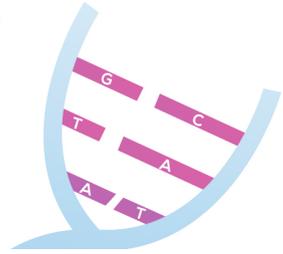


XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

28-30 ABRIL
2021



LIBRO DE CASOS CLÍNICOS





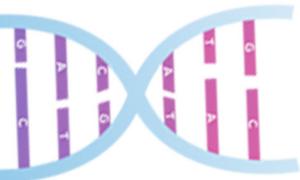
**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

ÍNDICE DE CASOS CLÍNICOS

CC-001	LA LOCURA DEL REY JORGE	02
CC-002	UNA CAUSA ATÍPICA DE SÍNDROME METABÓLICO	09
CC-003	HISTIOCITOSIS POR DEPÓSITO DE CRISTALES GENERALIZADO CON DESENLACE FATAL	12
CC-004	NEUMONÍA BILATERAL POR SARS-COV-2 EN VARÓN CON SÍNDROME DE MOUNIER- KÜHN	15
CC-005	ARTROPATÍA SERONEGATIVA PREDOMINANTEMENTE DE MIEMBROS INFERIORES, REFRACTARIA A TRATAMIENTO CON METROTEXATE E INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORALJ	18
CC-006	DOCTOR, CUANDO ESTIRO LOS BRAZOS SE ME ENCOGEN LOS DEDOS. ¿QUÉ ME OCURRE?	21
CC-007	TRASTORNO DE LA GLICOSILACIÓN ASOCIADO AL GEN ALG8	24
CC-008	DISNEA EN MUJER ASIÁTICA DE 37 AÑOS	27
CC-009	IALCAPTONURIA: ERROR CONGÉNITO EN EL METABOLISMO DE LA DEGRACIÓN DE LA TIROSINA	30
CC-010	TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN PORTAL MEDIANTE EMBOLIZACIÓN SUPRASELECTIVA ESPLÉNICA EN PACIENTE CON ACIDEMIA ISOVALÉRICA: A PROPÓSITO DE UN CASO	33
CC-011	MUJER DE 75 AÑOS CON EDEMA Y DEFORMIDAD EN BRAZO IZQUIERDO	36
CC-012	SIRÓLIMUS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE GORHAM-STOUT	38
CC-013	ENCONTRANDO EXPLICACIONES AL PASADO	40
CC-014	INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN DE EVOLUCIÓN TÓRPIDA, CUANDO LA GENÉTICA NOS DA LA CLAVE	43
CC-015	SINDROME DE GOOD	46
CC-016	MIALGIAS E INTOLERANCIA AL EJERCICIO DE LARGA EVOLUCION	49
CC-017	MIALGIAS TRAS EL EJERCICIO: NO TODO ES LO QUE PARECE	51
CC-018	ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4	54



CC-019	UNA EXTRAÑA TUMORACIÓN CERVICAL	56
CC-020	FIEBRE Y DIARREA RECURRENTE	59
CC-021	PANCITOPENIA Y RETINOSIS PIGMENTARIA	62
CC-022	APERISTALSIS ESOFÁGICA Y NEUMONITIS DE REPETICIÓN COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE UN TRASTORNO HEREDITARIO DEL COLÁGENO	65
CC-023	SEROSITIS, POLIADENOPATÍAS Y POLIARTRALGIAS	69
CC-024	EL DOLOR DE LO INDOLENTE	72
CC-025	MASAS PARAVERTEBRALES EN PACIENTE CON DÉFICIT DE PIRUVATO QUIINASA	75
CC-026	LIPIDOSIS MUSCULAR, DEBILIDAD Y UN TRATAMIENTO EFICAZ	78
CC-028	NUEVA VARIANTE DE TNXB EN EL SÍNDROME EHLERS- DANLOS HIPERMÓVIL	80
CC-029	CUADRO CONSTITUCIONAL Y SÍNDROME POLIADENOPÁTICO A ESTUDIO.	83
CC-030	AFECTACIÓN MULTIORGÁNICA DE ETIOLOGÍA POCO HABITUAL: ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER	86
CC-031	ABSCESOS CEREBRALES RECURRENTE EN PACIENTE CON THH	89
CC-032	DIAGNÓSTICO DE FENILCETONURIA EN EL CONTEXTO DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL (SÍNDROME DE FANCONI)	92
CC-033	UN MORFOTIPO, DOS ENFERMEDADES	95
CC-034	ENFERMEDADES MINORITARIAS, ¿INFRAESTIMAMOS SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES “MAYORITARIAS”?	98
CC-035	AFECTACIÓN CARDIACA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER	101
CC-036	NO TE DEJES ENGAÑAR POR LOS NIVELES DE CK	104
CC-037	MUJER CON ATAXIA, UN RETO DIAGNÓSTICO	107
CC-038	MÁS ALLÁ DE UNA DERMATOSIS	110
CC-039	UNA INSUFICIENCIA CARDÍACA DIFERENTE A LAS DEMÁS	113
CC-040	SÍNDROME DE DELECIÓN 22Q11 ATÍPICO	116

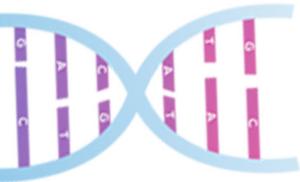


**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

CC-041	LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ EN ENFERMEDAD GENÉTICA RARA	118
CC-042	BUSCANDO EL EQUILIBRIO: RENDU-OSLER-WEBER Y ETEV	121
CC-043	PUZZLE CLÍNICO QUE AL FINAL ENCAJA	124
CC-044	DIAGNOSTICANDO A TRAVÉS DE LA PIEL: UN TRABAJO MULTIDISCIPLINAR	127
CC-046	ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN EXTRANODAL TRATADA EXITOSAMENTE CON COBIMETINIB	130
CC-047	ERRORES DEL METABOLISMO EN LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA	133
CC-048	SÍNDROME COMPARTIMENTAL DE REPETICIÓN EN VARÓN CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1	136
CC-049	UN SÍNDROME DE HURLER-SCHEIE, ¿LLEGAMOS TARDE CON EL TRATAMIENTO?	139
CC-050	PIENSA EN CEBRAS	142
CC-051	ESCLEROSIS TUBEROSA. LA IMPORTANCIA DE LA CLÍNICA	145
CC-052	COLANGITIS ESCLEROSANTE SECUNDARIA A HISTIOCITOSIS	149
CC-053	LESIONES ÓSEAS DE ASPECTO BLÁSTICO: NO SIEMPRE DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDAD	152

LIBRO DE CASOS CLÍNICOS





**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

CC-1 LA LOCURA DEL REY JORGE

J. Martín, I. Cabanillas, L. Cayuela, S. Kamel, J. Fernández, N. Lois
Medicina Interna. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

CASO CLÍNICO

Mujer de 21 años sin antecedentes médico-quirúrgicos. Natural de Perú, residente en España desde hace años, niega viajes recientes. Toma levonorgestrel/etinilestradiol 100/20 mcg diario de manera habitual.

La paciente acude a Urgencias hasta en 3 ocasiones por dolor abdominal y vómitos. En diciembre 2018 y junio 2019 es dada de alta a domicilio por ausencia de datos de gravedad. En julio 2019 presenta hipertensión arterial (145/85 mmHg) y taquicardia sinusal (116 lpm). Está afebril y muestra dolor a la palpación en piso abdominal superior con signos Murphy y Blumberg negativos. No se palpan masas ni megalias y el tacto rectal resulta anodino. Destaca hiponatremia (131 mEq/L) con elevación de amilasa pancreática (137 U/L) y lipasa (211 U/L). Se realiza ecografía abdominal que evidencia barro biliar.

Ingresa a cargo de Digestivo con diagnóstico de pancreatitis aguda litiasica. Se realiza ecoendoscopia que objetiva barro biliar y pólipo en vesícula biliar, sin dilatación de vías. Mantiene hipertensión arterial y taquicardia sinusal de difícil control, dolor abdominal intenso y náuseas persistentes, con necesidad de tratamiento con metamizol, antieméticos, opiáceos menores y mayores. Asocia dolor lumbar y dificultad para la marcha. Es valorada por Reumatología y se realiza RMN lumbar y EMG de miembros inferiores sin hallazgos de interés. Desarrolla gran irritabilidad por lo que Psiquiatría pauta benzodiazepinas. Persiste hiponatremia hipoosmolar euvolémica que es estudiada por Endocrinología y se diagnostica de síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) secundario a mal control del dolor. Se indica restricción hídrica y aportes de sal, sin mejoría. Presenta crisis convulsiva tónico-clónica generalizada por lo que se cambia la adjudicación del ingreso hospitalario a cargo de Neurología y se inicia tratamiento con levetiracetam. Se realiza RMN cerebral en la que se objetiva edema vasogénico en la sustancia blanca subcortical de predominio supratentorial. Se diagnostica de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) secundario a hipertensión arterial y se inicia tratamiento betabloqueante.

Una tarde, se avisa al equipo de guardia de Medicina Interna por caída al levantarse. Encontramos a la paciente bradipsíquica y bradilálica, niega cefalea y continúa con taquicardia sinusal. Tras revisar la historia clínica, solicitamos una prueba complementaria urgente que resulta ser diagnóstica. Es diagnosticada de crisis de porfiria aguda mediante positividad de porfobilinógeno en orina (IMAGEN 1). Se cambia la adjudicación a cargo de Medicina Interna. Se pauta suero glucosado y se ajusta tratamiento mediante corrección hidroelectrolítica y retirada de toda medicación que pueda desencadenar nuevas crisis. Como posibles desencadenantes de las crisis se identifican el uso de anticonceptivos orales y de metamizol. Se envía muestra de plasma, orina y heces para determinación de porfirinas en el hospital de referencia. Posteriormente, se inicia tratamiento con hemina (3.5 mg/Kg/día durante 4 días) y se progresa hacia dieta rica



en hidratos de carbono con lo que experimenta mejoría neurológica. Se optimiza analgesia con pregabalina y amitriptilina lo que permite la retirada de opiáceos. Se inicia tratamiento rehabilitador motor hasta lograr deambulación autónoma, aunque persiste pérdida de fuerza residual en miembros superiores y disautonomía con taquicardia e hipertensión de difícil control que precisa ajuste de medicación.

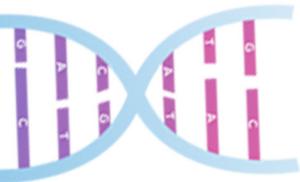


IMAGEN 1

Es dada de alta con seguimiento en consultas de Unidad especializada en hospital de referencia. Es diagnosticada de Porfiria Aguda Intermitente con mutación en heterocigosis patogénica heterocigota c.445C>T del gen HBMS. En la actualidad, presenta leve dependencia por menor fuerza en miembro superior derecho y no ha tenido nuevas crisis.

DISCUSIÓN

Las porfirias son trastornos de la síntesis del grupo hemo que implican un defecto en una vía enzimática que provoca una sobreproducción de precursores que se excretan en la orina o la bilis. Las porfirias agudas se deben a la sobreproducción hepática del ácido delta aminolevulínico y de porfobilinógeno. La porfiria aguda intermitente se debe a una deficiencia parcial de la porfobilinógeno desaminasa. Es una afección autosómica dominante y la prevalencia de mutaciones en población occidental es de 1 portador por 2000 personas. Sin embargo, los ataques agudos ocurren en menos del 10% de la población en riesgo, lo que refleja un papel clave de los factores ambientales y modificadores genéticos. (1) La tríada clínica de dolor abdominal, hiponatremia y convulsiones en una mujer joven es muy sugestiva de porfiria aguda. Los pacientes con primeros ataques de porfiria aguda intermitente



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

acuden a un servicio de urgencias, donde las enfermedades minoritarias generalmente no se consideran. El diagnóstico de certeza se realiza mediante una prueba cuantitativa de porfobilinógeno que se demora 4-10 días en laboratorios de referencia. A menudo, implica un retraso sustancial en el diagnóstico que puede ser costoso en términos de atención médica subóptima y progresión de clínica neurológica, incluso parada respiratoria y muerte si no se tiene elevada sospecha clínica y no se inicia el tratamiento médico dirigido. (1) ¿Por qué este caso clínico es relevante? Por un lado, pone de manifiesto que los pacientes con enfermedades minoritarias no son exclusivos de consultas específicas. La paciente acudió a Urgencias en varias ocasiones y fue valorada por diferentes especialistas antes de ser diagnosticada. Existen casos descritos en la literatura que supusieron un reto diagnóstico para sus clínicos (2). Medicina Interna destaca por ser una especialidad centrada en el diagnóstico diferencial y la visión holística del paciente. Por ello, un residente de Medicina Interna, en una guardia y en plena pandemia de COVID-19, fue capaz de englobar todos los síntomas dentro de una misma patología; lo que resultó esencial para su correcto diagnóstico y tratamiento. Además, cabe destacar que fue diagnosticada en un hospital de segundo nivel, donde es menos frecuente el manejo de enfermedades minoritarias; pues dichos especialistas suelen encontrarse en hospitales de tercer nivel con alta especialización.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Bissell DM, et al. *Porphyria*. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):862-872.
2. Gázquez I, et al. *La porfiria aguda intermitente, un problema diagnóstico Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jun-Jul;33(6):436-9.



CC-2 UNA CAUSA ATÍPICA DE SÍNDROME METABÓLICO

D. León Martí¹, P. Rodríguez Torres², E. Maestre Martín¹, G. Romero Molina¹,
E. Pérez Pisón¹, A. de Miguel Albarreal²

¹Médico Interno Residente de Medicina Interna. ²Facultativo especialista de área de Medicina Interna, responsable de la Unidad de Riesgo Cardiovascular y Enfermedades Minoritarias del Adulto. Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla

HISTORIA CLÍNICA

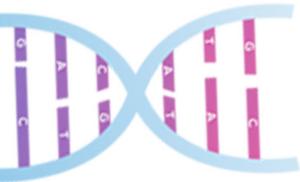
Varón de 33 años en seguimiento en consultas de Medicina Interna por síndrome metabólico con expresión de HTA grado 3, dislipidemia con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia, e hiperuricemia. Desde el nacimiento presentaba un aspecto peculiar, con rasgos faciales marcados, pérdida grasa generalizada, musculatura y pliegues cutáneos prominentes y cataratas congénitas bilaterales. Durante los 10 primeros años de vida se fueron añadiendo hepatomegalia e hipertrigliceridemia, glucemia basal alterada en alguna determinación con HbA1c normal y acantosis nigricans que pasó a acrocordones; desarrollo intelectual y crecimiento normales, con desarrollo de caracteres sexuales secundarios precoz.

EXPLORACIÓN FÍSICA

PA en ambos brazos 140/70 mmHg, peso 74.5 Kg, talla 177cm, facies acromegaloide, atrofia de bolas de Bichat, ausencia de grasa subcutánea generalizada con aspecto de extrema musculatura por hipertrofia muscular sobre todo en cuello y extremidades. Rigidez muscular con ángulos de movimiento límites. Hipercofosis dorsal. Hipertricosis de predominio en tronco. Acrocordones en axilas y acantosis nigricans en ingles. No xantomas. Pequeña hernia umbilical que reduce espontáneamente. No hepatomegalia palpable. Hipertrofia de musculatura de miembros inferiores. Acantosis nigricans con acrocordones axilares



Atrofia de bolas de Bichat. Grasa orbitaria conservada. Hipertrofia de musculatura cervical y torácica. Hipertricosis.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**



Hipertrofia de musculatura de miembros inferiores. Acanthosis nigricans con acrocordones axilares

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

Análítica con glucosa basal y HbA1c normal, triglicéridos 219 mg/dL, LDL 130 mg/dl, HDL 22 mg/dl, creatinina 1.50 mg/dL, Albuminuria inicial de 600 mg/g de Alb/Cr, creatina quinasa normal. Ecografía-doppler abdominal sin datos de arteriosclerosis aórtica, flujo renal normal, discreta hepatomegalia con esteatosis hepática moderada.

Ecocardiografía actual sin datos de HVI, con un SIV de 11 mm.

Estudio genético mediante secuenciación de Sanger, dirigida directamente a los 4 genes clásicos conocidos asociados a lipodistrofia generalizada (AGPAT2, BSCL2, CAV1, CAVIN1), mostró que no es portador de cambios patogénicos ni de significado incierto en ninguno de ellos.

Biopsia de tejido subcutáneo (infancia): ausencia completa de tejido adiposo.

DIAGNÓSTICO:

Lipodistrofia congénita generalizada o Síndrome de Berardinelli- Seip, síndrome metabólico con hipertrigliceridemia e HTA grado 3. Acanthosis nigricans en probable relación a resistencia a la insulina.

TRATAMIENTO INSTAURADO

Se ha instaurado tratamiento para el manejo de las complicaciones (mejorando la albuminuria tras inicio de losartán y amlodipino, consiguiendo buen control tensional con 3 antihipertensivos y reduciéndose la hipertrigliceridemia inicial que llegó hasta 600 mg/dL con estatinas y fibratos).

DISCUSIÓN

El síndrome de Berardinelli-Seip presenta una prevalencia de 1:10 millones de nacimientos. El cuadro clínico característico presenta ausencia de tejido graso subcutáneo en ausencia de desnutrición, con déficit de leptina y otras adipocinas, con la consiguiente alteración en el metabolismo glucídico y lipídico. Se transmite con herencia autosómica recesiva, identificándose cuatro genes afectados y, por tanto, cuatro vías metabólicas anómalas que llevan a un mismo síndrome con ausencia de diferenciación del adipocito maduro. Las mutaciones en los genes AGPAT2 (tipo 1) y BSCL2 (tipo 2) se corresponden con el 95% de los casos registrados. El desequilibrio glucémico y aumento de la resistencia a la insulina



comienzan en la pubertad. El exceso de lípidos circulantes, en forma de ácidos grasos libres, se depositará en hígado, músculo esquelético y miocardio. Esto incrementa la secreción de VLDL en el hígado y la síntesis de glucosa con hiperinsulinemia secundaria. El exceso de VLDL provoca hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia, con incremento variable de LDL. La hiperinsulinemia produce mayor reabsorción de sodio y de actividad del sistema nervioso simpático, lo que contribuye a la HTA y al crecimiento acelerado con rasgos acromegaloides (probable relación al aumento de receptores de IGF1), produciendo hiperandrogenismo. Además, el déficit de leptina genera hiperfagia pero sin tejido adiposo con capacidad de almacenaje para el exceso energético, lo que supone un mayor depósito ectópico de triglicéridos. Presentan musculatura prominente, ausencia de grasa subcutánea en abdomen y tórax, con cantidades normales en órbitas, boca, palmas y plantas, cuero cabelludo y regiones periarticulares; acantosis nigricans y hepatomegalia, y rasgos secundarios a hiperandrogenismo o hipertrigliceridemia. La causa de muerte más frecuente es el infarto agudo de miocardio en edades tempranas. Para su diagnóstico se exige la demostración de ausencia de tejido adiposo subcutáneo (que en nuestro caso se realizó en la infancia) y/o estudio genético. Se debe sospechar en pacientes con pérdida congénita de tejido adiposo subcutáneo que además presentan algunas de las características ya mencionadas. El tratamiento se dirige a las complicaciones metabólicas, con dieta y ejercicio, fármacos hipolipemiantes y antidiabéticos principalmente. Si no se consigue un control metabólico adecuado, el único fármaco indicado específicamente para este trastorno es la metreptilina (análogo humano recombinante de la leptina), que en varios estudios ha demostrado mejorar el perfil metabólico. El caso clínico que presentamos no se encuadra clínica ni genéticamente en ninguno de los tipos clásicos descritos hasta la fecha, presentando algunos rasgos comunes y otros diferenciales con cada uno de ellos. Por tanto, nuestra teoría es que la mutación responsable de la patología de nuestro paciente no está aún descrita, y planteamos ampliar estudio genético mediante secuenciación masiva de ADN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mantzotos C. *Lipodystrophic síndromes*. En: *UpToDate*, Nathan DM (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2019.
2. Hussain I, Patni N, Garg A. *Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease*. *Pathology*. 2019; 51(2):202-212.
3. Araújo-Vilar D, Santini F. *Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a setp- by-step approach*. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2019; 42:61-73.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

CC-3 HISTIOCITOSIS POR DEPÓSITO DE CRISTALES GENERALIZADO CON DESENLACE FATAL

S. Moragón-Ledesma¹, F. Galeano-Valle¹, F. J. Díaz-Crespo², J. E. Apaza-Chávez²,
J. Del-Toro-Cervera¹, P. Demelo-Rodríguez¹

¹Medicina Interna, ²Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

HISTORIA CLÍNICA

Varón de 65 años con antecedente de síndrome mielodisplásico de bajo riesgo con displasia multilineal sin exceso de blastos ni anormalidades citogenéticas diagnosticada a los 50 años y en tratamiento con transfusiones de concentrados de hematíes periódicas, intervenido 6 semanas antes de un tumor urotelial papilar no invasivo por resección transuretral (pTa). Acude al servicio de urgencias por vómitos y diarrea de 24 horas de evolución asociando dolor en flanco derecho y escalofríos sin fiebre. Al examen físico mostraba estabilidad hemodinámica, apirexia, palidez conjuntival y un absceso subcutáneo subcentimétrico de localización paraumbilical, sin otros hallazgos.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

Se observó un descenso de hemoglobina (6,7 g/dL), leucocitosis con neutrofilia, linfocitosis (30.000 neutrófilos/ μ L, 112.000 linfocitos/ μ L), trombopenia (plaquetas 47.000 células/ μ L), aumento de LDH (802 U/L), hipocalcemia (8 mg/dL) y deterioro de función renal (creatinina 1,95 mg/dL, FG 35 mL/min/1,73m²). Vitamina B12 y ácido fólico normales. Uroanálisis con leve hematuria y leucocituria sin proteinuria. El frotis de sangre periférica mostraba neutrofilia con rasgos displásicos. Tras una semana persistía la leucocitosis y la anemia refractaria a transfusión de hemoderivados, con empeoramiento de la trombopenia hasta 15.000 plaquetas/ μ L. Se objetivó aumento de ferritina (83.503 μ g/L), elevación de LDH (2.151 U/L), incremento de triglicéridos (391 mg/dL), niveles disminuidos de haptoglobina (< 10 mg/dL), Coombs negativo y actividad de ADAMTS13 normal. La biopsia de médula ósea (BMO) presentaba marcada hiper celularidad con histiocitos CD68+ con eritrocitos intracitoplasmáticos y depósitos de hierro en su citoplasma, la serie eritroide disminuida y un 7% de blastos. Todo ello era compatible con síndrome mielodisplásico ya conocido y linfocitosis hemofagocítica. Se descartaron causas infecciosas, tumorales y autoinmunes. Los cultivos microbiológicos fueron estériles y las serologías negativas. Los estudios de autoinmunidad fueron negativos. Sin elevación de marcadores tumorales. Los niveles de C3 fueron normales, con disminución de C4 (19,7mg/dL). La IgG (34 mg/dL) y la IgA (46 mg/dL) estaban disminuidas, con niveles de IgM en rango. Las cadenas ligeras kappa séricas estaban elevadas (3,32 mg/dL) aunque el ratio kappa/lambda era normal. Una tomografía computarizada descartó masas, adenopatías o lesiones osteolíticas, revelando hepato- esplenomegalia con ascitis. Tras seis días entró en oligoanuria y el uroanálisis mostró hematuria macroscópica con ratio albúmina/creatinina de 700 mg/g, con empeoramiento renal (creatinina: 7,6 mg/dL, FGe < 15 ml/min/1,73m²).



TRATAMIENTO INSTAURADO

El paciente fue tratado con un ciclo empírico de cefepime y se drenó el absceso paraumbilical. Ante la sospecha diagnóstica se inició dexametasona a dosis de 10 mg/m²/día y se administró una dosis única de 500 mg de ciclofosfamida.

EVOLUCIÓN

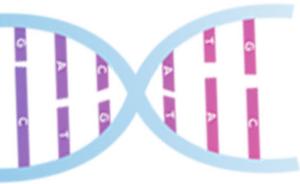
El paciente precisó de hemodiálisis por empeoramiento de la función renal, manteniéndose refractarias la anemia y la trombopenia. Falleció una semana después por sangrado gastrointestinal. Se realizó el estudio postmortem. La microscopía óptica reveló dilatación de sinusoides hepáticos, hematopoyesis extramedular e infiltrado focal periportal sin fibrosis, con depósitos de hierro en los macrófagos. La médula ósea mostró hiperplasia eritroide y granulocítica, sin fenómeno hemofagocítico ni infiltrados linfoides o de células plasmáticas. Una infiltración difusa de histiocitos con abundante citoplasma e inclusiones cristaloides se observó en médula ósea, hígado, nodos linfáticos y en intersticio esplénico. Se observó expansión mesangial glomerular y marcado edema intersticial, sin infiltración inflamatoria en el riñón. La luz tubular presentaba cristales de forma romboidal y en aguja, con birrefringencia negativa. La vejiga urinaria no mostró malignidad. Se reevaluó la BMO realizada durante el ingreso y se hallaron las mismas inclusiones de cristales citoplasmáticos en histiocitos. El estudio inmunohistoquímico y de inmunofluorescencia de los histiocitos reveló inclusiones citoplasmáticas CD68+, negativas para inmunoglobulinas y cadenas ligeras. Se descartó depósito de cadenas ligeras, pesadas y de complemento y la tinción de Rojo Congo fue negativa. La microscopía electrónica mostró inclusiones electrodensas intracitoplasmáticas en los histiocitos del hígado, bazo, médula ósea y linfáticos. Los cristales del lumen tubular renal eran muy abundantes y electrodensos. La espectrometría de bazo y riñón mostró depósito de fragmentos de la región constante de cadenas pesadas de IgG y fragmentos de la región constante de cadenas ligeras kappa.

DIAGNÓSTICO

Histiocitosis por depósito de cristales (HDC) masiva asociada a nefropatía por cristales extracelulares.

DISCUSIÓN

La histiocitosis por depósito de cristales es un raro desorden caracterizado por el acúmulo de histiocitos no neoplásicos que contienen depósitos cristalizados en su citoplasma, fundamentalmente inmunoglobulinas. Presenta una frecuente asociación a las gammopatías monoclonales, destacando al mieloma múltiple. Existe una forma localizada y otra generalizada, y puede afectar a la médula ósea, pulmones, ganglios linfáticos, hígado, bazo, tracto gastrointestinal y riñones. La forma generalizada es menos frecuente y afecta múltiples órganos, presentando peor pronóstico con respecto a las formas localizadas¹. Alrededor de 131 casos de HDC han sido publicados, con tan solo 23 casos de la forma generalizada. Los órganos más frecuentemente afectados son la médula ósea, la pleura y los pulmones. La afectación renal es la tercera más frecuente, descrita en 20 casos. Dada la rareza de esta condición, el diagnóstico es un reto y el estudio anatomopatológico es crucial. Algunas



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

enfermedades incluidas en el diagnóstico diferencial son la linfohistiocitosis hemofagocítica, enfermedades por depósito como Gaucher, infecciones fúngicas, tuberculosis oxantogranuloma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fang H, et al. *Crystal-storing histiocytosis in bone marrow: a clinicopathologic study of eight cases and review of the literature. Am J Clin Pathol. 2018;149:148-163.*



CC-4 NEUMONÍA BILATERAL POR SARS-COV-2 EN VARÓN CON SÍNDROME DE MOUNIER-KÜHN

J. Mora Delgado¹; C. Lojo Cruz¹, F. Pérez Grimaldi²

¹Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, ²Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Cádiz.

HISTORIA CLÍNICA

Presentamos el caso de un varón de 53 años, sin alergias medicamentosas conocidas, diagnosticado de diabetes mellitus tipo I a los tres años con afectación micro/macroangiopática (retinopatía diabética severa derivando en amaurosis bilateral, neuropatía diabética periférica), hipercolesterolemia primaria, epilepsia generalizada mioclónica, arteriopatía obliterante crónica femorodistal IIb bilateral, distrofia simpático-refleja de mano derecha y síndrome de Mounier-Kühn diagnosticado a los 28 años (traqueomalacia y bronquiectasias, habiendo sufrido innumerables infecciones respiratorias condensantes con insuficiencia respiratoria asociada). Realizaba tratamiento domiciliario con omeprazol 40 mg c/24h, ácido valproico 500 mg c/8h, topiramato 50 mg c/12h, clonazepam 500 mcg c/8h, ácido acetil salicílico 100 mg c/24h, pentoxifilina 400 mg c/8h, torasemida 5 mg c/24h, atorvastatina 80 mg c/24h, insulinaglargina 14 UI en desayuno e insulina aspart 5 UI en desayuno, almuerzo y cena. Fue trasladado al servicio de Urgencias de nuestro hospital por disnea progresiva de 72 horas de evolución, hasta hacerse de reposo. Trece días antes comenzó con febrícula y ligero deterioro del estado general. En la valoración inicial se objetivaba mal estado general, con tendencia al sueño, disnea con uso de musculatura accesoria, con presión arterial de 118/56 mmHg, frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto, SatO₂ 88% basal, que remonta hasta el 98% con mascarilla tipo venturi al 50%.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

Respecto a las pruebas complementarias de primer nivel, en el análisis urgente destacaba, a nivel bioquímico, hiperglucemia (195 mg/dL), hipopotasemia (3 mEq/L [3,5-5,1]) y aumento de reactantes de fase aguda (PCR 407 mg/L [0-5], procalcitonina 1,47 [0,02-0,05], LDH 290 U/L [125-220], ferritina 903 [21-274]). Presentaba alcalosis respiratoria (gasometría venosa con pH 7,49 [7,32-7,43], pCO₂ 37 [41-51], HCO₃⁻ 28,2 [24-28]). El hemograma no presentaba alteraciones relevantes. Se objetivó coagulopatía con TP 59% (75-140), junto a discreto ascenso de fibrinógeno coagulativo 987 mg/dL (150-450) y dímero D 1095 ng/mL (0-500). En la radiografía de tórax urgente se visualizó infiltrado alveolointerstitial bilateral de predominio periférico. Se solicitó PCR para SARS-CoV-2 que resultó positiva. Se recogió cultivo de esputo con crecimiento de flora habitual.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

DIAGNÓSTICO

Neumonía bilateral por SARS-CoV-2, con probable sobreinfección bacteriana, en paciente con síndrome de Mounier-Kühn. Insuficiencia respiratoria secundaria. Alcalosis respiratoria. Hipopotasemia leve.

TRATAMIENTO INSTAURADO

Al ingreso se iniciaron bolos de dexametasona de 24 mg durante 3 días consecutivos, reduciéndose posteriormente a dosis de 6 mg durante 7 días más. Al inicio se pautó antibioterapia empírica con piperacilina/tazobactam 4/0,5 g c/8h.

EVOLUCIÓN

A pesar de las medidas descritas junto a la terapia de soporte, presentó empeoramiento tanto clínico como analítico, con desaturación, deterioro del nivel de conciencia y aumento de reactantes de fase aguda junto a acidosis respiratoria. Debido que el uso de carbapenémicos disminuye los niveles de ácido valproico, se optó por iniciar ceftazidima/avibactam 2/0,5 g c/8h y linezolid 600 mg c/12h de forma empírica para ampliar cobertura de gérmenes multirresistentes. Se pautó BiPAP durante las siguientes 72 horas. Se canalizó acceso venoso central y se inició nutrición parenteral debido al bajo nivel de conciencia. Secundario a la respuesta inflamatoria sistémica y al uso de corticoterapia a dosis elevadas, precisó perfusión de insulina intravenosa debido a glucemia capilar superior a 500 mg/dL. Tras dichas medidas, se logró recuperación del nivel de conciencia progresivo, además de objetivarse mejoría de los reactantes de fase aguda, así como corrección de las alteraciones gasométricas y mejor control glucémico. Completó un total de 14 días con ceftazidima/avibactam y linezolid. Clínica y hemodinámicamente estable, sin necesidad de soporte respiratorio, fue alta hospitalaria tras 31 días de ingreso.

DISCUSIÓN

El síndrome de Mounier-Kühn es un trastorno clínico idiopático extremadamente raro, caracterizado por una dilatación anormal de la tráquea y los bronquios principales debido a atrofia o falta de fibras elásticas y células musculares lisas¹. Es el segundo caso descrito en la literatura en el que confluyen el síndrome de Mounier-Kühn y la COVID-19². La complejidad del manejo de este paciente fue extremadamente compleja debido a varias particularidades. Por un lado, no existe consenso sobre la optimización ventilatoria de estos pacientes, menos si cabe en el contexto de la COVID-19. En nuestro caso, pensamos que el uso de presión positiva en el momento de empeoramiento clínico fue adecuado, ya que podría mantener la permeabilidad de las vías respiratorias colapsadas, funcionando como un "stent neumático" para reducir el grado de obstrucción del flujo de aire. Esto, a su vez, podría promover la movilización de la secreción torácica y mejorar la ventilación pulmonar³. Por otro lado, es reseñable el manejo complejo de la sobreinfección bacteriana, precisando antibioterapia de amplio espectro debido a la elevada probabilidad de gérmenes multirresistentes por la alta presión antibiótica previa, ajustada además según la necesidad de mantener el ácido valproico para evitar un descenso de sus niveles que precipitara el status



epiléptico. A esto se añadió el complejo control glucémico por su diabetes mellitus tipo I. En conclusión, el manejo de nuestro paciente con síndrome de Mounier- Kühn y neumonía por SARS-CoV-2 supuso un gran reto a la hora del manejo ventilatorio, infeccioso y metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Mounier-Kühn syndrome. Definitions.* 2020;32388.
2. *Jafari R, Cegolon L, Dehghanpoor F, Javanbakht M, Izadi M, Saadat SH, et al. Early manifestation of ARDS in COVID-19 infection in a 51- year-old man affected by Mounier-Kuhn syndrome. Hear Lung.* 2020;49(6):855–7.
3. *Lima E, Nakamura MAM, Genta PR, Rodrigues AJ, Athanzio RA, Rached S, et al. Improving airways patency and ventilation through optimal positive pressure identified by noninvasive mechanical ventilation titration in mounier-kuhn syndrome: Protocol for an interventional, open-label, single-arm clinical trial. JMIR Res Protoc.* 2020;9(8):1–7.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-5 **ARTROPATÍA SERONEGATIVA PREDOMINANTEMENTE DE MIEMBROS INFERIORES, REFRACTARIA A TRATAMIENTO CON METROTEXATE E INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL**

J. Mora Delgado, C. Lojo Cruz

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Cádiz

HISTORIA CLÍNICA

Presentamos el caso de un varón de 59 años, sin alergias medicamentosas conocidas. Negó hábitos tóxicos. Ausencia de antecedentes familiares de interés ni consanguinidad. Artista marcial. Intervenido de hidrocele. Sobrepeso.

El paciente presentaba gonalgia bilateral, cervicalgia y lumbalgia con ritmo inflamatorio de un año de evolución, que achacaba a la práctica de deportes de contacto. Inicialmente se realizó tratamiento ambulatorio con deflazacort y antiinflamatorios no esteroideos, con escasa mejoría, presentando poco después artritis de tobillo derecho, ambas rodillas y quinta interfalángica proximal de ambas manos. Se realizó estudio de autoinmunidad, incluyendo factor reumatoide y estudio de HLA-B27, negativos. Se inició tratamiento con metotrexate y posteriormente con infliximab y etanercept, con respuesta parcial. Dada la persistencia de dicha clínica de varios meses de evolución, a la que se añadió artralgiás en hombros y artritis en codo derecho, se decidió ingreso hospitalario para estudio y tratamiento. A nuestra valoración, destacaba gonartritis bilateral, artritis de tobillo y codo derechos. Presentaba 3^{er} y 4^o dedos en resorte de mano izquierda. El resto de la exploración no objetivó hallazgos reseñables.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

En el análisis de rutina destacaba discreta hiperuricemia (58,6 mg/dL [10-50]) e hipercalcemia (10,9 mg/dL [8,4-10,2]). El estudio de subpoblaciones linfocitarias mostró descenso de linfocitos T CD3 (778,3 [960-2600]) y T4 CD3+CD4+ (438,8 [540-1660]). Los estudios de autoinmunidad, complemento, proteinograma, metabolismo óseo y de enfermedades infecciosas mediante inmunodiagnóstico resultaron negativos. Se descartó enfermedad de Whipple tras realización de biopsia duodenal. El líquido articular era de características inflamatorias, con cultivos negativos, incluyendo micobacterias.

Respecto a las pruebas de imagen (figura 1), la radiografía de tórax no presentaba hallazgos reseñables. Sacroilíacas y caderas normales. Signos degenerativos en columna cervical, dorsal y lumbar. Calcificación en codo izquierdo. Hombros normales, calcificación sobre acromioclavicular. Manos sin erosiones, normales. Pies con signos degenerativos en 1^o metatarsofalángico. Se solicitó estudio genético, con mutación en heterocigosis en el exón-8 del gen TNFAIP3, que consiste en una sustitución de A>C en posición c.1939 que se traduce en un cambio de tronina por prolina en posición 647 (p. T647P).



DIAGNÓSTICO

Oligopoliartritis asimétrica autoinflamatoria secundaria a haploinsuficiencia de la proteína A20 (HA20)

TRATAMIENTO INSTAURADO

Dado el fracaso de las terapias previas dirigidas a la inhibición del factor de necrosis tumoral, se prescribió tocilizumab 162 mg vía subcutánea una vez por semana.

EVOLUCIÓN

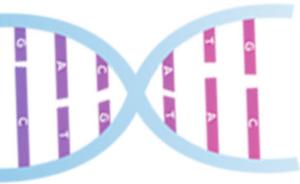
El inicio de tocilizumab se tradujo en una excelente respuesta, basada en la considerable mejoría de la oligopoliartritis descrita tras un mes de tratamiento.

DISCUSIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias monogénicas son un grupo heterogéneo de procesos relacionados con mutaciones en más de 20 genes que codifican proteínas implicadas en la inmunidad innata. Dada su complejidad es obvio que muchas de estas entidades están aún por caracterizar clínica, genética y fisiopatológicamente. Las variantes patogénicas heterocigotas con pérdida de función en el gen de la proteína 3 inducida por TNFa (TNFAIP3) causan autoinflamación debido a la haploinsuficiencia de la proteína A20 (HA20), pudiendo verse acompañada de manifestaciones como ulceración orogenital y uveítis¹. La pérdida de la función de la proteína A20 precipita la activación endotelial, el aumento del estrés oxidativo/nitrosativo y la expresión de mediadores solubles proinflamatorios regulados por el factor nuclear κ (NF- κ B), como la IL-1b, TNF, IL-6 y proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)². Así, el uso de tocilizumab parecía una opción congruente con el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, reflejado finalmente en la mejoría clínica de nuestro paciente tras su inicio. Los alelos modificadores adicionales y los factores de riesgo genético y/o ambiental, como infecciones intercurrentes u otros desencadenantes, podrían desempeñar un papel en la modificación del fenotipo e influir en la susceptibilidad o la gravedad de la enfermedad de los pacientes con HA20³

BIBLIOGRAFÍA

1. Mulhern CM, Hong Y, Omoyinmi E, Jacques TS, D'Arco F, Hemingway C, et al. Janus kinase 1/2 inhibition for the treatment of autoinflammation associated with heterozygous TNFAIP3 mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(3):863- 866.e5.
2. Catrysse L, Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. A20 in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol [Internet]*. 2014;35(1):22–31.
3. Wu Y, He X, Huang N, Yu J, Shao B. A20: A master regulator of arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):1–15.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

Figura 1.



C



CC-6 DOCTOR, CUANDO ESTIRO LOS BRAZOS SE ME ENCOGEN LOS DEDOS. ¿QUÉ ME OCURRE?

E. Lorenzo Hernández, I. Pérez de Pedro, J. J. Mancebo Sevilla, S. Jansen Chaparro, R. Gómez Huelgas

Servicio de Medicina Interna del Hospital. Regional Universitario de Málaga.

HISTORIA CLÍNICA

Presentamos el caso de una mujer de 18 años sin antecedentes familiares relevantes y con antecedentes personales de pies cavos y varos, escoliosis dorsal y siringomielia D10-D12 sin clínica de compresión medular. Acude a consultas de Medicina Interna tras ser valorada por diversas especialidades tanto pediátricas como del adulto (Reumatología, Neurología, Neurocirugía, Traumatología y Rehabilitación) por presentar desde los 13 años flexión de los dedos de las manos al realizar la extensión del brazo y el carpo (Imagen 1) sin otros hallazgos.

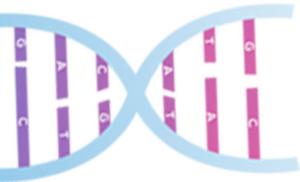
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Se solicita una analítica general, donde presenta creatin-quinasa (CK) 1093 U/l (26-192) y función hepática normal salvo ALT 43 U/l (7-40), resto sin alteraciones incluida autoinmunidad.

Como pruebas de imagen se realiza una Resonancia Nuclear Magnética (RNM) de codos y manos, así como gammagrafía ósea, dentro de la normalidad.

En electroneurograma-miograma presenta datos de miopatía crónica, de predominio distal y en miembros superiores. Se descartan enfermedad de Pompe y mucopolisacaridosis tipo I y III mediante estudio enzimático.

La biopsia muscular presenta un patrón distrófico moderado sin signos de actividad necrótico-regenerativa ni infiltrados inflamatorios. El anatomopatólogo sugiere estudiar el gen del colágeno VI, a pesar de la ausencia de alteraciones en la inmunohistoquímica frente a distrofias musculares. Tras esta última información y tras revisar la literatura, se llega a la conclusión de que el motivo de consulta es el signo de Bethlem y como pruebas confirmatorias se solicitan estudio en cultivos de fibroblastos de colágeno VI en centro de referencia, objetivándose alteraciones moderadas en el patrón de secreción del colágeno VI compatibles con miopatía por su déficit (disminución de actividad y un patrón anormal) y el estudio genético, cuyos resultados son: c.2098G>A (p.Gly700Ser) en el gen COL6A2. Se completa el estudio con una RMN de cuerpo entero sin datos característicos de la entidad.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

DIAGNÓSTICO

Miopatía de Bethlem

TRATAMIENTO

No se ha instaurado tratamiento específico.

EVOLUCIÓN

Una vez se ha llegado al diagnóstico, se reinterroga a familiares, donde el padre refiere síntomas similares y signo de Bethlem, solicitando estudio genético. Se reexplora a la paciente buscando signos clínicos típicos presentando, además de lo previo, hiperlaxitud, escápula alada, contracturas en hombros, hiperqueratosis pilar en miembros y espalda y cicatrices en papel de fumar (Imagen 2). Se ha iniciado seguimiento por Neumología y Traumatología, así como tratamiento rehabilitador consistente en estiramientos suaves. Se ha puesto en contacto a la familia con la Fundación NOELIA (niños contra la distrofia muscular congénita por déficit de colágeno VI) para el conocimiento de la enfermedad y resolver dudas, así como seguimiento en Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (centro de referencia para esta miopatía a nivel nacional).

