



CLIN12LAB

LIBRO DE CASOS CLÍNICOS DEL
LABORATORIO 2024

EDITORES

Elena Ana López Jiménez

Jesús Cabanes Madrid

Julia Sanz Gómez

María del Valle Romero Real

Sara Peral García



Editores de este volumen:

Elena Ana López Jiménez, Jesús Cabanes Madrid, Julia Sanz Gómez, María del Valle Romero Real, Sara Peral García.

Publicado en España por:

Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica

Hospital Universitario 12 de Octubre

Av. De Córdoba, s/n, 28041 Madrid (España)

Tif: 913 90 80 00

<https://www.comunidad.madrid/hospital/12octubre/profesionales/servicios-centrales/analisis-clinicos>

<https://www.comunidad.madrid/hospital/12octubre/profesionales/servicios-centrales/bioquimica-clinica>

Imagen de portada diseñada por:

Sara Peral García

I.S.B.N.: 978-84-09-73803-8.

Madrid (España), 2025.



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

CLIN12LAB

Libro de Casos Clínicos del Laboratorio 2024

Editores

Ana Elena López Jiménez

Jesús Cabanes Madrid

Julia Sanz Gómez

María del Valle Romero Real

Sara Peral García

Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid (España)

LISTADO DE EDITORES

Elena Ana López Jiménez
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: elenaana.lopez@salud.madrid.org

Jesús Cabanes Madrid
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: jesus.cabanes@salud.madrid.org

Julia Sanz Gómez
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: jsanzgomez@salud.madrid.org

María del Valle Romero Real
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: mariavalle.romero@salud.madrid.org

Sara Peral García
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: speral@salud.madrid.org

LISTADO DE AUTORES

Mercedes Blanco Colomo
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: mblanco.colomo@salud.madrid.org

Alberto Blanco Sánchez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: absanchez@salud.madrid.org

Alberto Blázquez Encinar
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: alberto.blazquez@salud.madrid.org

José Miguel Comino Cáceres
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: josem.comino@salud.madrid.org

María Concepción Burgos Ballester
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: mariaconcepcion.burgos@salud.madrid.org

Jesús Cabanes Madrid
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: jesus.cabanes@salud.madrid.org

Fernando Calvo Boyero
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: fernando.calvo@salud.madrid.org

Laura Carrasco Parrón
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: lcarrascop@salud.madrid.org

Nerea Castro-Quismondo
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: Nerea.castro@salud.madrid.org

Rafael Colmenares Gil
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: rafael.colmenares@salud.madrid.org

Ana Cuervo Fonseca
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: ana.cuervo@salud.madrid.org

Cecilia Cueto-Felgueroso Ojeda
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: cecilia.cueto-felgueroso@salud.madrid.org

Aitor Delmiro Magdalena
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: aitor.delmiro@salud.madrid.org

Silvia Díaz Díaz
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: sddiaz@salud.madrid.org

Alba Fernández Del Pozo
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: albamaria.fernandezdel@salud.madrid.org

Francisco Javier Fernández Martínez
Servicio de Genética
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: javierfernandez@salud.madrid.org

Álvaro García García
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: alvgarcia@salud.madrid.org

Antonio García Sánchez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: agarciasanchez@salud.madrid.org

Rocío Garrido Moraga
Instituto de Investigación imas12
Hospital 12 de Octubre, Madrid
Email: rocio.garrido.imas12@h12o.es

Irene Gómez Manjón
Servicio de Genética
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: igomez@salud.madrid.org

Adrián González Quintana
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: adrian.gonzalez@salud.madrid.org

Marta González Sánchez
Servicio de Neurología
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: mgonzalezsanchez2@salud.madrid.org

Beatriz Hidalgo Calero
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: bhidalgo@salud.madrid.org

Nadia Ivanna Loscocco
Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Email: nadia.ivanna@quironosalud.es

Ilenia Liria González
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: ilenia.liria@salud.madrid.org

Francisco Javier Manzano Lista
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: fmanzanol@salud.madrid.org

Eva Márquez Lietor
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: emarquezl@salud.madrid.org

Raúl Mateos Pablos
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: rmateosp@salud.madrid.org

Raquel Victoria Melgares de Aguilar Marco
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: raquelvictoria.melgaresaguilar@salud.madrid.org

María Navarro Riquelme
Instituto de Investigación imas12
Hospital 12 de Octubre, Madrid
Email: marianavarro.imas12@h12o.es

Miguel Navarro Sánchez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: mnsanchez@salud.madrid.org

Belén Ontañón Nasarre
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: belen.ontanon@salud.madrid.org

Beatriz Otero Galván
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: beatriz.otero@salud.madrid.org

Marta Outón Porras
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: marta.outon@salud.madrid.org

Daniel Párraga García
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: daniel.parraga@salud.madrid.org

Mónica Pascual Ramírez de Arellano
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: mpascualr@salud.madrid.org

