7A, sin que la ausencia de detección permita excluir la enfermedad. Se remite a Unidad de Enfermedades Minoritarias para ampliar el estudio.

CASOS CLÍNICOS

Su madre refiere que, a pesar de la estabilización de las crisis con ácido valproico, desde hace cinco años, presenta empeoramiento progresivo del lenguaje con dificultad para la articulación y fluidez verbal. Asimismo, aparición de movimientos involuntarios de tipo temblor y rigidez. Valorado por el Servicio de Rehabilitación, donde recibe tratamiento con toxina botulínica con mejoría parcial.

Exploración física

Constantes: TA 114/78 mmHg, FC 62 lpm, peso 61.8 Kg, talla 179 cm. Buen estado general. Eupneico. No ingurgitación venosa yugular. No lesiones cutáneas. No adenopatías periféricas. Cabeza y cuello: normal. Orofaringe: normal. Tórax: normal. Auscultación cardiopulmonar: rítmico, sin soplos, murmullo vesicular conservado sin ruidos añadidos. Abdomen: blando, sin dolor, no palpo masas, ni megalias, timpánico, peristaltismo presente sin datos de irritación peritoneal. Miembros inferiores: pulsos periféricos presentes, no edemas, no signos de insuficiencia venosa crónica, ni datos de trombosis venosa profunda. Neurológica: balance muscular conservado. Reflejos osteotendinosos +++ (hiperreflexia simétrica), clonus agotable bilateral. Marcha espástica (espasticidad grado III) con tendencia a steppage bilateral aunque de predominio izquierdo. No movimientos coreicos en la consulta de Enfermedades Minoritarias, aunque sí descritos en las consultas de Neurología.

Exploraciones complementarias destacadas

Análítica de sangre: Glucemia 81, urea 21, creatinina 0,79, filtrado glomerular 118, sodio 144 mEq/L, potasio 4,39 mEq/L, proteínas totales 5,79 g/dl, AST 20 U/L, ALT 9 U/L, LDH 256 U/L, fosfatasa alcalina 74 U/L, ferritina 61 ng/mL, cobre 25,50 ug/dl (VN 70-140), ceruloplasmina 14 mg/dl (VN 22-61), cobre en orina 24 horas 7 ug, leucocitos 5630/uL, neutrófilos 2760/uL, linfocitos 2030/uL, hemoglobina 15,40 g/dl, plaquetas 161000.

Estudio genético: homocigosis en variante de significado incierto NM_000784:4:c.1181T>C, NP_000775.1:p:Leu394Pro en el gen CYP27A1 compatible con xantomatosis cerebrotendinosa.

Resonancia magnética cerebral: atrofia cerebral cortical. Focos de gliosis en sustancia blanca de ambas regiones parietales y lesiones antiguas en ambos hemisferios cerebelosos típica de xantomatosis cerebrotendinosa.

Resonancia magnética de tendones de Aquiles pendientes.

Valoración oftalmológica dentro de la normalidad que descarta opacidades corneales y anillo de Kayser-Fleischer.

Ecografía de abdomen: hígado aumentado de tamaño de manera discreta con morfología normal. Resto dentro de la normalidad.

Elastografía hepática: 4,2 kPa.

CASOS CLÍNICOS

Se solicita colestanol plasmático que se envía a laboratorio de referencia.

Diagnóstico

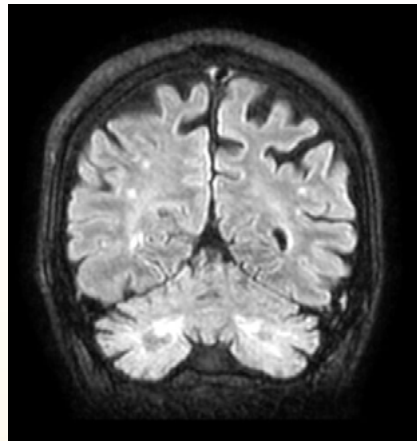
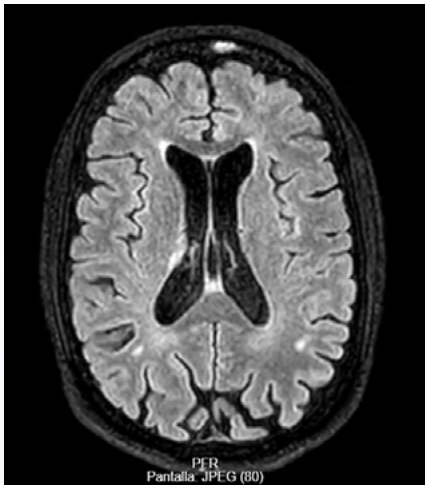
Xantomatosis cerebrotendinosa

La xantomatosis cerebrotendinosa (CTX) es una enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen CYP27A1. Este gen codifica la enzima esterol 27-hidroxilasa, implicada en la síntesis de ácidos biliares. Su déficit conduce a la acumulación de colestanol y otros lípidos en el cerebro, el cristalino y los tendones. Por tanto, se manifiesta en forma de epilepsia, polineuropatía sensitivo-motora desmielinizante, alteraciones del lenguaje y deterioro cognitivo progresivo, cataratas juveniles, xantomas tendinosos y hepatomegalia leve.

Tratamiento instaurado

Se inicia ácido quenodesoxicólico a dosis de 750 mg diarios repartido en 3 tomas, el cual actúa reemplazando los ácidos biliares faltantes, inhibiendo la síntesis endógena de colestanol y reduciendo el depósito de lípidos en tejidos.

Después de 6 meses de tratamiento, se objetiva mejoría del temblor, aunque continúa con inestabilidad en la marcha.





XVI REUNIÓN
ENFERMEDADES MINORITARIAS

VII REUNIÓN ENFERMEDADES
MINORITARIAS RESIDENTES

23 · 24 · 25 de ABRIL 2026
Granada

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