DISCUSIÓN

A pesar de que la miopatía de Bethlem supone el fenotipo de presentación más leve de las distrofias musculares asociadas al colágeno VI^{1,2,3}, presenta determinados signos y síntomas fáciles de reconocer con una anamnesis y una exploración básicas, como los antecedentes familiares debido a su herencia autosómica dominante (en pocos casos puede ser recesiva) y personales, la evolución del desarrollo motor respetando el desarrollo intelectual y la clínica, con un amplio espectro de presentación dominando la hiperlaxitud, las contracturas musculares de predominio distal, la debilidad proximal y los cambios cutáneos como hiperqueratosis, queloides o cicatrices en papel de fumar^{1,2}. Tiene un diagnóstico clínico² y como herramientas de ayuda encontraremos elevación de CK en sangre en algunos casos, y las pruebas de imagen, el estudio electrofisiológico y la biopsia muscular nos ayudarán a descartar otras patologías, siendo más específicos el estudio genético y el estudio en cultivos de fibroblastos de colágeno VI^{1,2,3}. Se trata de una entidad infradiagnosticada³ y es importante que el diagnóstico se realice de forma precoz por la necesidad de prevenir y tratar las complicaciones derivadas de esta patología, como son el trastorno restrictivo de la ventilación debido a las deformidades y la debilidad muscular y las deformidades que requieren tratamiento ortopédico y fisioterápico y en ocasiones posibles cirugías de las retracciones, con implicaciones tanto en supervivencia como en calidad de vida^{1,3}. En resumen, consideramos que esta rara enfermedad es un ejemplo de la importancia de la historia clínica y exploración física completas como herramienta básica para llegar al diagnóstico, lejos de novedosas técnicas complementarias, cuyo papel es apoyar el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suárez B, Lozano-Arango A, Araneda D, Cortés F, Hervias C, Calcagno G et al. Miopatías relacionadas a colágeno VI. Cuando sospecharlas, cómo identificarlas. Aporte de la resonancia magnética muscular. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(3):399-408.



2. Panadés-de Oliveira L, Rodríguez-López C, Cantero Montenegro D, Marcos Toledano MDM, Fernández-Marmiesse A, Esteban Pérez J et al. Bethlem myopathy: a series of 16 patients and description of seven new associated mutations. *J Neurol.* 2019;266(4):934-941.
3. Merlini L, Bernardi P. Therapy of collagen VI-related myopathies (Bethlem and Ullrich). *Neurotherapeutics.* 2008;5(4):613-8.

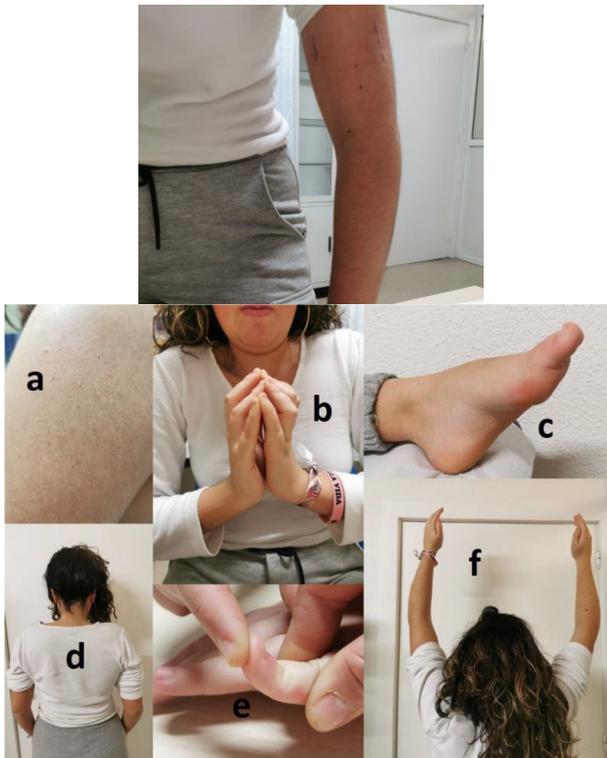


Imagen 2. Otros signos clínicos de miopatía por colágeno VI (a: hiperqueratosis pilar, b: retracciones al estirar los carpos, c: pies cavos, d: escápula alada, e: hiperlaxitud ligamentosa, f: retracciones al estirar los brazos)



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-7 TRASTORNO DE LA GLICOSILACIÓN ASOCIADO AL GEN ALG8

I. Ribes Mengual, C. Herrera García, R. Sánchez Martínez

*Medicina interna. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante.
Hospital General de Alicante.*

HISTORIA CLÍNICA

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Varón de 23 años natural de Bulgaria. Fumador de 1 paquete/día. Parto eutócico sin sufrimiento fetal. Diagnóstico de epilepsia mioclónica a los 14 años y discapacidad intelectual. Hermano con epilepsia y muerte súbita a los 20 años, otro hermano con discapacidad intelectual y una hermana sana, sin otros antecedentes familiares. No hay antecedentes de consanguinidad.

ENFERMEDAD ACTUAL

Es remitido desde Atención Primaria por edemas severos en ambos miembros inferiores. Se realiza anamnesis a través de su padre, que refiere aumento de peso en los últimos años en relación a hiperfagia, cambios en el aspecto de la cara, mioclonías y episodios de agitación con agresividad.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso 165kg, Talla 173 cm, Tª 37'3°C, presión arterial 123/72 mmHg, frecuencia cardiaca 100 lpm. Obesidad troncular, ginecomastia, acantosis nigricans, acrocordones cervicales bilaterales, facies tosca, implantación baja del pelo, orejas carnosas con anteversión del lóbulo, arco supraciliar prominente, hiperostosis a nivel occipital y microcefalia. Auscultación cardiopulmonar: rítmica, soplo sistólico panfocal de intensidad III/VI y murmullo vesicular conservado. Abdomen sin megalias, estrías blancas. Edemas en miembros inferiores sin fóvea. Dedos con forma cónica, acortados, flexionados y con hiperlaxitud distal. Genitales hiperpigmentados con pene pequeño y testículos de 15 ml. Distribución del vello corporal fenotipo masculino.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la analítica básica de sangre destacamos glucosa 104 mg/dl, función renal normal, hiperuricemia, colesterol total 120 mg/dl, perfil de transaminasas y colestasis normal, hemoglobina 12'1 g/dl, plaquetas 199.000/μL, hipergammaglobulinemia policlonal (1'5 g/dL). En el estudio hormonal se detecta un hipotiroidismo primario, hipogonadismo hipogonadotrofo y HbA1c 6'8% con hiperinsulinismo. Se realizaron pruebas de imagen (ecocardiografía, TC toracoabdominal y RM cerebral) en las que únicamente se halló hepatomegalia con signos de esteatosis. En el electroencefalograma se describe actividad bioeléctrica cerebral irregular y lentificada y actividad paroxística epileptiforme generalizada con correlación clínica en forma de mioclonías cefálicas y tronculares, lo cual es sugerente de epilepsia mioclónica. Ante la sospecha de enfermedad sistémica familiar con obesidad, discapacidad intelectual, hipogonadismo y epilepsia mioclónica, se solicita: array y estudio metabólico. El diagnóstico diferencial planteado fue: síndrome de Angelman, síndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann, encefalomiopatía mitocondrial, enfermedad de depósito o trastorno de la glicosilación.



El estudio metabólico no presenta alteraciones en el perfil de acilcarnitinas, ácidos grasos de cadena muy larga, ácidos orgánicos en orina, cistina, aminoácidos, amonio ni ácido láctico. Se detecta un aumento de la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) 18.3% (0.00 - 1.30), con aumento de la 2- SIALO y descenso de la 4-SIALO: alteración en el perfil de isoformas de transferrina con patrón tipo 1, compatible con trastorno de la glicosilación. Se confirma el diagnóstico mediante análisis del exoma clínico que detecta la mutación c.206C>T; p.(Pro69Leu) en homocigosis en el gen ALG8.

DIAGNÓSTICO

Trastorno de la glicosilación tipo 1h (ALG8-CDG), de herencia autosómica recesiva.

TRATAMIENTO

Metformina 1000mg/12h, liraglutida 1'8mg/día, eutirox 100 mcg/día, testosterona 3 pulsaciones/día, hidroferol 0'266mcg/14 días, risperidona 1mg/8h y ácido valproico 500mg/12h.

EVOLUCIÓN

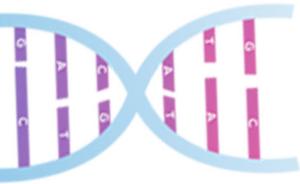
Desde el diagnóstico ha sido evaluado en CCEE, con seguimiento irregular e imposibilidad de realización de pruebas complementarias por negativa del paciente, así como agresividad y agitación durante la realización de las mismas. Se ha iniciado el cribado familiar en sus hermanos y progenitores.

DISCUSIÓN

Los trastornos de la glicosilación son un amplio grupo de enfermedades genéticas causadas por alteraciones en la síntesis de los glicanos. En nuestro caso, el paciente padecía un defecto en la biosíntesis del oligosacárido estándar por alteraciones en la glucosiltransferasa 2. Dicha patología se debe a la mutación del gen ALG8-CDG localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (11q14.1), con herencia autosómica recesiva. En nuestro paciente se manifestó con retraso mental, rasgos dismórficos, epilepsia y alteraciones endocrinológicas y metabólicas como es el caso de la obesidad, hipotiroidismo y hiperinsulinismo. También puede cursar con hepatopatía, coagulopatía, enteropatía y derrame pericárdico.

Existen multitud de pruebas complementarias de laboratorio que ponen de manifiesto los defectos de las diferentes proteínas, es el caso del análisis de transferrina, el análisis de los oligocáridos, dolicoles o glicanos. Estas pruebas nos ayudan al diagnóstico diferencial y a acotar la posible alteración de nuestro paciente cuando se sospecha un trastorno de la glicosilación. Para alcanzar un diagnóstico de certeza es recomendable conocer las mutaciones causantes de la enfermedad y confirmar la segregación mendeliana en los padres, es por ello necesario la identificación del gen implicado y análisis de las mutaciones. Para ello utilizamos técnicas de secuenciación masiva del exoma clínico o paneles genéticos relacionados con la enfermedad. El asesoramiento genético es indispensable en el caso de los padres, hermanos y del propio paciente en el caso de que desee tener descendencia. Como médicos debemos ofrecer diagnóstico prenatal, preimplantacional y de portadores en la familia.

Solo en el caso de la mutación MPI-CDG en la fosfomanoisomerasa se dispone de un tratamiento específico que se basa en la administración de manosa exógena con efectividad a largo plazo. Existen diferentes líneas de investigación en la actualidad. Se esperan buenos resultados en



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

el tratamiento con chaperonas farmacológicas y otros reguladores de la proteostasis, con el fin de rescatar a las proteínas mal plegadas al estimular y preservar su correcto plegamiento. En el resto de alteraciones el tratamiento es sintomático y de soporte con respecto a las manifestaciones neurológicas, endocrinas, óseas y dermatológicas. El seguimiento del paciente de forma multidisciplinar y coordinada por los diferentes especialistas es vital para asegurar una adecuada calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA:

1. *Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la glicosilación. AECOM. 2015*
2. Verheijen J, Tahata S, Kozicz T, et al. *Therapeutic approaches in Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) involving N-linked glycosylation: an update. Genet Med. 2020;22(2):268-279*
3. Vuillaumier-Barrot S, Schiff M, Mattioli F, et al. *Wide clinical spectrum in ALG8- CDG: clues from molecular findings suggest an explanation for a milder phenotype in the first-described patient. Pediatr Res. 2019;85(3):384-389*



CC-8 DISNEA EN MUJER ASIÁTICA DE 37 AÑOS

J. Mora Delgado, C. Lojo Cruz

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Cádiz.

HISTORIA CLÍNICA

Presentamos el caso de una mujer de 37 años, natural de China y residente en España desde los 21, alérgica a penicilinas y sin hábitos tóxicos. Entre sus antecedentes destacaba adenoma hipofisario intervenido a los 19 años y dextrocardia diagnosticada en la infancia. Tuvo un embarazo con pre-eclampsia que culminó hace 4 meses (cesárea urgente por indicación obstétrica), presentando posteriormente cifras de presión arterial ligeramente elevadas. Colectectomizada. Negaba tratamiento domiciliario alguno. Acudió a Urgencias de nuestro hospital por disnea progresiva desde hace un mes, hasta hacerse de reposo en los últimos días. Negó dolor torácico o palpitaciones. Presentaba presión arterial de 170/90mmHg, afebril, SatO₂ 88% basal. En la exploración destacaban tonos cardíacos en hemitórax derecho y crepitantes húmedos bibasales discretos, así como edemas con fovea pretibiales bilaterales, sin otros hallazgos relevantes.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

Se solicitó análisis urgente en el que destacaba pro-péptido natriurético cerebral de 9497 pg/mL, así como elevación de troponina I hasta 115,7 ng/L (2-15,6). El perfil hipofisario no mostró alteraciones. En la radiografía de tórax urgente se observaba dextrocardia, cardiomegalia y patrón intersticial bilateral (figura 1). En el electrocardiograma se observaba taquicardia sinusal a 100 lpm, eje derecho, rectificación del segmento ST en II, III, aVF, V2-V6. En el ecocardiograma transtorácico se objetivaba situs solitus, dextrocardia, dextroápep, concordancia veno-auricular, ausencia de concordancia aurículo-ventricular y ventrículo-arterial. Ventrículo sistémico (ventrículo derecho anatómico) no dilatado con disfunción sistólica, válvula auriculoventricular sistémica (tricúspide) con llenado restrictivo e insuficiencia masiva, válvula aórtica con flujo anterógrado normal sin insuficiencia asociada, ventrículo no sistémico (ventrículo izquierdo anatómico) no dilatado con disfunción sistólica aparente, válvula auriculoventricular no sistémica (mitral) normofuncionante, válvula pulmonar no estenótica con insuficiencia ligera, ausencia de comunicación interauricular o interventricular. Se solicitó angioTC de tórax descartándose tromboembolismo pulmonar, objetivándose dextrocardia, discreta cantidad de líquido pericárdico (9 mm de espesor), derrame pleural bilateral, de mayor cuantía en hemitórax izquierdo, signos de edema intersticial y áreas de hipoventilación posterior de ambos parénquimas pulmonares, con árbol traqueobronquial permeable.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

DIAGNÓSTICO

Insuficiencia cardíaca descompensada en paciente con dextrocardia, L- transposición de grandes vasos (L-TGA), insuficiencia valvular sistémica severa y disfunción sistólica biventricular severa.

TRATAMIENTO INSTAURADO

Al inicio se pautó furosemida cada 8 horas y perfusión de nitroglicerina debido a cifras de presión arterial elevadas, junto a eplerenona y ramipril. Al alta se prescribió omeprazol 20 mg en desayuno, furosemida 40 mg en desayuno y almuerzo (con indicaciones pertinentes de aumentar a tres comprimidos en caso de signos sugestivos de balance positivo), atenolol 50 mg en almuerzo, eplerenona 25 mg en almuerzo y sacubitrilo-valsartán 49/51 mg un comprimido cada 12 h, aumentándose a 103/97 mg cada 12 horas tras una semana.

EVOLUCIÓN

Tras el inicio del tratamiento deplectivo la evolución fue satisfactoria, remitiendo la disnea y la edematización de miembros inferiores. Ambulatoriamente, la tolerancia a sacubitrilo-valsartán fue adecuada, permitiendo aumentar sudosis, con excelente control de las cifras de presión arterial.

DISCUSIÓN

La dextrocardia implica un corazón derecho con eje base-vértice dirigido hacia la derecha, resultado de una variación en el desarrollo cardíaco. La dextrocardia se presenta en aproximadamente el 0,01% de los nacidos vivos, pudiendo descubrirse en diversos entornos clínicos y a distintas edades. La dextrocardia a menudo se acompaña de malformaciones cardíacas importantes adicionales. Aunque las variantes anatómicas tienen cierta previsibilidad, la adquisición e interpretación de imágenes cardíacas de pacientes con dextrocardia es compleja^{1,2}. La transposición de las grandes arterias en levo o en L (L-TGA) es una forma rara de cardiopatía congénita caracterizada por discordancia auriculoventricular y ventriculoarterial. También se conoce comúnmente como TGA corregida congénitamente, doble discordancia o inversión ventricular^{1,2}. La L-TGA generalmente no se presenta con cianosis a menos que haya defectos cardíacos asociados. La L-TGA aislada se 'corrige fisiológicamente' porque la sangre venosa desoxigenada sistémica regresa a la circulación pulmonar y la sangre venosa pulmonar oxigenada regresa a la circulación sistémica. Los pacientes con L-TGA tienen un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca en la edad adulta debido al deterioro progresivo de la función sistémica del ventrículo derecho y la insuficiencia de la válvula tricúspide sistémica, tal como ocurrió con la paciente³. Respecto al manejo terapéutico, el abordaje implica desde el tratamiento deplectivo y control de las cifras de presión arterial (no hay descrita literatura alguna del uso de sacubitrilo/valsartán en este tipo de pacientes), hasta la necesidad de reparación de la válvula auriculoventricular³ sistémica, recomendándose, si se plantea, estudio previo mediante ecografía transesofágica³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evans WN, Acherman RJ, Collazos JC, Castillo WJ, Rollins RC, Kip KT, et al. Dextrocardia: Practical clinical points and comments on terminology. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(1):1-6.
2. Garg N, Agarwal BL, Modi N, Radhakrishnan S, Sinha N. Dextrocardia: An analysis of cardiac structures in 125 patients. *Int J Cardiol.* 2003;88(2-3):143-55.



3. Kambara A, Michler RE. Dextrocardia: Technical aspects of reoperative aortic and tricuspid valve replacement. *J Card Surg.* 2002;17(2):163–5.





XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-9 **ALCAPTONURIA: ERROR CONGÉNITO EN EL METABOLISMO DE LA DEGRACIÓN DE LA TIROSINA**

N. Puente Ruiz¹, D. González-Lamuño², J. A. Riancho¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. IDIVAL

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. IDIVAL

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 57 años, exfumadora, con ingesta de alcohol ocasional, que refiere dolores esqueléticos cambiantes moderados. A los 43 años presentó una fractura traumática de radio. Intervenciones quirúrgicas: amigdalectomía, cesárea, lipoma en espalda. Por otro lado, desde la infancia ha notado orinas oscuras en ocasiones y manchado de ropa interior.

Como antecedentes familiares relevantes, hermano con síntomas similares y madre viva con neoplasia de colon.

Actualmente mantiene buen estado general. Presenta dolores musculoesqueléticos intermitentes, sobre todo en cadera y espalda y pesadez de piernas tras bipedestación prolongada. No síntomas cardio-respiratorios, digestivos, o neurológicos. La orina es a veces oscura, sobre todo con el paso del tiempo (Fig 1A- B).

A la exploración física, presenta ligero sobrepeso con un IMC de 25 Kg/m². Coloración normal de piel y orejas, pequeña zona hiperpigmentada en escleras (Fig 1C). Orofaringe normal, con mácula oscura en paladar. No adenopatías a ningún nivel. No bocio o ingurgitación yugular. Auscultación pulmonar: normal. Auscultación cardíaca: soplo sistólico 2/6 y diastólico 2/6 más intenso a nivel de borde paraesternal izquierdo. Abdomen normal, sin visceromegalias, ni soplos. Pulsos presentes a todos los niveles, no edemas. Movilidad articular normal, leve molestia con rotación máxima de cadera.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICO

En la bioquímica general rutinaria, el hemograma y el elemental de orina no presentaba alteraciones relevantes.

Una ecografía urológica no mostró litiasis, ni otras anomalías. La densitometría ósea reveló osteoporosis, con un T score en columna de -3.1, en cuello de fémur -2,7 y en cadera total -2,3. En la radiografía de columna se apreciaba escoliosis lumbar, signos degenerativos con pinzamiento generalizado de espacios intervertebrales, fusión de algunos cuerpos vertebrales y calcificaciones marcadas de los discos intervertebrales (Fig 1D). La radiografía de pelvis presentaba ligera irregularidad sínfisis pubis. Un ECG mostró extrasístoles supraventriculares frecuentes. En el ecocardiograma se apreció una doble lesión aórtica ligera, calcificación de anillo mitral y leve dilatación aorta ascendente.



El cuadro clínico era consistente con alcaptonuria. El diagnóstico se confirmó mediante estudio bioquímico y molecular. El ácido homogentísico (HGA) en orina de 24 horas resultó elevado, con unos valores de 5422 mg/24h (valor referencia < 10m/24h).

Se secuenció el gen HGD, que codifica la homogentisato-dioxigenasa. El estudio mostró una doble variante en heterocigosis: una mutación sin sentido (c.335T>C; p.Phe112Ser), considerada como patogénica por 19 de 21 predictores bioinformáticos, y otra que afecta un lugar de splicing (c.342+1G>T), descrita como patogénica.

TRATAMIENTO

Se inició tratamiento con dieta pobre en proteínas, suplementos de vitamina C y alendronato. Con eso disminuyó la pigmentación de la orina y mejoraron levemente las molestias esqueléticas. En el futuro se valorará el tratamiento con nitisinona.

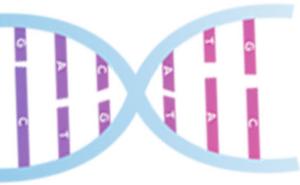
DISCUSIÓN

La alcaptonuria es un trastorno congénito ultra-raro del metabolismo debido a un déficit de la enzima homogentisato dioxigenasa que forma parte del ciclo de la degradación de la tirosina, con acumulación de HGA (1). Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y se estima que la prevalencia mundial es de 1/250.000-1/1.000.000. La acumulación de HGA se produce sobre todo a nivel de tejido conjuntivo (ocronosis), en las válvulas mitral y aórtica sobre todo en las articulaciones, tanto periféricas como axiales, sobre todo a nivel lumbar y torácico.

Es característica la calcificación de los discos intervertebrales. En estos pacientes es característico la coloración oscura de la orina por oxidación del HGA, que polimeriza dando lugar a un pigmento negro (alcaptón). El diagnóstico se realiza con la determinación de HGA en orina por cromatografía de gases y espectrometría de masas y la secuenciación del gen HGD, que se encuentra en el cromosoma 3q13-q33. El manejo de la alcaptonuria se basa en la restricción dietética de tirosina y fenilalanina y la administración de ácido ascórbico. La nitisinona induce una marcada reducción de los niveles de HGA, pero la relevancia clínica de ese efecto es discutida (2)

BIBLIOGRAFIA

1. Zatkova A et al. *Alkaptonuria: Current Perspectives. Applic Clin Genet* 2020;13 37–47 37
2. Langanath LR et al. *Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alkaptonuria (SONIA 2): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 762–72



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**



A



B



C



D

DEC

8D 12/07/2021

La imagen impresa no tiene valor diagnóstico



CC-10 TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN PORTAL MEDIANTE EMBOLIZACIÓN SUPRASELECTIVA ESPLÉNICA EN PACIENTE CON ACIDEMIA ISOVALÉRICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

R. Lobato Cano¹, D. Arnés García¹, J. Escobar Sevilla², F. Javier Guerrero Martínez¹, J. D. Mediavilla García³

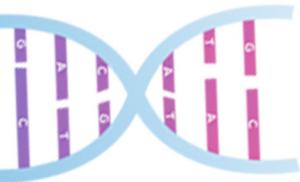
¹Médico Interno Residente. Medicina Interna, ²Facultativo Especialista de Área. Medicina Interna, ³Jefe de Servicio. Medicina Interna, H.U. Virgen de las Nieves. Granada.

HISTORIA CLÍNICA

Varón de 35 años con antecedentes personales de acidemia isovalérica (déficit de la enzima isovaleril coenzima A deshidrogenasa) con crisis comiciales, enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva con hemodiálisis por glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 1, hipertensión arterial resistente complicada con disección aórtica IIIB, hipotiroidismo e hipertensión portal (HTP) diagnosticada en la infancia por trombosis portal, tratada con derivación mesentérico-cava. En tratamiento con levetiracetam, lacosamida, clonazepam, doxazosina, carvedilol, manidipino, levotiroxina, alopurinol, darbepoetina alfa, fitomenadiona y preparados nutricionales mezcla de hidratos de carbono y lípidos (Duocal©), glicina (Glycine©) y de minerales, oligoelementos, vitaminas y aminoácidos libre de leucina (XLEU Maxamaid©). Buena situación basal. Antecedentes familiares de consanguinidad parental (primos hermanos), dos hermanos fallecidos neonatos por mismo error congénito del metabolismo y una hermana sana viva. Acude por dolor abdominal intenso desarrollado en los últimos meses, irruptivo y recidivante, sin relación con la ingesta, refractario a analgesia y antiespasmódicos, que asociaba náuseas y vómitos con hábito intestinal conservado. En este contexto, había presentado alteración del nivel de consciencia y aumento de espasmos musculares. No había otros síntomas de interés en la anamnesis por órganos y aparatos. En la exploración física presentaba regular estado general, tendente al sueño sin focalidad neurológica, normoperfundido. Signos vitales normales, salvo tensión arterial de 160/100 mmHg. Presentaba edema con fóvea perimaleolares y hepatomegalia con dolor leve a la palpación, sin otros datos exploratorios de interés.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica con urea 91 mg/dL, creatinina 10.1 mg/dL con transaminasas, hemograma, iones, troponina I y reactantes de fase aguda normales. Gasometría venosa con acidosis metabólica. A fin de valorar progresión de disección aórtica infrarrenal conocida y descartar otras complicaciones abdominales, se solicitó TC abdomino-pélvico con contraste, donde se evidenció “persistencia de disección aórtica infrarrenal sin datos de trombosis, esplenomegalia de 13.4 cm de longitud mayor, dilatación de vasos venosos abdominales (dado el shunt mesentérico-cavo), cavernomatosis portal y numerosos vasos dilatados de trayecto tortuoso, tanto arteriales como venosos, con realce venoso precoz, sugerentes de fístula arteriovenosa esplénica” (Imagen 1A).



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

DIAGNÓSTICO

Dolor abdominal recurrente por cavernomatosis portal y fístula arteriovenosa esplénica, con encefalopatía metabólica asociada debida a crisis de acidemia isovalérica

TRATAMIENTO INSTAURADO

Durante estancia hospitalaria, se optimizó tratamiento con venoclisis con sueros glucosados, hemofiltración y analgesia parenteral, con mejoría del dolor y la encefalopatía metabólica. Se propuso embolización de fístula arterio-venosa esplénica con el objetivo de disminuir la HTP y aliviar tanto la abdominalgia como las crisis metabólicas.

EVOLUCIÓN

Tras mejoría clínica, se programó embolización supraselectiva de ramas de la arteria esplénica por radiología intervencionista, con devascularización aproximada del 40% del bazo. La TC abdominal de control (Imagen 1B) mostró zonas esplénicas infartadas, sin complicaciones. Durante ingreso, se realizó tratamiento antibiótico con piperacilina-tazobactam como profilaxis infecciosa, con control del dolor abdominal a los 7 días de la intervención sin precisar analgesia. El paciente no volvió a consultar por dolor ni por crisis metabólica en los tres meses siguientes a la intervención aunque, desgraciadamente, el paciente falleció sin especificar causa en su último contacto asistencial por cuadro febril en otro centro hospitalario.

DISCUSIÓN

En la acidemia isovalérica, la deficiencia de isovaleril-CoA deshidrogenasa, (enzima clave en el metabolismo mitocondrial y la detoxificación de amonio) lleva a acidosis láctica e hiperamonemia. Clínicamente puede presentarse con coma y muerte neonatal o con crisis metabólicas intermitentes que llevan a discapacidad intelectual, alteración del nivel de conciencia y crisis comiciales. El acúmulo de ácido isovalérico es el responsable del característico fetor a “pies sudados” de estos pacientes. El diagnóstico se realiza con la detección de alta concentración de isovalerilglicina en orina y se confirma con análisis enzimático o de la mutación genética asociada. A fin de evitar la aparición de clínica, se debe restringir la ingesta de proteínas, añadiendo suplementos con L-carnitina, glicina y otros aminoácidos libres de leucina, puesto que es el precursor de la isovaleril-CoA¹. La importancia de nuestro caso radica en plantear en este paciente la embolización esplénica con un doble objetivo. Por un lado, promoverla como una técnica segura en el tratamiento de la hipertensión portal y sus complicaciones asociadas, disminuyendo la congestión venosa a nivel esplénico², con el fin de aliviar la abdominalgia, mejorar la adherencia a dieta personalizada, evitar la sitofobia y, por tanto, el ayuno (situación que estimula la vía catabólica y actúa como precipitante de crisis de acidemia isovalérica). Por otro lado, la derivación mesentérico-cava, así como las colaterales venosas de la cavernomatosis portal, facilitan el acceso de productos nitrogenados a la circulación sistémica³; por lo que en esta situación, la disminución del flujo venoso circulante a través de ella disminuye el riesgo de hiperamonemia, lo que es de crucial importancia al considerar la tendencia metabólica amoniogénica de los pacientes con acidemia isovalérica (Figura 1).



BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffmann GF, Ko S. Defects in amino acid catabolism and the urea cycle. 1st ed. Vol. 113, *Pediatric Neurology, Part III*. Elsevier B.V.; 2013: 1755–73.
2. Patidar Y. Interventions for Portal Hypertension: Splenic Artery Embolization. In: *Basics of Hepatobiliary Interventions*. Springer Singapore. 2021: 211–5.
3. Phatharacharukul P, Pyko M, Fayad N. Treatment of Noncirrhotic Portal Hypertension Secondary to Portal Vein Thrombosis With Endovascular Mesocaval Shunt Creation. *Cureus*. 2020;12(5):e8086.

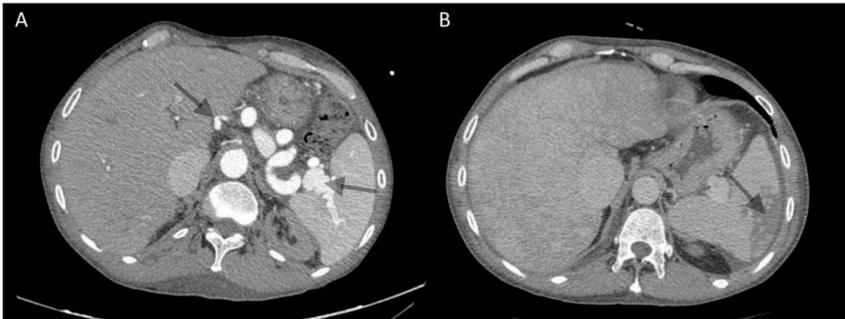


Imagen 1. Corte coronal de TC abdomen con contraste mostrando tortuosidad y dilatación de hilio esplénico compatible con fistula arteriovenosa (1A) y zona de infarto en polo superior esplénico tras embolización supraselectiva (1B).

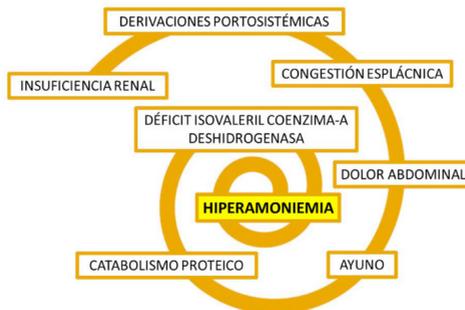


Figura 1. “Espiral de la hiperamoniemia”. Esquema donde se resumen las condiciones clínicas del caso presentado que conducían a aumento de amonio sérico y precipitaban la crisis acidémica.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-11 MUJER DE 75 AÑOS CON EDEMA Y DEFORMIDAD EN BRAZO IZQUIERDO

L. Pérez Expósito, A. Bravo Blanco, D. Peña Benítez, L. Rodrigo Lara,
I. Izuzquiza Avanzini, M. Pose Bar

Servicio de Medicina interna. Complejo Hospitalario Universitario Ourense.

ANTECEDENTES PERSONALES

No alergias medicamentosas conocidas. No hábitos tóxicos.

No cardiopatía ni broncopatía conocida.

Intervenciones quirúrgicas: amigdalectomía.

Tratamiento domiciliario: paracetamol e ibuprofeno a demanda.

Situación basal: funciones mentales conservadas. Independiente para ABVD.

ENFERMEDAD ACTUAL

Mujer de 75 años que acude derivada desde atención primaria por deformidad de brazo izquierdo y dolores óseos generalizados, de características mecánicas, que mejoran con AINEs. En los últimos meses refiere aumento de incapacidad sobre todo en brazo izquierdo con deformidad más llamativa en la muñeca que no había notado previamente.

EXPLORACIÓN FÍSICA

TA 120/80 FC 75 SatO₂ 96% Afebril. Consciente, orientada, colaboradora. Normohidratada. Normocoloreada. Manchas café con leche en tronco. Eupneica aire ambiente. Auscultación cardiaca: rítmica sin soplos. Auscultación pulmonar: Murmullo vesicular conservado. Abdomen: blando, depresible, no doloroso, peristaltismo presente. Extremidades inferiores: datos de insuficiencia venosa crónica. Extremidades superiores: deformidad en miembro superior izquierdo con tumefacción.

ANAMNESIS DIRIGIDA

Reinterrogándola había presentado menarquia precoz, aunque no en la niñez, y desarrollo prematuro de los caracteres sexuales secundarios.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La analítica no mostró alteraciones y la radiografía presenta deformidad aislada de radio.





DIAGNÓSTICO

El síndrome de McCune-Albright, es una enfermedad rara de origen genético caracterizada por displasia fibrosa de los huesos, manchas café con leche y pubertad precoz.

El diagnóstico puede hacerse clínicamente después de una evaluación completa de las alteraciones esqueléticas, endocrinas, de tejidos blandos y dermatológicas. Las lesiones óseas monostóticas aisladas sin hallazgos cutáneos o endocrinos acompañantes incluyen un amplio diagnóstico diferencial y, por lo general, requieren confirmación histológica. En algunos casos, el diagnóstico molecular de los tejidos afectados está indicado cuando los análisis clínicos, radiológicos e histológicos no confirman el diagnóstico.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La paciente fue tratada con analgesia de primer escalón y fisioterapia con buena evolución.

DISCUSIÓN

El síndrome de McCune-Albright, es una enfermedad rara de origen genético debido a una mutación en el gen *GNAS1*, implicado en la codificación de las proteínas G, involucradas en el desarrollo de las estructuras músculo- esqueléticas y hormonales. Se trata de un mosaicismo somático por lo que no es hereditaria.

La clínica es heterogénea incluyendo anomalías endocrinas como tirotoxicosis, gigantismo y síndrome de Cushing. En niños son características las malformaciones óseas con crecimiento anormal del cráneo. La mayoría de adultos están asintomáticos. Puede presentarse dolor, tumefacción, fracturas patológicas y deformidad en varo en la porción proximal del fémur en “*bastón de pastor*”.

Los asintomáticos pueden realizar controles radiológicos. La cirugía se reserva para pacientes sintomáticos aunque tiene elevada recurrencia. Los bifosfonatos pueden ser una alternativa.

Los inhibidores de aromatasa son útiles para el tratamiento de las niñas con pubertad precoz.

CONCLUSIONES

El síndrome de McCune-Albright es una enfermedad poco prevalente con diagnóstico clínico por lo que es importante conocerla para realizar un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Javaid, M.K., Boyce, A., Appelman-Dijkstra, N. et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis* 14, 139 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1102-9>
2. Boyce AM, et al. Improving patient outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: an international multidisciplinary workshop to inform an international partnership. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):21.
3. Chanson P, Salenave S, Orcel P. McCune-Albright syndrome in adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4 Suppl 4:453.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-12 SIRÓLIMUS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE GORHAM-STOUT

S. Castañeda-Pérez¹, S. Moragón-Ledesma¹, L. Ordieres-Ortega^{1,2,3},
C. Muñoz-Delgado^{1,2}

¹Medicina Interna, ²Consulta de Enfermedades Minoritarias. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

³Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

HISTORIA CLÍNICA

Varón de 21 años, sin historia familiar de consanguineidad. Debuta a los seis años con síndrome de Gorham-Stout (SGS) con clínica de aumento del diámetro de miembro inferior derecho indoloro, sin otros hallazgos a la exploración física. Se realiza una resonancia magnética (RMN) que muestra infiltración difusa de tejidos blandos a nivel inguinal derecho con extensión hacia muslo y escroto. Se realiza cirugía reductora con colocación de prótesis plástica y radioterapia local para alivio sintomático. El análisis histológico de la lesión es compatible con hemangio-linfo-angioma. Se excluyen infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplasias. A los seis meses de la cirugía la lesión permanece estable, por lo que no requiere tratamiento sistémico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A los dos años se evidencia recurrencia a nivel de zona caudal del muslo y la RMN revela progresión a nivel de cuello, caja torácica, mediastino posterior y retroperitoneo (figura 1), con afectación de varios cuerpos vertebrales, palas ilíacas, sacro y fémures (figura 2).

DIAGNÓSTICO

Es diagnosticado de síndrome de Gorham-Stout

TRATAMIENTO

Se decide reintervención, con cifoplastia y epifisiodesis del fémur derecho. Además, se inicia interferón-alfa como terapia adyuvante.

Tras siete años de tratamiento sistémico, el paciente presenta retraso del crecimiento y lesiones cutáneas compatibles con vitiligo, así como insuficiencia suprarrenal secundaria. Debido a estas complicaciones, teniendo el paciente 16 años, se suspende el tratamiento con interferón-alfa y se inicia Sirólimus a dosis de 1.5 mg cada 12 horas.

EVOLUCIÓN

Los niveles séricos se mantienen estables entre 5 y 15 g/dL desde su introducción, sin nuevas lesiones cutáneas, alteraciones a nivel hormonal u otros efectos adversos; a excepción de déficit severo de folato pese a suplementación farmacológica, con anemia macrocítica leve asociada, que no requiere interrupción del tratamiento.

Las imágenes realizadas durante el seguimiento en los cinco años posteriores no muestran progresión significativa de las lesiones linfáticas.



DISCUSIÓN

El síndrome de Gorham-Stout es una enfermedad muy rara que consiste en la destrucción ósea progresiva debido a la proliferación indebida de vasos linfáticos. La mayoría de información de la que disponemos sobre el manejo del síndrome de Gorham-Stout proviene de casos clínicos o series de casos con algunos ensayos clínicos prospectivos, no siendo suficiente para establecer unos estándares de tratamiento en la actualidad. El curso de esta enfermedad precisa en la gran mayoría de casos de cirugía para disminuir las zonas disfuncionantes, pero en ocasiones no es viable. Por este motivo, se han ensayado múltiples terapias sistémicas como quimioterapia, interferón-alfa y fármacos antiangiogénicos, cuyos resultados inconsistentes así como los efectos adversos registrados han propiciado una baja adherencia terapéutica. Los nuevos inhibidores de mTOR como sirólimus han sido empleados durante décadas y han reportado efectividad para el control de la proliferación anormal de vasos linfáticos, presentándose como una buena alternativa terapéutica para el SGS.

Sirólimus parece ser una terapia segura y bien tolerada en pacientes con SGS, pero no está exenta de efectos adversos, que suelen aparecer en los primeros meses tras la inducción y son más frecuentes con niveles séricos elevados del fármaco. Dichos efectos adversos se presentan con mayor frecuencia a nivel gastrointestinal y como infecciones oportunistas, hipertensión arterial y disfunción hepática o renal. También son frecuentes la afectación del recuento celular (anemia y trombopenia), las alteraciones metabólicas y un aumento de la incidencia de neoplasias, especialmente linfomas y neoplasias cutáneas. Son necesarios nuevos ensayos clínicos para homogeneizar el tratamiento del SGS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams DM, Trenor CC, 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of Sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153257.
2. Rössler J, Baselga E, Davila V et al. Severe adverse events during sirolimus “off-label” therapy for vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;13:e28936.
3. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;13;14(1):141.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-13 ENCONTRANDO EXPLICACIONES AL PASADO

A. Sancha Lloret¹, M. Martínez Martín², C. Alonso Cerezo³, M. de Toledo Heras⁴,
B. Moyano Villaseca⁵

¹Médico residente. Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Medicina Interna,

³Servicio de Análisis Clínicos, U. de Genética. Hospital,

⁴Médico adjunto. Servicio de Neurología, ⁵Servicio de Medicina Interna. Universitario de la Princesa – HULP-. Madrid.

ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

Varón de 28 años, primero de una fratria de dos hermanos, nacido de padre sano natural de EEUU (Utah) proveniente de una familia mormona y de madre sana española. Abuela paterna fallecida por ictus a los 84 años de edad, abuelo paterno fallecido por infarto agudo de miocardio a los 67 años. El paciente tiene una hermana sana. En la familia paterna hay dos primos con fenotipo similar al del paciente y discapacidad intelectual. Antecedentes del paciente: astigmatismo, portador de alelo DQ8 y linfocitosis intraepitelial grado I en gastroscopia de 2015 (tTG-IgA negativos), ERGE, migraña episódica en seguimiento por neurología con tórpida evolución a pesar de múltiples tratamientos, fenotipo marfanoide, El paciente presenta desarrollo cognitivo normal hasta los 7 años, cuando es diagnosticado de Sd. de Asperger y retraso psicomotor con CI en descenso progresivo (97 ptos. a los 7 años, 88 ptos. a los 13, 46 ptos. a los 23). Pérdida ponderal a los 23 años (66kg, IMC de 20) hasta los 50kg (IMC de 12.6), valorado con diagnóstico de “intestino permeable” sin recuperación pese a dieta exenta de gluten y lactosa, Se inician suplementos nutricionales orales con ganancia ponderal hasta los 54kg IMC de 13.6.

Historia actual Acude a consultas de Medicina Interna por dicha pérdida ponderal. Aparentemente el paciente había tenido un desarrollo normal hasta los 7 años, habiendo aprendido a leer y sido escolarizado en escuela primari. En ese momento comienzan crisis migrañosas con vómitos postprandiales, pérdida ponderal, alternancia de estreñimiento/diarrea, asociando retraso psicomotor y necesidad de escolarización en centro de educación especial hasta los 9 años y posteriormente en centro educativo para pacientes con trastorno del espectro autista tras diagnóstico de Sdr. de Asperger. Su madre refiere episodios de “desconexión del medio” con caída y clínica prodrómica, con recuperación en 5-10 minutos, sin clínica convulsiva e hipertensión diastólica en dicho momento. Episodios migrañosos muy limitantes con hiporexia, vómitos y postración, muy frecuentes, que impiden alimentación con normalidad.

EXPLORACIÓN FÍSICA

P 55,4kg (con ropa), T 199cm IMC 13,99 PA 132/87 mmHg. Hábito marfanoide sin hiperlaxitud articular, consistente en aracnodactilia, signo de la muñeca positivo, pectus carinatum, pies planos, orejas de implantación baja y despegadas, exoftalmos, dolicocefalia, frente amplia, cifoescoliosis, neurofibroma en brazo izquierdo de 1cm de diámetro, resto de la exploración sin alteraciones.



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se consultan pruebas complementarias recientes con evidencia de cariotipo realizado en enero de 2019 46,XY, de estructura aparentemente normal (técnica de bandas G). Presenta una RM con aumento del número de las circunvoluciones y de los surcos de la convexidad de forma global sin imagen clara de displasia cortical, esquisencefalia ni otras alteraciones. Vídeo EEG donde se aprecia discreta encefalopatía crónica sin evidencia de actividad irritativa con un episodio marcado por la familia durante el trazado en relación a las “ausencias del paciente” sin manifestación bioeléctrica aparente. Ecocardiograma transtorácico y registro Holter ECG sin alteraciones. En consulta de Genética se completó estudio del paciente. Durante dicha valoración se había realizado cariotipo en sangre periférica (normal 46, XY) y Array CGH 180 (normal), solicitándose exoma clínico dirigido a discapacidad intelectual, aspecto marfanoide y síndrome de Shprintzen-Goldberg. En consulta de Medicina Interna se comprueba resultado de exoma clínico. En él encontramos presencia en heterocigosis de una variante probablemente patogénica del exón 26 del gen *KMT2E* del cromosoma 7 (c.4193_1494delAG; p.Glu1398AlafsTer9), tipo *frameshift* con producción de codón de terminación prematuro, probablemente patogénica en programas de análisis *in silico*.