Sara Peral García
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: speral@salud.madrid.org

Rubén Pérez De La Fuente
Servicio de Genética
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: rpfuente@salud.madrid.org

Carlos Requena Triguero
Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona
Email: carlosretri.hj23.ics@gencat.cat

Carla Rodríguez García
Servicio de Bioquímica Clínica
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Email: carla.rgarcia@quironosalud.es

María del Valle Romero Real
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: mariavalle.romero@salud.madrid.org

Llanos Salar Vidal
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Email: llanos.salar@quironosalud.es

María Teresa Sánchez Calvin
Servicio de Genética
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: mscalvin@salud.madrid.org

Jon Sánchez Munárriz
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: jon.sanchez@salud.madrid.org

Paula Sánchez Llorca
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: psllorca@salud.madrid.org

María Sánchez Tabernero
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: mstabernero@salud.madrid.org

José Manuel Sánchez Zapardiel
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: jsanchezz@salud.madrid.org

Julia Sanz Gómez
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: jsanzgomez@salud.madrid.org

Esther Carolina Tamayo Hernández
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: esthercarolina.tamayo@salud.madrid.org

Raúl Vidal Lambán
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: raul.vidal@salud.madrid.org

Denis Zafra Torres
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: denis.zafra@salud.madrid.org

Irene Zamanillo Herrero
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
Email: irene.zamanillo@salud.madrid.org

PRÓLOGO

Cuando uno mira hacia atrás después de tantos años de trabajo, lo que queda no son solo números, informes o procedimientos, sino las personas, los aprendizajes y el impacto que, como equipo, hemos logrado en la vida de los pacientes. Este libro es un reflejo de ese esfuerzo compartido, del compromiso y de la pasión con los que cada autor ha contribuido a la ciencia y a la salud.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todos quienes han hecho posible esta obra: a los compañeros que con su experiencia han aportado casos interesantes, a quienes han dedicado su tiempo al análisis y redacción y a las nuevas generaciones que continuarán con esta importante labor, aportando su entusiasmo y conocimiento.

El laboratorio clínico es, más que un lugar de trabajo, un espacio de aprendizaje constante, donde nunca se pierde la curiosidad, la rigurosidad ni la ética en cada paso del camino. La ciencia avanza, pero los principios que la sostienen deben permanecer.

Me despido con la satisfacción de haber sido parte de esta gran familia profesional y con la confianza de que este libro será una herramienta útil para quienes buscan seguir aprendiendo y mejorando. Que cada caso aquí presentado inspire nuevas preguntas y motive a seguir explorando en beneficio de nuestros pacientes. Estoy segura de que el futuro está en excelentes manos.

Dra. Montserrat de Miguel Reyes
Laboratorio de Diagnóstico Genético de Cáncer Hereditario
Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos
Hospital Universitario 12 de Octubre

TABLA DE CONTENIDOS

BLOQUE I: BIOQUÍMICA	14
1-DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA POR TRATAMIENTO CON LITIO: PRUEBA DE SED	15
2-TEST DEL AYUNO COMO HERRAMIENTA CLAVE EN EL DIAGNÓSTICO DEL INSULINOMA ...	19
3-ORINA ROSADA SIN HEMATURIA EN PACIENTE CON DOLOR ABDOMINAL INTENSO. APORTACIÓN DE UN NUEVO CASO DE PORFIRIA	23
4-DIAGNÓSTICO INCIDENTAL DE MOLA HIDATIFORME: UN CASO CAMUFLADO POR EL EFECTO PROZONA	28
5-HIPONATREMIA ASOCIADA A HÁBITO ENÓLICO	31
6-ENFERMEDAD DE DENT: UN DILEMA DIAGNÓSTICO	36
BLOQUE II: ENFERMEDADES AUTOINMUNES	41
7-SEGUIMIENTO DE PACIENTE CELIACO MEDIANTE PÉPTIDOS INMUNOGÉNICOS DE GLUTEN (GIP).....	42
8-PLEOCITOSIS COMO REFLEJO DE RECIDIVA DEL SÍNDROME DE MOGAD	50
BLOQUE III: FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA	53
9-ELEVACIÓN DE PROCALCITONINA EN AUSENCIA DE INFECCIÓN: UN RETO DIAGNÓSTICO EN EL CONTEXTO DE SOBREDODIS POR PARACETAMOL	54
10-TEST DE DROGAS POSITIVO EN RECIÉN NACIDO, ¿FALSA ALARMA?	58
11-CONSUMO DE COCAÍNA COMO CAUSA DE EXCLUSIÓN PARA EL TRASPLANTE CARDIACO	61
BLOQUE IV: GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR	64
12-CUANDO EL DIAGNÓSTICO DE TDAH ENMASCARA LA ENFERMEDAD METABÓLICA.....	65
13-ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE: LA IMPORTANCIA DE SU DETECCIÓN PRECOZ Y TRATAMIENTO	70
14-IMPORTANCIA DEL CARIOTIPO COMO PRUEBA DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DEL TEST PRENATAL NO INVASIVO (TPNI)	76
15-CASO FAMILIAR DE CARASAL: UNA LEUCOENCEFALOPATÍA POCO CONOCIDA ASOCIADA A UNA ÚNICA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN <i>CTSA</i>	80
16-MOSAICISMO EN EL GEL <i>VHL</i> . IMPLICACIONES CLÍNICAS Y GENÉTICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE VON HIPPEL LINDAU	84
17-NEUROPATÍA ÓPTICA DE LEBER: PÉRDIDA DE VISIÓN COMO MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDAD MITOCONDRIAL.....	89
18-DIAGNÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE MCARDLE. A PROPÓSITO DE UN CASO.	94
19-DIAGNÓSTICO DE TRIPLOIDÍA EN EL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO.	98
20-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HIPOACUSIA CONGÉNITA.....	102
21-DIAGNÓSTICO DE GLOMERULOPATÍA POR LIPOPROTEÍNAS: HALLAZGOS CLÍNICOS Y GENÉTICOS EN UN PACIENTE CON SÍNDROME NEFRÓTICO	106
22-SÍNDROME DE DEPLECIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL.....	111
23-FOTOSENSIBILIDAD CUTÁNEA Y DOLOR ABDOMINAL EN PACIENTE PEDIÁTRICO	115
BLOQUE V: GESTIÓN Y CALIDAD	120
24-EVALUACIÓN DE INDICADORES DE CALIDAD ASOCIADOS A LA ETAPA PREANALÍTICA ..	121