DIAGNÓSTICO

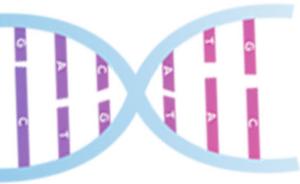
Se establece por la asociación fenotipo-genotipo el diagnóstico de síndrome de O’Donnell-Luria-Rodan (ODLURO).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

No existe en el momento actual tratamiento específico para los pacientes afectados por el ODLURO.

DISCUSIÓN

Se detectó también en el estudio del exoma una variante en el gen *HDAC8* en hemicigosis (significado incierto [SI] en VarSome) por lo que junto con la ausencia del fenotipo característico del síndrome de Cornelia de Lange 5 y el daño multisistémico específico, se descartó la presencia de dicha entidad en el paciente. Otras dos variantes con SI en VarSome en hemicigosis se localizaron en los genes *CHD1* y *NACC1*. El primero se ha asociado al síndrome Pilarowski-Bjornsson, sin correspondencia con las características del paciente por la ausencia de convulsiones o apraxia del habla. El último se ha asociado a convulsiones en la infancia, discapacidad intelectual profunda y desarrollo psicomotor tardío, datos que no se avalan en la historia clínica del paciente. El síndrome de O’Donnell-Luria-Rodan (MIM #618512) ha sido recientemente descrito en 2019 en relación a 38 individuos con variantes heterocigotas en el gen *KMT2E*, asociando a dicha alteración genómica manifestaciones clínicas consistentes en anomalías en la función gastrointestinal (vómitos, reflujo, alteraciones de la motilidad), regresión del lenguaje, trastornos del espectro autista, retraso psicomotor, amplitud de la frente y dolicocefalia. La alteración exómica en el gen *KMT2E* del paciente junto con la clínica gastrointestinal, neurocognitiva y fenotípica muy similar en relación con el registro de casos de ODLURO disponibles en la literatura médica, nos hizo establecer el diagnóstico para



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

nuestro paciente de síndrome de O'Donnell-Luria-Rodan. En la actualidad disponemos de tests diagnósticos avanzados como el estudio del exoma a través de técnicas por agrupación por fenotipo que nos permiten el diagnóstico de pacientes que previamente solo tenían un diagnóstico sindrómico (en el caso de nuestro paciente, trastorno en el espectro autista-Asperger-), sobre todo en el caso de las enfermedades minoritarias.

Es recomendable realizar un estudio de segregación familiar para confirmar el diagnóstico y realizar asesoramiento genético.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Donnell-Luria AH et al. Heterozygous Variants in KMT2E Cause a Spectrum of Neurodevelopmental Disorders and Epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2019 Jun 6;104(6):1210-1222. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.03.021. Epub 2019 May 9. PMID: 31079897; PMCID: PMC6556837.
2. Pilarowski GO et al. Missense variants in the chromatin remodeler CHD1 are associated with neurodevelopmental disability. *J Med Genet.* 2018 Aug;55(8):561-566. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104759. Epub 2017 Sep 2. PMID: 28866611; PMCID: PMC5834353.
3. Schoch K et al. A Recurrent De Novo Variant in NACC1 Causes a Syndrome Characterized by Infantile Epilepsy, Cataracts, and Profound Developmental Delay. *Am J Hum Genet.* 2017 Feb 2;100(2):343-351. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.12.013. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28132692; PMCID: PMC5294886.



CC-14 INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN DE EVOLUCIÓN TÓRPIDA, CUANDO LA GENÉTICA NOS DA LA CLAVE

J. J. Mancebo Sevilla¹, E. Lorenzo Hernández¹, I. Pérez de Pedro¹,

B. Carazo Gallego², R. Gómez Huelgas¹

¹Medicina Interna, ²Pediatría. HRU Málaga.

ANTECEDENTES CLÍNICOS

Mujer de 16 años de raza árabe, antecedentes familiares desconocidos, adoptada a los 2 años, crecimiento y desarrollo adecuado. Debuta a los 8 años (2009) con episodio de anemia hemolítica autoinmune (AHA), tratada con corticoides, ciclosporina e inmunoglobulinas por mala evolución y dependencia corticoidea. En 2014 se realiza esplenectomía ante refractariedad, precisando prednisona de mantenimiento. En 2015 desarrolla púrpura trombocitopénica inmune (PTI), tratada con bolos de corticoides e inmunoglobulinas. Ante escasa respuesta al tratamiento se inicia eltrombopag. Posteriormente se retira pauta de corticoides y se inicia inmunosupresión con ciclosporina, azatioprina (ambos retirados por mala tolerancia) y finalmente micofenolato de mofetilo (MM) consiguiendo estabilizar la cifra de plaquetas con menor necesidad de rescates de eltrombopag. En Agosto de 2017 se objetivan niveles de inmunoglobulinas A, M y G disminuidos, decidiéndose vigilancia. Posteriormente, en Octubre de 2017, ante nueva plaquetopenia y anemia se reinicia tratamiento con MM.

ENFERMEDAD ACTUAL

Comienza en Diciembre de 2017 con un cuadro de hemoptisis, realizándose TC torácico en el que se evidencian nódulos pulmonares bilaterales. Ante la sospecha de complicación infecciosa se realiza broncoscopia con cultivos y técnicas de PCR, ante la sospecha de aspergilosis pulmonar se retira el tratamiento con MM y se inicia voriconazol. En el estudio de extensión, se realiza ecografía abdominal donde se evidencia leve hepatomegalia y adenopatías en hilio hepático y retroperitoneales. El estudio microbiológico es negativo salvo PCR positiva a adenovirus.

DIAGNÓSTICO

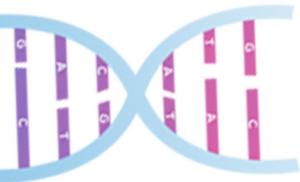
Ante la sospecha de inmunodeficiencia humoral con clínica atípica y los antecedentes de AHA y PTI refractaria se realiza estudio genético evidenciando 3 mutaciones del gen LRBA (*Iypopolysaccharide responsive beige-like anchor protein*) no descritas; una de ellas, p.Arg2214Ter, induce un codón de parada, produciendo descenso o carencia de la proteína LRBA.

DIAGNÓSTICO FINAL

Inmunodeficiencia combinada por déficit de LRBA.

TRATAMIENTO

En Enero de 2018 se inicia tratamiento dirigido con sirolimus oral diario y abatacept intravenoso a 10mg/kg cada 4 semanas junto a inmunoglobulinas. En Octubre se cambia sirolimus por MM por efecto adverso.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

EVOLUCIÓN

Tras inicio de tratamiento dirigido, se corrige la plaquetopenia, la anemia y los niveles de inmunoglobulinas, manteniendo en el tiempo niveles en rango. Se produce además desaparición por completo de las lesiones pulmonares que hasta el momento actual no se han vuelto a producir, con TC torácico de control dentro de la normalidad. Paralelamente desarrolla diabetes tipo 1 autoinmune, que en un inicio se asoció al tratamiento corticoideo; y tiroiditis de Hashimoto con eutiroidismo clínico-analítico. En el seguimiento no se producen otro tipo de complicaciones autoinmunes o infecciosas.

DISCUSIÓN

La inmunodeficiencia combinada por déficit de LRBA es una inmunodeficiencia primaria, poco frecuente, de herencia autosómica recesiva o por mutación de novo ligada al gen LRBA, situado en el cromosoma 4¹. Esta mutación provoca un defecto en las células T reguladoras consistente en un déficit total o parcial de la proteína LRBA, la cual parece intervenir en la regulación del tráfico intracelular de vesículas asociadas a la *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4* (CTLA4), una proteína cuya función principal es la inhibición de la respuesta inmune; produciéndose, por tanto, un déficit en la expresión celular de CTLA4¹. Dicha proteína produce la inhibición de la respuesta inmune compitiendo con la molécula coestimuladora CD28 por los ligandos CD80/86 de la célula presentadora de antígeno¹. Se caracteriza por la aparición en la infancia de complicaciones infecciosas (pulmonares y gastrointestinales), síndromes linfoproliferativos, enteropatía y afectación autoinmune (citopenias y endocrinopatías)².

En el caso presentado, estuvo presente la afectación autoinmune principalmente en forma de citopenias (AHAI, PTI) y posteriormente con el desarrollo de afectación a nivel pancreática y tiroidea. La afectación pulmonar, generalmente asociada a infecciones, en nuestro caso se debió probablemente a una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a la propia enfermedad debido a la ausencia de aislamiento microbiológico y la mejoría con el tratamiento dirigido; se describe en las series hasta en un 28% de los casos². Para el manejo de esta entidad se describe en las series el empleo de corticoides sistémicos junto a otros inmunosupresores y la administración concomitante de inmunoglobulinas, dejando en última instancia para pacientes refractarios, el trasplante de médula ósea². Recientemente se ha incluido el tratamiento con abatacept, una proteína de fusión que combina CTLA4 y un fragmento modificado de IgG1, como una terapia prometedora en la mejoría de los síntomas derivados del déficit de LRBA^{2,3}. El bloqueo producido por abatacept parece restaurar la función de las células T reguladoras^{2,3}.

Las respuestas principales del tratamiento se producen a nivel de manifestaciones autoinmunes, tales como EPI, AHAI o inmunodeficiencia humoral. En otras manifestaciones como la enteropatía, se produce mejoría sintomática sin llegar a desaparecer y no produce ningún tipo de mejoría en la diabetes tipo 1. A nivel de complicaciones, tendríamos que vigilar las infecciones fúngicas, descritas en algunos casos, y que provocaría un cese del tratamiento².

CONCLUSIÓN

El caso pone de manifiesto cómo un estudio genético permite llegar a un diagnóstico etiopatogénico, proporcionando tratamientos más específicos y con menos efectos adversos.



La inmunodeficiencia combinada por déficit de LRBA es una entidad de reciente conocimiento, en el que abatacept podría ser un tratamiento prometedor, precisando más estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy.* Lo B. et al. *Science.* 2015; 349(6246):436-440.
2. *Clinical, Immunologic, and Molecular Spectrum of Patients with LPS- Responsive Beige-Like Anchor Protein Deficiency: A Systematic Review.* Habibi S. et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(7):2379-2386.
3. *Abatacept as a Long-Term Targeted Therapy for LRBA Deficiency.* Kiykim A. et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7(8):2790-2800.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-15 SINDROME DE GOOD

D. Gayoso Cantero¹, M. M. Bermejo Olano^{1,2}, L. Díaz García¹, H. Martín Álvarez³,
D. López Wolf^{2,3}, I. González Anglada³

¹Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

²Miembro del Grupo de Trabajo de Enfermedades Minoritarias de la SEMI.

³Adjunto de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 74 años con antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y vasculopatía trombótica en miembros inferiores con estudio inmunológico y hematológico negativo sin evidencia de crioglobulinemia ni hipercoagulabilidad.

Ingresó a cargo de Medicina Interna en noviembre de 2019 por bronquitis aguda de perfil bacteriano, refiriendo además la paciente síndrome constitucional de 6 meses de evolución con pérdida de unos 8 kg de peso. En el TAC torácico realizado en el ingreso presenta una masa perihiliar izquierda de 8 x 5,2 x 7,3 cm en el mediastino anterior sugestiva de timoma de bajo riesgo, así como infiltrados parcheados en ambos hemitórax y bronquiectasias en el lóbulo inferior izquierdo. La biopsia con aguja gruesa (BAG) de la masa confirmó hallazgos morfológicos e inmunofenotipo compatible con timoma tipo AB. En febrero de 2020 ingresa de nuevo a cargo de Medicina Interna por presentar un herpes zoster facial en rama frontal izquierda (demostrado por cultivo de vesícula) con celulitis periocular asociada, tratado con amoxicilina/clavulánico y aciclovir con evolución favorable. En mayo de 2020 se realizó timectomía.

ENFERMEDAD ACTUAL

La paciente acude a Urgencias en agosto de 2020 por presentar desde hace una semana fiebre de 38°C de predominio vespertino sin foco infeccioso claro y caída en domicilio, objetivando en ese momento una tensión arterial de 70/50 mmHg.

EXPLORACIÓN FÍSICA

TA 79/43 mmHg, FC 71, SatO₂ 93%, regular estado general, deshidratación evidente de mucosas, eupneica y sin trabajo respiratorio. Auscultación cardiaca rítmica, sin soplos ni roce pericárdico. Auscultación pulmonar con hipofonesis generalizada, sin ruidos agregados. Abdomen blando, no doloroso, no masas ni megalias, no irritación peritoneal, RHA de características normales. EEl sin edemas ni signos de TVP.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Se realiza una radiografía de tórax donde no se objetivan alteraciones. Se solicita una analítica de sangre urgente donde llama la atención una leucopenia con neutropenia grado IV y linfopenia (entre paréntesis los rangos de normalidad de nuestro laboratorio): LEU: 1.64 10³/μL (3.5-11.0 10³/μL), Neut: 0.28 10³/μL (2.0-7.5 10³/μL), linfoc: 0.50 10³/μL (1.0-4.5 10³/μL). En la fórmula leucocitaria manual presenta un aumento del porcentaje de cayados (7%). La Proteína C Reactiva de 210.32 mg/L (<5 mg/L) y la procalcitonina de 3 ng/ml (<0.5). Se



solicita un sistemático de orina que resulta negativo para nitritos, con Leucocitos: 250 cel/ μ L y Hematíes: 60.00 cel/ μ L. La PCR de exudado nasofaríngeo para SARS-CoV2 resultó negativa. El urocultivo resulta negativo, y en los en los hemocultivos crece en 2/2 *Pseudomonas aeruginosa*. Durante el ingreso se realiza determinación de inmunoglobulinas presentando IgG 219 mg/dl (690-1400) y descenso de todas las subclases, IgM indetectable, IgA 22 mg/dl (70-370). En el proteinograma en suero por electroforesis capilar se objetiva una fracción Gamma severamente deprimida: 6,4 % (11,1-18,8). En el inmunofenotipo linfocitario en sangre periférica presenta una inversión CD4/CD8. Se realiza un cultivo de proliferación linfocitaria in vitro frente a mitógenos PHA, ConA, PWM y OKT3 con resultados disminuidos respecto a un control sano. El estudio de autoinmunidad resulta negativo, con positividad para IgG de CMV, Epstein Barr, Parvovirus y Toxoplasmosis. Estudio negativo para VHB, VHC y VIH.

DIAGNÓSTICO

La paciente es diagnosticada de neutropenia febril y bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* sin claro foco, con sospecha de foco respiratorio en relación con bronquiectasias (menos probable foco urinario al presentar urocultivo negativo) en el seno de un Síndrome de Good (SG) tras tiectomía reciente.

TRATAMIENTO

La paciente recibe tratamiento empírico con Meropenem que se desescala a Ciprofloxacino tras disponer de antibiograma. Recibe dos dosis de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con recuperación de la neutropenia. Se inicia tratamiento con Inmunoglobulinas (Ig) IV a dosis de 400 mg/Kg cada 28 días así como profilaxis con cotrimoxazol 3 días por semana y se programa vacunación frente a microorganismos encapsulados.

Dado que presenta IGRA positivo se inicia profilaxis con Isoniacida 300 mg diarios durante 6 meses. Se pauta dosis de recuerdo de vacuna difteria- Tétanos dT ya que presenta IgG de toxoide diftérico e IgG de toxoide tetánico indetectables. Se amplía estudio con serología para *Leishmania spp.* por ambiente epidemiológico que resulta negativo.

EVOLUCION Y DISCUSIÓN

El SG es una complicación rara asociada al timoma que cursa con una inmunodeficiencia adquirida. Aparece en el 6-11% de los timomas, siendo la incidencia de estos de 0.13-0.15/100.000 habitantes en USA. No existen criterios diagnósticos definidos del síndrome pero es considerado como una entidad propia por la OMS y la International Union of Immunological Societies on primary immunodeficiencies. Aunque clásicamente se ha descrito como la aparición en el adulto de hipogammaglobulinemia en el contexto de un timoma, es un trastorno más complejo que puede cursar además con ausencia o escasos linfocitos B, inmunidad celular aberrante, déficit de CD4, inversión del ratio CD4/CD8 y reducción en las respuestas proliferativas mitogénicas de las células T. Esto predispone a infecciones de repetición que marcan el pronóstico del paciente. A diferencia de la inmunodeficiencia común variable, se presenta en pacientes de más edad, sin asociación familiar, sin hiperplasia linfoide, con mayor porcentaje de infecciones bacterianas invasivas y mayor asociación con



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

complicaciones autoinmunes. El SG puede aparecer años antes de documentar el tumor. Las infecciones más frecuentes son las sino-pulmonares por microorganismos encapsulados. La presencia de bronquiectasias es frecuente, como sucede con nuestro caso, y se relaciona con infecciones por gram negativos. Gran porcentaje de los afectados presentan diarrea, generalmente crónica relacionada con malabsorción. Son frecuentes las infecciones oportunistas fúngicas (mucocutáneas) y víricas incluso con niveles normales de CD4.

El tratamiento sustitutivo con Ig IV ha demostrado mejorar el control de las infecciones, reducir la hospitalización y disminuir el empleo de antibioterapia. En el caso de nuestra paciente, tras dos ciclos de Ig IV se normalizaron los niveles de IgG persistiendo déficit en el resto de clases de inmunoglobulinas, sin haber presentado hasta la fecha nuevas complicaciones infecciosas. En pacientes con infecciones sino-pulmonares recurrentes se puede plantear el empleo profiláctico de amoxicilina/ácido clavulánico o moxifloxacino, o bien levofloxacino o ciprofloxacino en pacientes con infecciones frecuentes por *Pseudomonas* sensible a quinolonas. Si hay antecedentes de infección o seropositividad para VHS o VZV se puede usar aciclovir profiláctico. En nuestro caso, al no existir historia de infecciones respiratorias recurrentes y por tratarse de una paciente con enfermedad renal crónica se decidió no iniciar profilaxis antibiótica ni con aciclovir. Se inició cotrimoxazol a días alternos ante IgG positiva para Toxoplasmosis. La vacunación debe formar parte de la estrategia de prevención de infecciones, estando contraindicadas las vacunas con microorganismos vivos atenuados.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Malphettes M, Gérard L, Galicier L, Boutboul D, Asli B, Szalat R, Perlat A, Masseur A, Schleinitz N, Le Guenno G, Viallard JF, Bonnotte B, Thiercelin-Legrand MF, Sanhes L, Borie R, Georgin-Lavialle S, Fieschi C, Oksenhendler E; DEFicit Immunitaire de l'adulte Study Group. Good syndrome: an adult-onset immunodeficiency remarkable for its high incidence of invasive infections and autoimmune complications. *Clin Infect Dis*. 2015 Jul 15;61(2):e13-9. doi: 10.1093/cid/civ269. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25828999.
2. Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol*. 2010 Jun;135(3):347-63. doi: 10.1016/j.clim.2010.01.006. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20149753.
3. Multani A, Gomez CA, Montoya JG. Prevention of infectious diseases in patients with Good syndrome. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Aug;31(4):267- 277. doi: 10.1097/QCO.0000000000000473. PMID: 29878906.



CC-16 MIALGIAS E INTOLERANCIA AL EJERCICIO DE LARGA EVOLUCION

L. Pérez Expósito, A. Bravo Blanco, D. Peña Benítez, L. Rodrigo Lara, I. Izuzquiza Avanzini, M. Pose Bar

Servicio de Medicina interna, Complejo Hospitalario Universitario Ourense.

ANTECEDENTES PERSONALES

No alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos.

HTA. Diabetes tipo 2.

Asma persistente grave.

Hipotiroidismo autoinmune.

Tratamiento domiciliario: enalapril 5mg, metformina 850mg, eutirox 175mg, montelukast.

ENFERMEDAD ACTUAL

Mujer de 46 años que consulta por mialgias y debilidad muscular de predominio muscular de larga evolución.

EXPLORACIÓN FÍSICA

TA 140/90 FC 87 SatO2 98% aire ambiente. Consciente, orientada, colaboradora. Normocoloreada, normohidratada. Eupeica.

Auscultación cardiaca rítmica sin soplos. Auscultación pulmonar murmullo vesicular conservado. Abdomen blando, depresible, sin datos de peritonismo. Extremidades sin edema. Buen tono muscular. Fuerza conservada. Reflejos osteotendinosos presentes y simétricos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la analítica se evidenció CK 2290, LDH 567, con función renal y sedimento urinario normal. Se realizó EMG sin objetivarse datos de neuropatía periférica ni de polineuropatía sensitivo-motora. La biopsia muscular de cuádriceps derecho y el estudio histoquímico mostró negatividad para miofosforilasa.

DIAGNÓSTICO

Glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle.

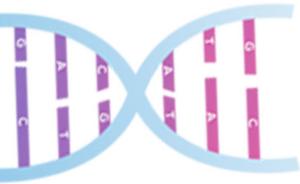
TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Actividad física al menos 1 hora diaria. Ingestión de 5 comidas moderadas. Beber 2 litros de agua al día.

DISCUSIÓN

El déficit de miofosforilasa, también conocida como glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle, es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen de la enzima glucógeno fosforilasa muscular (PYGM) en el cromosoma 11. La ausencia de la enzima glucógeno fosforilasa resulta en una complicación al momento de requerir el metabolismo anaeróbico con incapacidad para utilizar los depósitos de glucógeno porque se bloquea la degradación del glucógeno muscular a glucosa-1-fosfato.

Generalmente se manifiesta en la adolescencia o en la edad adulta temprana como intolerancia al ejercicio, fatiga, mialgias, calambres, mioglobinuria, poca resistencia al ejercicio, edema y



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

debilidad muscular.

La sospecha diagnóstica viene dada por la clínica. Las pruebas genéticas son el medio más eficaz y menos invasivo de confirmar el diagnóstico en pacientes con hallazgos clínicos compatibles. En pacientes que no tienen una historia clínica clara, generalmente se toma un enfoque mínimamente invasivo para el diagnóstico, con una prueba de esfuerzo del antebrazo isquémica. La biopsia de músculo con pruebas histoquímicas y bioquímicas de miofosforilasa confirma el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el resto de las miopatías metabólicas, la polimiositis y el déficit de carnitina palmitil transferasa.

La prevención y el tratamiento se basan en el control de la actividad física y la ingestión previa al ejercicio de glucosa o fructosa, que puede reducir los síntomas.

Los suplementos con creatina, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y la suplementación con vitamina B6 no han demostrado beneficios.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Mc Ardle es una enfermedad poco prevalente por lo que es importante conocerla para realizar un adecuado diagnóstico y manejo de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawrence Merritt J (2020). Myophosphorylase deficiency (glycogen storage disease V, McArdle disease). In Sihoun H. UptoDate.
2. López Martín, A., Baños Madrid, R.I., García-Estañ Candela, J., García Pérez, B., Pérez Bautista, F.J., & Salmerón, P. (2001). Enfermedad de McArdle: descripción de cuatro hermanos con déficit de miofosforilasa. *Anales de Medicina Interna*, 18(3), 32-34.
3. Khattak ZE, Ashraf M. McArdle Disease. [Updated 2020 Aug 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560785/>



CC-17 MIALGIAS TRAS EL EJERCICIO: NO TODO ES LO QUE PARECE

C. Suárez-Carantoña, B. Del Hoyo-Cuenda, C. Arévalo, A. González, J. L. Patier, M. López.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Presentamos el caso de un varón de 46 años en seguimiento en las consultas de Medicina Interna por mialgias. Entre sus antecedentes destaca haber padecido fiebre reumática a los 18 años, sin secuelas; hipertensión arterial sin tratamiento; hernia discal de L5-S1 y safenectomía derecha. Su madre tiene artritis reumatoide, y sus dos hermanos se encuentran sanos. El paciente niega consumo de tóxicos o fármacos.

Ha tenido dos ingresos en el Servicio de Medicina Interna por golpes de calor secundarios a ejercicio físico con rhabdmiolisis e insuficiencia renal que se recuperan al alta. A los tres meses del último episodio ingresa desde la consulta por mialgias tras realización de ejercicio que mejoran tras 15-20 minutos de reposo y no reaparece si continua con la actividad. El paciente refiere que toma batidos hiperproteicos tras la realización de deporte. Refiere astenia intensa incluso en reposo. Niega alteraciones cutáneas, artralgias o artritis, cambios de coloración de extremidades con los cambios bruscos de temperatura, niega alteraciones orales o genitales. Niega dolor torácico, clínica respiratoria u otorrinolaringológica. Niega otra sintomatología en la anamnesis por aparatos.

Se encuentra normotenso, taquicárdico en torno a 104 lpm, febril 37.8º, eupneico y saturando al 99% basal. Presenta buen estado general con sequedad de la mucosa oral. No tiene lesiones cutáneas. La auscultación cardiopulmonar, el abdomen y los miembros inferiores no presentan alteraciones. Exploración neurológica y marcha normales.

Entre los datos analíticos nos encontramos alteración de la función renal, con una creatinina de 1.39 mg/dL y un TFG de 55 mL/min; transaminasas sin alteraciones, LDH de 675 UI/L, CK de 5106 UI/L; PCR 2.5 mg/dL, ferritina 278 ng/mL, vitamina B12, ácido fólico, ferrocínica y hemograma sin otras alteraciones, hormonas tiroideas en rango. Cabe destacar la presencia de serologías de virus hepatotropos, y de VIH negativas; así como un perfil de autoinmunidad y de miopatías autoinmunes negativo.

Se realiza una radiografía de tórax y una ecografía abdominal, sin alteraciones.

Además, se realiza test de detección de isquemia del antebrazo con ejercicio físico, en el cual se objetiva una elevación de amonio con lactato que duplica el basal (9.8mg/dL) a los 2, 5 y 10 minutos (22.4mg/dL, 17.0 mg/dL y 14.3 mg/dL respectivamente). Se realizó la determinación de acilcarnitinas en suero y orina con niveles normales y cribado de enfermedad de Pompe con determinación de alfa-glucosidasa 2.48 mcmol/l/h (0.75-5) en gota de sangre seca.

Para completar el estudio, se solicita un electromiograma en el que se evidencian hallazgos compatibles con miopatía inflamatoria de patrón morfológico inespecífico. Por lo tanto, realizamos biopsia muscular: miopatía inflamatoria inespecífica. Aunque no se objetivan depósitos patológicos PAS positivos en la muestra analizada, sí se observa la presencia de vacuolas subsarcolémicas que sugieren glucogenosis tipo V.

De acuerdo con la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias, se diagnostica de glucogenosis tipo V o Enfermedad de McArdle. El estudio genético se ha solicitado y se



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

encuentra pendiente de informe definitivo. Se instaura tratamiento con hidratación abundante, ingesta de carbohidratos previo a la realización de ejercicio, y Ramipril en dosis bajas que ha demostrado una mejoría significativa en la capacidad al ejercicio. En estos momentos se encuentra estable, con CK controlada, en torno a 400-600 UI/L. Con mejoría de la astenia y buena tolerancia a actividad física habitual, sin sobre esfuerzo, evitando actividad física anaeróbica.

DISCUSION

Ante un cuadro como el de nuestro paciente debemos plantearnos un diagnóstico diferencial centrado en el consumo de tóxicos y fármacos que puedan producir clínica semejante, en nuestro caso se descarta. También es fundamental valorar la posibilidad de sobre esfuerzo sobre todo en pacientes jóvenes, golpe de calor en ancianos y exposición a elevadas temperaturas. Por otro lado miopatías inflamatorias como polimiositis o dermatomiositis para las que se deben solicitar anticuerpos específicos y asociados con miositis, miopatías distróficas (disferlinopatía, FSHD, LGMD), metabólicas (Pompe, McArdle, lipidosis) y degenerativas (miopatías miofibrilares, HIBM). La confirmación diagnóstica se logra a través del estudio histopatológico de la biopsia muscular, que también sirve para excluir la posibilidad de otros diagnósticos, especialmente miopatías distróficas.

Plantemos el diagnóstico de glucogenosis tipo V (McArdle), debido a la fluctuación de la CPK, la franca mejoría de las mialgias tras 15-20 min de la realización de ejercicio, coincidiendo con ingesta habitual en el gimnasio de batidos de proteínas con azúcar.

La glucosa que no utiliza el organismo se acumula en forma de glucógeno a nivel muscular y hepático, siendo liberada a la circulación mediante la glucogenolisis cuando aumentan las necesidades energéticas. Si se prolongan las necesidades energéticas, serán los ácidos grasos aquellos encargados de producir ATP.

Las glucogenosis son un conjunto de enfermedades hereditarias caracterizadas por el depósito de glucógeno en diferentes tejidos, secundario a la deficiencia en las enzimas de síntesis, degradación o regulación del glucógeno. Su incidencia es de 1 por cada 20 000 recién nacidos vivos; y las más frecuentes son las II, V y VII. La V o enfermedad de McArdle es el subtipo más frecuente, y se debe a la ausencia de la miofosforilasa, por alteraciones en el gen PYGM.

El rasgo más característico es la intolerancia al ejercicio, que mejora tras la ingesta de hidratos de carbono o tras 10 minutos de actividad física mantenida (*second wind phenomenon*). Se puede producir rhabdomiolisis con insuficiencia renal asociada confundiendo en muchos casos (como ocurrió en este) con golpes de calor. El hallazgo de laboratorio más característico (a veces el único) es la elevación persistente de la CK, sobre todo tras el ejercicio físico.

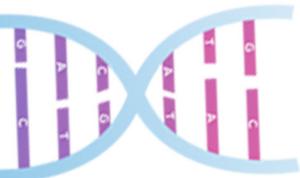
El diagnóstico es complejo y puede retrasarse durante años, sin embargo, se puede realizar una aproximación a través del test de ejercicio en el antebrazo de alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar glucogenosis de predominio muscular. La elevación de lactato post-isquemia en los 2 primeros minutos en población normal es en torno a 4-6 veces el valor basal mientras que en los pacientes con glucogenosis tipo V el lactato suele ser inferior a lo esperado o incluso



normal. En este caso, no llega a 3 veces el valor normal. Se utiliza como control el amonio que sí se eleva. La biopsia muscular es diagnóstica en un 90% de los casos, aunque la prueba de referencia es el test genético.

BIBLIOGRAFIA

1. *Enfermedades Minoritarias del Adulto. Grupo de enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna. SH Medical. 2019.*
2. *Vissing J, Haller RG. The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. N Engl J Med 2003; 349:2503.*
3. *Rosow LK, Amato AA. The Role of Electrodiagnostic Testing, Imaging, and Muscle Biopsy in the Investigation of Muscle Disease. Continuum (Minneap Minn) 2016; 22:1787.*



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-18 ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4

M. P. Solana Hidalgo¹, M. P. Pérez Conesa², A. de los Mozos Ruano¹, N. Aguirre Portu¹, E. I. Esteban Cabello¹, M. Espinosa Perez¹

¹MIR Medicina Interna, ²FEA Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Varón de 36 años, con antecedentes de Fiebre tifoidea en 2008, en Marzo 2015 Exéresis de tumoración fibrosa mesentérica con resección segmentaria de yeyuno y colon por perforación con anatomía patológica de mesenteritis esclerosante.

Es remitido en el año 2018 a las consultas de Autoinmunes de nuestro hospital por recidiva de masa mesentérica derecha adyacente a retroperitoneo de 27 x 25 mm. A nuestra valoración destaca posible síndrome seco pero estabilidad clínica sin síndrome constitucional asociado ni otra sintomatología por aparatos.

Se completa el estudio con analítica completa con inmunoglobulinas y subclases, gammagrafía de glándulas salivales y PET-TAC que resulta normal. Se solicita inmunohistoquímica para IgG4 en la muestra de anatomía de Marzo 2015 que resulta positiva con un conteo máximo de 15-20 células plasmáticas IgG4 positivas en un campo de gran aumento.

Tras los hallazgos anatomopatológicos se diagnostica de Enfermedad relacionada con IgG4 y se inicia tratamiento con Rituximab semestral y Prednisona de mantenimiento.

Se realiza control ecográfico cada 3 meses de la masa mesentérica con estabilidad y resonancia cada 6 meses. Así mismo normalidad estricta de marcadores serológicos en analítica. Último control ecográfico en Marzo de 2021 muestra reducción significativa de la masa siendo en el momento actual de 19 x 16 mm.

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina igG4 se trata de una patología inmunomediada por IgG4 que es capaz de generar daño consistente en inflamación y posterior fibrosis que es capaz de afectar a múltiples órganos. La característica principal es la formación de pseudotumores inflamatorios con o sin disfunción orgánica, acompañados de incremento, aunque no siempre, de los niveles de inmunoglobulina G4 (IgG4). La prevalencia exacta es desconocida y el cuadro clínico suelen ser hombres entre 60-70 años².

Del daño orgánico estudiado mediante la muestra se han descrito dos vías: por un lado, existe un autoantígeno que activa de forma acelerada a la respuesta CD4 citotóxica, de forma que esta genera gran cantidad de moléculas mediadoras que son causantes del daño tisular. Por otro lado, y siguiendo la vía fisiológica en los pacientes con IgG4-RD se ha visto que los linfocitos auxiliares linfoides que ayudan a promover la respuesta plasmática, hay un *trigger* en esta vía que es capaz de promover *switch* a cadena de IgG4, liberándose al torrente sanguíneo.

Suele cursar como cuadro subagudo de crecimiento de masa en el órgano afecto y/o disfunción del órgano. La forma más común de debut es la pancreatitis autoinmune pero hay diferentes entidades descritas como la colangitis esclerosante, afectación de glándulas salivares mayores, linfadenopatía, pseudotumor orbitario, fibrosis retroperitoneal, aortitis, tiroiditis...

Para el diagnóstico de la enfermedad no existen unos criterios estrictos pero en las últimas guías de 2019¹ se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión para mejor orientación puesto que no siempre se cumplen las características típicas. Así, clínicamente cómo avanzábamos lo sospecharemos ante cualquier crecimiento sin origen claro, correlacionándolo con una analítica



con valores de IgG4 elevados, aunque hasta en un 40% de las ocasiones pueden ser normales, en la forma de debut de masa mesentérica. Debemos ampliar el estudio con un TAC-body y un PET-TAC para correlacionar la extensión y actividad de la enfermedad y, finalmente y crucial para el diagnóstico, una biopsia que nos mostrará un patrón característico, que no patoneumónico, consistente en fibrosis de patrón estoriforme con infiltrado linfoplasmocitario con marcaje inmunohistoquímico positivo para IgG4.

Los niveles de iGG4 están elevados en otros cuadros de perfil autoinmune cómo Enfermedad de Castleman, procesos alérgicos, Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, Sarcoidosis... pero también neoplásico cómo Adenocarcinoma de páncreas, Colangiocarcinoma... La biopsia es el pilar clave para la correcta orientación.

De cara al tratamiento es esencial valorar la extensión de la enfermedad (analítica general con perfil autoanticuerpos, IG's, complemento, HbA1c, BQ, HGR, elastasa fecal, proteinuria y pruebas de imagen: TC + PET-TAC). Si bien, inicialmente el tratamiento son los corticoides de elección a dosis de 30-40 mg/día con desescalada muy progresiva, cada vez se aboga más por el uso desde el principio de Rituximab por la eficacia demostrada.

En el caso presentado tras inicio de Rituximab la masa se mantiene estable e incluso se ha reducido. El interés del caso radica en que el paciente en ningún momento ha llegado a elevar la iGG4. Este hecho nos condiciona el seguimiento bioquímico y hace esencial el control por imagen. No sólo se mantiene con Rituximab semestral sino que está con dosis de Prednisona a 5 mg al día.

En cuanto al seguimiento de extensión se hace por bioquímica y valoración por síntomas y signos. La utilidad del PET-TAC radica en valorar la actividad en caso que haya afectación. En las guías de 2019 no queda claro el seguimiento directo mediante esta prueba y queda sujeto a criterio del profesional médico.

Destacar la importancia del diagnóstico diferencial pues nuestro paciente en la primera resección en 2015 se orientó inicialmente como masa tumoral, no fue hasta la recidiva en qué se planteó el diagnóstico diferencial con esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. The 2019 EULAR Classification criteria for IgG4-Related Disease. American College of Rheumatology. *Arthritis & Rheumatology*. Vol 72, No 1 January 2020 p 7-19. 2019. DOI: 10.002/art41120.
2. A. Khosroshahi et al: International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Volume 67, Issue 7. July 2015. Pages 1688-1699 DOI: 10.1002/art39132. 2015, American College of Rheumatology.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-19 UNA EXTRAÑA TUMORACIÓN CERVICAL

E. I. Esteban-Cabello¹, M. Espinosa-Pérez¹, A. Crestelo-Vieitez², P. Solana-Hidalgo¹, A. N. Aranda Alonso¹, J. Velilla-Marco³

¹Servicio de Medicina Interna, ³Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Hombre de 57 años natural de China (Puzhou).

AM: Hipotiroidismo subclínico. IQX: Tm parotídeo hace 30 años.

ENFERMEDAD ACTUAL

Acude a consultas derivado por su Médico de Atención Primaria tras presentar una tumoración cervical derecha de tórpida evolución a pesar de tratamiento antiinflamatorio. El paciente únicamente aqueja dolor en localización de tumoración sin fiebre ni sensación distérmica ni otra clínica acompañante.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Adenopatías latero cervicales derechas, dolorosas a palpación, adheridas a planos profundos.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

Análítica de sangre: eosinofilia 800, VSG 13. RNM Cervical: Múltiples formaciones nodulares, de distinta morfología y ramaño, adenopatías en niveles I, II, II, IV y V del lado derecho, observándose también una formación ovalada de 2,5 cm de eje mayor en el lecho parotídeo derecho con intensidad similar. PAAF: Material insuficiente por lo que se realiza exéresis parcial de masa con biopsia quirúrgica: Tejido linfoide con pérdida del patrón estructural a expensas de hiperplasia de centros germinales que se extiende al tejido conectivo de alrededor y a la zona medular del ganglio. Aumento de vascularización sinusoidal acompañado de infiltrado eosinofílico con formación de microabscesos, presencia de células plasmáticas e histiocitos. Además, focos de esclerosis. IH negativa.

DIAGNÓSTICO

Enfermedad de Kimura

TRATAMIENTO INSTAURADO

Se inicia tratamiento corticoideo en pauta descendente y se añade Micofenolato.

EVOLUCIÓN

Desde el inicio del tratamiento el paciente presenta franca mejoría, con disminución de tumoración cervical y en tratamiento actual con Cellcept y sin corticoterapia.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Kimura es una patología benigna que afecta al tejido celular subcutáneo y a los ganglios linfáticos. Fue descrita por primera vez en 1937 como linfogranuloma hiperplásico eosinofílico y posteriormente en 1948 Kimura publicó la descripción histológica. Es una enfermedad endémica de Asia (China, Japón e Indonesia) pero se han descrito casos



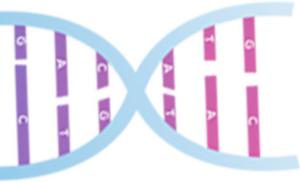
en pacientes no asiáticos en Europa y América. Es una entidad rara con aproximadamente 300 casos descritos en el mundo y predomina en el sexo masculino.

Histológicamente se identifica por pseudotumores fibroinflamatorios profundos, con fibrosis estroma, infiltración marcada de eosinófilos e hiperplasia de los folículos linfoides y de los centros germinales; también pueden observarse células gigantes tipo Warthin Finkeldey. En el cuadro inicial suele predominar la afectación ganglionar o existir compromiso, exclusivo, de las glándulas salivales. Los aspirados citológicos se caracterizan por la alta celularidad, con predominio de eosinófilos, con o sin células gigantes, en un fondo con linfocitos reactivos y ocasionales focos de necrosis. Por otro lado, abundantes eosinófilos en las zonas interfolicular y sinusoidal pueden llegar a formar micro abscesos, y extenderse a través de la cápsula ganglionar hasta los tejidos blandos perilinfáticos como ocurre en nuestro caso. Sin embargo, es necesario realizar biopsias confirmatorias. La PAAF es de gran utilidad para descartar enfermedad tumoral primaria o metastásica. Los diagnósticos diferenciales incluyen: linfadenopatías con eosinofilia (Linfoma de Hodgkin, linfadenopatía dermatopática, enfermedad de Castleman, granulomatosis alérgica de Churg Strauss, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia, reacción a drogas y linfadenitis parasitaria). Otros diagnósticos para considerar son el cilindroma y el dermatofibrosarcoma protuberans.

La fisiopatología de la enfermedad de Kimura sigue siendo desconocida, se ha planteado la hipótesis de que una infección o toxina puede desencadenar un fenómeno autoinmune o conducir a una reacción de hipersensibilidad de tipo I (IgE). Alguna evidencia ha sugerido un predominio de las células TH2 en pacientes con enfermedad de Kimura. Otros estudios han demostrado un factor estimulante elevado de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), receptor de interleucina soluble (IL) -2 (sIL-2R), IL- 4, IL -5, IL-10 e IL-13. Incluso hablan de su origen en la activación de la vía IL- 21 / pERK1 / 2 como componente de la inmunopatogénesis de la enfermedad de Kimura y que pERK1 / 2 podría ser un indicador pronóstico potencial de la enfermedad. Estos hallazgos pueden ayudar a sentar las bases para establecer tratamientos en el futuro y marcar un pronóstico. El tratamiento incluye la cirugía y otras alternativas como corticoterapia sistémica e incluso quimio-radioterapia en caso de refractariedad al tratamiento previo. El pronóstico es excelente, aunque tiene una recurrencia local del 8% de los casos. Hay que añadir que esta enfermedad puede asociar síndrome nefrótico y puede afectar hasta el 60% de los pacientes. En nuestro caso el paciente de momento no presenta afectación renal y aunque no se ha descrito el tratamiento con Micofenolato en nuestro caso se ha utilizado como ahorrador de corticoides con buena respuesta. En otros artículos existentes en la literatura se han utilizado otros inmunosupresores como la Ciclosporina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kuo, T., Shih, L.Y., Chan, H.L: Kimura's disease, involvement of regional lymph nodes and distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12: 843-54.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

2. Hui, P.K., Chan, J.K., Kung, LT, Gwi, E.: *Lynphadenopathy of Kimura disease. A.J. Surg. Pathol.* 1989; 13:177-18.
3. Ye P, Ma DQ, Yu GY, Gao Y, Peng X. *Comparison of the efficacy of different treatment modalities for Kimura's disease. Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 46(3):350-354



CC-20 FIEBRE Y DIARREA RECURRENTE

M. Santos Peña, J. C. Anglada Pintado, G. Pérez Vázquez
Medicina Interna. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 27 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. Calendario vacunal completo y al día. Remitida a consultas de Medicina Interna por episodios repetidos de diarrea, dolor abdominal y fiebre. Como antecedentes personales de interés, intervenida de adenoides en infancia y endometrioma bilateral en seguimiento por Ginecología. Desde los 9 meses de edad cuadros reiterados de fiebre periódica (39-40°C) con reactantes inflamatorios elevados y anemia de trastornos crónicos, siendo diagnosticada de artritis crónica juvenil, aunque negaba episodios de artritis, sólo artralgiás ocasionales. Realizó tratamiento con metotrexate desde 2005 hasta 2010 manteniéndose asintomática.