25-EVALUACIÓN DE INDICADORES DE CALIDAD ASOCIADOS A LAS ETAPAS ANALÍTICA Y POST-ANALÍTICA	126
BLOQUE VI: HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA.....	131
26-LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO: LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO INTEGRADO	132
27-PACIENTE VARÓN DE 67 AÑOS CON FIEBRE DE LARGA DURACIÓN	138
28-ESQUISTOCITOS EN EL FROTIS: UN RETO PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	143
29-DIÁTESIS HEMORRÁGICA EN PACIENTE CON ALTERACIÓN DE PRUEBAS CRUZADAS....	149
30-PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS	153
31-OFTALMOPLEJÍA EN PACIENTE CON LESIONES LÍTICA.....	159
32-ANTICUERPOS ONCONEURONALES EN LOS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS.....	163
33-DESAFÍOS EN LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA: DETECCIÓN DE UN ANTI-FYA OCULTO TRAS UN PANEL DE ANTICUERPOS IRREGULARES SOSPECHOSO	170
BLOQUE VII: MICROBIOLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS	174
34-EMERGENCIA CLÍNICA POR FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO.....	175
35-DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL DENGUE.....	180
36-HONGOS DERMATOFITOS EN ORINA, ¿INFECCIÓN O CONTAMINACIÓN? A PROPÓSITO DE UN CASO.	184

BLOQUE I

BIOQUÍMICA

1-DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA POR TRATAMIENTO CON LITIO: PRUEBA DE SED

Autor: Raquel Victoria Melgares de Aguilar Marco*, María Concepción Burgos Ballester*, Ilenia Liria González.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

*Ambos autores han colaborado de forma equitativa en la redacción del texto.

Palabras clave: Diabetes insípida, Hormona antidiurética, Litio.

1. INTRODUCCIÓN

La hormona antidiurética (ADH), también llamada vasopresina, es una hormona secretada por la neurohipófisis o lóbulo posterior de la hipófisis. Su secreción está regulada por las señales nerviosas originadas en el hipotálamo y que terminan en la neurohipófisis. Esta hormona se sintetiza en cuerpos celulares que corresponden a grandes neuronas denominadas neuronas magnocelulares ubicadas en el núcleo supraóptico y paraventricular. En concreto, las neuronas encargadas de la síntesis de la ADH se encuentran en el núcleo supraóptico.

Frente a un aumento de la osmolalidad, disminución del volumen plasmático, disminución de la presión arterial, náuseas, hipoxia, hipercapnia y fiebre se produce un aumento de la secreción de la ADH. Sin embargo, en situaciones de frío o consumo de alcohol ocurre lo contrario, reduciéndose la secreción de la hormona.

La ADH tiene un papel esencial en la regulación osmótica, manteniendo la osmolalidad plasmática dentro de un estrecho margen de 285-295 mOsm/Kg.

Un ligero aumento en la osmolalidad plasmática de un 1% es capaz de estimular los osmorreceptores haciendo que se libere la ADH. En sujetos sanos, el umbral osmótico para la liberación de ADH es de 285 mOsm/kg, y su nivel aumenta de forma lineal conforme lo hace la osmolalidad plasmática hasta los 295 mOsm/Kg, activándose en ese punto el centro de la sed. Los barorreceptores por el contrario no son tan sensibles, pues debe haber una caída de por lo menos 10-15% de la presión arterial para que se ocasione la liberación de vasopresina.

- Diabetes insípida

En cuanto a la secreción de ADH existen enfermedades relacionadas con el déficit en la producción o acción (diabetes insípida) o con el exceso de su actividad (secreción inadecuada de ADH, SIADH).

La diabetes insípida es aquella patología caracterizada por una deficiencia en la secreción de ADH a nivel hipotálamo-hipofisario (diabetes insípida central) o de su acción en el túbulo colector del riñón en respuesta a un incremento de la osmolalidad (diabetes insípida nefrogénica).

En estos casos, se establece una incapacidad para reabsorber agua libre, lo que provoca una poliuria marcada con densidad urinaria baja y activación del mecanismo de la sed como compensación de las pérdidas hídricas. Por ello, se producen una serie de alteraciones urinarias y plasmáti-

cas: aumento del volumen urinario (>40-50 mL/Kg), osmolalidad urinaria disminuida (<300 mOsm/Kg), disminución de la densidad de la orina (<1.005 g/mL) y osmolalidad plasmática aumentada debido a la imposibilidad para reabsorber agua.

Clínicamente esta situación se manifiesta con un incremento notable de la diuresis (poliuria) junto con una disminución de la capacidad de concentración de la orina (hipostenuria) que como consecuencia produce un aumento considerable de la ingesta hídrica (polidipsia) por activación del centro hipotalámico de la sed.

Frente a una sospecha de diabetes insípida se realizan diferentes determinaciones en el laboratorio mediante las cuales se pueden ir descartando otras posibles patologías que presentan similitud en los síntomas, como ocurre en el caso de la diabetes mellitus o la polidipsia primaria, que también se caracterizan por un síndrome poliúrico-polidipsico. El diagnóstico diferencial entre ambas patologías puede comenzar mediante la determinación basal de osmolalidad urinaria y osmolalidad plasmática. En el caso de la diabetes insípida encontraremos valores de osmolalidad urinaria disminuida y de osmolalidad plasmática aumentada, debido a la incapacidad de reabsorber agua a nivel de los túbulos colectores de la nefrona por déficit o problemas en la acción de la ADH.

Se pueden dar situaciones en las que se presenta una osmolalidad urinaria menor de 300 mOsm/Kg con una osmolalidad plasmática también reducida. En estas situaciones los niveles disminuidos de osmolalidad urinaria sí que orientarían a una diabetes insípida, sin embargo, los niveles disminuidos de osmolalidad plasmática obligan a realizar pruebas funcionales. Con la realización de pruebas funcionales se podrá diferenciar entre una polidipsia primaria o una diabetes insípida en la que se está produciendo una polidipsia secundaria (por activación del centro de la sed) para compensar la osmolalidad aumentada característica de esta patología.

La polidipsia primaria es una patología en la que se produce una ingesta de grandes cantidades de agua que producen un decremento modesto de la osmolalidad plasmática, una disminución de la secreción de vasopresina y una excreción de grandes cantidades de orina (poliuria). Puede ser de origen psicogénico cuando es secundaria a un trastorno de conducta o alguna psicopatología; o dipsogénico cuando se debe a un trastorno primario de la sed o por alteraciones hipotalámicas que disminuyen el umbral osmótico para la sensación de sed.

- Test de privación hídrica

También denominada prueba de deshidratación o prueba de sed es la prueba funcional más utilizada para el diagnóstico de la diabetes insípida.

El fundamento de esta prueba consiste en la privación de líquido para lograr una deshidratación e hipertonidad del plasma, y comprobar la capacidad de concentrar la orina en respuesta a la misma. A través de la realización de esta prueba funcional se pretende confirmar la reserva endógena de ADH en pacientes con poliuria y polidipsia (osmolalidades urinarias y plasmática disminuidas), pudiendo diferenciar entre polidipsia primaria y diabetes insípida.

La prueba se realiza hospitalizando transitoriamente al paciente con una adecuada vigilancia médica debido a las posibles complicaciones (deshidratación hipernatrémica e hipovolémica). Se debe mantener una restricción hídrica después de finalizar la cena de la noche anterior. El paciente debe mantenerse en ayunas y cada 60 minutos pesarse, realizar medición de la presión arterial, volumen y osmolalidad de la orina emitida. Además, cada 2 horas se medirá la natremia y la osmolalidad plasmática.

La prueba se suspende si:

- 1) Se produce una pérdida de peso mayor al 3-5% del peso inicial.
- 2) Si hay una disminución de la presión arterial.
- 3) No se observan variaciones en la osmolalidad urinaria.