En los últimos años cuadros periódicos diarreicos autolimitados, sin productos patológicos, dolor abdominal generalizado intenso, sin relación con las comidas y fiebre, con elevación de reactantes de fase aguda. Ausencia de respuesta a antibioterapia, pero sí a corticoides que realizaba en pautas cortas. En el último episodio precisó ingreso hospitalario y se realizaron estudios endoscópicos digestivos donde se describió inflamación generalizada de recto a ciego, en el estudio anatomopatológico se objetivó inflamación inespecífica con edema, exudado, pérdida de vascularización submucosa y áreas puntiformes de hemorragia submucosa, sin úlceras. En estudios endoscópicos repetidos estando la paciente asintomática no presentó alteraciones. EnterorMN sin hallazgos de interés. Fue remitida a consultas de Medicina Interna para completar estudio. Además, refería aftas bucales frecuentes, grandes y dolorosas. Exploración física anodina.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Se analizaron valores de inmunoglobulinas, encontrándose elevación de IgD (2 desviaciones estándar por encima de la media por edad) e IgA. Se solicitó estudio genético para mutaciones I268T y V377I, descritas como causantes de síndrome de hiper-IgD, resultando positivo para ambas mutaciones.

DIAGNÓSTICO

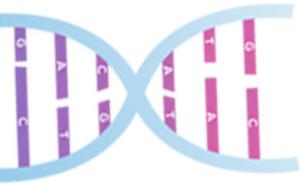
Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS).

TRATAMIENTO

Se pautó tratamiento sintomático corticoideo con deflazacort 30 mg en pauta descendente durante los brotes ya que la paciente no deseaba iniciar tratamiento biológico.

EVOLUCIÓN

Los brotes remitían a las 24 horas de iniciar tratamiento con corticoides, pero éstos aumentaron en frecuencia e intensidad. Se planteó iniciar tratamiento biológico con canakinumab y tozilizumab, pero la paciente lo rechazó.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

DISCUSIÓN

El HIDS es un trastorno genético que se presenta con episodios febriles recurrentes asociados a linfadenopatía, dolor abdominal y elevación de IgD policlonal. Está causado por el déficit de mevalonato quinasa (MVK) y se hereda de forma autosómica recesiva. La baja incidencia observada en la población sugiere que la enfermedad tiene poca penetrancia (1).

Suele presentarse durante el primer año de vida, y la mediana de aparición de síntomas es de 6 meses. Afecta igual a hombres y a mujeres. La clínica típica son episodios recurrentes de fiebre de varios días seguido de linfadenopatía, esplenomegalia, artralgia o artritis, dolor abdominal y erupciones cutáneas. Las crisis suelen suceder cada 4-8 semanas. En los análisis de sangre lo habitual es encontrar niveles elevados de IgD e IgA. La normalidad de IgD no excluye el diagnóstico ya que se considera un epifenómeno secundario al proceso inflamatorio sistémico. También se elevan reactantes de fase aguda como leucocitos, VSG, PCR ferritina y suero amiloide A. El ácido mevalónico en orina suele estar elevado y excreción urinaria de leucotrieno E4 puede estar elevado durante los picos febriles. El diagnóstico se basa en criterios clínicos compatibles y la medición de IgD e IgA en sangre. La elevación de IgD en sangre confirma el diagnóstico. Se puede completar con estudio genético, que sería la prueba diagnóstica definitiva. El diagnóstico suele retrasarse unos 14 años debido al reto diagnóstico que supone esta enfermedad. En el diagnóstico diferencial debemos incluir otras causas de fiebres recurrentes: infecciones, fiebre mediterránea familiar, síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral alfa, fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis, síndrome de Muckle-Wells, síndrome autoinflamatorio familiar por resfriados, aciduria por mevalónico, angioedema hereditario o adquirido, porfiria aguda intermitente, enfermedades hematológicas o sarcoidosis(2). Entre otras. Es importante el diagnóstico precoz para evitar cirugías y antibioterapias innecesarias. El tratamiento sintomático en los brotes con AINES parece ser efectivo, sobre todo si se inician de forma rápida ante los síntomas prodrómicos. El siguiente paso sería el uso de glucocorticoides: prednisona o prednisolona a dosis 1mg/kg/día durante 4- 7 días, según la duración de los brotes. Se han probado terapias biológicas anti-IL1, como anakinra y canakinumab, con buena respuesta tanto en el tratamiento de los brotes como en la prevención de las recurrencias(3).

En resumen, es una entidad rara que debemos conocer para poder realizar diagnóstico precoz si nos encontramos ante un paciente con clínica compatible, para mejorar el tratamiento y evitar iatrogenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Houten SM, Kuis W, Duran M, De Koning TJ, Van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* [Internet]. 1999 [citado 29 de marzo de 2021];22(2):175-7.
2. Van Der Hilst JCH, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH, Van Der Meer JWM, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. noviembre de 2008 [citado 29 de marzo de 2021];87(6):301-10.



3. Kostjukovits S, Kalliokoski L, Antila K, Korppi M. Treatment of hyperimmunoglobulinemia D syndrome with biologics in children: review of the literature and Finnish experience [Internet]. Vol. 174, *European Journal of Pediatrics*. Springer Verlag; 2015 [citado 29 de marzo de 2021]. p. 707-14.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-21 PANCITOPENIA Y RETINOSIS PIGMENTARIA

A. Matas García, J. Naval, J. C. Milisenda

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona.

HISTORIA CLÍNICA

Se trata de una mujer de 59 años, sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos. Natural de Barcelona, residente en Santo Domingo hasta el episodio actual.

Entre sus antecedentes patológicos destacaba una anemia megaloblástica secundaria a déficit de vitamina B₁₂ diagnosticada en 1998, por la que había recibido suplementos de vitamina B₁₂ durante años, inicialmente VO, y después IM con una periodicidad mensual, aparentemente con buen control, y una retinosis pigmentaria diagnosticada a los 16 años.

En 2018, fue diagnosticada de síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1 (5% blastos), a raíz de pancitopenia de un año de evolución tras cuadro de dengue hemorrágico que requirió de ingreso en UCI.

Recibió tratamiento con eritropoyetina, análogos de la trombopoyetina, factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) y danazol, sin obtener respuesta, por lo que requería soporte transfusional semanal tanto de hematíes como de plaquetas. En este contexto, se derivó a España para valorar realización de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

En el dispensario de valoración pre-trasplante, llamaba la atención una marcada fragilidad general con mayor edad que la correspondiente a la cronológica, así como una limitación visual grave sin otros hallazgos de interés.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

El hemograma objetivó una pancitopenia con hemoglobina de 94 g/L, VCM 92.6 fL, leucocitos $1,3 \times 10^9/L$ (N 37%, L 62%, M 0%, E 1%, B 0%) y plaquetas $34 \times 10^9/L$. El estudio de anemia reveló una ferritina elevada de 1.715 ng/mL y una LDH dentro de la normalidad. Los niveles séricos de vitamina B12 y de ácido fólico se encontraban aumentados (B12 de 627 pg/ y ácido fólico 24 ng/mL).

Como puente previo al trasplante, se decidió instaurar tratamiento hipometilante con azacitidina hasta completar 4 ciclos. Sin embargo, lejos de mejorar, el hemograma mostró un empeoramiento de la pancitopenia con hemoglobina de 83 g/L, VCM 98.6 fL, leucocitos $1,76 \times 10^9/L$ (N 21%, L 66%, M 11%, E 1%, B 1%) y plaquetas $32 \times 10^9/L$. Debido a la presencia de pancitopenia grave aún bajo tratamiento con azacitidina se repitió un nuevo aspirado de médula ósea en el que destacó una importante megaloblastosis de la serie roja sin signos de mielodisplasia.

Tras la revaloración del caso (retinosis pigmentaria, déficit crónico de vitamina B12 y megaloblastosis) se sospechó una enfermedad metabólica hereditaria y se amplió el estudio analítico, que puso de manifiesto homocisteína basal en plasma elevada de hasta 33 $\mu\text{mol/L}$ (N<15), así como elevación de ácido metilmalónico en orina de 18 mmol/mol (N<8), todo ello congruente con una alteración del metabolismo de la vitamina B12. El análisis genético



confirmó la presencia de una mutación en el gen de la transcobalamina 2 (TCN2) (c.[871C>T]). Una vez confirmado el diagnóstico, se volvió a interrogar a la paciente y familiares, la cual era desconocedora de cualquier aspecto relativo a su enfermedad. No obstante, una sobrina afirmó el antecedente de consanguinidad de los progenitores de la paciente (primos de quinta generación) y aportó un artículo publicado en *Lancet* en 1977 que describe el caso de nuestra paciente, donde se orientó el diagnóstico como anemia megaloblástica congénita.

DIAGNÓSTICO

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA POR DÉFICIT DE TCN2

TRATAMIENTO INSTAURADO Y EVOLUCIÓN

Se inició tratamiento con hidroxocobalamina 1 mg IM al día con resolución de la pancitopenia y, posteriormente, se mantuvo con aporte mensual.

DISCUSIÓN

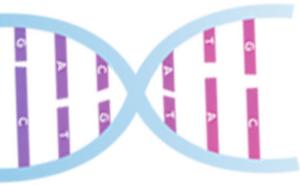
La anemia megaloblástica por mutación en el gen de la TCN2 forma parte de un grupo de enfermedades hereditarias causadas por una alteración en la metilación de la cobalamina. La incidencia anual en EEUU se estima de 1/67.000 para la forma cblC, que es la forma más frecuente con una transmisión siguiendo un patrón autosómico recesivo. La fisiopatología de esta enfermedad hasta el momento no es conocida con certeza, pero existen múltiples hipótesis que apuntan al daño en la capacidad de metilación, la toxicidad por metabolitos acumulados, existencia de estrés oxidativo y alteración de las funciones proteicas no enzimáticas. La presentación clínica es muy variable, derivando sus principales manifestaciones de la afectación del sistema nervioso (tanto central como periférico) y de la médula ósea.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la deficiencia de vitamina B12 adquirida, la aciduria metilmalónica sensible a vitamina B12 y la homocistinuria sin aciduria metilmalónica. La confirmación del diagnóstico requiere un estudio bioquímico que muestre elevación de la homocisteína plasmática (>15 $\mu\text{mol/L}$) y ácido metilmalónico en orina. El inicio del tratamiento con hidroxocobalamina parenteral y ácido fólico VO no debe ser retrasado, ya que se consigue una rápida resolución de la clínica hematológica.

La paciente discutida en este caso fue derivada a nuestro centro con el diagnóstico de un síndrome mielodisplásico debido a los hallazgos a nivel medular. Sin embargo, presentaba ciertos datos que nos hicieron sospechar una alternativa diagnóstica, fundamentalmente una citología medular característica de anemia megaloblástica con niveles de B12 normales. Ello nos llevó a explorar otras alternativas diagnósticas, confirmando finalmente una alteración congénita del metabolismo de la cobalamina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mañe JV, Vives-Corróns JL, Rozman C. Congenital folate-dependent megaloblastic anaemia of unknown aetiology. *Lancet*. 1977 Jan 29;1(8005):262-3
2. Vives-Corróns JL, Vives Mañe J, Rozman C. Congenital folate dependent megaloblastic anaemia. *Clinical and biological study of a new form of congenital megaloblastic (author's transl)*. *Sangre (Barc)*. 1978;23(2):163-72



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

3. Carrillo-Carrasco N, Venditti CP (2012a) Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cb1C type. II. Complications, pathophysiology, and outcomes. *J herit Metab Dis* 35:103–114.



CC-22 APERISTALSIS ESOFÁGICA Y NEUMONITIS DE REPETICIÓN COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE UN TRASTORNO HEREDITARIO DEL COLÁGENO

A. Crestelo-Vieitez¹, E. Esteban-Cabello², M. Espinosa-Pérez², J. Velilla-Marco³, J. Alcedo-González⁴

¹Servicio Medicina Interna. Royo Villanova Hospital. Zaragoza.

²Servicio de Medicina Interna, ³Jefe de Sección Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio Medicina Interna. ⁴Jefe de Servicio de Patología Funcional, Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

HISTORIA CLÍNICA

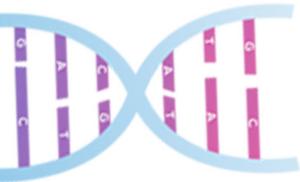
Antecedentes familiares; Hermano en estudio por patología del tejido conectivo con cifoscoliosis/pectus excavatum + prolapso mitral + cataratas + hiperlaxitud (problemas también presentes en tías paternas)

Antecedentes personales; No alergias medicamentosas. Entre 2018 y 2019 5 episodios de neumotórax. Neumonitis por hipersensibilidad. Intervenido de varicocele, fimosis y resección sublobar pulmón izquierdo por bullas apicales.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente de 20 años en seguimiento por Neumología desde hace 6 años por cuadros de neumotórax de repetición y sospecha de neumonitis por hipersensibilidad a polenes, que presenta tos persistente incoercible que empeora durante las comidas, con espirometrías repetidas normales. En pruebas complementarias solicitadas se objetivó aperistalsis completa esofágica con reflujo grave no ácido. Remitido a Digestivo, al rehistoriar al paciente, relata que desde 2016 nota dificultad para deglutir todo tipo de alimentos, con sensación de stop a nivel faríngeo y con episodios de regurgitación, incluso nasal. Ante la sospecha de trastorno sistémico es derivado al servicio de Medicina Interna de nuestro centro, donde el paciente cuenta que, además de lo anterior, presenta trastorno vasomotor en manos desde hace años con lesiones cutáneas descamativas e hiperqueratósicas asociadas.





XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

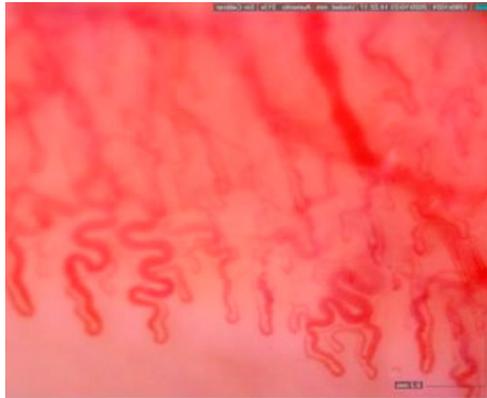
II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

EXPLORACIÓN FÍSICA

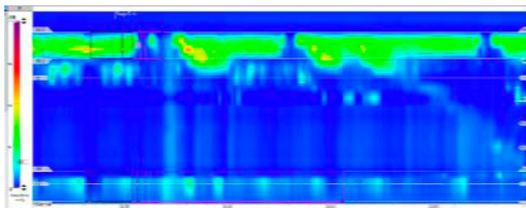
Talla 1,80, envergadura 1,66. Peso: 54 kg. Habito constitucional asténico. A nivel facial se objetivó paladar ojival, dentición normal y leve micrognatia. En tórax; pectum excavatum. Cicatrices papiráceas postquirúrgicas, auscultación cardiopulmonar normal. Manos con hiperhidrosis, frialdad distal y Raynaud espontáneo, con lesiones ecematosas e hiperqueratósicas en nudillos. No hiperlaxitud. Exploración neurológica normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

- Capilaroscopia; Capilares dilatados, tortuosos y arrosariados en todos los dedos, sugestivos de patología de tejido conectivo.



- Impedanciometría esofágica de 24 horas; patológica esencialmente a costa del reflujo no ácido en bipedestación (tanto líquido como gas).
- Manometría esofágica; en cuerpo esofágico patrón de contracción con ausencia total de ondas peristálticas en el 100% de las degluciones.
- TAC; Dilatación esofágica en 1/3 distal. Bullas subpleurales apicales izquierdas.





- Estudio Genético: En el estudio realizado se identifica, en heterocigosis, la variante c.520+2T>C; en el gen COL7A1 (colágeno VII).
- Mutación significativa en el probando y padre para Epidermólisis Ampollosa Distrófica Invertida.

DIAGNÓSTICO FINAL

Epidermólisis ampollosa distrofica invertida

TRATAMIENTO INSTAURADO

Baclofeno Mayo/2020 -> NO mejoría. Efectos secundarios

Mestinson 60 mg 0-1-1 + Omeprazol 20 mg 1-0-0.

En su caso contraindicación de tratamiento quirúrgico mediante miotomía de Heller y funduplicatura de Dor por probable disfagia residual severa.

EVOLUCIÓN

Se encuentra estable con dieta adaptada por parte de Endocrinología (no sólidos, no fibra ni comidas ácidas) + tratamiento instaurado (Omeprazol + Mestinson): ha mejorado el reflujo. El síntoma principal es la pesadez postprandial. No nuevos episodios de neumotórax. Lesiones en manos estables.

DISCUSIÓN

Las epidermólisis bullosa (EB) representan un grupo heterogéneo de patologías hereditarias caracterizadas por una marcada fragilidad de la piel y las mucosas, que desencadena la formación de ampollas y úlceras en respuesta a traumatismos menores. Los sitios más afectados son los expuestos a la fricción y la presión. Las manifestaciones extracutáneas, como anejos cutáneos o epitelios gastrointestinal, vesicourinario y pulmonar, aumentan la complejidad clínica de esta patología, hasta la fecha incurable. (1)

En cuanto a la EB distrófica, actualmente hay descritos 14 subtipos y alrededor de 400 mutaciones. En la actualidad, se han informado de menos de 100 casos hasta la fecha de este subtipo de EB. Se caracterizan porque las mutaciones que afectan al gen del colágeno VII (*COL7A1*), resultan en la rotura de las fibras de anclaje en la subdermis y en cicatrices retráctiles debido a las ampollas que se forman en esta capa. (2)

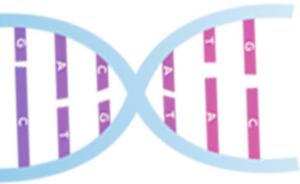
Las manifestaciones clínicas son variadas; la afectación esofágica es a menudo grave, como es nuestro caso, y está asociada con riesgo de estenosis esofágica (90% en torno a los 30 años de edad), que puede afectar la nutrición del sujeto.

Las manos pueden verse gravemente afectadas con ampollas debajo de las uñas, anoniquia, y contracturas en dedos, dificultando tareas sencillas.

Pueden aparecer neumotórax primarios por presentar tejido pulmonar distorsionado por una o varias cavidades aéreas (bullas o blebs).(2-3)

BIBLIOGRAFÍA

1. Siañez-González C, Pezoa-Jares R, Salas-Alanis, JC. Epidermólisis ampollosa congénita: revisión del tema. *Actas Dermo*. 2009; 100 (10); 842–856.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

2. Shinkuma S. *Dystrophic epidermolysis bullosa; a review.* *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015; 8: 275-284.
3. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple C, Fine, JD., Harper, N, Has, C, et al. *Epidermolysis bullosa.* *Nature Reviews Disease Primers.*2020; 6(1).



CC-23 SEROSITIS, POLIADENOPATÍAS Y POLIARTRALGIAS

I. Quijano Contreras¹, I. Robles Barrena¹, D. Pereira Boo², J. Gimena Rodríguez¹, A. C. Gil Abizanda¹, A. Rodríguez Sáenz de Urturi¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Rey Juan Carlos. Móstoles. Madrid.

HISTORIA CLÍNICA

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 42 años con antecedentes de esclerodermia precoz diagnosticada dos años antes por hallazgos capilaroscópicos típicos (dilataciones capilares asimétricas y hemorragias crónicas), fenómeno de raynaud trifásico y perfil de autoinmunidad compatible (anticuerpos anti-RNP 70 y ANAs positivos) en tratamiento con nifedipino.

ENFERMEDAD ACTUAL

Consulta por cuadro de cuatro días de evolución de dolor abdominal difuso en ambos flancos e hipocondrio, acompañado náuseas, vómitos de contenido gástrico y posteriormente bilioso y sensación distérmica sin fiebre termometrada. En la anamnesis dirigida refiere artralgias en carpos, manos, muñecas y codos, sin artritis. Pérdida ponderal no cuantificada y sudoración profusa de predominio nocturno.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Hemodinámicamente estable. Buen estado general. Destaca abdomen blando y depresible, distendido, doloroso a la palpación de forma difusa, sin signos de irritación peritoneal, matidez cambiante, sin ascitis a tensión. Resto sin hallazgos.

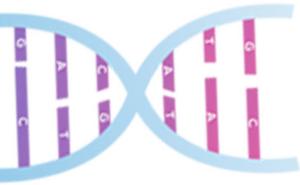
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

ANALÍTICA: Leucocitosis (13.360/ μ l) con 12.500 neutrófilos, con elevación de reactantes de fase aguda (PCR 13.75 mg/dl, VSG 26), sedimento urinario activo con cilindros, microhematuria y proteinuria, con cociente proteínas/creatinina de 250 mg/dl. Serologías negativas, incluyendo virus herpes 8.

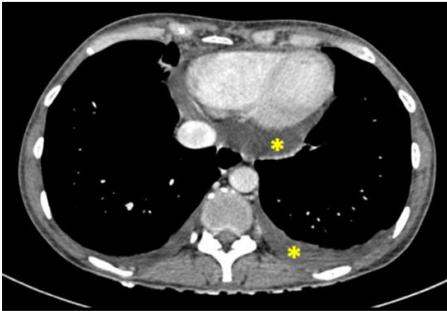
Perfil de autoinmunidad: Positivo antiSM, ANAs (título 1/5120), antiRO.

ECOGRAFÍA: Abundante líquido libre intraabdominal. Derrame pleural bilateral. Se decide completar el estudio con TAC.

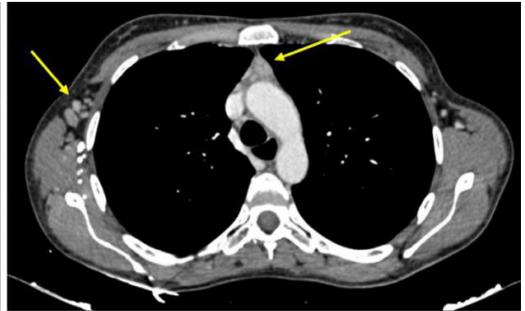
TAC TÓRACO-ABDÓMINO-PÉLVICO: Adenopatías mesentéricas, aórticas, interoaórticas, retrocavas y retroperitoneales. Líquido libre intraabdominal (perihepático, periesplénico, gotieras y pelvis). Derrame pleural y pericárdico difuso.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**



Asteriscos: Derrame pleural y pericárdico



Flechas: Adenopatías

Ante la sospecha de brote de lupus eritematoso sistémico por serositis, poliadenopatías y autoinmunidad (ANAs y antiSM positivos) se inician pulsos de metilprednisolona 250 mg (3 días) y posteriormente dosis de 0.5 mg/kg/día. Por asociar clínica de artralgias, se inicia también tratamiento con metotrexato. Buena respuesta terapéutica con resolución casi total de la serositis, pero persistencia de numerosas adenopatías inespecíficas y sudoración profusa. Se decide biopsiar una adenopatía axilar para descartar síndrome linfoproliferativo subyacente. BIOPSIA EXCISIONAL: Hiperplasia linfoide de carácter reactivo con rasgos Castlemanoides.

DIAGNÓSTICO

Alta sospecha de enfermedad de Castleman sistémica.

TRATAMIENTO

Se inicia tratamiento con tocilizumab, suspendiendo previamente el metotrexato. Se mantienen corticoides a dosis de 5 mg/día.

EVOLUCIÓN

Tras inicio de tocilizumab, evoluciona favorablemente, con desaparición de la clínica articular y de las adenopatías. Sin otros síntomas. Sin nuevos episodios de serositis. Normalización de parámetros analíticos (PCR, VSG), así como de alteraciones en sistemático de orina, con examen de orina de 24 horas normal tras tratamiento.

DISCUSIÓN

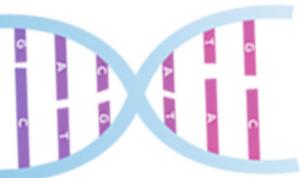
La enfermedad de Castleman (EC) es una enfermedad linfoproliferativa compleja; clínicamente se distinguen la variante unicéntrica o localizada y la multicéntrica o diseminada en función de si afecta a uno o más órganos. La variante multicéntrica es un trastorno agresivo que puede ser idiopática, asociarse a infección por virus herpes 8 (HHV8), desregulación de la interleucina 6 (IL-6) y otros trastornos sistémicos. (1) Revisando la literatura, hay casos reportados de pacientes con lupus eritematoso sistémico con diagnóstico anatomopatológico de EC; estos pacientes podrían compartir características clínico-patológicas con pacientes con EC multicéntrica. (2) Las terapias dirigidas contra la IL-6 son muy efectivas en muchos pacientes con EC multicéntrica



idiopática, aunque hay casos refractarios que requieren terapias adicionales. (1) En función de la entidad, las modalidades terapéuticas de las que disponemos son distintas: Extirpación quirúrgica, corticoterapia, rituximab, tocilizumab, talidomida o bortezomib, entre otros. (3)

BIBLIOGRAFÍA

1. Dispenzieri A, Fajge baum DC. Overview of Castleman disease. *Blood*. 16 de abril de 2020;135(16):1353-64.
2. Xia J, Chen X, Xu F, Yang Y, Wang H, Xue J. A case report of systemic lupus erythematosus combined with Castleman's disease and literature review. *Rheumatol Int*. 1 de junio de 2012;32(7):2189-93.
3. Kligerman SJ, Auerbach A, Franks TJ, Galvin JR. Castleman Disease of the Thorax: Clinical, Radiologic and Pathologic Correlation: Fron de Radiologic Pathology Archives. *RadioGraphics*. 1 de septiembre de 2016;36(5):1309-32.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-24 EL DOLOR DE LO INDOLENTE

M. J. Gómez Vázquez', A. Díaz Cáceres', S. Aguilar Alba', R. A. Fernández de la Puebla Giménez²

¹MIRMedicinaInterna, ²FEAMedicinaInterna. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

HISTORIA CLÍNICA

Varón de 38 años con antecedentes de lipomatosis generalizada, asma bronquial, colon irritable, osteopenia con déficit de vitamina D y litotricia en tres ocasiones. Desde hace ocho años presenta cólicos nefríticos con litiasis renales bilaterales recidivante, dolores óseos generalizados más acusados en caderas y columna lumbar, además de diarrea de unas diez deposiciones diarias, sin productos patológicos. A la exploración destaca dolor a la puñopercusión renal izquierda y en flexión de ambas caderas, y a la palpación de apófisis espinosas lumbares. Lipomatosis generalizada.

DIAGNOSTICO

Remitido por hallazgos incidentales en TAC de lesiones esclerosantes en pelvis y costillas en estudio de litiasis bilaterales y nefrocalcinosis. Gastroscopia y colonoscopia realizadas por estudio de diarrea y pirosis sin alteraciones. La RM de caderas y columna era compatible con cambios por reconversión medular y gammagrafía ósea que descartó patología metabólica ósea. Densitometría con t-score lumbar de -1,7 y cuello femoral -0,6. Análítica con triptasa de 81,9 mcg/L, proteinograma con hipergammaglobulinemia policlonal 1,6g/dL e inmunofijación en suero normal; PTH: 40,4pg/ml, 25-OH-vitamina D: 28,6ng/ml, fosfatasa alcalina ósea 28,1 mcg/L. La biopsia de médula ósea muestra agregados compactos multifocales de mastocitos CD117+ con >25% de morfología fusiforme, triptasa+, CD25+ y no signos de neoplasia hematológica asociada. Se detectó la mutación pD816V de KIT mediante PCR cuantitativa a tiempo real alelo específica (ASO-qPCR).

TRATAMIENTO Y EVOLUCION

Se inició tratamiento con cromoglicato disódico 600 mg al día, famotidina 40 mg y ácido alendrónico semanal, ante la osteopenia lumbar. Como analgesia, el paciente emplea paracetamol, tramadol, dexketoprofeno y pregabalina, a pesar de lo cual continúa con dolor refractario en columna y ambas caderas.

DISCUSIÓN

La mastocitosis es una enfermedad rara que engloba un grupo de alteraciones caracterizadas por un acúmulo excesivo de mastocitos en uno o varios tejidos que incluyen: la mastocitosis cutánea, la mastocitosis sistémica (MS) y tumores sólidos [1,2,3]. Su incidencia es de 1/10000 personas. La MS, más típica de adultos, incluye la mastocitosis sistémica indolente (MSI). La MS asociada a neoplasia hematológica, la MS agresiva y la leucemia mastocítica. Los tumores sólidos asociados son el sarcoma de células mastocitarias y el mastocitoma extracutáneo [1,2] Su patogénesis deriva de la liberación de mediadores de mastocitos y de la acumulación



excesiva de los mismos en los tejidos. A nivel molecular, los mastocitos expresan en su superficie un receptor de tirosina quinasa KIT (CD117), siendo la variante más frecuente la D816V KIT asociado en la mayoría de los casos de MS en el adulto. Además de la piel, afecta a tejidos extracutáneos, como la médula ósea y el tracto gastrointestinal [1].

Para el diagnóstico de la mastocitosis se utilizan los criterios clasificatorios de la OMS de 2017 [2]. La biopsia de médula ósea (o de órgano accesible extracutáneo) es la prueba principal a realizar. En el caso de la MSI existe la posibilidad de un falso negativo por lo que es importante la sospecha clínica (diarrea, anafilaxia inexplicada, flushing u osteoporosis). El paciente cumple el criterio mayor de diagnóstico de MS (biopsia de médula ósea con infiltrados multifocales de mastocitos y más de 15 mastocitos agregados en esos infiltrados) y tres criterios menores (CD25+, triptasa sérica >20ng/ml y >25% de mastocitos atípicos). Nuestro paciente se etiqueta como MSI debido a la ausencia de enfermedad cutánea, hallazgos de neoplasia hematológica, disfunción medular, lesiones osteolíticas, hepatoesplenomegalia o malabsorción por infiltrados de mastocitos.

Es importante tener en cuenta a la MS en caso de lesiones óseas blásticas. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con procesos como la mielofibrosis, la enfermedad de Paget, las metástasis óseas (principalmente de cáncer de próstata) o la fluorosis.

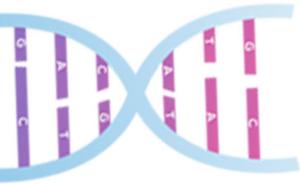
El tratamiento de la MSI es sintomático y enfocado a reducir los síntomas causados por la activación mastocitaria. Incluye antihistamínicos (anti-H1 y anti-H2), cromoglicato sódico e inhibidores de los leucotrienos. Se pueden asociar corticoides e inmunoterapia en caso de episodios de anafilaxia recurrente. Es recomendable el despistaje de osteopenia y osteoporosis para su profilaxis y tratamiento. En nuestro caso, el paciente se encuentra con cromoglicato disódico y famotidina sin haber requerido más tratamiento por no haber presentado episodios de anafilaxia, además de tratamiento para la osteopenia. Para formas más avanzadas de MS se podrían utilizar tratamientos antiproliferativos con terapia citorrreductora no dirigida o dirigida con inhibidores de la tirosina quinasa de KIT.

Los enfermos que padecen MSI presentan una esperanza de vida similar a la población general. Tienen cierta limitación de su calidad de vida, principalmente por dolor óseo refractario como en el caso del paciente que presentamos. Es esencial el seguimiento para descartar progresión hacia formas más agresivas (3% de los casos). Los niveles de beta2-microglobulina y la presencia de la mutación KIT en todos los linajes de células hematopoyéticas, han sido descritos como los parámetros predictores más poderosos para detectar una posible transformación hacia una forma más agresiva de la enfermedad [3].

En conclusión: a pesar de que la MS es una enfermedad rara, hay que tenerla en cuenta ante la presencia de lesiones blásticas especialmente en pacientes jóvenes sin patología que las expliquen.

BIBLIOGRAFIA

1. Le M, Miedzybrodzki B, Olynych T, et al. Natural history and treatment of cutaneous and systemic mastocytosis. *Postgrad Med* 2017;129:896-901.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

- 2. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, riskstratification and management. Am J Hematol. 2019;94:363-77.*
- 3. Escribano L, Alvarez-Twose 1, Sánchez-Muñoz L, et al. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:514-21.*



CC-25 MASAS PARAVERTEBRALES EN PACIENTE CON DÉFICIT DE PIRUVATO QUIINASA

A. Rodrigo Martínez¹, E. Sibaja Gálvez¹, A. Serrán Jiménez¹, A. M. Jurado Porcel²

¹Residente Medicina Interna, ²Facultativo Especialista en Área Medicina Interna.
H.U. Reina Sofía Córdoba.

HISTORIA CLÍNICA

Varón de 68 años trasladado desde Cardiología a nuestro servicio por hallazgo casual de masas paravertebrales. Como antecedentes destacamos anemia por déficit de piruvato kinasa (DPK) desde 1979, ablación istmo cavotricuspídeo por fibriloflutter en 2013 y pericarditis aguda en 2018. El paciente acude a Urgencias por clínica de disnea, astenia e hipotensión, diagnosticándose de taponamiento cardiaco, por lo que se realiza pericardiocentesis urgente extrayéndose líquido hemático y siendo trasladado a nuestro centro ante la sospecha de perforación coronaria. En el estudio del taponamiento mediante body-TC se descubren masas paravertebrales y en pelvis.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Durante todo el ingreso las cifras de hemoglobina se mantuvieron estables en torno a 9 g/dL, sin episodios de hemólisis, con LDH y bilirrubina dentro de valores normales. El despistaje de marcadores tumorales, proteinograma, inmunoglobulinas o alteraciones metabólicas fue normal. En cuanto a las pruebas de imagen se realizaron; TAC toraco-abdomino-pélvico con hallazgos de masas paravertebrales de densidad heterogénea de hasta 11 cm y masa pélvica presacra de 6 cm. Hepatomegalia y esplenomegalia de 19 cm de eje mayor. Gammagrafía Médula Ósea (GMO) a nivel torácico y presacro observamos una hipercaptación no fisiológica. Se completó el estudio con SPECT-TC de esqueleto en el que se vieron lesiones torácicas posteriores con aumento heterogéneo de captación del radiofármaco y en región presacra, similar patrón, con captación más homogénea. Por último, se realizó una resonancia magnética de abdomen y pelvis con masa presacra bien delimitada, heterogénea, hipointensa en T2 e hiperintensa en T1, compatible con foco de hematopoyesis extramedular.

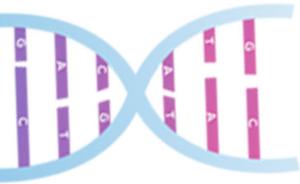
DIAGNÓSTICO

Se nos plantea un caso de diagnóstico diferencial de masas paravertebrales. Debemos descartar tumores de estirpe neurogénica (neurofibroma, schwannoma o paraganglioma), fibrosarcoma o feocromocitoma así como un síndrome linfoproliferativo. Como causas menos frecuentes, hematopoyesis extramedular, mielofibrosis, policitemia vera o talasemia. Los procesos infecciosos son poco probables dada la falta de participación de las estructuras óseas y la ausencia de cambios inflamatorios en la grasa mediastínica adyacentes.

En nuestro paciente se descartaron neoplasias, otras alteraciones hematológicas o antecedentes de neurofibromatosis. Los hallazgos de hepatoesplenomegalia, anemia DPK y las características radiológicas en la resonancia de las masas son compatibles con el diagnóstico de focos de hematopoyesis extramedular (HEM).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Siguiendo la evidencia científica (1) disponible sobre el tratamiento así como la ausencia de compromiso de estructuras que requiriesen cirugía o radioterapia, se decidió tratamiento de



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

la HEM y anemia DPK mediante transfusiones de hemoderivados. Además, se continuó con suplementos de ácido fólico ya que su déficit puede empeorar la anemia por la situación de alto recambio de células de serie roja.

Actualmente continúa en seguimiento por Hematología con controles analíticos periódicos para monitorización de hemoglobina y en tratamiento con ácido fólico. No ha vuelto a precisar transfusiones ni reingresos.

DISCUSIÓN

La anemia DPK es una enfermedad rara, autosómica recesiva y con producción inadecuada de ATP a nivel de glóbulos rojos produciendo una anemia hemolítica (AH). El diagnóstico debe confirmarse con estudio genético. El tratamiento consiste en transfusiones, esplenectomía u otros tratamientos como activadores de piruvato kinasa, trasplante medular o terapia génica en estudio (1).

Las complicaciones son más frecuentes en adultos como litiasis vesicular, disfunción endocrina, úlceras en miembros inferiores, osteopenia, hipertensión pulmonar o la HEM entre otras.

La HEM se ha considerado un mecanismo compensador de la hematopoyesis ineficaz (HI) derivada de un anemia crónica por hemoglobinopatías, anemias hemolíticas, linfomas, síndromes mieloproliferativos u otros tumores avanzados o infecciones.

La HI produce la expansión de tejido hematopoyético fuera de la médula ósea dando lugar a masas en zonas que embrionariamente eran hematopoyéticas (hígado, bazo o ganglios linfáticos). Las formas más frecuentes son masas paravertebrales o en ganglios linfáticos y hepatoesplenomegalia. Las infrecuentes son masas localizadas en hígado o bazo, canal medular, zona presacra, nasofaríngea o mediastínicas entre otras (2). El diagnóstico se hace con GMO, SPECT, y la RM como gold standart. En ésta, las masas se verían hiperintensas en T1 y variables en T2 dependiendo de la infiltración férrica de las mismas. El diagnóstico definitivo con biopsia guiada por TAC tiene un alto riesgo de sangrado por lo que actualmente las características radiológicas y la clínica son los métodos diagnósticos definitivos (3).

Algunas se resuelven con tratamiento causal, transfusiones periódicas, radioterapia o cirugía en casos con compromiso vital.

La importancia de este caso radica en tres puntos. La presentación de HEM en localizaciones infrecuentes (presacra y paravertebral) habiendo pocos casos descritos en la literatura. El uso de RM como prueba de imagen gold standar con hallazgos característicos obteniendo el diagnóstico definitivo y minimizando el riesgo de sangrado que provocaría la realización de biopsia diagnóstica. Y por último, la base del tratamiento causal con transfusiones.

BIBLIOGRAFIA

1. Grace RF, Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1241-1249. doi: 10.1182/blood.2019000945. PMID: 32702739.
2. Sohawon D, Lau KK, Lau T, Bowden DK. Extra-medullary haematopoiesis: a pictorial review of its typical and atypical locations. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012 Oct;56(5):538-44. doi: 10.1111/j.1754-9485.2012.02397.x. Epub 2012 Jun 25. PMID: 23043573.
3. Pilar Márquez Sánchez; Francisco M Páez Codeso; María Carmen Fernández



Características radiológicas de la hematopoyesis extramedular. A propósito de un caso
Radiological Characteristics of Extramedular Hematopoyesis. About a Case. Revista
argentina de radiología, vol. 83, núm. 4, 2019



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-26 **LIPIDOSIS MUSCULAR, DEBILIDAD Y UN TRATAMIENTO EFICAZ**

J. Naval¹, A. Matas¹, J. M. Grau², J. C. Milisenda²

¹Residente del Servicio de Medicina Interna, ²Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona.

HISTORIA CLÍNICA

Se trata de una mujer de 48 años natural de Barcelona, ex fumadora desde hace 9 años y consumo moderado de alcohol (hasta hace dos años).

Como antecedentes patológicos relevantes destacaba enfisema pulmonar por déficit de alfa-1 antitripsina, diagnosticado en el año 2001. Realizaba tratamiento sustitutivo y le condicionaba disnea a moderados esfuerzos. Una hermana también tenía la misma enfermedad y sus tres hijos eran portadores de una mutación en heterocigosis.

Acudió al hospital por presentar debilidad muscular en las extremidades inferiores e hiperCKemia. La debilidad muscular fue progresiva, de 6 meses de evolución, afectando sobre todo a las extremidades inferiores a nivel proximal. En estos 6 meses los valores de creatinquinasa (CK) variaron desde 1.000 UI/L a 3.500 UI/L. Como signos acompañante a la debilidad presentó disfonía.

En la valoración inicial se encontraba hemodinámicamente estable, afebril y eupneica en basal. La auscultación cardíaca era normal y a la auscultación respiratoria destacaba una hipofonosis difusa. A nivel abdominal se detectó hepatomegalia y a nivel neurológico destacaba una debilidad en psoas de 3/5, y cuádriceps 4+/5, el resto del balance muscular estaba normal. La exploración sensitiva y los reflejos también fueron normales.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

En la analítica sanguínea se observó una función renal normal con iones en rango de la normalidad, CK de 216 U/L (valor normal hasta 200 U/L), LDH de 989 U/L, una alteración leve del perfil hepático con AST/ALT 139/90 U/L, GGT/FA 98/286 U/L y bilirrubina normal. La aldolasa se encontraba elevada hasta 13.6 U/L (valor normal hasta 6 U/L). El equilibrio ácido-base fue normal. El hemograma y las pruebas de coagulación fueron normales. Como estudio complementario se realizó una TC toracoabdominal debido a la observación de imágenes nodulares en una ecografía abdominal en la cual se observó importante enfisema pulmonar así como un hígado con imágenes pseudonodulares y bordes irregulares compatible con cambios de hepatopatía crónica, por lo que se tomó una biopsia que mostró cirrosis hepática. Se realizó un electromiograma que no objetivó signos electrofisiológicos de afectación neurológica o muscular y finalmente se realizó una biopsia muscular en el músculo cuádriceps, en la cual se observó depósito masivo de lípidos con alteraciones marcadas de las reacciones oxidativas. Para continuar el estudio, se solicitó un frotis de sangre periférica que descartó la "anomalía de Jordan"; se solicitaron las acilcarnitinas en sangre y se observó un incremento del par C4- C18. Llegados a este punto y ante la sospecha de un trastorno de la beta oxidación de los ácidos grasos y los aminoácidos, se analizaron las



acilcarnitinas en los fibroblastos tras la incubación con ácido palmítico que resultó concluyente con la enfermedad que posteriormente se confirmó con un estudio molecular.

DIAGNÓSTICO

Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasa por mutación en el gen *ETFDH*.

TRATAMIENTO INSTAURADO Y EVOLUCIÓN

Se inició tratamiento con riboflavina 100mg c/12h. La paciente respondió favorablemente, notando clara mejoría de la fuerza muscular a la semana del inicio del tratamiento. Este tratamiento lo ha realizado de forma crónica, lo que le permitió realizar una vida normal.

DISCUSIÓN

El déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa es una enfermedad autosómica recesiva secundaria a mutaciones en genes que codifican para flavoproteínas transportadoras de electrones (ETFA, ETFB) y la deshidrogenasa de la flavoproteína transportadora de electrones (ETFDH). Presenta una marcada heterogeneidad fenotípica que va desde la presentación neonatal grave con acidosis metabólica, miocardiopatía y hepatopatía, hasta una enfermedad leve de la infancia o la edad adulta con descompensación metabólica episódica, debilidad muscular e insuficiencia respiratoria, que suele tener buena respuesta al tratamiento con riboflavina. A nivel muscular es una de las pocas enfermedades que puede producir depósito masivo de lípido; las otras son la deficiencia de carnitina palmitoil-transferasa II y las enfermedades por depósito de lípidos neutros con miopatía o con ictiosis. Ante la presencia de este patrón histológico es importante realizar la distinción entre estas entidades dado que las dos primeras tienen tratamiento específico.