En sujetos sanos, la restricción de líquidos provoca la liberación de ADH y su acción en el extremo distal de la nefrona, ocasionando una disminución de la diuresis y un aumento de la osmolalidad urinaria. En sujetos con alteración en la acción o producción de la ADH no se conseguirá disminuir la diuresis ni aumentar la osmolalidad de la orina.

Si la osmolalidad urinaria basal es >300 mOsm/Kg o se mantiene >300 mOsm/Kg a las 8 horas de comenzar la prueba, se descarta el diagnóstico de diabetes insípida completa y se considera que la causa de la poliuria es otra pudiendo ser una polidipsia primaria o una diabetes insípida parcial. Por el contrario, una osmolalidad plasmática inicial >300 mOsm/Kg o una osmolalidad urinaria <300 mOsm/Kg tras la prueba de privación sugiere el diagnóstico de diabetes insípida.

- Test de estimulación con vasopresina o análogos:

Tras la confirmación de la presencia de diabetes insípida con la prueba de privación de agua, se puede realizar una prueba de estimulación con vasopresina o sus análogos para diferenciar la etiología de la diabetes insípida: central o nefrogénica.

Consiste en la administración de $1\mu\text{g}$ de desmopresina subcutánea, análogo sintético de la ADH que actúa sobre los receptores V2 incrementando la permeabilidad al agua en los túbulos colectores de la nefrona.

Tras la administración del fármaco se van observando las variaciones en la osmolalidad urinaria cada 30 minutos du-

rante 2 horas.

De ese modo, si se produce un incremento de la osmolalidad urinaria a niveles superiores a 300 mOsm/Kg se confirma la presencia de diabetes insípida central. Esto es debido a que al administrar el análogo de la hormona se ha podido concentrar la orina disminuyendo así también la diuresis.

Niveles de osmolalidad urinaria menores o iguales a 300 mOsm/Kg orientarían hacia una diabetes insípida nefrogénica, ya que el aporte del análogo de la hormona no ha podido ejercer la acción en el riñón evidenciando de esa manera el problema a nivel de ese órgano.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Mujer de 35 años, dependiente en las actividades básicas de la vida diaria (PDABVD) con antecedentes de Síndrome de Prader-Willi diagnosticado al nacimiento por obesidad e hipotonía, con diagnóstico definitivo a los 11 años y en seguimiento en el hospital desde hace años.

Presenta clínica de polidipsia de años de evolución pudiendo llegar a beber 2L de agua en cada toma. En diciembre de 2019 comienza con esta clínica, llegando en el año 2022 a alcanzar los 7-8L de ingesta diaria de agua. Se intenta controlar por parte de la familia la ingesta y la paciente comienza poco después con incontinencia urinaria por rebosamiento para la cual se le realiza sondaje vesical intermitente.

Debido a clínica de poliuria y polidipsia mantenida, la paciente ingresa a cargo del Servicio de Endocrinología para la realización de la prueba de privación hídrica.

2.2. Antecedentes personales:

- Trastorno conductual con componente psicótico, trastorno bipolar diagnosticado a raíz de un brote maniaco en 2005 por el que recibe tratamiento con litio desde los 17 años.
- Hipogonadismo hipogonadotropo, tratado con terapia hormonal sustitutiva pero suspendido posteriormente por intolerancia.
- Déficit de GH en tratamiento.
- Osteopenia y acúñamiento vertebral.

2.3. Antecedentes familiares:

- Tiroidopatía por rama materna.
- Hipercolesterolemia familiar por rama paterna con cardiopatía isquémica en varios familiares.
- Abuelo materno con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

3. INFORME DE LABORATORIO

Se ingresa a la paciente con restricción hídrica y se recogen muestras de orina cada 60 minutos y de sangre cada 120 minutos obteniendo los resultados recogidos en la Tabla 1.

En la analítica basal se observa natremia y osmolalidad plasmática normales, mientras que se observa osmolalidad urinaria disminuida (171 mOsm/Kg).

Tras cuatro horas se observó una osmolalidad urinaria disminuida (<300 mOsm/Kg), osmolalidad plasmática elevada (\approx 300 mOsm/Kg) y natremia elevada (>145 mEq/L). Se orienta de esta manera el diagnóstico hacia la presencia de diabetes insípida.

Para confirmar la etiología de la patología se realiza la siguiente fase de la prueba, en la que se administra el análogo desmopresina (2 μ g vía subcutánea). Tras ello, se miden los niveles de osmolalidad urinaria a los 30, 60, 90 y 120 minutos (Tabla 2).

Se observa tras la realización de esta prueba, un aumento de la osmolalidad urinaria <50% respecto al valor basal (\approx 30%) que confirma una diabetes insípida nefrogénica, evidenciando la resistencia a la acción del análogo de ADH y la incapacidad para concentrar la orina.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con el fin de descartar otras posibles patologías que pueden asemejarse a la diabetes insípida debido a su sintomatología, se realizan diferentes determinaciones.

La diabetes mellitus o la polidipsia primaria, que también se caracterizan por presentar un síndrome poliuro-polidíptico,

puede ser descartada mediante la determinación de osmolalidad plasmática y urinaria. Como ocurre en nuestra paciente, debido a que presenta una osmolalidad urinaria disminuida (171 mOsm/Kg) descarta en primer lugar la posibilidad de diabetes mellitus ya que en esta situación encontraríamos osmolalidades urinarias más elevadas debido a la diuresis osmótica que caracteriza a la patología.

Los valores disminuidos tanto en osmolalidad urinaria (171 mOsm/Kg) como plasmática (292 mOsm/Kg) orienta el diagnóstico hacia una diabetes insípida. Sin embargo, estos niveles disminuidos de osmolalidad plasmática hacen necesaria la realización de pruebas funcionales como la prueba de deprivación hídrica para diferenciar entre una polidipsia primaria o una diabetes insípida en la que se está produciendo una polidipsia secundaria (por activación del centro de la sed) para compensar la osmolalidad plasmática aumentada característica de esta patología.

- Fase de sed

Es por esto por lo que en nuestra paciente se realiza la prueba de deprivación o restricción hídrica. La prueba de deprivación hídrica nos muestra cómo tras la fase de sed se presenta un aumento ligero de la osmolalidad plasmática y un mantenimiento de la osmolalidad urinaria disminuida (296 mOsm/Kg). De esta manera, se refleja un fallo en la acción o producción de la ADH, situación que no se observaría en el caso de la polidipsia primaria en la que la acción o producción de la ADH se encuentra conservada.

Tiempo (h)	Sodio plasmático (mEq/L)	Osmolalidad plasmática (mOsm/Kg)	Osmolalidad urinaria (mOsm/Kg)	Diuresis (mL)
0	143	292	171	400
1	-	-	157	400
2	145	297	162	400
3	-	-	187	200
4	135	296	229	50

Tabla 1. Fase de sed.

Tiempo post-administración (min)	Osmolalidad urinaria (mOsm/Kg)	Diuresis (mL)
30	273	25
60	304	10
90	309	20
120	295	60

Tabla 2. Fase de desmopresina.

- Fase de desmopresina

Se orienta por tanto el diagnóstico hacia diabetes insípida, por lo que para confirmar la etiología se pasa a una siguiente fase dentro de la prueba funcional en la que se administra el análogo de ADH desmopresina por vía subcutánea.

La presencia de diabetes insípida nefrogénica, es decir, de fallo en la acción de la ADH sobre el túbulo colector renal, se confirma después de dos horas post administración del análogo. Se observa cómo no hay una recuperación en la osmolalidad urinaria, sino que se mantiene alrededor de 300 mOsm/Kg, evidenciando la falta de acción de la hormona a nivel renal e imposibilidad para concentrar la orina.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

En concreto, se trata de un caso de diabetes insípida nefrogénica adquirida producida por fármacos, en este caso el litio pues la paciente se encontraba en tratamiento crónico con el fármaco.

6. EVOLUCIÓN

Tras el diagnóstico, los servicios de Nefrología y Psiquiatría, en conjunto, se decide el reajuste del tratamiento con litio de la paciente. Además, también se le recomienda la disminución de sal y proteínas de la dieta y un correcto vaciado vesical.

7. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

El tratamiento crónico con fármacos como el litio puede ser una de las causas de diabetes insípida nefrogénica secundaria. El litio es el fármaco de elección en enfermedad bipolar siendo ampliamente utilizado. Se ha observado que la alteración que produce el litio a nivel renal es debido a la acción de este fármaco sobre las acuaporinas. Produce sobre estas proteínas una regulación negativa y, por lo tanto, una respuesta disminuida a la vasopresina en el túbulo colector con la consecuente pérdida de agua libre. Se ha constatado que esta disminución es reversible una vez que se discontinúa la droga y que la capacidad concentradora se recupera casi en su totalidad.

La acuaporina 2 es la encargada del mecanismo concentrador renal dependiente de vasopresina en el túbulo colector de la nefrona. Estas proteínas son estructuras tetraméricas homólogas que siguen una estructura de "reloj de arena" en la cual se observa una puerta de entrada y otra de salida ancha con un estrechamiento central. Cada subunidad de la estructura está compuesta por 6 hélices alfa que atraviesan la membrana en su totalidad unidas por varias asas, dos de las cuales se llaman hemiporos que se unen y forman un poro en el centro del canal. La conformación final depende del plegamiento de las seis unidades, y de los dos hemiporos que forman un canal central al juntarse en el centro (Figura 1).

Una vez establecida la estructura terciaria, ésta es llevada del espacio intracelular por estructuras especializadas al extremo apical de la célula y es expresada en su superficie.