Ante la sospecha clínica de esta enfermedad debe realizarse un screening diagnóstico con detección de ácidos orgánicos en orina siendo el patrón característico la elevación de ácidos glutárico, etilmalónico y 2 hidroxiglutarato así como otros ácidos dicarboxílicos sin cetonuria importante. El estudio bioquímico de acilcarnitinas en sangre también muestra una elevación característica de estas. Estas alteraciones bioquímicas son sobretodo observables durante los períodos de estrés metabólico por lo que sus determinaciones pueden ser normales en los períodos de estabilidad y se recomienda realizar la medición en ayunas. El flujo oxidativo de ácidos grasos en los fibroblastos y el análisis de las acilcarnitinas en los fibroblastos tras la incubación con ácido palmítico suelen ser anómalos. El diagnóstico se confirma realizando un estudio genético que ponga en evidencia una mutación en algunos de los genes conocidos para esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grünert SC. *Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. Orphanet J Rare Dis.* 2014 Jul 22;9:117.
2. Liang WC, Nishino I. *Lipid storage myopathy. Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011 Feb;11(1):97-103.
3. Macchione F, Salviati L, Bordugo A, Vincenzi M, Camilot M, Teofoli F, Pancheri E, Zordan R, Bertolin C, Rossi S, Vattei G, Tonin P. *Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency in elderly carriers. J Neurol.* 2020 May;267(5):1414-1419.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-28 NUEVA VARIANTE DE TNXB EN EL SÍNDROME EHLERS- DANLOS HIPERMÓVIL

M. Espinosa-Pérez¹, E. Esteban-Cabello¹, A. Crestelo-Vieitez², M. P. Solana- Hidalgo¹, J. Velilla- Marco³

¹MIR Medicina Interna, ³Médico adjunto Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, ²MIR Medicina Interna. Hospital Royo Villanova. Zaragoza

HISTORIA CLÍNICA

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Mujer de 26 años. Nació pretérmino secundario a rotura prematura de membranas a las 32 semanas de gestación. El desarrollo psicomotor se encontró dentro de los límites de la normalidad. Presenta como antecedentes importantes,iringomielia con radiculopatía cervical asociada en seguimiento por neurología y neurocirugía. Prolactinoma de 2 mm en seguimiento y control por endocrinología. La paciente ha presentado varios episodios de tendinitis y luxaciones de repetición, predominando ambos tobillos y la rótula derecha, ésta última intervenida a los 16 años. Refiere rotura de ligamento cruzado anterior con 17 años. Alergia a látex y varios alimentos.

ENFERMEDAD ACTUAL

La paciente es remitida a las consultas de Medicina Interna- Unidad de Enfermedades Autoinmunes para realizar estudio completo de posible enfermedad del tejido conectivo. Refiere que, hasta hace un año, realizaba natación de élite y dado su empeoramiento clínico tuvo que retirarse. Comenta astenia intensa de predominio vespertino que le obliga a no salir del domicilio. Asocia artralgias, pérdida ponderal de 4 kg de peso en los últimos 2 meses, disfunción vesical, con dos episodios de retención urinaria, y cuadros de mareos con algún episodio sincopal secundarios a ortostatismo de más de 6 meses de evolución. La paciente relata tendencia al desarrollo de hematomas cutáneos tras leves contusiones que remiten espontáneamente. También comenta cicatrización anormal con tendencia papirácea. Subluxaciones frecuentes de hombros, dedos, muñecas, tobillos y caderas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Consciente y orientada. Auscultación cardio- pulmonar normal. La piel es suave a la palpación y delgada. Se objetivan estrías y zonas de cicatrización anómala en codo y rodilla derecha. Discreto aumento de la elasticidad cutánea, pliegue de la piel del antebrazo y dorso de la mano < 1,5 cm. Hiperlaxitud de múltiples articulaciones, predominio de articulaciones pequeñas con dorsiflexión pasiva del 5º dedo de ambas manos más de 90º. Aposición pasiva de los pulgares de ambas manos a la cara flexora del antebrazo.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

- Analítica de Sangre: Bioquímica, hemograma, inmunoglobulinas y complemento normales. Autoinmunidad negativa. Estudio hormonal normal.
- Radiografía de manos y hombros: Sin alteraciones valorables.
- TC cerebral: Sin alteraciones valorables.



- ENG y EMG de miembros inferiores y superiores: Dentro de la normalidad.
- Ecocardiograma: Dentro de la normalidad.
- Cistometría compatible con disfunción vesical. Residuo postmiccional.
- Holter- ECG 24 horas: Rachas de taquicardia sinusal con frecuencia cardiaca máxima 140 lpm coincidiendo con cambios de decúbito a bipedestación.
- Biopsia cutánea: Inespecífica. Sin cambios morfológicos relevantes.
- ESTUDIO GENÉTICO: La paciente presenta la variante *missense* p. Arg4073His (p.R4073H) en la posición 12.218 (c.12218G>A) del exón 41 del gen TNXB. Esta variante está presente en heterocigosis. Esta variante no ha sido descrita previamente en la literatura científica como mutación asociada al desarrollo de patología. Sin embargo, esta variante afecta a un residuo muy conservado evolutivamente y el cambio de aminoácido afecta a las características de la proteína. Por ello, en los programas de predicción consultados, los diferentes algoritmos utilizados predicen que este cambio de aminoácido sí podría afectar a la función de la proteína, con lo que probablemente se trate de una mutación patogénica.

DIAGNÓSTICO

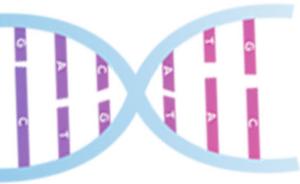
Síndrome de Ehlers-Danlos subtipo hiper móvil con cumplimiento de criterios de Beighton y Brighton (1 criterio mayor y 3 criterios menores). Nueva variante patogénica p.Arg4073His del gen TNXB. Disautonomía y síndrome de POTS asociado.

TRATAMIENTO INSTAURADO Y EVOLUCIÓN

Tras el alta, la paciente recibió seguimiento conjunto por parte de Medicina Interna, Rehabilitación y Cardiología quien pautó tratamiento con propranolol y posteriormente ivabradina para control de las taquicardias secundarias a disautonomía. La paciente presenta en la actualidad un deterioro clínico progresivo con necesidad de apoyo para la deambulaci3n.

DISCUSIÓN

Los síndromes de Ehlers-Danlos (EDS) son un grupo clínicamente variable y genéticamente heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conectivo que se caracterizan principalmente por hiper movilidad articular, hiper extensibilidad cutánea y fragilidad tisular. Actualmente se han descrito 13 subtipos en los que se clasifican los EDS (1). El EDS hiper móvil (hEDS) es un subtipo identificado principalmente por tener hiper movilidad articular generalizada con manifestaciones musculoesqueléticas relacionadas y una afectaci3n más leve de la piel, careciendo de características cutáneas típicas (2). En las últimas revisiones publicadas sobre el hEDS su descripci3n clínica se ha ampliado para incluir más características como la fatiga crónica, disautonomía y artralgias (2). La hEDS se hereda como un trastorno autosómico dominante, sin embargo, a diferencia de otros subtipos de EDS, hEDS no tiene una etiología genética conocida en la actualidad (2). Las tenascinas son una familia de glicoproteínas, que modulan la adhesi3n de las células a su matrix extracelular. Los niveles más altos de tenascina X (TNX) se encuentran en el músculo y en el tejido conectivo laxo (1). Hasta el momento, se han descrito mutaciones de TNX en una subclase de EDS llamada clasic-like, presentando características clínicas típicas con ausencia de cicatrices atróficas (1). Sin embargo, la mutaci3n de TNX en



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

el hEDS no está descrita hasta el momento. Estudios previos en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y variantes TNXB monoalélica reportaron un fenotipo similar al tipo de hipermovilidad (3). A nuestra paciente se le realizó un estudio hormonal completo, descartándose HSC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rymer D, Ritelli M, Zoppi N, Cinquina V, Et al. *Clinical and Molecular Characterization of Classical-Like Ehlers-Danlos Syndrome Due to a Novel TNXB Variant. Genes (Basel). 2019 Oct 25;10(11):843.*
2. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, et al. *Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017 Mar;175(1):48-69.*
3. Chen W, Perritt AF, Morissette R, Dreiling JL, Bohn MF, et al. *Ehlers-Danlos Syndrome Caused by Biallelic TNXB Variants in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. Hum Mutat. 2016 Sep;37(9):893-7.*



CC-29 CUADRO CONSTITUCIONAL Y SÍNDROME POLIADENOPÁTICO A ESTUDIO

S. Santana Jiménez, A. Ojeda Sosa, M. López Garrido, S. Lucarini, A. Pérez Hernández, J. A. Guerra Romero

Servicio Medicina Interna. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Presentamos el caso de una paciente mujer de 49 años sin alergias medicamentosas conocidas, fumadora de unos 30 cigarrillos/día desde hace más de 20 años, con antecedentes médicos de dislipemia en tratamiento con estatina e hipertensión arterial en tratamiento con IECA y tiazidas. No otros antecedentes médicos ni familiares de interés.

La paciente relata un cuadro de unos ocho meses de evolución de parestesias y pérdida de fuerza progresiva en miembros inferiores, con hipoestesia en los dedos de ambos pies de manera bilateral y simétrica, hasta el punto de tener que necesitar ayuda para caminar. Asocia aumento de edemas en miembros inferiores en los últimos dos-tres meses, así como aumento del perímetro abdominal. Refiere falta de apetito por sensación de náuseas y saciedad precoz, con pérdida de unos diez kilogramos de peso en los últimos ocho meses. Además, presenta dolor en hipocondrio izquierdo que relaciona con los movimientos y desaparece en reposo. Dada la clínica, la paciente acude a centro privado, donde se objetiva una masa peritoneal en pruebas de imagen, por lo que finalmente ingresa en nuestro Hospital para estudio. Niega otra sintomatología por la que se le pregunta.

A la exploración física, destaca regular estado general, con postración, impresiona organicidad. A la inspección, presenta importante hiperpigmentación cutánea en tronco y extremidades, con acropaquias en ambas manos. Está normohidratada, hemodinámicamente estable, eupneica y afebril. Neurológicamente se encuentra consciente, orientada en las tres esferas, destacando pérdida de sensibilidad en los dedos de los pies con sensibilidad conservada en piernas, fuerza 4-/5 en miembros inferiores, con edemas pretibiales bilaterales con fóvea hasta rodilla. Resto de la exploración neurológica sin interés. La auscultación cardiopulmonar es normal. El abdomen se presenta distendido con ascitis no a tensión, sin dolor ni masas o megalias palpables. No otros hallazgos significativos.

Se realizan pruebas complementarias, entre ellas analíticas, en las que únicamente destaca una hiponatremia moderada, probablemente dilucional, y una elevación de troponina I ultrasensible hasta 237.9 ng/L con un electrocardiograma en el que se apreciaba un QS en V1-V3 con ondas T negativas en derivaciones V4-V6. Se realiza interconsulta a cardiología, que realizan ecocardiograma transtorácico objetivándose disfunción ligera-moderada de la función sistólica, con FEVI del 42% y aquinesia apical y septal inferior. Ante la sospecha de infarto agudo de miocardio evolucionado, se decide hacer cateterismo cardiaco durante el ingreso, en el que se aprecia oclusión completa de la descendente anterior, que se recanaliza con stent farmacoactivo, sin incidencias.

Por otra parte, continuando con el estudio del síndrome constitucional de la paciente, se solicita TAC cérvico-toraco-abdomino-pélvico, con resultado compatible con probable proceso



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

linfoproliferativo (múltiples adenopatías cervicales, axilares, retroperitoneales y pélvicas, sospechosos por su elevado número, asociado a ascitis y esplenomegalia con áreas sugestivas de infartos esplénicos). Se solicita interconsulta al servicio de Cirugía Torácica para realización de biopsia exéretica de adenopatías axilares, enviando muestras a anatomía patológica, que informan el estudio compatible con enfermedad de Castleman de tipo hialina vascular. Se analiza también proteinograma en suero, con presencia de precipitado monoclonal IgG Lambda.

Durante el ingreso, la paciente presenta una evolución fluctuante. Desarrolla fracaso renal agudo oligoanúrico de origen multifactorial, con buena evolución con tratamiento, sin necesidad de hemofiltración. Ante los datos clínicos (hiperpigmentación, esplenomegalia, polineuropatía distal...) y el resultado de la biopsia, se sospecha que la paciente presente un síndrome de POEMS, por lo que se realiza interconsulta a Hematología para inicio de tratamiento pero antes de llegar a ser valorada y estando aún pendiente de completar estudio, presenta episodio de inestabilidad hemodinámica (hipotensión, bradicardia, desaturación) con posterior parada cardiorrespiratoria en asistolia, sin recuperación tras inicio de maniobras de reanimación, con lo que finalmente fallece sin llegar a recibir tratamiento.

El síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteínas monoclonales en plasma y cambios cutáneos) es un trastorno sistémico poco frecuente que se manifiesta clínicamente como discrasia paraneoplásica. Se desconoce la causa exacta de la enfermedad. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos obligatorios (poliradiculopatía y precipitado monoclonal en plasma), al menos uno de tres criterios mayores (enfermedad de Castleman, lesiones óseas escleróticas o elevación de VEGF) y al menos un criterio menor (organomegalia, edemas, endocrinopatía, cambios cutáneos, papiledema o trombocitosis).

En el caso de nuestra paciente, cumplía los dos criterios obligatorios, el criterio mayor de padecer enfermedad de Castleman y varios criterios menores (esplenomegalia, edemas, cambios cutáneos...). Se trata de una enfermedad crónica cuyo tratamiento busca únicamente la mejoría sintomática. Dicho tratamiento puede incluir radioterapia, quimioterapia, trasplante de células hematopoyéticas, plasmaféresis... El pronóstico de la enfermedad es malo, aunque ha mejorado en las últimas décadas.

Por su parte, la enfermedad de Castleman se trata de un trastorno poco frecuente que involucra un crecimiento excesivo de células en los ganglios linfáticos del cuerpo. Puede ser unicéntrica, si afecta a un ganglio linfático único, o a varios ganglios en una única región del cuerpo, o multicéntrica, si afecta a múltiples regiones del cuerpo, como es el caso de nuestra paciente. Se ha relacionado con el VHH-8 y al VIH, aunque también hay casos idiopáticos. Aparece asociada al síndrome de POEMS en un 11-25% de los casos. El tratamiento de la enfermedad depende de la variante que se presente y de sus complicaciones.



BIBLIOGRAFÍA.

1. Kang J, Yang F, Zhang HY, Hu MM, Xia F, Wang JC, Deng YC, Zhao G. *POEMS syndrome associated with Castleman disease: a case report and literature review. Neuroimmunol Neuroinflammation* 2014;1:40-43.
2. David C Fajgenbaum, Arnold S Freedman, Rebecca F Connor. *HHV-8 – negative / idiopathic multicentric Castleman disease. UpToDate. Dec 16, 2020.*



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

CC-30 AFECTACIÓN MULTIORGÁNICA DE ETIOLOGÍA POCO HABITUAL: ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

J. Agirre Castellero, M. Rámiz Martínez, A. Ugalde Olano, B. Fernández Francisco, A. Buján López, A. Gutiérrez Macías

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Basurto. Bilbao.

HISTORIA CLÍNICA

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 59 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, cardiopatía isquémica con IAMCEST inferior reciente y arteriopatía periférica con isquemia crónica de extremidades inferiores.

Tratamiento habitual: omeprazol, ticagrelor, AAS, pentoxifilina, bisoprolol, ramipril, amlodipino, ranolazina, pitavastatina, metformina e insulina glargina.

ENFERMEDAD ACTUAL

Ingresa por cuadro de 4-5 meses de evolución, acentuado en las dos semanas previas, de astenia, hiporexia, plenitud postprandial, pérdida ponderal de unos 4 kg, prurito de predominio en pliegues y edema en extremidades inferiores. No sudoración ni fiebre termometrada. No otra clínica significativa.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Ictericia mucocutánea. No se palpan adenopatías ni visceromegalias. Pápulas eritematosas y lesiones de rascado en pliegues. AC: rítmica, soplo sistólico. AP: crepitantes en bases. Abdomen: distendido, molestias a la palpación difusa, sin defensa. Extremidades: edema con fóvea hasta raíz de miembros.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Datos de laboratorio

– Bioquímica: creatinina 0,53 mg/dL, albúmina 2,02 gr/dL, bilirrubina 9,08 mg/dL (directa 8,7), GOT 156 U/L, GPT 72 U/L, GGT 632 U/L, fosfatasa alcalina 980 U/L, PCR 7,68 mg/dL, ferritina 143 ng/mL. Cuantificación de inmunoglobulinas, subclases de IgG, C3, C4 y marcadores tumorales normales.

– Autoanticuerpos y serologías víricas: negativas.

– Hemograma: hemoglobina 9,3 gr/dL, plaquetas normales. Leucocitos 23.000/mcL (polimorfonucleares 70 %). VSG 83 mm.

TC toraco-abdomino-pélvico: masa en pared posterior de la aurículaderecha, engrosamiento del pericardio. Derrame pleural bilateral y pequeño derrame pericárdico. Hidronefrosis con ocupación de ambas pelvis renales por tejido densidad de partes blandas. Engrosamiento de vía biliar intra y extrahepática y de tejidos blandos periaórtico.

TC craneal: sin hallazgos significativos.



Biopsia renal: reacción xantogranulomatoide entremezclada con ligero componente inflamatorio mixto. Las células proliferantes, de hábito xantomatoso y ocasionalmente multinucleadas, expresan positividad franca para CD68, resultando negativas para CD1a y S-100. Otros marcadores: CK8.18, PAX-8 y RCC, han resultado igualmente negativos. No se advierte vasculitis ni infiltración neoplásica. Se estudió la presencia de la mutación BRAF V600F, que fue positiva.

DIAGNÓSTICO

Enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) con afectación cardíaca (masa infiltrativa en aurícula derecha), renal (hidronefrosis bilateral por masas en pelvis renales), de vía biliar, periaórtica y probablemente hipofisaria.

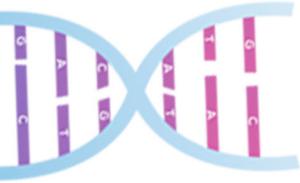
EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Tras el informe de la biopsia se inicia tratamiento con vemurafenib 960 mg cada 12 horas, presentando una evolución clínica desfavorable con fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida de difícil control, alternando con bradicardia sintomática, ángor secundario y bajo gasto cardíaco, disminución del nivel de conciencia y fracaso multiorgánico que condujo a su fallecimiento. En la necropsia realizada se confirma EEC con infiltración cardíaca y renal bilateral grave.

DISCUSIÓN

La EEC es una rara histiocitosis con manifestaciones clínicas muy heterogéneas y de gravedad variable, desde formas localizadas indolentes a cuadros multisistémicos muy graves. Actualmente se la considera como una neoplasia hematológica incluida en el grupo “L” (Langerhans) de la clasificación de las histiocitosis. Entre las manifestaciones clínicas destacan la afectación ósea, renal, aórtica, pulmonar y cutánea. Los hallazgos más característicos con la afectación ósea simétrica en huesos largos de extremidades y la infiltración perirrenal (“riñón peludo”), considerados como prácticamente patognomónicos. La afectación cardíaca y del sistema nervioso central ensombrecen el pronóstico. Además de los procedimientos de imagen habituales, que se indicarán según los órganos afectados, el PET-TC se ha mostrado muy útil para realizar el estadiaje de la enfermedad y valorar la respuesta al tratamiento. El diagnóstico se realiza mediante el estudio histológico de un órgano afectado en el que se observan histiocitos espumosos, que a veces son muy escasos, y que muestran un patrón inmunohistoquímico característico (CD68 positivo y CD1a y S100 negativos), con un componente de fibrosis e infiltrado inflamatorio crónico.

En relación con el tratamiento, clásicamente se utilizaba en primera línea interferón alfa a dosis elevadas, que presentaba problemas de tolerancia y no conseguía el control de la enfermedad en las formas graves. El hallazgo de mutaciones en la vía de señalización BRAF-MAPK ha permitido la utilización de una nueva generación de fármacos dirigidos a inhibirla, que ha revolucionado el tratamiento de la EEC. La mutación más frecuente es la BRAF V600E (70 % de los casos), que justifica el tratamiento con vemurafenib o dabrafenib con buenos resultados. En los casos en que esta mutación no está presente, se recomienda el



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

tratamiento empírico con inhibidores de MEK (cobimetinib). Otros potenciales tratamientos, menos utilizados en la actualidad, son cladribina o anakinra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campochiaro C, Tomerelli A, Cavalli G et al. Erdheim-Chester disease. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 223-9.
2. Diamond E, Dagna L, Hyman D, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014; 124: 483- 92.
3. Goyal G, Heaney M, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood* 2020; 135: 1929-45.



CC-31 ABSCESOS CEREBRALES RECURRENTES EN PACIENTE CON THH

U. López-Cacabelos¹, E. Noguera¹, M. Cuch², S. Villar³, A. Antolí⁴, J. M. Mora-Lujan⁴

¹Residente de Medicina Interna, ²Residente de Medicina Familiar y Comunitaria,

³Residente de Psiquiatría, ⁴Adjunto de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

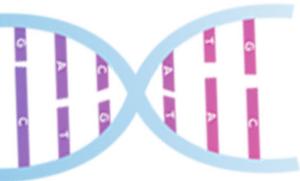
HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 68 años con alergia a contraste yodado, exfumadora y exenolismo (6-8 UBEs/día) con PNP sensitivo-motora. Antecedentes a destacar de FA en tratamiento con propafenona y no anticoagulada, se realizó cierre de orejuela en 2017 ante contraindicación de anticoagulación, AITs (1997 y 2002). Cirrosis hepática enólica Child B, con descompensaciones en forma de ascítico-edematosa, PBE y encefalopatía hepática con EDA con VVEE I-II. Enfermedad de Rendu-Osler-Weber (2002) con criterios de Curaçao (4/4), a destacar malformaciones arteriovenosas pulmonares (PMAVs) con embolizaciones múltiples (persistencia de FAV compleja en LSI) con insuficiencia respiratoria crónica portadora de oxígeno crónico domiciliario, afectación gastrointestinal y hepática. Presentó un absceso cerebral en 2003 y secundariamente presenta hidrocefalia por lo que es portadora de VDVP y epilepsia en tratamiento con Valproato 300mg / 12h. En febrero del 2020 presenta un segundo absceso cerebral (tálamo derecho) con crecimiento *Parvimonas micra* (oral) que se trató con drenaje quirúrgico y ATB. La paciente se encuentra en curso de tratamiento con Bevacizumab por anemia ferropénica secundaria a pérdidas intestinales refractaria a tratamiento de soporte transfusional y feroterapia endovenosa.

Acude a urgencias de otro hospital, inicialmente por epistaxis severa siendo tratada con taponamiento nasal anterior. Tras este episodio inicia clínica de parálisis facial de hemicara inferior derecha y disartria por lo que acude a urgencias de nuestro hospital donde se objetiva anemia, se realiza TAC craneal que no muestra alteraciones y se orienta el caso como ictus minor hemodinámico (en contexto de anemia) y tras transfusión sanguínea es dada de alta a domicilio. Reconsulta por persistencia de la clínica, a la anamnesis dirigida niega fiebre o focalidad infecciosa acompañante. En urgencias se objetiva hipotensión y se realiza nueva analítica sanguínea donde, destaca anemia con hemoglobina de 89 g/dL y TC craneal que no muestra alteraciones. Se transfunden dos concentrados de hematíes y se pautan enemas de limpieza que son efectivos, dada la persistencia de la focalidad neurológica se decide ingreso para completar estudio con RM que muestra el diagnóstico final.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica (urgencias): Glucosa 4.7 mmol/L; Urea 4.6 mmol/L; Cr 69 umol/L; Na 141 mmol/L; K 4.27 mmol/L; PCR 3.7 mg/L; Hb 89 g/L; Ht 30%; VCM 82 fL; Plaquetas 148 x10⁹/L; Leucòcits 2.9 x10⁹/L (Neutròfils 1.66x10⁹/L; Limfòcits 0.71 x10⁹/L; N 56.5%; L 24.1%); TP 1.02; TTPA 1.09. TC craneal (urgencias): No se identifican signos de sangrado agudo intra o extra-axial. Resto del estudio sin cambios significativos.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

RM cerebral: Colecciones probablemente abscesos frontal izquierdo de 18 mm y de 6 mm occipital derecho.

Análítica (ingreso): Hb 114 g/L; Ht 33.5%; VCM 81 fL; Plaquetas $130 \times 10^9/L$;

Leucòcits $2.5 \times 10^9/L$ (Neutròfils $1.85 \times 10^9/L$; Limfòcits $0.51 \times 10^9/L$; N 75.2%; L 25.7%); TP 1.03; TTPA 1.02.; GGT 73 ukat/L; FA 92 ukat/L; PCR 7.5 mg/L;

Hemocultivos: 4/4 Negativos

RM control (+1 semana): Lesiones focales frontal izquierda y occipital derecha sugestivas de abscesos, sin cambios significativos

TC mandibular: Caries pieza 16 (maxilar superior derecho). CMF: No tributaria de exodoncia.

RM de control (+2 semanas): Lesiones focales frontal izquierda y occipital derecha sugestivas de abscesos, sin Cambios.

DIAGNÓSTICO

Abscesos cerebrales múltiples (frontal izquierdo de 18 mm y de 6 mm occipital derecho) en paciente con enfermedad de THH y múltiples PMAVs (embolización parcial).

TRATAMIENTO

Se inicia tratamiento antibiótico empírico con meropenem que se desescala a ceftriaxona y metronidazol. Durante el ingreso se objetiva déficit de higiene bucal y se realiza TAC mandibular que informa de caries en pieza 16 sin evidencia de foco infeccioso.

EVOLUCIÓN

En la RM de control (3ª semana) se observa leve disminución de los abscesos cerebrales que se acompaña de mejoría clínica.

DISCUSIÓN

La telangiectasia hemorrágica hereditaria es una enfermedad minoritaria con una prevalencia de 1-5/6000, con unos 7000 pacientes diagnosticados en España. Tiene una herencia autosómica dominante, con una penetrancia 100% y expresión clínica edad-dependiente. Se trata de una enfermedad donde hay una alteración de la angiogénesis que condiciona la aparición de manifestaciones vasculares en forma de telangiectasias y malformaciones arteriovenosas (MAVs). La principal manifestación clínica son las epistaxis frecuentes y recurrentes, así como telangiectasias cutáneas y en mucosas.

Las PMAVs están presentes en un 15-50% de los pacientes y normalmente son asintomáticas. Éstas provocan un shunt derecha-izquierda que puede condicionar eventos embólicos paradójicos en SNC (ictus y/o abscesos, y disnea (aunque infrecuente). Dado el riesgo de embolias en SNC, es importante realizar cribado de PMAVs a todos los pacientes con THH, inicialmente con ecocardiografía con suero salino agitado y si se confirma shunt derecha-izquierda con grado > 2 realizar angioTAC pulmonar para valorar su embolización. Los pacientes con THH y PMAVs deben realizar profilaxis antibiótica ante procedimientos invasivos. La recurrencia de los abscesos cerebrales supone un reto en el manejo terapéutico de nuestra paciente. Se plantea un tratamiento extendido antibiótico de 8 semanas ante la lenta mejoría de los abscesos cerebrales así como valorar nueva embolización de las PMAVs de cara a



disminuir el riesgo de embolias cerebrales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jamie McDonald et al, *Hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview of diagnosis, management, and pathogenesis*, *Genetics IN Medicine*, Volume 13, Number 7, July 2011; 607-616.
2. Riera-Mestre A, Ribas J, Castellote J. *Medical management of haemorrhagic hereditary telangiectasia in adult patients*. *Med Clin (Barc)* 2019;152:274-80.
3. CL Shovlin et al, *Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia*, *Thorax* 2008;63:259–266.
4. Stéphane Mathis et al, *Cerebral abscesses in hereditary haemorrhagic telangiectasia: A clinical and microbiological evaluation*, *Clinical Neurology and Neurosurgery* 114 (2012) 235– 240.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

CC-32 DIAGNÓSTICO DE FENILCETONURIA EN EL CONTEXTO DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL (SÍNDROME DE FANCONI)

J. Rey-García¹, A. González-García^{1,2}, C. Arévalo Cañas^{1,2}, J. L. Patier de la Peña^{1,2}, L. Manzano Espinosa¹, M. López Rodríguez^{1,2}

¹Servicio de Medicina Interna, ²Unidad de Enfermedades Sistémicas, Autoinmunes y Minoritarias. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

HISTORIA CLÍNICA:

Varón de 46 años. Entre sus antecedentes personales destaca:

- No reacciones alérgicas medicamentosas conocidas.
- No factores de riesgo cardiovascular.
- Polinosis y alergia primaveral. Alérgico a mariscos y ácaros. Tratado con inmunoterapia durante 4 años. Buen control.
- Condilomas acuminados de repetición diagnosticados en 2003.
- Infección por VIH diagnosticada en 2005.
 - Diagnóstico como estadio A2.
 - Inició TARGA en 04/2006: CD4 199; carga viral 8000 copias/ml.
 - Actualmente buen control. Carga viral indetectable. En tratamiento con dolutegravir/lamivudina con buena adherencia.
- Infección por VHB crónica diagnosticada en 2006.
- Uretritis gonocócica en 2007 y 2009.
- Lúes de duración indeterminada en 2010.
- No hábitos tóxicos.

En cuanto a su situación funcional, el paciente presenta discapacidad intelectual leve. Es independiente para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Desde la infancia ha presentado dificultad para la concentración y la atención. Completó la enseñanza obligatoria, sin poder finalizar la secundaria. Tiene dificultades en la inserción laboral y en las relaciones sociales. Sin embargo, vive solo y tiene buen soporte familiar.

En 2007, en el contexto del diagnóstico de VIH, participa en un ensayo clínico con tenofovir. Desarrolla alteración tubular renal con acidosis tubular proximal, aminoaciduria, hipofosfaturia, hipouricemia, glucosuria con glucemia normal e hipercalciuria. Con estos hallazgos, es diagnosticado de síndrome de Fanconi. Al estudiar la causa de estas alteraciones en la función renal, se detectan niveles de fenilalanina en sangre de 695 micromol/L.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realiza estudio genético con variante patogénica G46S (línea paterna) y P275R (línea materna). En el estudio familiar: padre portador de la variante G46S, madre portadora de la variante P275R. Tres hermanos: una hermana no portadora, una hermana portadora (P275R) y un hermano portador (P275R).

DIAGNÓSTICO

Fenilcetonuria forma suave.



TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se inicia tratamiento dietético y suplementos proteicos exentos de fenilalanina. Seguimiento en la consulta de Medicina Interna de Enfermedades Minoritarias desde 2007 hasta la actualidad. Trasgresiones dietéticas frecuentes, con niveles de fenilalanina en sangre entre 400 micromol/L y 750 micromol/L. Aunque persiste la discapacidad intelectual, durante el seguimiento se evidencia una mejoría muy significativa de las alteraciones conductuales/psiquiátricas.

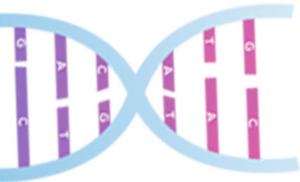
DISCUSIÓN

La fenilcetonuria es el error innato del metabolismo de los aminoácidos más prevalente, caracterizado por alteraciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa. (1) La fenilalanina hidroxilasa convierte la fenilalanina en tirosina y requiere del cofactor tetrahidrobiopterina. La pérdida de la actividad de la fenilalanina hidroxilasa resulta en un aumento de la concentración de fenilalanina en sangre que es tóxica para el cerebro. La fenilcetonuria sin tratamiento produce discapacidad intelectual entre otros síntomas como déficit motor, convulsiones, síntomas psiquiátricos, entre otros. (1)

Hasta 1960, la mayoría de los recién nacidos con fenilcetonuria desarrollaban discapacidad intelectual profunda con crisis comiciales severas. A raíz de la introducción del cribado neonatal, la detección temprana de la enfermedad redujo el grado de afectación de estos pacientes. En España, el primer programa de cribado neonatal para la fenilcetonuria inicia en 1968 en la Universidad de Granada. (2) En 1978, el Ministerio de Sanidad formaliza el Programa de Detección Precoz Neonatal de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito (Real Decreto 2176/1978, de 25 de agosto). (2). El paciente presentado, nació 1974 por lo que no se le realizó cribado neonatal al no estar disponible de manera universal en el momento de su nacimiento.

La fenilcetonuria se clasifica en: fenilcetonuria clásica, en la que los pacientes presentan concentraciones séricas de fenilalanina mayores a 1200 micromol/L; la fenilcetonuria moderada, concentraciones séricas entre 900 y 1200 micromol/L; fenilcetonuria leve o suave, concentraciones séricas entre 600 y 900 micromol/L; hiperfenilalaninemia moderada, concentraciones entre 360 a 600 micromol/L, y hiperfenilalaninemia leve benigna, que generalmente no requiere tratamiento. Al diagnóstico, nuestro paciente presentaba niveles compatibles con fenilcetonuria suave.

El control adecuado de los niveles de fenilalanina en sangre es efectivo para la prevención de la mayoría de los déficits a nivel del sistema nervioso central asociados a la fenilcetonuria, excepto la discapacidad intelectual previamente existente. (1) Varios meta-análisis han demostrado que los niveles de fenilalanina y la variabilidad de éstos, afectan el desempeño cognitivo de estos pacientes. (1,3) A pesar de que la discapacidad intelectual no es reversible en estos pacientes por haberse completado la maduración neuronal, la adherencia al tratamiento dietético mejora el desempeño, principalmente a nivel conductual. (1,3)



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

El cribado neonatal ha supuesto una mejora en el pronóstico de estos pacientes, por instauración precoz del tratamiento y la prevención del daño neurológico. Sin embargo, para aquellos pacientes con formas leves, que no han sido detectados por este método, el tratamiento dietético mejora la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blau N, van Spronsen F. J. Levy H. L. Phenylketonuria. *Lancet* 2010; 376.1417-27.
2. Couce M. L. Cincuenta años de cribado neonatal de enfermedades congénitas en España. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90(4): 205-206.
3. van Wegberg A, MacDonald K, Ahring A, Bélanger-Quintana N, Blau A, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017; 12:162.



CC-33 UN MORFOTIPO, DOS ENFERMEDADES

A. Alda Lozano, E. Casalod Campos, J. García Lafuente, L. Pérez Abad,
E. M. Sanz Valer, J. M. Vallejo Grijalba

Residente de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente de 47 años, sin alergias conocidas, ingresos previos ni antecedentes personales de interés a excepción de fractura muñeca izquierda. Acude a Urgencias a finales de 2012 por dolor súbito en fosa ilíaca izquierda con impresión de gravedad de varias horas de evolución y síncope. A la exploración destacan palidez generalizada con hipoperfusión distal, taquicardia, sudoración, agitación psicomotriz y defensa difusa abdominal. La tensión arterial (TA) sistólica es de 55 mmHg. A la espera de realización de pruebas se instaura tratamiento inicial con fluidoterapia, opiáceos y midazolam para la inquietud, logrando remontar a TA de 85/50 mmHg.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Analítica en Urgencias: Bioquímica básica e ionograma anodinos. Gasometría venosa con acidosis por elevación de lactato (8,75 mmol/L). Hemograma con anemia (hemoglobina 7,9 g/dL) normocrómica y normocítica, leucocitosis (11.000/mm³) neutrofílica (9.500/mm³), y trombopenia (64.000/mm³).
- Ecografía abdominal portátil: Sin hallazgos agudos, no hay sangrado peritoneal ni ectasia renal.
- TC abdominal urgente: Aneurisma de arteria ilíaca primitiva izquierda de 8x7x6 cm con rotura y extravasación a espacio retroperitoneal perirrenal derecho.

Con el diagnóstico de aneurisma roto con sangrado activo e inestabilidad hemodinámica, el paciente fue intervenido de urgencia por el servicio de Cirugía vascular, realizándose bypass aorto-femoral izquierdo, recuperando el estado general. Las heridas quirúrgicas evolucionaron bien y se restauraron las constantes y los pulsos periféricos. Durante el postoperatorio, el paciente presentó fiebre sin foco y leucocitosis, hallándose mediante radiografía una condensación en base pulmonar derecha, que fue tratada satisfactoriamente con antibiótico.

En ese mismo ingreso, se inició el estudio etiológico del aneurisma:

- Ecocardiografía y Angio-TC cerebral: Hallazgos compatibles con la normalidad.
- Serologías de Lúes, VHB, VHC, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Trypanosoma cruzi*: Negativas
- Hemostasia: Anticoagulante lúpico normal.
- Inmunología: Factor C3 del complemento elevado (152 mg/dL) con autoinmunidad normal.
- Informe anatomopatológico de pared arterial aneurismática: Aneurisma asociado a anomalía de la capa media de la aorta con evidente y marcada deplección de fibras elásticas, compatible con síndrome sistémico constitucional (S. de Marfan o variante) en contexto clínico acorde.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

DIAGNÓSTICO

Con diagnóstico compatible con Síndrome de Marfan versus Ehler-Danlos tipo IV, el paciente es dado de alta, recibe las recomendaciones pertinentes a la sospecha, y acude en 2013 a consultas externas (CCEE) de Enfermedades minoritarias para completar la exploración física y el estudio con pruebas complementarias:

- Exploración física: Ratio envergadura/estatura 1.074, úvula normal con paladar arqueado, dientes apiñados, ligera hiper cifosis dorsal, aracnodactilia y signos de la muñeca y del pulgar positivos. Sin *pectus excavatum* ni *carinatum*, sin acrogeria, sin varices. Movilidad articular y resto de la exploración dentro de la normalidad.
- Radiografía de pelvis y columna completa: Ligera actitud cifoescoliótica sin disimetría de caderas.
- Eco-Doppler de troncos supraaórticos, ecocardiografía, exploración oftalmológica y RM de columna: Sin hallazgos.

Para realizar consejo genético, se desarrolla la secuenciación de los genes FBN-1 (Sd. Marfan) y COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2 Y TXNB (Sd. Ehler Danlos), que resulta negativa. La presentación clínica es sugestiva de Enfermedad de Ehler-Danlos tipo IV, pese a no cumplir criterios de Villefranche. Su exploración física aboga por Síndrome de Marfan, pese a cumplir sólo criterios mayores en el sistema esquelético y menores a nivel esquelético y cardiovascular.

TRATAMIENTO

Desde su alta tras la rotura aneurismática es tratado con Clopidogrel 75 mg/24 h; y desde su primera visita a CCEE de Medicina Interna con Celiprolol 100 mg/24 h.

EVOLUCIÓN

Las analíticas sanguíneas de control no presentan alteraciones y un TC abdominal realizado por otro episodio de hospitalización en el año 2014 reveló normalidad vascular. En 2019, Cirugía vascular lo reinterviene de forma programada por progresión de aneurisma en arteria femoral común izquierda, de 12 a 19 mm, colocando prótesis ileofemoral sin incidencias.

DISCUSIÓN

El síndrome de Marfan es una enfermedad genética autosómica dominante cuya prevalencia se estima en 1 de entre 10.000 y 20.000 personas, sin predilección por etnia, sexo o localización geográfica. Su principal causa es la mutación en el gen FBN-1. Este gen contiene 65 exones, está localizado en el cromosoma 15q21.1 y codifica la fibrilina-1, una glicoproteína que forma parte de la matriz extracelular del tejido conectivo.

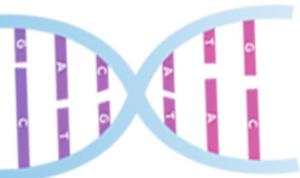
Las mutaciones genéticas pueden estar ausentes en el síndrome de Marfan, de hecho, únicamente el 28-66% de los pacientes con el diagnóstico las presenta, y poseer la mutación genética no necesariamente implica desarrollar las manifestaciones clínicas sindrómicas. Asimismo, las mutaciones en la fibrilina-1 se han encontrado también en aneurismas aórticos o prolapsos valvulares familiares y otras anomalías Marfan-like como la escoliosis o el *pectus excavatum* en ausencia del diagnóstico sindrómico. El diagnóstico del síndrome de



Marfan debe hacerse de acuerdo a la nosología de Gante y un conjunto de criterios mayores y menores. Estos incluyen alta estatura, ectopia lentis, escoliosis, prolapso de válvula mitral y dilatación de raíz aórtica, considerándose estos dos últimos junto a otras malformaciones vasculares, las manifestaciones clínicas más amenazantes por el riesgo de disección aórtica que conllevan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yuan SM, Jing H. Marfan's syndrome: an overview. *Sao Paulo Med J.* 2010; 128 (6): 360-6.
2. Mannucci L, Luciando S, Salehi LB, Gigante L, Conte C, Longo G, et al. Mutation analysis of the FBN1 gene in a cohort of patients with Marfan Syndrome: A 10-year single center experience. *Clin Chim Acta.* 2020 Feb; 501: 154-64.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

CC-34 ENFERMEDADES MINORITARIAS, ¿INFRAESTIMAMOS SU RELACIÓN CON LAS ENFERMEDADES “MAYORITARIAS”?

A. Alda Lozano, E. Casalod Campos, J. García Lafuente, L. Pérez Abad, E. M. Sanz Valer, J. M. Vallejo Grijalba

Residente de Medicina interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

HISTORIA CLÍNICA

Varón de 51 años sin hábitos tóxicos ni antecedentes de interés. Natural de Zaragoza. Negaba viajes fuera del país. Asintomático, en estudio por presentar pancitopenia asociada a hiperesplenismo con gran esplenomegalia y hepatopatía por filiar.

A la exploración física destaca palidez de piel y mucosas. A nivel abdominal destaca moderada hepatomegalia no dolorosa y masiva esplenomegalia. No signos de ascitis, ni circulación colateral. No adenopatías. Extremidades inferiores sin edemas y con pulsos distales presentes y simétricos. Exploración neurológica sin hallazgos de interés.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS INICIALES

- Analítica pre-operatorio: 2700 leucocitos/mm³ con fórmula leucocitaria normal, 56000 plaquetas/mm³, Hto. 31%, Hb 10 g/dl y actividad de protrombina de 54%. Haptoglobina normal. No se detectaron hemoglobinas anómalas.
- Inmunidad: normal. Serología de Leishmania y virus hepatotropos: negativa.
- Hemocultivos para hongos, bacterias y micobacterias: Negativos
- Ecografía/TC abdominal: Hepatoesplenomegalia (imagen de LOE en hilio esplénico de 70x60 mm). Doppler hepático no encontró hallazgos de interés.
- Informe anatomopatológico (pieza quirúrgica esplénica y hepática): afectación hepática y esplénica por enfermedad de Gaucher con hiperesplenismo e infartos esplénicos.
- Determinación la B-glucosidasa ácida lisosomal en leucocitos de sangre periférica: Actividad inferior al 15% respecto a los controles sanos.
- Estudio genético del gen GBA: Genotipo c.1226A>G/ c.1263del55.
- Quitotriosidasa plasmática fue 6140 nM/ml prot. h, presentando uno de los dos alelos defectuosos por la presencia de la duplicación de 24 bp en el Exón 10. La CCL18 (PARC) fue de 367 ng/ml.
- RM de columna vertebral, pelvis y ambos fémures demostró afectación ósea por lesiones en los cuerpos vertebrales lumbares de L3, L4 y L5 compatibles con depósitos específicos por la enfermedad de Gaucher
- El proteinograma y las Inmunoglobulinas fueron normales. El metabolismo del hierro demostró la presencia de una Ferritina elevada (886 ng/ml) y se confirmó un déficit de vitamina B12.