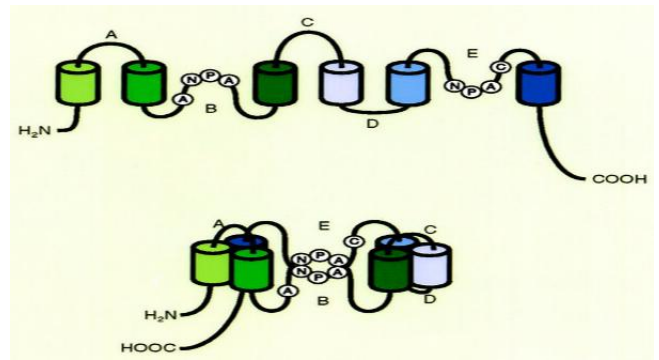


Figura 1. Estructura de las acuaporinas. De Castro-Pretelt M *et al.*

En presencia de la ADH se produce una estimulación en la producción y expresión de acuaporina 2 en la membrana apical de las células principales del túbulo colector.

El mecanismo fisiopatológico descubierto para el litio es la inhibición en el proceso de ensamblaje de la proteína a nivel citoplasmático por inhibición de un mecanismo ADP dependiente, evitando así su expresión renal y por lo tanto perdiendo la capacidad concentradora.

El tratamiento de la diabetes insípida nefrogénica producida por litio consiste en la administración consecutiva de amilorida, ya que el litio se metaboliza a nivel renal por medio de canales dependientes de amilorida.

8. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- De Castro-Pretelt M J. Diabetes insípida nefrogénica inducida por litio: el papel de las acuaporinas. *Salud Uninorte* [Internet]. 2005. (20): 59-64
- Diabetes insípida. *Empendium.com*. Recuperado de <http://empendium.com/manualmibe/compendio/chapter/B34.II.8.1>.
- Fernández-Rodríguez E, Bernabeu I, Casanueva FF. Enfermedades de la neurohipófisis. *Medicine*. 2012. 11(13): 782-7.
- García García E. Diabetes insípida. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019. 1: 49-62.
- Hall J. E., Guyton A. C, Hall M. E. Tratado de fisiología médica (14ª). 2021. Elsevier.
- Lamas C, del Pozo C, Villabona, C. Guía clínica de manejo de la diabetes insípida y del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética en el postoperatorio de la cirugía hipofisaria .2014.
- Martínez Antón A, Collado Caparrós JF. Diabetes insípida, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y síndrome pierde sal cerebral. *Protoc diagn ter pediatr*. 2021. 1:653.
- Mejorado Molano F. J., Soriano Guillén L. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2021.12 Suppl(2):56-66.
- Tovar H, Flórez A, Quintero G, Concha D. Diabetes insípida de origen central secundario a hipofisitis. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*. Diciembre de 2020.

2-EL TEST DEL AYUNO COMO HERRAMIENTA CLAVE EN EL DIAGNÓSTICO DEL INSULINOMA

Autor: Beatriz Otero Galván*, Raúl Vidal Lambán*, Adrián González Quintana.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

*Ambos autores han colaborado de forma equitativa en la redacción del texto.

Palabras clave: Insulinoma, Hipoglucemia, Test del ayuno.

1. INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) de páncreas son infrecuentes, con una incidencia aproximada de 1 caso por cada 100.000 habitantes y año, lo que representa el 1-2% del total de las neoplasias pancreáticas. Los TNE pancreáticos se pueden clasificar en no funcionantes (no producen hormonas) y funcionantes (secretoras de hormonas, responsables de la sintomatología del paciente).

El insulinoma es el TNE pancreático funcionante más frecuente, su incidencia es de 1-4 casos por millón de habitantes y año, con un pico entre la tercera y la sexta décadas de la vida con ligero predominio en mujeres. Se caracterizan por ser tumores secretoras de insulina, suelen ser únicos, benignos, esporádicos y de pequeño tamaño.

El hiperinsulinismo endógeno es una situación clínicamente relevante, que se debe generalmente a la producción inadecuada de insulina por parte de células beta pancreáticas, pudiendo derivar en episodios severos de hipoglucemia, poniendo en riesgo la estabilidad neurológica y metabólica del paciente. La hipoglucemia se manifiesta por la aparición de la tríada clásica de Whipple caracterizada por: 1) un nivel bajo de glucosa plasmática (< 45 mg/dL) junto con 2) síntomas o signos de hipoglucemia (sudoración, temblor, taquicardia, palpitaciones, ansiedad, disminución del estado de consciencia, alteraciones visuales, coma, convulsiones) que 3) se resuelven tras la normalización de la glucemia al administrar hidratos de carbono.

Ante casos de hipoglucemia de origen desconocido se debe estudiar su causa, siendo el test del ayuno uno de los principales abordajes. Este es una prueba funcional empleada para el diagnóstico de hipoglucemias, que permite identificar si son causadas por un hiperinsulinismo endógeno.