DIAGNÓSTICO

Enfermedad de Gaucher con afectación hepático- esplénica y ósea.

TRATAMIENTO

Inicialmente se inició tratamiento enzimático sustitutivo (TES) con Imiglucerasa a la dosis de 30 UI/Kg/bisemanal. Además, se llevó a cabo vacunación antineumocócica, antihaemophilus y antimeningocócica y suplementación con vitamina B12.

EVOLUCIÓN

Al año el paciente estaba asintomático, con ecografía abdominal normal y corrección de los parámetros hematológicos y bioquímicos. La afectación ósea de la columna vertebral tardó tres años en normalizarse tras el inicio del TES y nunca presentó crisis óseas.

Las Inmunoglobulinas han sido persistentemente normales y los biomarcadores clásicos han mantenido una excelente correlación con el resto de los parámetros.

A los 5 años del inicio del TES inicia síntomas compatibles con cuadro hipocinético rígido tremórico. Se realiza RM que resulta normal y SPECT cerebral de receptores presinápticos dopaminérgicos que confirma la existencia de un Parkinsonismo asociado a la EG tipo 1, por lo que comienza seguimiento por Neurología e inicia tratamiento con agonistas dopaminérgicos y levodopa, presentando una respuesta clínica favorable.

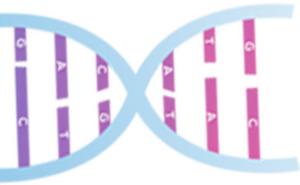
DISCUSIÓN

La enfermedad de Gaucher es la enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, por depósito lisosomal más frecuente, con una prevalencia de 1/50.000 personas. GBA es un gen localizado en el cromosoma 1 (1q21) que codifica la glucocerebrosidasa (GCase), una enzima lisosomal involucrada en el metabolismo de la glucosilceramida y de la glucosil esfingosina. La mutación de este gen clásicamente se ha asociado al depósito de glucocerebrósidos en los macrófagos, originando las llamadas células de Gaucher, presentes en diferentes tejidos como la médula ósea o el sistema retículo endotelial (hígado o bazo).

Existen tres formas clínicas de enfermedad de Gaucher. El tipo 1 se caracteriza por la presencia de hepatoesplenomegalia, trastornos hematológicos, complicaciones ortopédicas y ausencia de clínica neurológica. A pesar de ser una entidad típicamente pediátrica, los fenotipos más leves pueden manifestarse en la vida adulta.

La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente y el trastorno del movimiento de origen neurológico más frecuente, que afecta a un 2- 3% de personas mayores de 65 años, provocando la destrucción de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra mesencefálica y depósito de cuerpos de Lewy y alfa-sinucleína a nivel anatomopatológico.

Existe asociación entre las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa, la enfermedad de Gaucher tipo 1 y la enfermedad de Parkinson, así como otras enfermedades neurodegenerativas. Entre un 5-7% de los pacientes con GD tipo 1 desarrollará Parkinson a los 70 años elevándose estas cifras a un 9-12% a los 80 años, formas generalmente más agresivas, de forma que entre un 2 y un 30% de pacientes con enfermedad de Parkinson es portador de esta mutación en homo o heterocigosis. La mutación de GBA es el mayor



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

determinante genético conocido hasta la fecha para la enfermedad de Parkinson y para otras sinucleopatías, tanto en individuos homocigotos como heterocigotos. Sin embargo, la mutación en el gen GBA es sólo un factor de riesgo y no un factor etiológico definido. Los portadores de la mutación GBA presentan 5 veces más de riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson si son heterocigotos y 20 veces más si son homocigotos. Así mismo es más frecuente la enfermedad de Parkinson en familiares de 1º grado de personas con enfermedad de Gaucher.

El tratamiento de reposición enzimática actual ha cambiado el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, estos fármacos no son capaces de atravesar la BHE y no son útiles para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Gaucher o para la enfermedad de Parkinson asociada a Gaucher. Están en desarrollo nuevas moléculas terapéuticas de pequeño tamaño, basadas fundamentalmente en chaperonas, capaces de atravesar la BHE y elevar los niveles enzimáticos de glucocerebrosidasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 17; 18(2): 441.
2. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Sep; 12 Suppl 1; 72-81.
3. Riboldi GM, Di Fonzo AB. GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. *Cells.* 2019 Apr 19; 8(4): 364.



CC-35 AFECTACIÓN CARDIACA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

M. Terrones-Peinador¹, M. Camprodon-Gómez², D. Moreno-Martínez³,
A. Tigri-Santiña², A. Núñez-Conde¹, M. del Toro²

¹Servicio de Medicina Interna, ²Unidad de Enfermedades. Metabólicas Hereditarias. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

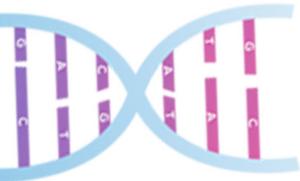
³Unidad de Enfermedades de Depósito Lisosomal. Royal Free Hospital NHS Foundation Trust and University College London UCL.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Varón de 24 años de edad, sin alergias ni hábitos tóxicos. Diagnosticado a los 2 meses de edad de Enfermedad de Gaucher (EG) tipo 3c a raíz de un cuadro de hepatoesplenomegalia masiva, sin citopenias, iniciando tratamiento con sustitución enzimática (imiglucerasa), que se ha mantenido hasta la actualidad. El estudio genético reveló la mutación D409H en homocigosis (c.1342G>C). El paciente desarrolló a los 6 años apraxia oculomotora que mejoró posteriormente así como depósitos corneales cálcicos a la edad de 12 años. Como manifestaciones típicas de la EG presenta: mínima esplenomegalia (15cm) sin citopenias, fracturas en la infancia con osteopenia, sin lesiones óseas en la RM whole body.

Sin embargo, el paciente ha presentado de forma predominante manifestaciones cardiológicas, siendo diagnosticado a los 15 años tras la aparición de angina y disnea de una estenosis aórtica severa (ecocardiograma del año previo normal) así como de enfermedad coronaria con lesiones difusas (enfermedad severa de tronco común distal y circunfleja ostial). Se procedió a reemplazo valvular aórtico con prótesis mecánica, así como by-pass de arteria mamaria izquierda a descendente anterior (AMI-DA). Presentó una recurrencia precoz de la angina con estenosis a nivel de la anastomosis AMI-DA, con requerimiento de angioplastia. En los años posteriores hasta la actualidad el paciente ha presentado múltiples procedimientos de revascularización percutánea tanto sobre el injerto como a nivel coronario, incluso con reestenosis de stents. Asocia episodios de vasoespasmo coronario por lo que realiza tratamiento con calcio-antagonistas. De forma secundaria presenta ventrículo izquierdo severamente dilatado, función ventricular moderadamente deprimida con acinesias en múltiples segmentos, así como disfunción ventricular derecha. Por otra parte, ha presentado de forma progresiva desde los 18 años engrosamiento valvular mitral con marcada.

En la actualidad presenta empeoramiento progresivo de clase funcional con disnea y angina a los 50 metros (CF NYHA III). Sin ortopnea ni disnea paroxística nocturna. Ingreso reciente en febrero de 2021 por empeoramiento de la angina, optimizándose tratamiento médico con retirada de betabloqueantes por la posibilidad de favorecer el vasoespasmo.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

EXPLORACIÓN FÍSICA

A la exploración física buen estado general. Consciente y orientado. Tonos cardiacos rítmicos con soplo de insuficiencia mitral III/IV y click protésico aórtico. No ingurgitación yugular ni reflujo hepatojugular. No edemas. Murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos. Abdomen blando y depresible, no doloroso a la palpación sin masas ni megalias.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Biomarcadores: quitotriosidasa (QT) 397nmol/h-ml (VN: 30-85, valor anterior 2000), Glucosilesfingosina (LysoGL1) 87mmol/L (VN <5).
- Cateterismo (abril 2020): enfermedad de Cx ostial (reestenosis e infraexpansión ostial severas), así como reestenosis severa de DAp y lesión del 70% en DAd. Se trató lesión CXo con terapia shockwave sin stent. Además, se procede a balón FA en CXo y DAo, requiriendo implante de stent por disección residual.
- Ecocardiograma (ETT) febrero 2021: Ventrículo izquierdo severamente dilatado, FEVI 43%. Acinesia de segmentos apicales. Prótesis mecánica aórtica funcionante. Válvula mitral con marcada calcificación/engrosamiento del anillo, rotura de cuerdas con prolapso de velo posterior, doble lesión mitral con insuficiencia severa y estenosis moderada. Aurícula izquierda dilatada. Ventrículo derecho con función sistólica deprimida. Vena cava inferior no dilatada con colapso inspiratorio > 50%.

DIAGNÓSTICO

Gaucher tipo 3c (D409H/D409H) con apraxia oculomotora, opacificaciones corneales e importante afectación cardiaca en forma de calcificaciones valvulares (aórtica y mitral) y coronarias, habiendo requerido sustitución valvular aórtica y múltiples procedimientos de revascularización coronarios. Actualmente doble lesión mitral y disnea CF III.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Tratamiento médico: Imiglucerasa 53UI/Kg (Peso 60Kg), Adalat retard 20mg/12h, Atorvastatina 40mg, Clopidogrel 75mg, Eplerenona 25mg, Ivabradina 7.5mg/12h, Nitrofix 15mg parche, Omeprazol 20mg, Sintrom.

Se ha valorado de forma multidisciplinar por Cirugía Cardíaca + Cardiología + Unidad de Enfermedades Minoritarias decidiendo optimizar manejo médico e intentar procedimiento percutáneo con TAVI mitral. Asimismo, vinculación con H. Bellvitge para plantear trasplante cardíaco en caso de ausencia de mejoría.

DISCUSIÓN

La EG presenta un gran espectro fenotípico, con una afectación clínica que puede variar desde asintomática hasta muy grave, con una elevada mortalidad en los primeros años de vida. Esta expresión fenotípica en muchas ocasiones es independiente del genotipo, sin embargo, los pacientes con homocigosis D409H presentan una presentación muy característica con apraxia oculomotora, calcificaciones oculares, así como calcificaciones cardiovasculares. Es importante conocer esta asociación ya que en estos pacientes la morbimortalidad se relaciona de forma directa con la afectación cardiológica, que suele debutar entre los 10-20 años de edad. Por lo



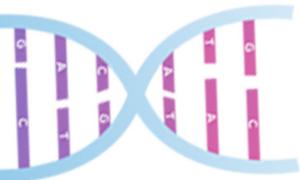
tanto, en estos pacientes es fundamental realizar un despistaje con ETT anuales y un manejo precoz e intensivo de las complicaciones, de forma coordinada con Cardiología y Cirugía Cardíaca.

A diferencia de otras manifestaciones clínicas en la EG (hematológicas y viscerales), no está del todo demostrado que el tratamiento con sustitución enzimática mejore significativamente la afectación cardiológica. Los pacientes normalmente fallecen por complicaciones a nivel cardíaco pocos años tras la aparición de las primeras alteraciones estructurales, incluso con el tratamiento.

Por último, queríamos relatar este caso para ilustrar las dificultades a las que se enfrenta el clínico en el manejo de pacientes con Enfermedades Minoritarias del Adulto, trabajando en muchas ocasiones en circunstancias de incertidumbre y con la necesidad de valorar opciones terapéuticas que no se encuentren descritas previamente en la literatura, como en este caso el trasplante cardíaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stirnemann J, Belmatoug N et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 17;18(2):441.
2. Casta A, Hayden K, Wolf WJ. Calcification of the ascending aorta and aortic and mitral valves in Gaucher's disease. *Am J Cardiol.* 1984 Dec 1;54(10):1390-1.
3. Alsahli S, Bubshait DK, Rahbeeni ZA, Alfadhel M. Aortic calcification in Gaucher disease: a case report. *Appl Clin Genet.* 2018 Oct 17;11:107-110.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-36 NO TE DEJES ENGAÑAR POR LOS NIVELES DE CK

M. C. Guerrero Martínez¹, F. J. Bendala Rodríguez¹, M. M. Manchado¹, R. Á. Fernández de la Puebla²

¹Interno Médico Residente de Medicina Interna, ²Facultativo Adjunto Especialista Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Mujer de 78 años con hipertensión arterial, hipercolesterolemia, glaucoma e intervenida de hernia hiatal. En tratamiento con fosinopril y simvastatina.

Acude a urgencias por disfagia alta progresiva a sólidos y líquidos de 18 meses de evolución con pérdida de 25 kg sin anorexia. Se realizó tránsito baritado, que evidenciaba trastorno motor cervical y hernia hiatal. La exploración otorrinolaringológica, RM cervical y electromiografía fueron normales.

Exploración física: Regular estado general, caquéctica y deshidratada.

Eupneica en reposo saturando al 88% basal. Auscultación: Menor murmullo en base derecha.

Neurológicamente: Consciente y orientada, reflejo nauseoso disminuido, atrofia lateral en lengua, reflejos osteotendinosos disminuidos y debilidad proximal en miembros inferiores con mayor atrofia en cuádriceps.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se solicitó endoscopia digestiva alta y tomografía computerizada toracoabdominopélvica y se descartó patología tumoral. La creatin kinasa fue normal y la autoinmunidad negativa (anticuerpos anti receptor de acetilcolina, anticuerpos antigangliósidos, anticuerpos anti SCL70 y anticuerpos anti Jo1 y finalmente anticuerpos anti SRP y los anticuerpos anti HMGR fueron todos negativos.). La EMG objetivó afectación miopática sin denervación, compatible con miopatía.

Se tomaron biopsias de deltoides y cuádriceps, que mostraron necrosis con escasos infiltrados inflamatorios perifasciculares de linfocitos TCD3+ e histiocitos CD68+.

DIAGNÓSTICO

Miopatía necrotizante inmunomediada seronegativa.

EVOLUCIÓN

Tras el diagnóstico, la paciente recibió 500 mg de metilprednisolona tres días y posteriormente prednisona en pauta descendente, consiguiendo mejoría. En las revisiones, se mantuvo estable tres años con prednisona 5mg/24h y aumento progresivo de metotrexate de 7,5 mg/semanal a 17,5 mg/semanal.

El pasado año ingresó por disfagia con intolerancia oral y se administraron inmunoglobulinas intravenosas 10 g/día y metilprednisolona 250 mg/día durante 5 días y luego continuó con inmunoglobulinas mensuales cada 6 meses. Desde entonces es portadora de gastrostomía percutánea y actualmente continúa tratamiento con azatioprina 1,5 mg/kg/día y prednisona 2,5 mg/día con mejoría de la debilidad muscular y mejoría parcial de la disfagia.



DISCUSIÓN

Las miopatías inflamatorias son enfermedades raras con una prevalencia de 9-14 casos por cada 100.000 personas y la miopatía necrotizante inmunomediada forma parte de este grupo. Se caracteriza por debilidad muscular proximal, altos niveles de creatin kinasa, patrón miopático en la electromiografía y una biopsia con necrosis y nulo o mínimo infiltrado linfocitario. Las manifestaciones extramusculares son raras y generalmente leves. Hay dos autoanticuerpos asociados a esta entidad, los que reconocen la partícula de reconocimiento de señales (SRP) y los que se dirigen a la hidroxil-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGCR). Según la serología nos encontramos tres subtipos: miopatía anti SRP, miopatía anti HMGCR o miopatía necrotizante sero-negativa. En nuestro caso, a pesar de encontrarnos ante una miopatía, no hubo niveles elevados de creatin kinasa debido a la caquexia que la paciente presentaba.

Ante la sospecha de una miopatía, descartamos los orígenes tóxico- metabólicos de estas. A pesar de que nuestra paciente tomaba simvastatina, los anticuerpos anti-HMG-coA reductasa fueron negativos, descartándose origen farmacológico de la miopatía.

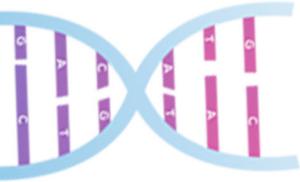
Las miopatías inflamatorias inmunomediadas incluyen la dermatomiositis, polimiositis, miopatías por cuerpos de inclusión, miopatías necrotizantes inmunomediadas y miositis inespecíficas. La dermatomiositis (DM) cursa con afectación cutánea característica (rash heliotropo y/o pápulas de Gottron) que no presentaba nuestra paciente. Tampoco tenía anticuerpos anti Mi2 ni antisintetasa positivos. La miopatía por cuerpos de inclusión (MCI) tiene un patrón crónico que se objetiva en el EMG y afectación muscular suele ser asimétrica. Las polimiositis cursan con manifestaciones extramusculares como las de la DM pero sin la afectación cutánea. Se descartaron miopatías tóxico metabólicas y los datos de la biopsia eran compatibles con miopatía necrotizante inmunomediada seronegativa.

Para el tratamiento, los glucocorticoides son la primera línea. Se recomienda un mínimo de 0,5-1mg/kg/día de prednisona o pulsos de metilprednisolona de 500mg/día durante 3-5 días. También se utilizan inmunosupresores de los cuales las ciclosporinas (3-4mg/kg/día) y las inmunoglobulinas (2g/kg cada 4-6 semanas) son los más utilizados. También se pueden usar, en función de la sintomatología extramuscular que presente el paciente, metrotexato, azatioprina, micofenolato y tracólimus.

En conclusión, ante clínica de debilidad proximal y disfagia junto con la presencia de necrosis en la biopsia, aunque sea una entidad rara, no debemos olvidar la posibilidad de una miopatía necrotizante inmunomediada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albert Selva-O'Callaghan, Iago Pinal-Fernandez, Ernesto Trallero- Araguás, José César Milisenda, Josep Maria Grau-Junyent, Andrew L Mammen, Classification and management of adult inflammatory myopathies, *The Lancet Neurology*, Volume 17, Issue 9, 2018, Pages 816-828
2. Selva O'Callaghan A., Trallero Araguas E. , Inflammatory myopathies. Dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis, *Reumatologia Clínica*, (2008) 4 (5), pp. 197-206.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

3. Margherita Milone, *Diagnosis and Management of Immune-Mediated Myopathies*, *Mayo Clinic Proceedings*, Volume 92, Issue 5, 2017, Pages 826-837



CC-37 MUJER CON ATAXIA, UN RETO DIAGNÓSTICO

I. Valiente Texeira, E. Concejo Martínez, F. Muñoz Beamud, A. González Gómez-Lozano, J. G. Coley Llanos, M. Pérez Aguilera

UGC de Medicina Interna. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

HISTORIA CLÍNICA

Se presenta el caso de una paciente de 68 años, hipertensa, diabética, dislipémica, obesa y con polimialgia reumática como antecedentes personales. Además, antecedentes familiares de cáncer en varios miembros de su familia, de diversa estirpe histológica.

Es remitida desde Atención Primaria por un cuadro de alteración del lenguaje de meses de evolución asociado a inestabilidad de la marcha, por la que había llegado a precisar andador para deambular. Además, había sido recientemente diagnosticada de diabetes insípida de probable origen central. A la exploración física, lo único que llamaba la atención fue la exploración neurológica, donde destacaba disartria, nistagmo en todas las posiciones, disdiadococinesia, dismetría bilateral y marcha atáxica. No se objetivaron alteraciones de la fuerza ni la sensibilidad y las funciones superiores estaban conservadas.

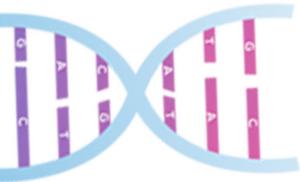
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la analítica se objetivó discreta leucocitosis ($11.150 \times \text{mm}^3$) con fórmula leucocitaria normal y trombocitosis de $513.000 \times \text{mm}^3$. No se observaron alteraciones en la coagulación y en la bioquímica destacaba un ligero déficit de vitamina B12 (217 pg/mL). El proteinograma fue compatible con un trastorno inflamatorio moderado. La radiografía de tórax no mostró hallazgos relevantes, y el ecocardiograma reveló la presencia de derrame pericárdico de moderada cuantía, sin datos de taponamiento cardiaco ni de patología infiltrativa miocárdica. Se realizó punción lumbar (PL), no objetivándose alteraciones bioquímicas, xantocromía ni bandas oligoclonales. Además, cribado de anticuerpos anti-neuronales y anticuerpos frente a antígenos onconeuronales intracelulares negativo. La tinción de Gram y la detección de ADN de *Tropheryma whipplei* resultaron negativas.

El electroencefalograma resultó normal, y para descartar la posibilidad de una degeneración corticobasal o Parkinsonismo, se solicitó un DAT-Scan, que resultó normal. Además, se realizó estudio genético de ataxias, a pesar de que la paciente no presentaba antecedentes familiares, sin detectarse mutaciones. Se realizó resonancia magnética nuclear (RMN) en la que se objetiva hiperintensidad en T2 alrededor del IV ventrículo, pedúnculos cerebelosos superiores y tegmento pontino, hallazgos inespecíficos a estudio.

DIAGNÓSTICO

Con los resultados de las pruebas diagnósticas iniciales, se habían descartado distintas etiologías como posibles causantes del cuadro. No parecía tratarse de una causa infecciosa, ya que analíticamente no había datos compatibles y las serologías frente a *Treponema Pallidum* y *Borrelia burgdorferi* resultaron negativas, así como la detección de ADN de *Tropheryma whipplei*, descartando la neurosífilis, la neuroborreliosis y la enfermedad de



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

Whipple como posibles causas.

Entre las enfermedades granulomatosas, se descartó la posibilidad de la tuberculosis, al no existir clínica sugestiva o lesiones pulmonares. La neurosarcoidosis no parecía probable, ante la ausencia de clínica compatible, adenopatías hiliares y una determinación de ECA en rango normal. Por otra parte, ante la sospecha de una entidad isquémica, se solicitó un Doppler de troncos supraaórticos, sin alteraciones, descartándose esta posibilidad.

Al tratarse de una paciente con antecedentes de diabetes insípida central, había que descartar la presencia de autoinmunidad, por lo que se solicitaron ANA y ANCA, que, sin embargo, fueron negativos. Esto añadido a la ausencia de clínica sugestiva de vasculitis sistémica permitió descartar diversas entidades (vasculitis primaria del SNC, Behçet...) Además, en el análisis de LCR no se objetivaron bandas oligoclonales, descartándose la posibilidad de una esclerosis múltiple. La vitamina E, cuyo déficit puede causar una ataxia cerebelosa, se encontraba en niveles normales, descartando también esta etiología.

Los antecedentes familiares de la paciente hacían imprescindible considerar la posibilidad de un cuadro tumoral, ya fuera primario o metastásico. En general, en adultos son más frecuentes las metástasis de pulmón o mama, sin embargo en la radiografía de tórax no se habían objetivado lesiones y la última mamografía de la paciente resultó normal. Por otra parte, la ausencia de patrón radiológico típico (lesión con efecto masa y con captación de contraste en anillo en el caso de las metástasis) hizo que se descartase esta posibilidad.

Como parte del despistaje de etiología tumoral, se solicitó una TC de tórax y de abdomen, en los que se objetivó infiltración perirrenal bilateral altamente sugestiva de Enfermedad de Erdheim-Chester, y derrame pericárdico, ya conocido.

La enfermedad de Erdheim-Chester es una histiocitosis no-Langerhans, grupo al que también pertenece la enfermedad de Rosai-Dorfman, con la cual se debe centrar el diagnóstico diferencial. La enfermedad de Rosai-Dorfman afecta sobre todo a jóvenes de raza negra, y se manifiesta principalmente con una adenopatía cervical masiva indolora. Otras manifestaciones engloban la osteolisis, la presencia de nódulos pulmonares o la afectación del sistema nervioso central. Análíticamente cursa con hipergammaglobulinemia, leucocitosis y una VSG elevada.

Por otra parte, la enfermedad de Erdheim Chester es una enfermedad multisistémica que suele presentarse en varones de 40-60 años, y cuyo rasgo patognomónico es la osteoesclerosis de huesos largos. Otras manifestaciones incluyen la diabetes insípida por infiltración de la hipófisis, síndromes cerebelosos o extrapiramidales...

Para progresar en el diagnóstico se solicitó una gammagrafía ósea, que mostró una intensa captación simétrica en metafisis distal de ambos fémures, así como hipercaptación metafisodifasia a lo largo de ambas tibias, hallazgos concordantes con Histiocitosis de Erdheim-Chester. Además, se solicitó un PET-TC, que mostró afectación cerebral, de médula ósea, hueso, grasa perirrenal bilateral, cardíaca y gástrica.



El diagnóstico de esta entidad es histológico, por lo que se realizó una biopsia de tibia en la que se observaron cilindros óseos de aspecto osteoblástico con abundante población de aspecto histiocitario- macrófago CD68+ y/o CD163+, sin inmunotinción para S-100 ni CD1a. El estudio molecular detectó la presencia de mutación BRAF V600E. En el caso de la enfermedad de Rosai-Dorfman, se hubiera objetivado la presencia de linfocitos en el citoplasma de las células macrófágicas (emperipolesis), hallazgo distintivo de esta entidad. Con la biopsia también se descartó completamente la posibilidad de que se tratara de una neurosarcoidosis, al no objetivarse granulomas en la misma.

TRATAMIENTO

El tratamiento está indicado en todos los casos, salvo excepciones. En el caso de nuestra paciente, al presentar mutación BRAF V600E, la primera línea son los inhibidores de BRAF¹ (vemurafenib o dabrafenib). Otras opciones incluyen el interferón-alfa pegilado 2a.

EVOLUCIÓN

Desde el diagnóstico no ha habido progresión clínica de la enfermedad, aunque persiste gran limitación funcional por la afectación neurológica, principalmente. Nuestra paciente no fue candidata al tratamiento con vemurafenib en base a su situación funcional, por lo que se decidió iniciar interferón-alfa pegilado 2a, tratamiento que mantiene en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaurav Goyal, M. L. (2020). *Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood, 135(22), 1929-1945.*



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-38 MÁS ALLÁ DE UNA DERMATOSIS

G. Romero Molina¹, A. De Miguel Albarreal¹, D. León Martí¹, F. Mula Falcón¹,
M. L. Martín Ponce¹, J. A. Mira Escarti²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital de Nuestra Señora de Valme. Sevilla.

²Servicio de Medicina Interna. Hospital El Tomillar. Alcalá de Guadaíra, Sevilla.

ENFERMEDAD ACTUAL

Mujer de 42 años con hipercolesterolemia leve sin tratamiento que ingresó en Medicina Interna por síndrome constitucional y fiebre de corta evolución junto a aparición lesiones cutáneas. Inicialmente consistía en una única lesión redondeada pruriginosa en cara interna de brazo izquierdo que progresó en meses cara, escote y ambas mamas. Además, refería disfagia a sólidos y líquidos. En anamnesis dirigida no presentaba otra sintomatología.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

Desnutrida. Palidez cutáneo-mucosa. Peso: 55.5 Kg. PA: 105/65 mmHg. Afebril, eupneica. Auscultación cardiopulmonar normal. Exploración abdominal anodina sin organomegalias. Piel y anejos: placas rubroamarillentas periorbitarias, axilares, en cara interna de brazo izquierdo, en escote y ambas mamas, con atrofia cutánea. Pruriginosas y alodínicas al tacto sutil y roce con la ropa. Úlceras en placas del escote y periorbitarias, éstas últimas provocan gran dificultad para la apertura palpebral.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

Se realizó analítica completa, en la que destaca hemoglobina 10 gr/dl normocítica y normocrómica, con serie blanca y plaquetas normales. Estudio bioquímico y autoinmune con consumo de complemento C3 y C4, PCR 53 mg/l, beta2-microglobulina 4 mg/l, colesterol total 220 mg/dl, con LDL 110 mg/dl y Triglicéridos 125 mgr/dl. El proteinograma mostró pico monoclonal IgG Kappa.

En el estudio microbiológico fueron negativos cultivos de orina, esputo y sangre, serologías de VIH y virus hepatotropos y mantoux. Las pruebas de radiología (incluida tomografía computerizada corporal) y los estudios endoscópicos resultaron normales. La punción aspiración de médula ósea mostró discreta hipocelularidad con todas las series representadas y un 6% de células plasmáticas de características normales.

Se decide eventualmente realizar biopsia de una de las placas periorbitarias.

DIAGNÓSTICO

Tras descartarse razonablemente enfermedad neoplásica, linfoproliferativa, infecciosa o autoinmune/sistémica como causa del síndrome constitucional, se realizó análisis anatomopatológico de una de las placas periorbitarias. Ante la presencia de infiltrado histiocitario-xantomatoso, reacción giganteocelular tipo Touton, necrosis del colágeno en dermis profundo, y afectación de tejido adiposo y músculo subcutáneo, se llega al diagnóstico histológico de XANTOGRANULOMA NECROBIÓTICO.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se decide iniciar clorambucilo 2mg/día con el cual experimenta buena evolución durante los primeros años: gran mejoría del síndrome constitucional y las lesiones cutáneas, que son menos gruesas y pardas y menos alodínicas y pruriginosas. Se realizó exéresis de las lesiones palpebrales por condicionar la apertura ocular, realizándose plastia palpebral completa.



Sin embargo, aparecen efectos secundarios propios al fármaco, principalmente el desarrollo de hipertensión portal sin hepatopatía, con varices esofágicas pequeñas en endoscopia, y pancitopenia moderada. Se realiza una tentativa de reducción de dosis de clorambucilo con progresión de las lesiones tanto en tamaño como en sintomatología, así como aparición de posibles lesiones en grasa retroocular manifestadas como aumento de partes blandas en resonancia magnética. Se decide suspender finalmente. Se probó talidomida sin resultado y desde hace años es tratada con prednisona 10 mg diarios con mejoría y relativa estabilidad. Como tratamiento tópico se han ensayado fluticasona y tacrolimus, con escaso resultado. Actualmente, se ha decidido ensayar inmunoglobulinas IgG tras valorar el caso con Hematología por la posible implicación de la gammopatía monoclonal.

DISCUSIÓN

La xantogranulomatosis necrobiótica es una forma de histiocitosis de no células de Langerhans caracterizada por el desarrollo de pápulas y nódulos rojos, marrones o amarillentos que eventualmente confluyen en placas infiltrativas. Su localización más frecuente es la piel periorbitaria y puede tener afectación extracutánea a nivel ocular (uveítis, escleritis, infiltración de grasa retroocular), cardíaca, gastrointestinal, respiratoria o en otros tejidos.

La mayoría de los casos (80%) se asocian a gammopatía monoclonal. Aunque etiopatogénicamente no está bien definido, se teoriza sobre una posible relación de ambos fenómenos: reacción a cuerpo extraño a depósito de complejos de inmunoglobulinas con lípidos o reacción y consumo acelerado de complemento que conduce a la activación de los monocitos y la acumulación de lípidos derivados de las lipoproteínas en los monocitos. Puede asociarse a otros fenómenos hematológicos malignos como linfoma, leucemia o mieloma múltiple entre otros, lo cual condicionará el pronóstico. La prevalencia es desconocida, aunque los casos ocurren habitualmente en adultos.

El diagnóstico se realiza en base a los hallazgos clínicos compatibles y la confirmación histopatológica. El diagnóstico diferencial se realiza principalmente con la necrobiosis lipoídica, así como con otras entidades cutáneas más banales como xantomas planos.

El tratamiento es limitado, siendo los agentes alquilantes como el clorambucilo o melfalán los más frecuentemente utilizados. Los corticoides sistémicos juegan asimismo un papel relevante. Existen datos limitados sobre tratamientos alternativos como la administración intravenosa de inmunoglobulinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA, et al. A Multicenter Cross-Sectional Study and Systematic Review of Necrobiotic Xanthogranuloma With Proposed Diagnostic Criteria. *JAMA Dermatol* 2020; 156:270.
2. Szalat R, Pirault J, Femand JP, et al. Physiopathology of necrobiotic xanthogranuloma with monoclonal gammopathy. *J Intern Med* 2014; 276:269.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
Y
II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**





CC-39 UNA INSUFICIENCIA CARDÍACA DIFERENTE A LAS DEMÁS

L. Toscano Ruiz, M. Pérez Aguilera, E. Concejo, J. Bejarano; F. Muñoz Beamud
UGC Medicina Interna. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

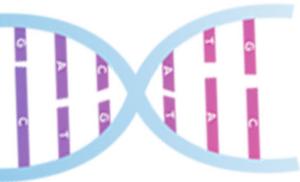
Se trata de un varón de 67 años, natural de la sierra de Huelva, exfumador (IPA 40) y consumidor de alcohol moderado. Agricultor de profesión. No presenta antecedentes familiares de muerte súbita ni cardiopatía precoz. Cuatro hermanos y cuatro hijas sanas. Antecedentes de fibrilación auricular (FA) persistente de larga duración (al menos desde 2017) con respuesta ventricular rápida, que condicionaron varios ingresos por insuficiencia cardiaca descompensada (último en mayo 2020), motivo por el cual se realizó ablación extensa en 2018, sin éxito (actualmente en FA, estrategia de control de frecuencia). Asimismo, intervenido de síndrome del túnel carpiano bilateral (STC). El paciente es independiente para ABVD, NYHA II y CCS O (Canadian Cardiovascular Society). Ortopnea de dos almohadas y edemas en miembros inferiores. Cumplidor de tratamiento domiciliario pautado. Realiza tratamiento con omeprazol 20 mg /24 h; carvedilol 3.125 mg/12 h; losartán 12.5 mg/24 h; eplerenona 25 mg/24 h; furosemida 120 mg/24 h; sintrom según pauta (objetivo INR 2-3).

El paciente refiere un cuadro progresivo de 4 años de evolución de disnea de esfuerzos (NYHA II) hasta hacerse de reposo en ocasiones, ortopnea, episodios de disnea paroxística nocturna y edematización en zonas declives. Precisa diuréticos a altas dosis en domicilio para controlar los edemas (furosemida total 120 mg diarios).

Niega otra clínica cardiológica (angina de esfuerzo ni de reposo, palpitaciones, síncope). No presenta tos ni expectoración frecuentes. Tampoco hemoptisis. No refiere alteraciones gastrointestinales, ni incontinencia urinaria ni fecal. Leves síntomas obstructivos miccionales que no limitan su vida. No alteraciones sensitivas (disestesias, parestesias, buena percepción termalgésica). No déficit motor. No inestabilidad de la marcha ni datos de hipotensión ortostática. La exploración física holística por aparatos y sistemas es anodina completamente, salvo tonos cardiacos arrítmicos a buena frecuencia y hepatomegalia de dos traveses de dedo. Tensión arterial 110/75 mmHg; frecuencia cardiaca 65 lpm y SaO₂ 98% con FiO₂ 21%.

Las pruebas complementarias revelaron un hemograma normal, con función renal y hepática normales; proBNP 2500 ng/dl (elevado); PCR normal; proteinograma sérico normal; serología de VIH, VHB y VHC negativa, junto con autoinmunidad negativa (Factor reumatoide, VSG, ANA, ANCA, anticuerpos antifosfolípidos normales). Perfil tiroideo y férrico sin alteraciones.

El ecocardiograma transtorácico nos informa de un engrosamiento parietal biventricular, moderado en VI y severo en VD; función sistólica de VI moderadamente deprimida (FEVI 38%); disfunción diastólica grado III-IV con elevación de presiones de llenado; dilatación biauricular e insuficiencia mitral ligera y tricuspídea moderada. Ante estos hallazgos cardiológicos, se plantea el diagnóstico diferencial entre miocardiopatía hipertrófica no obstructiva VS miocardiopatía por depósito avanzada, y se deriva a nuestras consultas de enfermedades sistémicas para estudio.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

Aunando todos los datos del paciente nos encontramos ante un varón de mediana edad con múltiples ingresos por insuficiencia cardiaca, presencia de hipertrofia ventricular no explicada y disfunción sistólica severa VI no justificada (no valvulopatía, no HTA, no isquemia conocida), con trastorno del ritmo de difícil control y síndrome del túnel del carpo bilateral (sin relación profesional). No presenta disautonomía, otras neuropatías ni datos de malabsorción intestinal; tampoco antecedentes de enolismo.

Tras descartar HTA de larga evolución (ya que el paciente no es hipertenso; toma de ARA2 como tratamiento remodelador de IC con FEVI deprimida), ausencia de valvulopatía significativa que justifique el cuadro (Ecocardiografía transtorácica) y tras haber descartado cardiopatía isquémica crónica silente (cateterismo coronario sin lesiones) conviene descartar entidades clínicas que simulan una miocardiopatía hipertrófica pero que están causadas por depósito/infiltración (amiloidosis cardiaca, enfermedad de Fabry, enfermedad de Danon, ataxia Friedrich; oxalosis miocárdica, mucopolisacaridosis...) y que presentan afectación extracardiaca (STC, sin causa profesional aparente).

Estas últimas enfermedades hereditarias parecen poco probables en un primer momento ya que suelen manifestarse más precozmente al ser defectos enzimáticos genéticos, presentan afectación sistémica más clara y clínica neurológica incapacitante.

Para el despistaje de las diferentes amiloidosis que cursan con afectación miocárdica, solicitamos ecografía de abdomen para descartar afectación hepática (esteatosis hepática y hepatomegalia ligera), proteinograma (normal) y cadenas ligeras en orina (normales), gammagrafía miocárdica por Tc99 (que revela una intensa captación de radiotrazador en área cardiaca sugerente de amiloidosis cardiaca por transtirretina).

En primer lugar, se descarta amiloidosis primaria por ausencia de alteraciones en el proteinograma y cadenas ligeras en orina. La amiloidosis primaria AL tiene lugar en el contexto de discrasias sanguíneas (mieloma múltiple) y el amiloide se deposita en todos los órganos (nuestro paciente no presenta afectación renal, pero sí cardiaca y arritmias con mal control a pesar de cardioversión). Tampoco presenta macroglia.

Se descarta amiloidosis secundaria, ya que esta se da en el contexto de enfermedades autoinmunes (autoinmunidad negativa; enfermedades infecciosas - serologías más frecuentes negativas y mantoux negativo- y neoplasias (no presenta síndrome constitucional y radiografía de tórax-ecografía de abdomen normales sin datos neoplásicos). Además en la amiloidosis secundaria AA es rara la afectación cardiaca y lingual, siendo más frecuente la renal (función renal normal), hepática (normal), intestinal (asintomático).

En segundo lugar, se sospecha amiloidosis por transtirretina hereditaria dado el contexto epidemiológico de endemicidad (Huelva) y la captación gammagráfica. No obstante, se descarta tras test genético negativo por secuenciación completa del gen de la transtirretina.

Finalmente, tras haber desechado el resto de entidades los estudios complementarios orientan al diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtirretina "Wild tipe" o senil. Esta patología a pesar de su baja incidencia es la primera en frecuencia dentro de las amiloidosis cardiacas, no



es hereditaria, se manifiesta en la sexta década, se relaciona comúnmente con STC bilateral y estenosis canal medular y tiene un curso progresivo y sombrío, detectándose normalmente en estadios avanzados, con poco arsenal terapéutico que haya demostrado beneficios a nivel cardiaco y cuya principal causa de morbimortalidad es la afectación cardiaca.

El paciente es candidato a tratamiento mediante uso compasivo de fármacos empleados en amiloidosis hereditaria por transtirretina ya que actualmente no existe ninguno aprobado en la amiloidosis senil. Está en curso la petición de tafamidis 60 mg diarios en relación al “ensayo ATTRACT” o entrada en ensayo con silenciadores génicos como vutrisirán.

BIBLIOGRAFÍA

1. Halatchev I, Zheng J, Ou J. *Wild-type transthyretin cardiac amyloidosis (ATTRwt- CA), previously known as senile cardiac amyloidosis: clinical presentation, diagnosis, management and emerging therapies.* 2021.
2. Ash S, Shorer E, Ramgobin D, Vo M, Gibbons J, Golamari R et al. *Cardiac amyloidosis-A review of current literature for the practicing physician.* 2021.
3. REEC - Registro Español de Estudios Clínicos [Internet]. [citado 6 de abril de 2021]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html>



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS Y II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-40 SÍNDROME DE DELECCIÓN 22Q11 ATÍPICO

J. Díaz-Real¹, C. Lozano-Quintero¹, A. Espinar-Rubio¹, F. Muñoz-Beamud²,
C. Borrachero-Garro², I. Martín-Suárez²

¹Residente de Medicina Interna, ²FEA de Medicina Interna, Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

HISTORIA CLÍNICA

Se expone el caso de un varón de 38 años derivado desde Atención Primaria a consultas de Medicina Interna por detección de delección 22q11 en estudio genético realizado a raíz de una malformación fetal en el primer embarazo de su pareja.

Como antecedentes personales no tenía historia de cardiopatía ni broncopatía, únicamente había sido intervenido de túnel carpiano, de hallus valgus y de fimosis. Como expresión previa de su síndrome había presentado episodios de trombopenia autoinmune con buena respuesta a esteroides y gammaglobulina e hipocalcemia en tratamiento con vitamina D y calcio orales. En el momento de la valoración, se encontraba en tratamiento con prednisona en pauta descendente. A la exploración física en consulta presentaba buen estado general, la auscultación tanto cardíaca como pulmonar eran anodinas y el abdomen era blando no palpándose masas ni megalias. Neurológicamente únicamente presentaba temblor fino distal en miembros superiores. Aquejaba cierta debilidad en miembros derechos, no constada en consulta y con reflejos osteotendinosos normales.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Se solicitó analítica completa, ecografía de la glándula tiroidea y RNM de cráneo y columna cervical junto con EMG para valoración del temblor y la debilidad en MSD y MID. Analíticamente destacaba una HbA1c de 7.4% (asumido en relación con tratamiento corticoideo pautado por hematología) con una inmunidad celular y humoral no valorables por el tratamiento crónico con corticoides. La ecografía tiroidea mostraba una glándula tiroidea normal, no pudiéndose visualizar las paratiroides.

En la RNM de cráneo no se demostraron hallazgos de significado patológico y en la cervical se apreciaba una estenosis de canal cervical no severa que no justificaba el cuadro. En el EMG había signos de atrapamiento del nervio mediano derecho a nivel del carpo, de grado muy leve. Se realizó estudio genético a toda su familia que resultó negativo, lo que orientaba hacia una mutación espontánea.

EVOLUCIÓN

Desde antes de que se constatará la delección 22q11, el paciente había estado en seguimiento evolutivo por Hematología desde hacía 10 años dado que presentaba episodios de púrpura trombocitopénica inmune que se manifestaba clínicamente en forma de petequias. Asimismo, destacaba la presencia de una hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo controlada con calcio y calcitriol.

En una de las revisiones por parte de Hematología, una vez diagnosticado de Síndrome de Sd de delección 22q11, se constató en la analítica una Hb de 5 g/dL con intensa reticulocitosis, LDH 1156 U/L, haptoglobina de 2.2 mg/dL y una hiperbilirrubinemia leve a expensas de



indirecta con un test de Coombs positivo. Dadas las alteraciones, se diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune, pulsos de corticoides seguida de pauta descendente de los mismos. manejándose por el Servicio de Hematología con transfusiones

En la evolución, el paciente se mantuvo estable sin más episodios de anemia hemolítica, aunque con algún sangrado leve secundario a la trombopenia no pudiendo retirar totalmente los corticoides. Dado que se mantuvieron los corticoides, el estudio completo de inmunodeficiencias no se pudo realizar.

Se derivó a consultas de Neurología para estudio del temblor. Se realiza SPECT cerebral evidenciándose imágenes tomográficas que mostraban importante lesión del sistema dopaminérgico nigroestriatal bilateral. Ante el cuadro clínico sugestivo de parkinsonismo asimétrico se inició tratamiento con levodopa con buena respuesta clínica.

DIAGNÓSTICO

El paciente presenta síndrome de delección 22q11 que cursa con hipoparatiroidismo y trombopenia, presenta además parkinsonismo asimétrico y un episodio de anemia hemolítica autoinmune. No tiene alteraciones velopalatinas ni cardíacas.

Asimismo, el estado inmunitario del paciente no ha podido ser valorado, dado que se ha encontrado en todo momento con tratamiento corticoideo por las alteraciones hematológicas autoinmunes lo que ha impedido descartar una inmunodeficiencia primaria en este momento.

TRATAMIENTO

En conjunto, el paciente tenía pautado omeprazol, calcio oral, calitriol, prednisona en pauta descendente, levodopa con carbidopa y escitalopram.

DISCUSIÓN

El síndrome de delección 22q11 es una enfermedad rara que puede cursar con múltiples manifestaciones clínicas que pueden englobar anomalías cardíacas, hipocalcemia secundaria al hipoparatiroidismo, alteraciones del sistema inmunitario y del velo del paladar junto con dismorfismo facial entre otras.

En el caso de nuestro paciente predominaban las alteraciones inmunitarias y el hipoparatiroidismo junto con la presencia concomitante del parkinsonismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:1.
2. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, et al. Intergenerational and intrafamilial phenotypic variability in 22q11.2 deletion syndrome subjects. *BMC Med Genet* 2014; 15:1.



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

CC-41 LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ EN ENFERMEDAD GENÉTICA RARA

M. Pérez Aguilera, L. Toscano Ruiz, A. Espinar Rubio, I. Valiente Teixeira,
F. Muñoz Beamud, I. Martín Suárez

UGC Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

HISTORIA CLÍNICA

ANTECEDENTES PERSONALES

Varón de 29 años de edad. Vive en ambiente rural. Trabaja como profesor. No conoce alergias medicamentosas. No tiene hábitos tóxicos. No ingresos hospitalarios previos por patología médica ni seguimiento por especialista. Intervenido de fimosis. No realiza tratamientos crónicos.

ENFERMEDAD ACTUAL.

El paciente se atiende en consulta de medicina interna por presentar desde hacía dos años disestesias y dolor en ambos pies, presentando una clínica intermitente de pinchazos, entumecimiento y dolor de perfil neuropático, sin presentar debilidad muscular asociada. Poco tiempo antes de las disestesias había comenzado con alteraciones del hábito intestinal (episodios de diarrea de escasos días alternando con épocas de estreñimiento). Con el devenir de los meses había desarrollado una pérdida de peso significativa (> 10%). Además, presentaba esporádicamente sensación de palpitaciones en reposo, sin dolor torácico ni síncope.

EXPLORACIÓN FÍSICA.

Buen estado general. Peso 63 Kg, talla 173 cm. TA 115/65 mmHg, FC 90 lpm, FR 16 cpm, satO₂ 95% respirando a aire ambiente. A la auscultación cardiopulmonar presentaba ruidos rítmicos sin soplos y un murmullo vesicular conservado. Exploración abdominal sin hallazgos. Presentaba unos miembros inferiores sin edemas, con pulsos distales simétricos. A la exploración neurológica, presentaba hipoestesia termoalgésica simétrica en ambos pies. Encontramos una pérdida de fuerza en ambos miembros inferiores (4+/5) en dorsiflexión del pie, de forma simétrica, resto de grupos musculares normales. Los reflejos aquileos estaban disminuidos de forma simétrica, presentes los rotulianos. Miembros superiores sin hallazgos reseñables.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

Se realiza electroneurograma siendo diagnosticado de una polineuropatía axonal sensitivomotora de predominio en miembros inferiores. Se descartan causas frecuentes de polineuropatía axonal sensitiva tales como diabetes, hipotiroidismo, déficit vitamínicos y enfermedades autoinmunes sistémicas como sarcoidosis o síndrome de Sjogren. Se realiza posteriormente estudio de porfiria, Fabry, metales pesados y amiloidosis AL siendo negativos. Ante la sospecha de una amiloidosis sistémica se realiza biopsia de nervio sural y biopsia de grasa abdominal, rojo congo positivo para amilodosis. Tras revisar literatura y constatar la presencia de algún caso similar en la población de residencia se solicita estudio genético de TTR siendo positivo para la mutación VAL30MET en heterocigosis.



DIAGNÓSTICO

Polineuropatía amiloidosis hereditaria por transtirretina (enfermedad de Andrade)

TRATAMIENTO INSTAURADO

Trasplante hepático y tratamiento inmunosupresor con tacrolimus 2 mg diarios (1 mg cada 12 horas). Posteriormente comienza tratamiento con Patisiran.

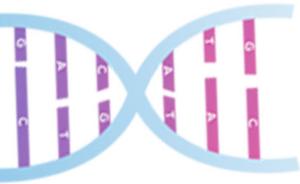
EVOLUCIÓN

El paciente presentaba síntomas de inicio tales como palpitaciones, cansancio, dolor neuropático ascendente en pies con disminución de sensibilidad hasta zona inferior de muslos añadiéndose también posteriormente síntomas sensitivos en manos, motivo inicial de su consulta en medicina interna. Posteriormente comienza con dificultades para el inicio de la micción, así como disfunción eréctil, estreñimiento y pérdida de peso. Síntomas progresivos hasta que dos años más tarde del inicio de éstos, se realiza trasplante hepático, manteniendo tratamiento inmunosupresor con esteroides y tacrolimus. Tras el trasplante presenta mejoría parcial de los síntomas, mejoría de nivel de la sensibilidad en manos pero sí quedando déficit sensitivo residual en miembros inferiores. Además, persistencia de la alteración del ritmo intestinal con episodios alternantes de diarrea y estreñimiento, continuando la dificultad para el inicio micción y añadiéndose además a la clínica basal mareos por bradicardia y ortostatismo. Ante la clínica de bradicardia y ortostatismo, se realiza holter cardíaco de 24 horas, con detección de pausa sinusal, gammagrafía de denervación cardíaca y gammagrafía de ósea de Tc pirofosfato que en el contexto de amiloidosis ATTR los hallazgos sugieren afectación cardíaca inicial, por lo que se coloca un marcapasos con mejoría del ortoestatismo. Por otro lado presentó un desprendimiento de retina, múltiples complicaciones oculares con reducción importante agudeza visual.

Hace dos años es incluido en ensayo clínico con Patisiran, ARNm silenciador del gen de la transtirretina, presentando leve mejoría clínica, manteniendo los niveles de sensibilidad térmica, algésica y táctil estables, con fuerza normal. Ganancia de peso y mejoría de las diarreas. No ortostatismo. Aunque persiste con problemas de retención urinaria, a veces con necesidad de maniobra de crede. Mala evolución desde el punto de vista ocular, con pérdida progresiva de visión, con gran limitación funcional. Como efectos secundarios resaltar diarrea en día inmediatamente después de la infusión del tratamiento y cuadro pseudogripal. Actualmente en estudio de polimorfismos genéticos del gen TTR y de biomarcadores de daño axonal.

DISCUSIÓN

La amiloidosis hereditaria por transtirretina (AhTTR) es una enfermedad rara, hereditaria autosómica dominante, producida por más de 130 mutaciones reconocidas en el gen de la transtirretina (TTR), proteína de síntesis predominantemente hepática. La mutación de la TTR da lugar a una proteína con plegamiento anómalo que evita su catabolismo y desencadena su depósito en diferentes tejidos y, por tanto, a producir una clínica variada y sistémica y sin tratamiento la mortalidad es aproximadamente a los 10 años. Existen tres fenotipos reconocidos, presentación polineuropática, mixta o cardíaca; con formas de inicio precoz (pacientes menores



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

de 50 años) y tardías. En el caso de nuestro paciente se trata de una forma precoz (early onset) con la mutación Val30Met y un fenotipo mixto.

La mutación Val30Met es la más frecuente en nuestra localidad, siendo nuestra área foco endémico de esta patología. Para el tratamiento inicial solo se contaba con el trasplante hepático pero en la actualidad disponemos de nuevos fármacos que parecen retrasar el curso habitual de la enfermedad tales como tafamidis, patisiran e inotersen.

Presentamos un caso interesante de polineuropatía de inicio precoz, presentando de manera inicial síntomas de polineuropatía sensitivo motora, que rápidamente progresa con alteraciones digestivas, urinarias y más tardíamente con alteraciones cardíacas. Vemos como el trasplante hepático frena la enfermedad pero no detiene el desarrollo de manifestaciones oculares, cardíacas y de sistema nervioso central. Actualmente están en marcha estudios que emplean tratamientos de la AHTTR en pacientes ya trasplantados. Desde el inicio del tratamiento con patisiran, los síntomas de nuestro paciente se han mantenido sin progresión por período de 2 años de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bordenave V and Said G. *Familial amyloid polyneuropathy. Lancet Neurol* 2011. 10(12):1086-97
2. Coutinho P et al. *Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. Amyloid and Amyloidoses, 1980. Excerpta Medica, pp 88-98*
3. Conceição I et al. *Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. Amyloid. 2019. 26(1):3-9*



CC-42 **BUSCANDO EL EQUILIBRIO: RENDU-OSLER-WEBER Y ETEV**

A. Espinar Rubio, J. G. Coley Llanos, J. Díaz Real, M. Pérez Aguilera, C. Borrachero Garro, F. Muñoz Beamud
Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

HISTORIA CLÍNICA

ANTECEDENTES PERSONALES

Varón de 75 años de raza blanca, sin alergias medicamentosas conocidas, FRCV ni otros antecedentes de interés. Diagnosticado de enfermedad de Rendu-Osler-Weber o Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) en 2000 (58 años), a raíz de un ingreso por anemia, tras realizarse endoscopia digestiva alta (EDA). Cumplía los 4 criterios diagnósticos de Curaçao: epistaxis recurrente, telangiectasias múltiples, lesiones viscerales e historia familiar. No se realizó test genético.

ENFERMEDAD ACTUAL

En el año 2008 ingresa en Medicina Interna por cuadro subagudo de tos seca y disnea progresiva, sin dolor costal, diagnosticándose de TEP y se inicia anticoagulación con Sintrom. Se identificó como posible factor desencadenante el consumo de progestágenos (linestrenol) para control de la epistaxis recurrente.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Presentaba aceptable estado general, palidez mucocutánea generalizada, llamando especialmente la atención las telangiectasias en labios, mucosa oral, nariz, mejillas y pulpejo de los dedos. TA 124/67 mmHg, FC 73 lpm, SatO₂ 93% basal. Auscultación cardiopulmonar y exploración abdominal anodina. Miembros inferiores sin edemas ni datos de TVP, pero sí lesiones de insuficiencia venosa crónica.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

Análítica con Hb 14,2 gr/dL, coagulación normal y Dímero D 705 µgr/L, bioquímica normal. ECG datos de sobrecarga derecha. Ecografía-doppler de miembros inferiores sin TVP. Destacar gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar con múltiples defectos de captación bilaterales segmentarios y subsegmentarios, compatibles con TEP, sin MAV pulmonares. Ecocardiograma normal.

EVOLUCIÓN

Reingresó al mes del alta por melenas con anemia sintomática (Hb 9,5 gr/dL), realizándose EDA en la que se aprecian angiodisplasias gastroduodenales, sin sangrado reciente. Se mantuvo el tratamiento anticoagulante y un mes después precisó nueva hospitalización por anemia severa (Hb 6.6 gr/dL), precisando transfusión de hemáties. En este punto, el paciente rechazó la colocación de filtro de vena cava inferior y se decidió mantener al alta con 150 mg/día de enoxaparina, junto con hierro oral. Tras 4 meses aproximadamente, se retiró el tratamiento anticoagulante, iniciando aspirina 100mg como profilaxis secundaria de ETEV, retirada posteriormente por epistaxis recurrentes. Se realizó el estudio de hipercoagulabilidad



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

y resultó negativo (mutaciones de Leyden y protrombina, determinación de antritrombina, resistencia a la proteína C y S, actividad de Fc VIII, niveles de PAI, de homocisteinemia y determinaciones seriadas de anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y antiB2GPI). A destacar la negatividad del Fc VIII de nuestro paciente a pesar de presentar anemia.

Tras 4 años aproximadamente de seguimiento en consulta, con episodios frecuentes de anemia, transfusiones y tratamiento con hierro oral, reingresa por segundo episodio de TEP (2012). En ecocardiograma se objetivó HTP leve. Se reinició enoxaparina a 150 mg/día con profilaxis de osteoporosis y mantuvimos hierro oral. Presentó nuevo ingreso por anemia y transfusión de hemáties. En este momento, se introduce raloxifeno 60 mg/día y se reduce enoxaparina a 100 mg/día y el paciente pasa de transfusiones trimestrales a anuales, consiguiendo (2014) tratamiento único con hierro oral. Se intentó iniciar anticoagulación oral con apixaban (2016), presentando anemia reanudándose hepática. Aunque presentó Hb en torno a 14 gr/dL la ferropenia no se corregía. Por último, tras 10 años aproximadamente desde el primer TEP, presentó ingreso por anemia grave, siendo las angiodisplasias gastroduodenales intratables (no respondieron a láser argón, octeótrido ni finalmente bevacizumab), y nuevo TEP (tercer episodio), y se diagnosticó de LOEs hepáticas múltiples con resultado definitivo de hepatocarcinoma multicéntrico, causa final del fallecimiento del paciente (2019).

DIAGNÓSTICO

Enfermedad tromboembólica venosa recurrente en HHT - ROW.

TRATAMIENTO INSTAURADO

Nuestro paciente precisó tratamiento intermedio, consistente en anticoagulación a dosis infraterapéuticas con enoxaparina y soporte con transfusión de hemoderivados y ferroterapia en repetidas ocasiones, así como tratamiento local de las angiodisplasias. En cuanto a la evolución, supuso un cambio franco la introducción de Raloxifeno para control de los sangrados crónicos, alargando el tiempo libre de transfusiones, junto con enoxaparina a dosis de mantenimiento de 0,7mg/Kg.

DISCUSIÓN

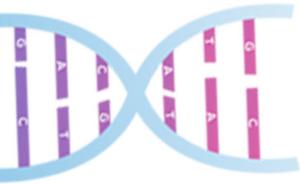
La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o enfermedad de Rendu-Osler-Weber, se trata de una displasia vascular sistémica heredada como un rasgo autosómico dominante con penetrancia y expresividad variables. Existen más de 600 mutaciones en tres genes principales: ENG (endogлина), ACVRL1 (ALK-1 - activin A receptor type II-like-1) y SMAD4, dando lugar a alteración de la remodelación vascular e integridad de la pared de los vasos, provocando diátesis hemorrágica. Su diagnóstico es predominantemente clínico, basado en los criterios de Curaçao de 1999, que a su vez, son las manifestaciones clínicas más comunes (epistaxis, telangiectasias múltiples, lesiones viscerales), o familiar de primer grado. También están descritas ETEV, trombosis arteriales, migraña, cáncer (CCR, mama, etc). No existe ningún tratamiento eficaz al 100%, por lo que el objetivo es atenuar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.



Nuestro caso clínico resulta especialmente complejo porque confluyen dos circunstancias antagónicas, sangrado y trombosis. Por una parte, los frecuentes sangrados obligaban al control con fármacos protrombóticos (raloxifeno, talidomida, octeotride o bevacizumab) y la recurrencia del TEP, el uso de anticoagulantes, con riesgo hemorrágico. Destacar que para nuestro paciente, el período de mayor estabilidad clínica, se logró con dosis de 1,5 mg/Kg de enoxaparina durante la fase aguda de TEP y reducción gradual hasta 0,7 mg/Kg para mantenimiento y Raloxifeno 60 mg/día para control de las angiodisplasias gastrointestinales, incrementando la expresión de endogлина y ALK-1 en las células endoteliales regulando así la angiogénesis. Tras realizar una búsqueda bibliográfica de la asociación del raloxifeno y hepatocarcinoma, se afirma que no sólo no es perjudicial sino que, incluso, podría ser protector, detallando que el hepatocarcinoma puede ser más frecuente en pacientes con HHT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shovlin CL, Simeoni I, Downes K, et al. *Mutational and phenotypic characterization of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Blood* 2020; 136:1907.
2. Piskorz MM, Waldbaum C, Volpacchio M, Sordá J. *Compromiso hepático en la telangiectasia hemorrágica hereditaria. Acta Gastroenterol Latinoam* 2011; 41:225-9.
3. Shovlin CL, Buscarini E, Kjeldsen AD, et al. *European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). Orphanet J Rare Dis* 2018; 13:136.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

CC-43 PUZZLE CLÍNICO QUE AL FINAL ENCAJA

L. Ramos Ruperto¹, S. Carrasco Molina¹, L. Blasco Santana², L. Guerra Pastrión²,
D. R. Fraile³, Á. Robles Marhuenda¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Anatomía Patológica, ³Oftalmología. Hospital La Paz.
Madrid.

HISTORIA CLÍNICA

ANTECEDENTES PERSONALES:

- Crecimiento intrauterino retardado.
- Detección a los 3 años de calcificaciones intraparenquimatosas supra e infratentoriales, atribuidas inicialmente a infección intrauterina
- A los 4 años retinopatía exudativa bilateral, etiquetada como enfermedad de Coats. Episodios de hemorragias vítreas con pérdida de visión bilateral. En tratamiento con bevacizumab intraocular.
- Fallo de medro con desarrollo intelectual normal.
- A los 12 años, episodios repetidos de hemorragias digestivas con evidencia de malformaciones vasculares macroscópicas tipo úlceras petequiales digestivas y episodios de hemobilia. Desarrollo de hepatopatía con datos de hipertensión portal, con evidencia en biopsia de hiperplasia nodular regenerativa, vasos aberrantes de mediano calibre en espacio porta y lobulillo con fibrosis portal. Trasplante hepático de donante cadáver a los 13 años. Tratamiento de mantenimiento con tacrolimus. Estudio genético negativo para ALK1 y ENG.
- En estudio preoperatorio se evidencia dextrocardia. Ecocardiograma sugestiva de miocardiopatía no compactada ápex y cara lateral de VI.
- A los 14 años desarrollo de crisis comiciales. Se realiza RMN y se evidencias quistes cerebelosos con hidrocefalia obstructiva secundaria. Resección de los quistes y resolución de hidrocefalia con hallazgos en anatomía patológica de telangiectasias, microcalcificaciones y quistes posthemorrágicos con restos de hemosiderina.
- A los 15 años, necrosis avascular de cadera izqda. Con implante de prótesis.
- A los 20 años desarrollo de enfermedad renal crónica con proteinuria subnefrótica, seguimiento en otro centro. Biopsia en 2019 compatible con nefritis tubulointersticial crónica con fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis, atribuida a tratamiento con inhibidores de calcineurina.

ENFERMEDAD ACTUAL

Varón de 24 años derivado a consultas de medicina interna desde oftalmología por enfermedad retiniana bilateral tipo retinopatía exudativa para descartar enfermedad sistémica que explique la historia vital del paciente. En el momento de derivación el paciente presenta lesiones cutáneas, enfermedad renal crónica en progresión y episodios de hemorragia digestiva repetidas. Además, se constató consanguineidad de progenitores.

Exploración física destaca Sarcopenia. Coloración cetrina con lesiones cutáneas milimétricas



sobreelevadas en cara no eritematosas. No otras lesiones cutáneas. No telangiectasias. No distrofia ungueal. Piebaldismo. AC: rítmico sin soplos. aP: MVC sin ruidos añadidos. ABD: blando, depresible, no doloroso a la palpación. MMII: no edemas ni signos de TVP.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS Y DIAGNÓSTICO.

Se realizó inicialmente un diagnóstico clínico de presunción de síndrome de Coats Plus. La presencia de retinopatía exudativa a la par que síntomas sistémicos: crecimiento intrauterino retardado, fallo de medro, calcificaciones intracraneales con quistes cerebrales, hemorragias digestivas, piebaldismo... (las cuales presentaba en su historia vital) son características que hacen plantear la posibilidad de un determinado subtipo de síndromes de acortamiento telomérico; en este caso compatible con Coats Plus. Se solicitó longitud telomérica que resultó en <1% de lo correspondiente a edad y sexo. Se solicitó el test genético que mostró una mutación probablemente patogénica en homocigosis en gen CTC1, compatible con síndrome de Coats Plus.

EVOLUCIÓN

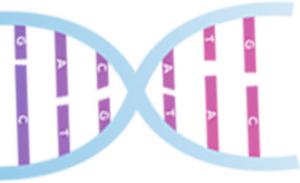
Al momento del diagnóstico de sd Coats Plus, el paciente presentaba una enfermedad renal crónica en situación de prediálisis con datos de cronicidad en biopsia y atribuida a tacrolimus, que precisaba por trasplante hepático. Durante un ingreso motivado por sintomatología urémica comienza con sangrado macroscópico (epistaxis y hemorragia digestiva alta) con anemia grave e incoercible, ya que no se encontró punto sangrante en biopsia gastroscopia/colonoscopia/angioTC. Precisó de transfusión de varios concentrados de hemáties y no terminó de responder a transfusiones ni estimuladores, con biopsia de M.O. hipocelular. El empeoramiento progresivo de función renal secundario asociado a deterioro muy importante del estado general del paciente, llevó a consensuar con la familia priorizar medidas de confort.

DISCUSIÓN

La presencia de retinopatía exudativa bilateral de presentación en infancia plantea el diagnóstico diferencial con muchas enfermedades: retinopatía exudativa familiar, infecciones intrauterinas o determinados síndromes de acortamiento telomérico, como el sd de Coats Plus o el sd Revesz. El hallazgo de calcificaciones cerebrales también plantea diagnóstico diferencial con infecciones de desarrollo (TORCH), interferonopatías, trastornos del metabolismo fosfocalcio,... La presencia de retinopatía exudativa bilateral y calcificaciones intracraneales debe poner en sobreaviso de descartar los sd de acortamiento telomérico Coats Plus y sd Revesz. En el caso de nuestro paciente y por su historia vital, teniendo en cuenta hemorragias digestivas era compatible clínicamente con enfermedad Coats Plus.

La enfermedad de Coats plus se describió a finales de los años 80 en casos clínicos publicados de pacientes que presentaban la enfermedad ocular de Coats (retinopatía exudativa con telangiectasias, suele ser unilateral) bilateral así como una serie de afectaciones orgánicas características: calcificaciones intracraneales con quistes, leucoencefalopatía, crecimiento intrauterino retardado, hemorragias digestivas, anemia severa y aplasia medular, ...

La fisiopatología que subyace a esta entidad es una alteración en el complejo de mantenimiento



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

de telómeros CST (CTC1–STN1–TEN1). Se han descrito mutaciones asociadas a este síndrome en CTC1 y STN1. Como este complejo proteico interviene en el mantenimiento de los telómeros, es característico encontrar un acortamiento telomérico. De hecho, se considera un subtipo de telomeropatía y comparte muchas características con otros síndromes de acortamiento telomérico como las disqueratosis congénitas como CIR, fallo de medro, piebaldismo o fallo medular.



CC-44 DIAGNOSTICANDO A TRAVÉS DE LA PIEL: UN TRABAJO MULTIDISCIPLINAR

J. A. García Bravo¹, I. Martín Suárez², M. C. Suárez Marrero³

¹R2 Medicina Interna, ²FEA Medicina Interna, ³FEA Dermatología. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

CASO CLÍNICO

Mujer de 46 años de edad, fumadora de 15 cig/día sin antecedentes familiares ni patológicos de interés para el cuadro clínico que se expone.

A los 19 años acudió a consultas de dermatología por dermatosis diseminada en el cuello, pliegues axilares, fosas antecubitales y región periumbilical. Lesiones constituidas por numerosas neoformaciones asintomáticas de aspecto papular que confluían formando placas amarillentas, de forma y tamaño variables, con aspecto de empedrado.

La paciente comenzó con la clínica a los 12-14 años, iniciándose en cuello y extendiéndose a las regiones anteriormente mencionadas, con cambios en la coloración de algunas zonas y asociando cambios en la textura y el grosor de la piel. La exploración física general no aportó datos de importancia, salvo lo descrito previamente.

Ante dicho hallazgos, se solicitaron una serie de pruebas para orientar el origen de las lesiones. En primer lugar, se realizó analítica completa con parámetros que incluían hemograma, bioquímica con perfil autoinmune, lipídico y determinación de calcio. Siendo todos los valores normales. Por otro lado, la radiografía de tórax y el electrocardiograma no revelaron datos de interés. Se llevó a cabo biopsia cutánea de piel afecta y se realizaron tinciones de hematoxilina y de fibras elásticas, que mostraban calcificación de fibras elásticas agrupadas y fragmentadas en la dermis media. Sugestivo de pseudoxantoma elástico. Dado los datos obtenidos, se derivó a oftalmología para valoración y completar así el estudio de dicha entidad.

La exploración por el servicio de oftalmología reportó agudeza visual y estudio de campimetría normales, con imágenes en fondo de ojo de “piel de naranja”.

Para confirmar el diagnóstico, se realizó estudio genético que reveló 2 mutaciones en heterocigosis del gen ABCC6. Estableciéndose diagnóstico definitivo de pseudoxantoma elástico.

Como parte de su tratamiento se estableció la evaluación periódica por parte de los servicios de medicina interna y oftalmología, y apoyo genético.

DISCUSIÓN Y EVOLUCIÓN

El pseudoxantoma elástico es una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva poco común, de aparición tardía, caracterizada por mineralización ectópica y fragmentación de fibras elásticas en la piel, los ojos, los vasos y el sistema gastrointestinal.

La prevalencia se ha estimado entre 1 por 100.000 y 1 por 25.000, con un ligero predominio femenino. Suele afectar a personas mayores de 30 años de edad, pero puede aparecer en niños o pacientes de mayor edad.

Está causada por mutaciones homocigóticas o heterocigotas compuestas en el gen ABCC6 del cromosoma 16, que codifica una proteína transportadora (expresada principalmente en el hígado) implicada en la conversión extracelular de ATP en AMP y pirofosfato inorgánico, un



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

poderoso factor antimineralizador. Esto da lugar a que algunos compuestos metabólicos se acumulen y provoquen la calcificación progresiva de las fibras elásticas.

Entre las manifestaciones clínicas destacan:

- A nivel de la piel, lesiones oscuras de aspecto papular, ubicadas inicialmente en el costado del cuello y más tarde en las axilas y otras áreas de flexión, pecho y abdomen. Con el tiempo, la piel afectada pierde elasticidad, aumenta su grosor y se vuelve laxa y redundante.
- A nivel ocular, puede producir disminución de la agudeza visual o ceguera, secundario a la calcificación distrófica de la membrana de Bruch. Como hallazgos destacan las estrías angioides en el fondo de ojo (lesiones más características), drusas en el nervio óptico y lesiones en la mácula con apariencia de “piel de naranja” (manifestación ocular más temprana).
- En lo referente al sistema cardiovascular puede dar lugar a arteriopatía periférica, hipertensión y, con menor frecuencia, afectación coronaria.

El diagnóstico es común que se retrase, debido al inicio tardío y la naturaleza sutil y asintomática de las manifestaciones clínicas tempranas. Existen criterios diagnósticos que incluyen signos clínicos y pruebas moleculares para el diagnóstico definitivo, probable y posible de PXE. Se establecen como criterios mayores para un diagnóstico definitivo: signos clínicos en piel y ojos, histopatología compatible y pruebas genéticas (necesarios al menos 2).

Algunas entidades clínicas pueden cursar con lesiones parecidas a la que se presentan en el pseudoxantoma elástico y que deben excluirse; como es el caso de la anemia de células falciformes, la beta-talasemia y el fenotipo similar a pseudoxantoma elástico con cutis laxa y deficiencia de múltiples factores de coagulación.

No existe tratamiento eficaz para detener la mineralización, aunque se están iniciando terapias experimentales (pirofosfato inorgánico oral, bisfosfonatos de primera generación y suplementos dietéticos de magnesio), aún sin aceptación para el uso clínico general.

Hasta el momento, nuestra paciente no ha presentado complicaciones en órganos con potencial probabilidad de afectación, como es el caso del sistema cardiovascular, gastrointestinal y renal. Sin embargo, durante los años de seguimiento, se determinó en revisiones posteriores de oftalmología, progresión de la enfermedad a nivel ocular con aparición de estrías angioides, a través de fondos de ojos seriados y fluoroangiografía.

Actualmente, con enfermedad estable sin precisar tratamiento más allá de medidas de prevención cardiovascular y abandono del hábito tabáquico; así como exéresis quirúrgica de determinadas lesiones a petición de la paciente por motivos estéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sasso BM, Cintra ML, de Souza EM. *Pseudoxanthoma Elasticum. Autops Case Rep.* 2017; 7 (4): 18-21.
2. Germain DP. *Pseudoxanthoma Elasticum. Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12 (1): 85.



3. Uitto J, Jiang Q, Váradi A, Bercovitch LG, Terry SF. Pseudoxanthoma elasticum: diagnostic features, classification, and treatment options. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2014; 2 (6): 567-577.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

CC-46 ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN EXTRANODAL TRATADA EXITOSAMENTE CON COBIMETINIB

K. López-Aldabe, F. Escrinhuela-Vidal, M. Tuells-Morales, X. Corbella, X. Solanich
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

HISTORIA CLÍNICA

Una paciente diagnosticada de policondritis recidivante cortico-refractaria fue remitida a nuestro centro. Se trata de una mujer de 37 años, fumadora activa, con un episodio de alopecia areata. Previamente fue evaluada en otro centro por inflamación del hélix de la oreja, episcleritis bilateral y artralgiás de manos, tobillos y rodillas, recibiendo el diagnóstico de policondritis recidivante. Fue tratada con dosis altas de corticoides, indometacina y metotrexato, con escasa respuesta. Concomitantemente desarrolló pápulas eritemato-violáceas que afectaban a ambos lados de la cara y a la zona malar, por las que recibió doxiciclina y corticoides tópicos, así como ivermectina y metronidazol sistémicos, sin respuesta. Las pruebas de laboratorio, incluyendo serologías virales y estudio de autoinmunidad, fueron negativas.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

Finalmente, se realizó una biopsia de piel que mostró un denso infiltrado dérmico de histiocitos con un patrón nodular acompañado de linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos, junto con fenómenos de emperipolesis. Los análisis microbiológicos de la muestra fueron negativos y la inmunohistoquímica de los histiocitos mostró positividad para S100 y CD68, y negatividad para el factor XIIIa y CD1a. Estos resultados eran compatibles con el diagnóstico de enfermedad de Rosai-Dorfman. La mutación Raf-quinasa V600E de tipo B (BRAF V600E) estaba ausente en la muestra cutánea. Para evaluar la extensión de la enfermedad se realizó una tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa (¹⁸FDG-PET/CT), que mostró un aumento de la captación de FDG en los pabellones auriculares, el cartílago nasal, las estructuras laríngeas y faríngeas y la pared aórtica.

DIAGNÓSTICO

Enfermedad de Rosai-Dorfman (histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva) con afectación cartilaginosa auricular, nasal, laringofaríngea, poliarticular y vascular.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Durante los seis meses siguientes se le prescribieron múltiples tratamientos en la consulta externa con escasa respuesta clínica, incluyendo tacrólimus tópico, esteroides sistémicos, dapsona, isotretinoína, rifampicina y adalimumab. Finalmente, la paciente fue ingresada en nuestro hospital debido al empeoramiento de las lesiones cartilaginosas y cutáneas; un nuevo ¹⁸FDG-PET/CT mostró una captación muy elevada de FDG en la pared aórtica y el parénquima pulmonar. Se administraron bolus de metilprednisolona 250 mg durante tres días consecutivos, seguidos de prednisona de 0.5 mg/kg/día. Dado el empeoramiento de su



enfermedad a pesar de las múltiples líneas de tratamiento, se solicitó el uso compasivo de cobimetinib, un inhibidor selectivo de MEK. Se administró a dosis de 40 mg diarios durante los primeros 21 días, con un ciclo de 28 días. Poco después, la paciente experimentó una clara mejoría de la inflamación de los pabellones auriculares y de los síntomas laríngeos, por lo que se redujeron rápidamente los corticosteroides hasta su retirada. Un mes después, un nuevo ^{18}F FDG-PET/CT mostró una resolución casi completa de la captación de FDG en todos los territorios afectos.

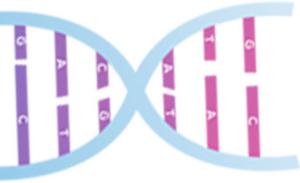
DISCUSIÓN

La enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) es una histiocitosis no Langerhans poco frecuente, caracterizada por linfadenopatía cervical indolora, acompañada o no de síntomas sistémicos. La afectación extra ganglionar puede darse hasta en el 43% de los casos, afectando predominantemente la piel (en forma de nódulos, placas o pápulas), los ojos y los huesos; y raramente al sistema nervioso central, riñones, pulmones o intestinos¹. En raras ocasiones se ha descrito la inflamación de estructuras cartilaginosas como el hélix de la oreja, el cartílago nasal o laríngeo, imitando una policondritis recidivante. El diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio histopatológico de los tejidos implicados, mostrando infiltrados de histiocitos grandes con emperipolesis (tráfico de leucocitos intactos u otras células a través del citoplasma de los histiocitos); el estudio inmunohistoquímico demuestra positividad para S100 y CD68 y negatividad para CD1a y CD207¹. El diagnóstico diferencial incluye la enfermedad por IgG4 y otras histiocitosis. La ERD puede coexistir con enfermedades inmunomediadas o asociarse a neoplasias hematológicas. Hasta el 50% de los casos presentan remisión espontánea o pueden curarse con exéresis de las adenopatías. El tratamiento sistémico basado en corticoesteroides y agentes citotóxicos está indicado en casos sintomáticos o con afectación extensa, pero presenta tasas de respuesta variables. Se han descrito mutaciones en componentes de la vía MAPK/ERK (BRAF, KRAS, NRAS, HRAS o MAP2K1) en algunos pacientes con ERD con afectación sistémica, por lo que se recomienda la evaluación de dichas mutaciones en casos graves o refractarios². El cobimetinib es un inhibidor selectivo de MEK que podría ser útil en ERD con afectación sistémica refractaria³. Debido a la gravedad y refractariedad de las manifestaciones que sufría nuestra paciente, decidimos iniciar cobimetinib a pesar de no contar con un estudio de mutaciones en la vía MEK. Se inició una dosis de 40mg diarios, menor a la recomendada en la ficha técnica para evitar efectos adversos, resultando muy eficaz.

En conclusión, el cobimetinib es un fármaco prometedor en el tratamiento de histiocitosis con afectación sistémica. Se necesitan más datos para realizar recomendaciones acerca de su uso sistemático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Emile JF, Ablu O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-2681.
2. Ablu O, Jacobsen E, Picarsic J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-DeStombes disease. *Blood*. 2018;131(26):2877-2890.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

3. Jacobsen E, Shanmugam V, Jagannathan J. Rosai-Dorfman Disease with Activating KRAS Mutation - Response to Cobimetinib. *N Engl J Med.* 2017;377(24):2398-2399.



CC-47 ERRORES DEL METABOLISMO EN LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA

M. L. A. Morales Gómez¹, B. E. Urizar Catalán², A. Sánchez de Alcazar del Río¹, F. Muñoz Beamud¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, ²Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Varón de 38 años derivado para seguimiento en consultas de medicina interna de enfermedades raras por retraso psicomotor y retraso madurativo en la marcha.

Antecedentes personales con tuberculosis pulmonar en la infancia tratada adecuadamente, raquitismo infantil y espondiloartrosis. Intervenido de malformación congénita craneal a los 6 años. En tratamiento con olazapina por agresividad.

Al examen físico actual presenta un paladar ojival. Fascies dismórfica. Craneosinostosis de la sutura sagital. Fenotipo marfanoide, con extremidades alargadas y aracnodactilida. Pectus excavatum y deformidad de caja torácica. Dismetría de cuatro extremidades y amiotrofia de interóseos en la mano izquierda. Tetraparesia simétrica moderada conservando fuerza y reflejos osteotendinosos con imposibilidad de ponerse de puntillas y talones. Marcha anadeante y con amplia base de sustentación a la bipedestación. No presenta organomegalias ni alteraciones cardiopulmonares.

En pruebas complementarias presenta hemograma y bioquímica sin alteraciones. Una audiometría tonal liminal que informa de hipoacusia neurosensorial severa. TC craneal con marcada atrofia cerebelosa. En la exploración neurofisiológica presenta síndrome del túnel del carpo de grado leve sin signos sugestivos de miopatías. Pruebas metabólicas: oligosacáridos en orina alterados. Actividad quitotriosidasa en plasma: 77.5 nmoles/ml/hora. Actividad de alfa manosidasa muy disminuida, del 2,2% respecto al control (3.14), gen MAN2B1 mutado.

EVOLUCIÓN

Paciente visto desde temprana edad en pediatría por malformación craneal, intervenida, así como retraso psicomotor y madurativo de la marcha, dada su edad se deriva a medicina interna para seguimiento, diagnosticándose de posible metabolopatía.

DISCUSIÓN

Los Errores Congénitos del Metabolismo (ECM) son enfermedades genéticas, de baja incidencia, basadas en la alteración de una proteína que hace que un proceso metabólico dependiente de ella quede bloqueado; dando tres posibles efectos: un acúmulo del sustrato, un déficit del producto, o una activación de rutas alternativas con producción de metabolitos tóxicos¹. En el caso de nuestro paciente tenemos una clínica de aparición progresiva y permanente como el dismorfismo, las alteraciones óseas de caja torácica y extremidades, la afectación neurológica con retraso psicomotor y alteración de la marcha, no presentando datos de intoxicación aguda ni de crisis multiorgánicas. Con rasgos hurlerianos muy característicos y pruebas analíticas básicas normales que nos obligan a considerar la necesidad de realizar screening de metabolopatías. En este caso se realizaron dichas pruebas comprobando



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

oligosacáridos en orina alterados así como niveles deficitario de la enzima Alfa manosidasa. Dados estos hallazgos se podría establecer que nuestro paciente se encuentra dentro del grupo de ECM del grupo I (por defecto en la síntesis o catabolismo).

En el grupo I de las ECM, encontramos dos subdivisiones. La primera las enfermedades lisosomales y peroxisomales (mucopolisacaridosis y esfingolipidosis). En la segunda división las enfermedades por alteración del transporte y procesamiento intracelular (Déficit de alfa-1-antitripsina, Síndrome de Fanconi y la Fibrosis quística). En nuestro caso presentado podemos descartar las enfermedades del segundo grupo, ya que el déficit de Alfa-1-antitripsina es propio de personas mayores de 40 años con clínica respiratoria secundaria a enfisema, el síndrome de Fanconi es descartable por la función renal normal de nuestro paciente y la fibrosis quística por la ausencia de daño a nivel pulmonar. Lo que nos deja con la posibilidad de una enfermedad del primer grupo, mas específico enfermedades lisosomales originados por la deficiencia de una enzima lisosomal, que muestran una amplia heterogeneidad clínica. Se clasifican según el sustrato acumulado: esfingolipidosis, mucopolisacaridosis, mucolipidosis y defectos de la degradación de las glucoproteínas. Las más frecuentes son las enfermedades de Gaucher, Hurler, Hunter y Fabry. Muchas de ellas cursan con un fenotipo dismórfico hurleriano que, cuando es evidente, permite hacer el diagnóstico con relativa facilidad tras el estudio metabólico. En nuestro caso presentado dados los hallazgos de dismorfismo, retraso psicomotor, hipoacusia y alteraciones de la marcha se decidió realizar las pruebas pertinentes que permitieron el diagnóstico del déficit de la alfa manosidasa².

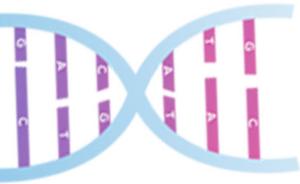
La alfa-manosidosis es una glucoproteinosis debida a un déficit de la alfa manosidasa, enzima necesaria para el catabolismo de las cadenas oligosacáridas que forman parte de las N-gluco-proteínas. Es un trastorno infrecuente (prevalencia 1:500.000). Clásicamente se describen dos tipos: El tipo I, o infantil, que cursa con un cuadro grave, de inicio entre los 3 y 12 meses de vida, con retraso mental y motriz graves, rasgos toscos, hepatoesplenomegalia, disóstosis múltiple, cataratas, opacidades corneales y sordera, y cursa con deterioro progresivo y muerte precoz. El tipo II, o juvenil, se inicia entre el primer y cuarto año de vida con retraso mental y pérdida auditiva progresiva, este cuadro tiene un curso prolongado y se extiende hasta la vida adulta, con posibilidad de evolucionar a hidrocefalia y paraplejia espástica. Pero actualmente se acepta que estas dos formas se superponen. El diagnóstico suele ser no invasivo y solo requiere de suero y plasma para demostrar el déficit grave de dicha enzima².

Dado que esta enfermedad es resultado de la deficiencia enzimática, se ha planteado estudio de terapia sustitutiva enzimática como por ejemplo: LAMZEDE, siendo este velmanasa alfa, la cual actúa sustituyendo o complementando la alfa manosidasa natural, reduciendo así la cantidad de oligosacáridos ricos en manosa acumulados. Este es usado para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas y en déficit de la enzima leve o moderada, no se ha corroborado su eficacia clínica, aunque sí analítica, en estudios realizados³.



BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas GH. Disorders of glycoprotein degradation: Alpha-mannosidosis, beta-mannosidosis, fucosidosis, and sialidosis. En: Schriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3507-33
2. Wappner RS, Hainline BE. Introduction to inborn errors of metabolism. In: Oski's pediatrics. *Principles and practice*, 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2006. p.2145.
3. Peter C, Steward CG; Working Party on Inborn Errors Europe-an Bone Marrow Transplant Group. Hematopoietic cell trans-plantation for inherited metabolic diseases: An overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:229-39.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

CC-48 SÍNDROME COMPARTIMENTAL DE REPETICIÓN EN VARÓN CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

J. Martínez de Victoria Carazo¹, M. Moreno Higuera², G. Fatoul del Pino²,
J. Peregrina-Rivas¹, R. García del Moral Garrido³, P. Giner Escobar²

¹Médico Interno Residente, ²Facultativo Especialista de Área. Unidad de Enfermedades Minoritarias, ³Facultativo Especialista de Área Anatomía Patológica. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.

HISTORIA CLÍNICA

Varón de 39 años con antecedentes personales de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), hipertensión y obesidad. En 2018 ingresó para drenaje de un hematoma traumático en la pierna izquierda. En menos de un año volvió a ingresar en tres ocasiones por un síndrome compartimental secundario a un hematoma en la misma localización, que precisó fasciotomía, y en el último ingreso, amputación supracondílea. Se descartó afectación vascular, coagulopatía o trombopatía. Seis meses después, consulta por aparición de hematoma espontáneo en muslo y muñón. Presenta dolor desproporcionado a la palpación y lesiones vesiculo-pustulosas, coincidiendo sobre un antiguo tatuaje y con la depilación de la zona (Figura 1).

Figura 1: Hematoma en muslo y muñón.



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS, EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

El análisis sanguíneo repetido no muestra hallazgos ni elevación de reactantes de fase aguda significativos. Las angio-TC repetidas del muslo objetivan inflamación en el tejido celular subcutáneo de la cara anterolateral del muslo. El paciente empeora, con anemia secundaria en rango transfusional y necesidad de intervención quirúrgica urgente, ante la sospecha de síndrome compartimental y la presencia de hematoma agudo en compartimento medial y anterior con dos focos de sangrado activo en nueva TC, precisando dosis significativamente elevadas de morfina parenteral para controlar el dolor. Tras la intervención, se consigue disminuir la dosis y cambiar a tapentadol oral, se realizan curas y colocación del sistema



PICO. Se solicita el estudio histológico de la pierna amputada que estaba pendiente del ingreso previo y se realiza biopsia muscular del cuádriceps, cuyos resultados se reciben en consulta tras el alta: PEComa de origen venoso con crecimiento en huso siguiendo el paquete vasculo-nervioso principal de la pierna y trombosis venosa hemorrágica adyacente con múltiples dilataciones de luces vasculares asociada a una malformación venosa secundaria. En las sucesivas revisiones se consigue retirar la analgesia y el sistema PICO con cierre de la herida quirúrgica.

DIAGNÓSTICO

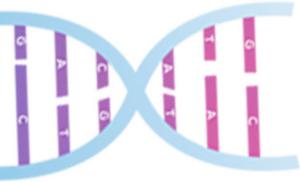
PEComa venoso del paquete vasculo-nervioso principal del miembro inferior izquierdo con malformación venosa asociada. Hematoma agudo y síndrome compartimental de repetición secundarios en miembro inferior izquierdo.

DISCUSIÓN

Este caso nos planteó un diagnóstico diferencial complejo. Descartada de forma razonable la infección, trombopatía o coagulopatía, ante los primeros hallazgos en la TC, pensamos en un síndrome de fascitis-paniculitis, por lo que iniciamos corticoides, y en un posible síndrome de dolor regional complejo. Respecto a una vasculopatía que explicara los hematomas espontáneos, los pacientes con NF1 pueden presentar complicaciones secundarias a aneurismas, estenosis, malformaciones arteriovenosas y fístulas. Se han descrito en arterias de todos los tamaños, en venas y prácticamente en cualquier localización, si bien son raras (<4%) en las extremidades. Además, revisamos la relación del síndrome compartimental y NF1 encontrando tres casos por ruptura de aneurismas o presencia de neurofibromas plexiformes (uno de la arteria tibial anterior). De ahí nuestra insistencia en el resultado histológico de la pierna amputada, al no encontrar anomalía vascular objetivable en las pruebas de imagen. Algunos autores piensan que las lesiones vasculares son secundarias a la invasión o compresión de los neurofibromas (1).

En nuestro paciente la relación entre el hematoma y el PEComa junto a la malformación venosa queda clara. El PEComa es un tumor derivado de las células perivasculares epitelioides de la pared vascular considerado la variante epitelioides del angiomiolipoma. Éste es un tumor claramente reconocido de origen vascular, de distribución típicamente retroperitoneal y asociado a grandes vasos renales, cuya localización extraabdominal es extremadamente rara, siendo descrita en extremidades inferiores (2). Aunque el angiomiolipoma de forma característica se asocia al complejo esclerosis tuberosa (CET) y no tanto a la NF, el hecho de que ambas enfermedades neurocutáneas se consideren facomatosis y que su asociación esté documentada, pese a ser extremadamente rara, relaciona al PEComa con la NF1 ya conocida en el paciente. La teoría del “doble hit” (*two-hit*) explicaría el hecho de la concurrencia entre ambas: un gen supresor de tumores mutado se hereda (primer *hit*) y una segunda mutación (segundo *hit*) ocurre en una célula somática del individuo que provoca la pérdida completa de la expresión del gen (3).

Tras recibir los resultados histológicos solicitamos el estudio molecular de los genes



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

asociados al CET (TSC1 y 2) cuyo resultado está pendiente, sin bien el paciente no presenta características clínicas que lo sugieran.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, et al. Lower leg compartment syndrome in neurofibromatosis 1 patient with plexiform neurofibrom: a case report of aneurysm rupture. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(4):1035.e5-9.
2. Thway K, Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann Diagn Pathol.* 2015;19(5):359-68.
3. Alaraj AM, Valyi-Nagy T, Roitberg B. Double phakomatosis; neurofibromatosis type-1 and tuberous sclerosis. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(5):505-9.



CC-49 UN SÍNDROME DE HURLER-SCHEIE, ¿LLEGAMOS TARDE CON EL TRATAMIENTO?

T. Bohórquez Arcila, M. L. Pérez García, M. Marcos Martín, G. Moreno Corrales, N. S. Gutiérrez Sampedro, J. A. Martín Oterino

Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de una paciente que hemos diagnosticado de mucopolisacaridosistipol (en su forma atenuada del adulto) a los 56 años, después de objetivar un recorrido complejo, con un largo periodo de retraso diagnóstico y por tanto secuelas de la ausencia de su tratamiento específico.

ANTECEDENTES/HISTORIA ANTIGUA

La historia comienza a los 4 años de vida (1964) con deformidad en el 2º dedo de la mano izquierda y deambulación de puntillas, vista por Pediatría (Consulta privada en Madrid) se informa verbalmente de diagnóstico de sospecha de mucopolisacaridosis tipo I (Hurler), recibe tratamiento con calcio y fisioterapia durante 6 años, sin continuar seguimiento, ni estudios complementarios. A los 18 años (1978) hipermetropía. A los 23 años (1983) la paciente sufre una caída con fractura de fémur que requirió osteosíntesis. (Figura 1). A los 34 años cirugía de hernia inguinal derecha y umbilical gigante (1994). A los 36 años, 2 episodios de glaucoma agudo (1996) con trabeculectomías por sinequias. Prótesis bilateral de cadera (1999) y recambio izquierdo (2004). En 2009 y 2011 requiere trasplantes de córnea. Sialolitiasis con submaxilitis de repetición.

Tóxicos: exfumadora desde hace 30 (1992) (IPA 20). No alcohol.

Vida basal activa con limitaciones, estudios superiores, Jubilada (ha sido docente).

ANTECEDENTES FAMILIARES

Padres sanos, no consanguinidad, un hermano con posible síndrome de Down (institucionalizado).

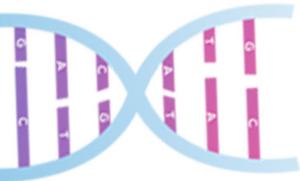
ENFERMEDAD ACTUAL

En 2016 es derivada desde A. Primaria a Medicina Interna por disnea de moderados-grandes esfuerzos, sin ortopnea ni edemas, en algunos periodos tos, con sibilancias de autoescucha. No dolor torácico ni palpitaciones. También presenta astenia y somnolencia diurna así como roncopatía nocturna. Tendencia al estreñimiento, resto normal. Limitación funcional articular generalizada que no le impide desarrollar las actividades habituales.

E. FÍSICA

P: 65 Kg T: 1,52 m. Buen estado general. Orientada.

Cabeza y cuello: talla baja. Dismorfia facial (Facies toscas e hipertelorismo) (Figura 2), opacidad corneal (Figura 3). No presenta ingurgitación yugular. Tórax: cifoescoliosis marcada; ACP: ruidos cardiacos irregulares, MVC. Abdomen: difícil valorar visceromegalias por su fenotipo. Extremidades: deformidad de manos en garra (4), pies cavos, limitación generalizada de los movimientos.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

Resumen de Afectación por Aparatos:

Osteomuscular:

A los 4 años inicia con deformidad en las manos hasta tenerlas en garra (1964). A los 23 años presenta fractura de fémur con osteosíntesis (1983)

A los 34 años cirugía de hernia inguinal y umbilical gigante (1994)

A los 39 años prótesis bilateral de cadera y recambio izquierda (2004).

Osteocondritis de las rodillas y de los hombros. Cifoscoliosis marcada. Pies cavos.

Afectación ocular

Hipermetropía a partir de los 18 años (1978),

Glaucoma en ambos ojos desde diciembre de 1996, trabeculectomías, Trasplante de córnea en dos ocasiones (2009 y 2011) Desprendimiento de retina en ojo derecho (2013). Catarata en OI.

Afectación cardíaca (estudio actual, con ecocardiograma):

Cardiopatía valvular interpretada como de probable origen reumático con afectación aórtica y mitral (estenosis mitral grave). Hipertensión pulmonar. Insuficiencia cardíaca. (ingreso en septiembre de 2016). Fibrilación auricular permanente.

Afectación respiratoria (pruebas de función respiratoria y polisomnografía):

Bronquitis de repetición. Alteración ventilatoria restrictiva moderada.

Síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño grave, CPAP nocturno.

Neurológico (estudio electromiograma normal):

No deterioro cognitivo. No alteraciones neurológicas excepto parestesias EEII

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Fenotipo y manifestaciones clínicas características de Mucopolisacaridosis. Determinación de GAG en orina: 18 mg/mmol (<5,1). Sangre periférica: actividad enzima alfa-iduronidasa: 0,3 micromol/L/h (2,2-11,7). Genética

H. U. La Paz: portadora en heterocigosis de las mutaciones c.53 T>C (p.L18P) y la c.979 G>C (p.A327P) del gen IDUA.

DIAGNÓSTICO CONFIRMATORIO

MPS tipo 1, forma intermedia o síndrome Hurler/Scheie.

TRATAMIENTO

Abordaje multidisciplinar (Cardiología, Neumología, Traumatología, Oftalmología, O.R.L y Medicina Interna). Recibe tratamiento específico con sustitución enzimática con alfa-L-iduronidasa recombinante humana (Iaronidasa).

EVOLUCIÓN

A pesar de las dificultades para autorización, actualmente lleva tres años con TSE objetivándose mejoría significativa a nivel ocular (objetiva), mayor movilidad (subjetiva), a nivel respiratorio mejoría de restricción moderada a leve. Mantiene actividad diaria, acude a tratamiento semanal sin acompañamiento y en Test de Calidad HAQ (mejoría 0,75 puntos).

DISCUSIÓN

Insistir en profundizar en los antecedentes tanto personales como familiares. A pesar de la baja prevalencia de las mucopolisacaridosis, debemos pensar en ellas en casos en



los que existan manifestaciones clínicas sistémicas (osteomusculares, oculares, cardíacas, respiratorias, etc) que traducen disfunción debida al depósito en este caso de dermatán y heparán sulfato. Ante la duda se recomienda la detección de GAG excretados en orina, con facilidad de realización (Proyecto Fine-Santiago de Compostela). Una vez identificado el tipo de GAG, se procede a la determinación enzimática en test de gota seca. Una vez confirmado se completará con estudio genético para establecer la mutación concreta que presenta el paciente y poder realizar estudio familiar por su beneficio de tratamiento precoz. No debemos olvidar las formas atenuadas o intermedias que no presentan complicaciones importantes en la infancia y permiten llegar a edad adulta. En el caso de nuestra paciente se trata de una MPS tipo 1, sin afectación neurológica (desarrollo cognitivo normal con estudios superiores), incluye un mapa completo de todas las afectaciones esperables y que su diagnóstico tardío conlleva limitaciones importantes. Tras conseguir el acceso a la sustitución enzimática no sólo hemos conseguido estabilización de enfermedad, sino incluso mejoría en algunos aspectos relevantes (p.ej. Visión).

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Acò K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F. *Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry.* *Eur J Pediatr.* 2012;171:911–9.
2. David Moore, Martin J.Connock, Ed Wraith and Christine Lavery. *The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I:Hurler,Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK.Orphanet J.RareDis.*2008;3:24 Nouriya A, and col.
3. Nouriya A, and col. *Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships.* *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:131.





**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

CC-50 PIENSA EN CEBRAS

J. Vázquez Manau, E. Martínez Robles, Á. Robles Marhuenda, A. De Gea Grela, C. Oñoro López, J. Álvarez Troncoso
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Se trata de un varón de 55 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial esencial desde hace 15 años, hipercolesterolemia, tabaquismo y obesidad de predominio abdominal, que presentó en 2018 un ictus isquémico en territorio de la PICA derecha con potomanía como secuela. Además, padece artritis gotosa e hiperplasia benigna de próstata grado I con vejiga de lucha. No antecedentes familiares de interés.

ENFERMEDAD ACTUAL

En el mes de junio de 2020 el paciente acudió a nuestro hospital por vómitos alimentarios tras las comidas de 2 días de evolución, con hiporexia y tos escasamente productiva durante esa última semana. A la anamnesis por aparatos refería además edema en miembros inferiores de 2 meses de evolución, sin datos inflamatorios asociados ni cambios en la diuresis (habitualmente muy abundante por su patología basal). En Urgencias se realizó radiografía de tórax que mostraba signos de redistribución vascular y líquido en cisuras, así como analítica de sangre en la que destacaban anemia normocítica no conocida (hemoglobina 9,2 g/dL), leucocitosis con neutrofilia (leucocitos 15000 con 13900 neutrófilos) e importante elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva [PCR] 167,8 mg/L y fibrinógeno >1200 mg/dL), por lo que ingresó en Medicina interna para estudio de primer episodio de insuficiencia cardíaca y elevación de reactantes a descartar origen neoplásico.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En la primera valoración en planta los únicos hallazgos fueron: ligera hipertensión 151/72, una ptosis palpebral derecha no registrada en informes previos y edema con fóvea en ambos miembros inferiores hasta rodillas (aunque no se podía descartar la presencia de masas abdominales ni organomegalias por dificultad a la palpación por obesidad central).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DESTACADAS

En las analíticas de control la función renal se deterioró progresivamente hasta un filtrado glomerular de 39 mL/min/1,73m² con persistencia de importantes datos inflamatorios (PCR máxima 209 mg/L), por lo que se solicitó una tomografía computarizada (TC) tóraco-abdomino-pélvica que objetivó derrame pleural derecho y múltiples hallazgos en partes blandas: una gran masa en raíz del meso que englobaba estructuras vasculares, engrosamiento importante de la fascia de Gerota con manguitos periuretrales y peripielícos que condicionaban hidronefrosis bilateral, engrosamiento paraórtico, de peritoneo y mediastino...

Se realizó entonces un PET-TC, que mostró aumento del índice glicídico en todas las lesiones referidas, así como en pleura, pericardio, mucosa gástrica y de senos maxilares. En una resonancia magnética (RM) cerebral se evidenció también presencia de lesiones óseas en calota



y columna cervical. Se decidió obtener muestra histológica gástrica (con resultado de gastritis crónica atrófica) y de fascia perirrenal (que no obtuvo material adecuado para establecer diagnóstico). Asimismo, se realizó biopsia de médula ósea sin hallazgos patológicos.

El paciente presentaba por otro lado antecedente de potomanía que se había atribuido a secuela de ictus previo, pero con el diagnóstico de sospecha en mente se realizó estudio bioquímico de sangre y orina y una RM de neurohipófisis que demostraron que en realidad se trataba de una diabetes insípida central.

DIAGNÓSTICO

Ante la presencia de un cuadro subagudo con masas aparentemente inflamatorias y afectación multisistémica se deben incluir en el diagnóstico diferencial de los procesos linfoproliferativos patologías como la enfermedad por IgG4 (poco frecuente la afectación supra e infradiafragmática, habitualmente con afectación paraórtica), la enfermedad de Castleman multicéntrica (poco probable sin linfadenopatía ni organomegalias) y las histiocitosis (Rosai Dorfman, poco probable por ausencia de captación adenopática clara, y Erdheim-Chester). En este caso, por el patrón de afectación ósea, perirrenal y pericárdica, la principal sospecha diagnóstica era la enfermedad de Erdheim-Chester. Es por ello que, tras no obtener resultados definitivos con las pruebas antes enumeradas, se planteó realización de laparoscopia exploradora para nuevo intento de obtener muestra histológica, al presentar el paciente otra vez elevación de reactantes de fase aguda en analítica de control. La intervención se llevó a cabo sin complicaciones y, finalmente, Anatomía Patológica informó de abundante presencia en el tejido adiposo analizado de histiocitos con perfil inmunofenotípico y morfológico compatible con enfermedad de Erdheim-Chester, con mutación V600E confirmada en el gen BRAF.

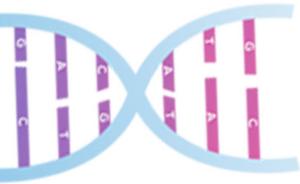
TRATAMIENTO INSTAURADO Y EVOLUCIÓN

Dada la presencia de uropatía obstructiva bilateral con empeoramiento de función renal, durante el ingreso se derivó la vía urinaria mediante catéter doble J en uréter izquierdo y nefrostomía derecha, y se administraron bolos de metilprednisolona 250 miligramos por vía intravenosa durante 3 días con posterior pauta descendente de prednisona desde 60 miligramos al día, consiguiendo mejoría clínica y analítica, con recidiva posterior al reducirse la dosis a 30 miligramos.

Una vez obtenido el resultado histológico y genético definitivo se inició tratamiento dirigido con vemurafenib 960 miligramos cada 12 horas por vía oral, con adecuada tolerancia y sin recurrencia clínica pese a seguir la pauta descendente de corticoterapia. Como efecto adverso ha requerido curetaje y crioterapia de queratosis verrucosas relacionada con la inhibición de BRAF.

Desde el punto de vista de la diabetes insípida se encuentra adecuadamente controlado con desmopresina inhalada y los edemas con furosemida oral.

Actualmente el paciente se encuentra estable clínicamente, con mejoría analítica y en PET-TC, tomando prednisona 5 miligramos con intención de retirada de la misma, así como del



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

catéter ureteral y la nefrostomía.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Erdheim Chester se trata de una forma de histiocitosis no Langerhans con afectación multisistémica de la que se han descrito menos de 1000 casos en el mundo¹. Nuestro paciente es un ejemplo muy representativo de la misma: varón de mediana edad con la mayoría de las manifestaciones más frecuentes de la misma: afectación esquelética (en calota), diabetes insípida (diagnosticada durante el ingreso pero presente mucho antes que el resto de manifestaciones), los conocidos como “riñones peludos” (infiltración perinefrítica), insuficiencia renal obstructiva (por infiltración retroperitoneal) y afectación cardiovascular (pericárdica, en este caso sin derrame).

En los últimos años el abordaje de esta enfermedad ha cambiado rotundamente con la secuenciación genética que ha confirmado la efectividad de los inhibidores de MEK y BRAF¹. Este caso también es ilustrativo de ello: el tratamiento inicial con corticoides consigue mejoría, pero no remisión, que sí que se alcanza con la prescripción de vemurafenib. En resumen, se trata de un caso “de libro”, que creemos merece la pena compartir, y con un mensaje importante para llevar a casa: la importancia de esforzarse en conseguir una muestra histológica válida cuando puede tener implicaciones terapéuticas que cambien el pronóstico de nuestro paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*. 2020 May 28;135(22):1929-1945. doi: 10.1182/blood.2019003507. PMID: 32187362.



CC-51 ESCLEROSIS TUBEROSA. LA IMPORTANCIA DE LA CLÍNICA

J. L. Valle López¹, A. Muñoz Blanco¹, P. Martínez Martín¹, I. Rábago Lorite¹,
R. López Menchaca², J. F. Gómez Cerezo³

¹Residente Medicina Interna, ²F.E.A. Medicina Interna, ³Jefe de Medicina Interna.
Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis tuberosa (ET) o complejo esclerosis tuberosa (en desuso su epónimo Enfermedad de Bourneville) se trata de un trastorno genético, autosómico dominante caracterizado por una propensión a la formación de hamartomas en múltiples órganos. Su incidencia se estima en 1 caso por cada 6000 recién nacidos, con penetrancia casi total, pero expresividad variable. Su diagnóstico se basa tanto en criterios clínicos como en demostración de alteraciones genéticas. Implica al gen TSC1 (codifica proteína hamartina) y al gen TSC2 (codifica tuberina), ambas proteínas limitantes de la vía mTOR, implicada en la regulación de proliferación y crecimiento celular. En hasta un 10-15% de los casos no se identifica mutación, como es en el caso que presentamos

ANTECEDENTES PERSONALES

Mujer de 40 años con antecedentes personales de tabaquismo activo y portadora heterocigota para el gen de protrombina, diagnosticada tras desprendimiento precoz de placenta, con hijo sano. No antecedentes familiares de interés. En la ecografía semana 20 de su segunda gestación, se detectó tres tumoraciones cardíacas compatibles con rabdomiomas. En amniocentesis cariotipo 46XY masculino normal, estudio de ET mediante plataforma Illumina: estudio de TSC1 y TSC2, resultado negativo para mutaciones puntuales.

Pequeñas deleciones o duplicaciones. La paciente optó por interrupción voluntaria del embarazo. Tras esto se derivó a consultas de Medicina Interna para estudio.

ENFERMEDAD ACTUAL

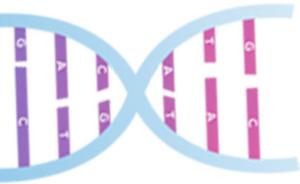
En la anamnesis, la paciente niega haber tenido crisis epilépticas ni tampoco semiología compatible con alteraciones neuropsiquiátricas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Exploración cardiopulmonar anodina. Cavidad oral y piezas dentarias sin lesiones. En exploración dermatológica se visualizan angiofibromas en la nariz y surcos, no se objetivaron con luz de Wood manchas lanceoladas hipopigmentadas y no presentó tumores de Koenen ni ninguna otra alteración sugestiva de ET.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Se solicitó: analítica sin alteraciones y RMN cerebral (ver imagen) en la cual destacó tubérculos corticales en lóbulo frontal izquierdo (displasia cortical). Se realizó TAC body donde se describió hepatoesplenomegalia homogénea y algún quiste milimétrico en riñón izquierdo. Ecocardiograma transtorácico sin alteraciones. En exploración oftalmológica no se objetivaron hamartomas.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

DIAGNÓSTICO

Esclerosis tuberosa por criterios clínicos.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Dada la estabilidad de la paciente, se decidió seguimiento en Consultas de Enfermedades Minoritarias, no instaurándose ningún tratamiento actualmente.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de ET de este caso fundamentó principalmente en criterios clínicos. Según los últimos consensos sobre la ET, se manejan una serie de criterios diagnósticos (ver tabla) siendo diagnóstico definitivo: dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores y diagnóstico posible: un criterio mayor o dos o más criterios menores. En este caso la paciente cumplió dos criterios mayores, a saber: angiofibroma facial displasias corticales y un criterio menor: múltiples quistes renales. En la paciente no se detectó mutaciones genéticas en TSC1 ni TSC2 y en general, la expresividad clínica en la paciente no se mostró florida, llegando a ser derivada para estudio a través de una forma indirecta tras la demostración de rabiomioma en estudio obstétrico. En el 15% de los individuos afectados de ET no se halla ninguna mutación. La hipótesis más aceptada es que la mutación se encuentra en forma de mosaico lo que justifica la diversa expresividad clínica de estos pacientes (2).

En un estudio de secuenciación masiva en 39 pacientes con ET en mosaico basado en 170 muestras de tejido diferentes (3) se recoge que la mayoría de los individuos no tenían una expresividad florida de la enfermedad, en general poseían capacidad intelectual normal, no obstante, sí que cumplían criterios clínicos diagnósticos de ET, siendo los más frecuentes angiofibroma facial y el angiomiolipoma. También refieren en estos casos quizá la mayor rentabilidad diagnóstica para demostrar posibles alteraciones genéticas sea la biopsia cutánea, mayores que en sangre periférica sangre, la saliva o la piel normal.

CONCLUSIONES

La ET es una enfermedad cuyo diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos y no es necesaria la posesión demostrable de mutaciones en TSC 1 y 2, pudiéndose dar mosaicismos que disminuyen la rentabilidad de estudios mutacionales clásicamente realizados en sangre.

BIBLIOGRAFÍA

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; 49:243.
2. Kwiatkowska J, Wigowska-Sowinska J, Napierala D, Slomski R, Kwiatkowski DJ. Mosaicism in tuberous sclerosis as a potential cause of the failure of molecular diagnosis. *N Engl J Med*. 1999 Mar 4;340(9):703-7.
3. Giannikou K, Lassester KD, Grevelink JM, Tyburczy ME, Dies KA, Zhu Z, et al. Low-level mosaicism in tuberous sclerosis complex: prevalence, clinical features, and risk of disease transmission. *Genetics in Medicine* (2019) 21:2639-2643; <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0562-6>



Tablas. Criterios diagnósticos clínicos de ET

Criterios Mayores

Máculas hipocrómicas (3 o más, de al menos 5 mm de diámetro)

Angiofibromas faciales (3 o más) o placa fibrosa cefálica

Fibromas ungueales (2 o más)

Placa chagrín

Hamartomas retinianos múltiples

Displasias corticales

Nódulos subependimarios

Astrocitoma subependimario de células gigantes

Criterios menores

Lesiones cutáneas hipomelanóticas en "confetti" (<5mm)

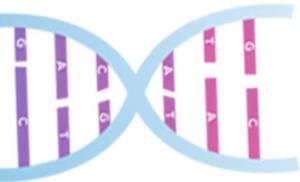
Hoyuelos múltiples en esmalte dentario (3 o más)

Fibromas intraorales (2 o más)

Placa acrómica en retina

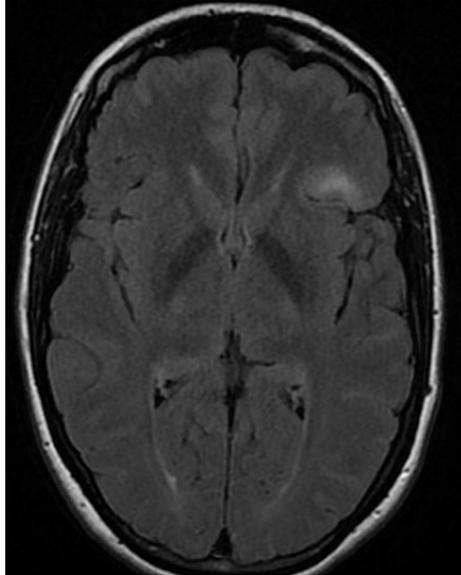
Quistes renales múltiples

Hamartoma no renal



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

Imagen





CC-52 COLANGITIS ESCLEROSANTE SECUNDARIA A HISTIOCITOSIS

E. Pérez Pisón¹, M. R. Erostarbe Gallardo¹, M. E. Sánchez García¹, P. Martínez Posada¹, C. M. Del Prado Alba², M. D. Suárez Sanchez²

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

HISTORIA CLÍNICA

Presentamos el caso de una mujer de 64 años que ingresa para estudio de epigastralgia e ictericia.

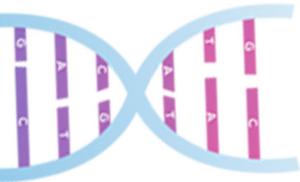
Entre sus antecedentes personales destaca una histiocitosis de células de Langerhans, con afectación pulmonar (neumopatía intersticial con respuesta a glucocorticoides) y afectación hipofisaria (diabetes insípida central, hipotiroidismo e hipogonadismo central en tratamiento sustitutivo hormonal), así como un posible Síndrome de Sjögren por artralgias y síndrome seco con disfunción severa a nivel submandibular, aunque con estudio de autoinmunidad negativo. En la anamnesis dirigida, refiere pérdida de peso y epigastralgia sin vómitos asociados, así como la aparición de ictericia con coluria, acolia y prurito de larga evolución.

A nuestra valoración presenta una ictericia mucocutánea franca, con auscultación cardiopulmonar normal y exploración abdominal sin hallazgos.

Análíticamente destaca bilirrubina total de 8,6 g/dl a expensas de bilirrubina directa, GGT de 1028 U/l, aspartato aminotransferasa (AST) de 289 U/l, alanina aminotransferasa (ALT) 222 U/l y FA de 2141U/l. En hemograma, leucocitosis de 12930 células/ml con desviación a la izquierda, hemoglobina de 9,8 g/dl con volumen normal y recuento de plaquetas normal. El resto de parámetros bioquímicos, estudio de coagulación, proteinograma, recuento de inmunoglobulinas normal. Serología para hepatotropos y VIH, así como estudio de autoinmunidad negativo. Se solicita ecografía abdominal donde se objetiva dilatación de la vía intra y extrahepática, que se completa posteriormente con colangiografía compatible con colangitis esclerosante. Ante la sospecha de una histiocitosis multisistémica con afectación hepática, se solicita una biopsia hepática que confirma el diagnóstico, sin apreciarse histiocitosis.

Durante su ingreso y en ingresos posteriores se intenta realizar un drenaje endoscópico de la vía biliar mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en tres ocasiones con ausencia de mejoría por ictericia progresiva, por lo que se plantea la posibilidad de un trasplante hepático en nuestro centro de referencia.

Previo a su traslado, se completa el estudio con obtención de una biopsia de médula ósea y la realización de una tomografía por emisión de positrones (PET). La médula ósea es normocelular sin alteraciones citomorfológicas ni blastosis, y la citometría de flujo, así como el análisis de subpoblaciones es normal aunque se identifica una población del 0,23% CD4+CD1a+CD123- que podría corresponder con células de Langerhans. En el PET se observa aumento en región hepática correspondiéndose con colangitis esclerosante (Figura 1).



XI REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

Y

II REUNIÓN - VIRTUAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS PARA RESIDENTES

Por tanto, dada la ausencia de datos que confirmen una histiocitosis sistémica, se desestima tratamiento quimioterápico previo y se deriva a la Unidad de Trasplante del Hospital Virgen del Rocío procediéndose al mismo sin incidencias. En la biopsia de pieza quirúrgica de la hepatectomía se confirma la presencia de colangitis esclerosante e infiltración de células de Langerhans (Figura 2), por lo que se llevó a cabo un estudio genético sin presentar mutaciones en gen NRAS ni BRAF.

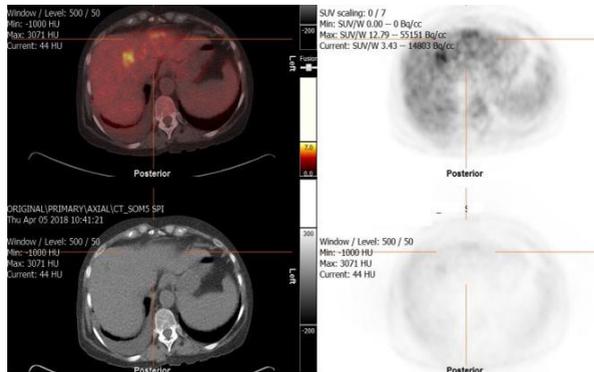


Figura 1: Aumento del radiotrazador en región hepática con afectación del parénquima hepático.

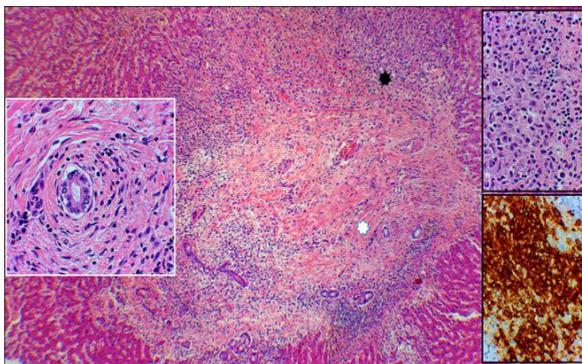


Figura 2: Hígado con cambios compatibles con Colangitis esclerosante con infiltración por histiocitosis de células de Langerhans



DIAGNÓSTICO

Colangitis esclerosante secundaria en contexto de Histiocitosis de células de Langerhans.

EVOLUCIÓN

Al mes del trasplante hepático, asintomática desde el punto de vista clínico, con ganancia ponderal y resolución de la ictericia, así como con normalización de los parámetros analíticos. Sin embargo, a los 9 meses de trasplante presenta empeoramiento analítico con elevación de enzimas hepáticas (BT 1,33mg/dl, AST 155U/l, ALT 139U/l, FA 250U/l, GGT 369U/l) asociando colestasis intrahepática en la ecografía de control. Se realiza colangiografía transparietohepática (CTH) eliminando litiasis de hepatocolédoco que se retira posteriormente. Se realiza nueva biopsia hepática que confirma el diagnóstico, con estudio de histiocitosis negativo, manteniendo seguimiento por Digestivo en HUVR.

DISCUSIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un trastorno histiocítico poco frecuente, con una incidencia estimada en uno a dos casos por millón de habitantes. Se trata de un trastorno consistente en la infiltración de linfocitos, histiocitos, macrófagos y eosinófilos en varios órganos, afectando principalmente al hueso, médula ósea, piel y ganglios linfáticos. La afectación hepática se produce en hasta un 16% de los casos.

El espectro clínico es amplio y dependerá del grado de afectación e infiltración, distinguiendo entre HCL localizada y multisistémica con o sin participación de órganos de riesgo.

La afectación hepática denota un peor pronóstico. Puede manifestarse mediante la aparición de lesiones tumorales o quística, hepatomegalia o con elevación de transaminasas y disfunción hepática con hipoalbuminemia, ascitis, hiperbilirrubinemia y trastorno de la coagulación. La colangitis esclerosante es una complicación especialmente grave de la HCL, con elevación progresiva de transaminasas a pesar de tratamiento.

El diagnóstico definitivo requiere de anatomía patológica confirmada mediante la demostración de histiocitosis con CD1a o S100 y Langerina CD207 o por la presencia de gránulos de Birbeck en microscopía electrónica. El estudio genético puede mostrar mutaciones en los genes BRAF y MAPK hasta en la mitad de los casos.

El tratamiento es complejo, dependiendo del grado de afectación y requiere la evaluación de un equipo multidisciplinar, con un amplio abanico que abarca desde corticoterapia hasta quimioterapia sistémica. La colangitis esclerosante suele ser refractaria al tratamiento, recurriéndose al trasplante hepático en la mayoría de casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. McClain K. *Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis*. In: Newnurger P, Rosmarin A, ed. *Uptodate*, 2019. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-langerhans-cell-histiocytosis> Accessed April 3, 2021.
2. Díaz Del Arco C, Ortega Medina L, Fernández Aceñero MJ. *Neoplasias de células histiocitarias y dendríticas: revisión de la literatura [Histiocytic and dendritic cell neoplasms: Review of the literature]*. *Rev Esp Patol*. 2018 Jul-Sep;51(3):160-169. Spanish. doi: 10.1016/j.patol.2017.10.006. Epub 2017 Dec 8. PMID: 30012309.



**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

CC-53 LESIONES ÓSEAS DE ASPECTO BLÁSTICO: NO SIEMPRE DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDAD

A. Catalán¹, F. Puchades¹, M. Flores², I. Ferrer³, Y. Pallardó⁴, J. J. Tamarit¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Radiología, ³Servicio de Análisis clínicos. Genética. Hospital Consorcio General Universitario de Valencia.

⁴Servicio de Radiología. Hospital de Manises. Valencia.

Presentamos el caso de una mujer de 24 años que ingresa en nuestro servicio de Medicina Interna para estudio de lesiones blásticas, descubiertas a raíz de una resonancia magnética (RNM) cervical que se solicitó ante dolor dorsal y cervical persistente. Este dolor había aparecido 7 meses antes, y la paciente lo había relacionado con un accidente de tráfico por alcance, con diagnóstico de latigazo cervical. Además, la paciente refería una dorsalgia de 20 meses de evolución secundaria a fractura de T1-T4, que se produjo como consecuencia de un salto al agua desde gran altura. No presenta hábitos tóxicos, ni alergias a medicamentos. Tampoco presentaba antecedentes familiares de interés.

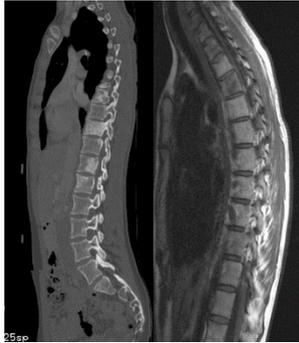
La exploración física al ingreso era rigurosamente normal, sin que la paciente describiera ningún cuadro constitucional o síntomas B, y sin palpar adenopatías en ninguna de las diferentes cadenas ganglionares. La exploración neurológica tan solo reveló dolor lumbar a la flexión de los miembros inferiores sobre el tronco.

Para la aproximación diagnóstica, se solicitaron analíticas, que incluyeron, hemograma, coagulación, glucosa, iones, perfil hepático y renal, metabolismo óseo (calcio, fósforo, PTH, vit D- (25)OH D3), estudio de lípidos, B2 microglobulina, Ca 19.9, Cea 125, TSH, proteinograma, cadenas ligeras (suero y orina), autoinmunidad y proteína C reactiva, así como estudio de orina con sedimento y bioquímica, que mostraron valores dentro de la normalidad. Además, para completar el estudio y ante la sospecha de enfermedad metastásica, se solicitó una tomografía axial computerizada completa (TAC), una ecografía mamaria y axilar, una gastroscopia y una colonoscopia, informándose todas las pruebas como normales, a excepción de las lesiones blásticas ya conocidas presentes en región cervical, dorsal y lumbar sin afectación del muro posterior ni ocupación del canal dorsolumbar. Se decidió repetir la RNM de columna completa, que mostró lesiones medulares de aspecto blástico en cuerpos vertebrales que afectaban a C6, C7, T2, T4, T6, T7, T8, T10, T12, L1, L4 y S1, todas ellas sugestivas de metástasis, sin asociar ninguna masa de partes blandas. Además, se objetivaba un acuñaamiento anterior de T1 ya conocido de origen traumático y sin edema medular. Se solicitó además una tomografía por emisión de positrones (PET-TAC), que identificó las lesiones óseas, sin presentar alteraciones desde el punto de vista metabólico, y una biopsia de médula ósea, que objetivó la presencia de infiltrados de linfocitos formados por celularidad linfoide polimorfa que expresan CD20, CD79a, CD3, CD5 y CD23, sin observar células linfoides B clonales y que fue informada como normal.

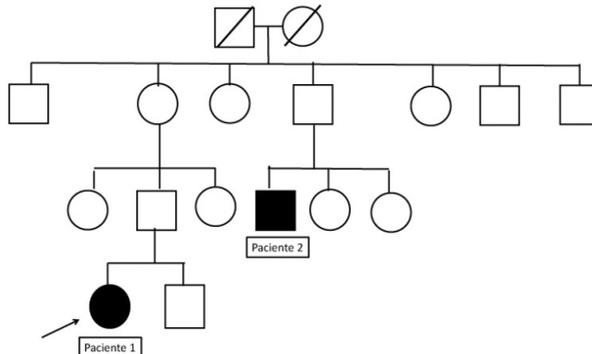
Ante la falta de resultados, se realizó la biopsia de una de las lesiones vertebrales (L4), informándose como tejido óseo cortical y partes blandas con áreas focales de tejido fibrinoide, sin observar lesiones tumorales.

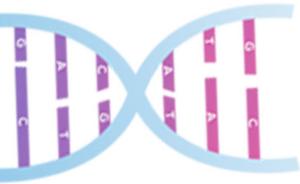


La paciente fue dada de alta tras completar estudio y ajustar analgesia, con diagnóstico de lesiones óseas de aspecto blástico benignas, y está siendo seguida en consultas externas hasta la actualidad. Se realiza seguimiento de las lesiones mediante pruebas de imagen de manera periódica (RNM de columna) con estabilidad de estas y sin presentar alteración del metabolismo óseo.



La gran afectación de la RNM y de la TC (Figura 1 y 2) orientó el caso a una etiología neoplásica, que finalmente se descartó. Se realizó entonces una búsqueda bibliográfica sobre lesiones blásticas/osteoscleróticas que incluyeran características que tenía nuestra paciente: lesiones de predominio axial, sin displasia en la anatomía patológica y con una tasa de remodelado óseo dentro de la normalidad (Ca, F, PTH, VitD). Se descartaron por tanto enfermedades que afecten a huesos pequeños como la osteopoiquilosis, aquellas que causen displasia como la osteoesclerosis o la osteopetrosis (imagen típica de hueso dentro de otro hueso) y las que presenten una tasa de remodelación alterada como la osteomalacia o la enfermedad de Paget (elevación de FA), o el hiperparatiroidismo (elevación de PTH e imagen de Rugger-Jersey).





**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS**
Y
**II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

Dos años más tarde, la paciente acudió con un familiar de segundo grado (Figura 3), que había sido remitido a oncología por hallazgo casual en RNM de unas lesiones óseas de características blásticas en la columna lumbar. Tras completar estudio radiológico, bioquímico y con PET-TAC, se concluyó que las lesiones tenían el mismo patrón que las de nuestra paciente (Figura 1)), y cuyo diagnóstico clínico final había sido el de una enfermedad rara conocida como osteomesopcnosis.

DISCUSIÓN

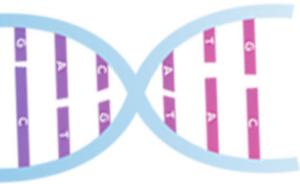
La osteomesopcnosis es una enfermedad de prevalencia y patogenia todavía desconocida. Fue descrita por primera vez en 1979 por Simon et al tras una serie de cuatro casos, pero fue Maroteaux et al. quien introduce el término de osteomesopcnosis¹. Se caracteriza por la aparición de lesiones osteoescleróticas de predominio en esqueleto axial, así como en pelvis y en zona proximal de huesos largos. Los hallazgos radiográficos muestran un aumento de la densidad en la cortical de los cuerpos vertebrales, pero puede manifestarse como lesiones parcheadas, simulando una enfermedad metastásica². Se hereda de manera autosómica dominante y es de curso benigno. No causa deformidades ni fracturas, y clínicamente los pacientes presentan dolor mecánico, principalmente lumbar, desde la adolescencia. El diagnóstico es de exclusión y se realiza mediante hallazgos radiológicos, ausencia de alteraciones analíticas y evolución benigna. En España se han reportado cinco casos en dos artículos³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maroteaux P. *Osteomesopcnosis. A new autosomal dominant osteoesclerosing bone disease (author's transl). Arch Fr Pediatr. 1980;37:153-7*
2. Nakamura M, Masumi S, Nakamura M. *Osteomesopcnosis: the first report from Japan. J Bone Joint Surg Br. 1996;78:145-7*
3. Heursen Eva-Marie, María del Carmen González Partida, J. Paz Expósito and F. Navarro Díaz. *Osteomesopyknosis—a benign axial hyperostosis that can mimic metastatic disease. Skeletal Radiol 2015: 141-146.*

LIBRO DE CASOS CLÍNICOS





**XI REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
Y
II REUNIÓN - VIRTUAL
DE ENFERMEADES MINORITARIAS
PARA RESIDENTES**

LIBRO DE CASOS CLÍNICOS



© 2021 **Obra:**

Libro de casos clínicos XI Reunión Virtual de Enfermedades Minoritarias / II Reunión Virtual de Enfermedades Minoritarias para Residentes

Editado por: **S&H Medical Science Service**

Todos los derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio mecánico o electrónico sin la debida autorización por escrito del editor.

ISBN: 978-84-09-30186-7



S&H
MEDICAL
SCIENCE
CONGRESS

S&H Medical Science Congress, S.L.
C/ Manuel Tovar, 43 Bajo dcha, 28034 Madrid
Tfno.: 91 535 71 83
E-mail: congresos@shmedical.es
Página Web: www.shmedical.es