Esta prueba se fundamenta en que la secreción de insulina endógena provocada por un insulinoma no se ve inhibida ante una hipoglucemia inducida por un ayuno prolongado a diferencia de lo que ocurre con otras causas de hipoglucemia.

Para el inicio del procedimiento se debe hospitalizar al paciente, que se deberá mantener activo en la medida de lo posible. El paciente realizará la última ingesta a la hora de la cena, comenzando el test a las 9 am del día siguiente. Desde el momento de la última ingesta el paciente se mantendrá en dieta absoluta, únicamente se podrán ingerir infusiones acá-

loricas (sin azúcar) y agua. También se debe suspender la medicación prescindible.

Para facilitar la toma de muestras se canaliza una vía venosa periférica. Para el seguimiento del paciente se deben realizar glucemias capilares cada 4-6 horas o si aparece sintomatología compatible con hipoglucemia. Cuando el paciente alcance glucemias capilares menores de 60 mg/dL se comenzará a medir la glucemia capilar cada 2 horas.

Desde el inicio del test se deben extraer muestras sanguíneas cada 6 horas para la determinación de glucosa, péptido C, insulina y β -hidroxibutirato.

Los criterios para finalizar el test son:

- Que hayan pasado > 72 horas desde el inicio de la prueba.
- En el momento que la glucemia determinada por el laboratorio sea < 45 mg/dL.
- Si el paciente presenta convulsiones o pérdida de consciencia, independientemente de la glucemia capilar.
- Si el paciente presenta síntomas de hipoglucemia, y la glucemia capilar es menor de 60 mg/dL. Debe extraerse analítica urgente, y con glucemia plasmática menor o igual 55mg/dL se finalizará la prueba

Al finalizar la prueba se debe hacer una extracción sanguínea final para la determinación de insulina y péptido C, además de para determinar las concentraciones de antidiabéticos orales, proinsulina y anticuerpos antiinsulina.

A continuación, se administrará 1 mg de glucagón intravenoso y se extraerán analíticas sanguíneas a los 10, 20 y 30 minutos para la determinación de glucosa con el objetivo de evaluar el acumulo de la misma en los tejidos de reserva. En el caso de tratarse de una hipoglucemia que no cursa con hiperinsulinemia, durante el ayuno se habrá estimulado la liberación de glucagón endógeno movilizand las reservas de glucosa para aumentar sus niveles en sangre, de forma que al administrar el glucagón exógeno al paciente no se apreciarán variaciones sustanciales en la seriación de la glucosa, puesto que se han movilizad ya todas las reservas de glucosa del organismo. Sin embargo, ante una hipoglucemia hiperinsulinémica tras la administración de glucagón se observarán incrementos >25 mg/dL tras 20-30 minutos.

Inmediatamente después de la última extracción sanguínea se reintroduce la dieta normal según tolerancia.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Mujer de 65 años, acude a Urgencias en agosto 2024 por clínica de un mes de evolución de astenia progresiva, episodios de diaforesis, alteración de comportamiento alternando episodios de somnolencia matutina con heteroagresividad y crisis de ausencias recurrentes con amnesia retrógrada posterior que resuelve espontáneamente tras ingesta de café con azúcar. También refiere episodios de pérdida de fuerza en ambas extremidades inferiores y llanto. La familiar refiere que lo relaciona con la bajada de dosis de pregabalina.

A su llegada a urgencias se evidencia en la paciente una hipoglucemia de 25 mg/dL que mejora tras tratamiento con suero glucosado intravenoso y 150 mg de hidrocortisona intravenosa. Se realiza TC de cráneo y radiografía de tórax sin alteraciones significativas y un perfil tiroideo normal.

2.2. Antecedentes familiares:

La paciente no presenta antecedentes familiares de interés.

2.3. Enfermedad actual:

La paciente presenta episodios de hipoglucemia no diabética con síntomas neuroglucopénicos descritos previamente. Ingres a cargo de Endocrinología para estudio y vigilancia clínica, con sospecha de insulinoma.

Durante su ingreso la paciente presenta mala tolerancia a las ayunas prolongadas (> 6 horas sin ingerir alimentos) pese a llevar una perfusión continua de suero glucosado 5%. De cara al control de las hipoglucemias se le implanta a la paciente un sistema de monitorización continua de glucosa (SMCG), y se inicia tratamiento con diazóxido 25 mg cada 12 horas, para controlar la glucemia, e hidroclorotiazida 12,5 mg cada 24 horas, con el fin de prevenir la aparición de edemas periféricos. además de educación alimentaria de cara a reducir y tratar los episodios de hipoglucemia logrando una mejoría progresiva del control de glucemias.

2.4. Exploración física:

A su llegada a urgencias la paciente se encuentra consciente y desorientada en tiempo y espacio, agresiva, presentando bradiquipsia y bradilalia, sin focalidad neurológica a la exploración. Sin signos adrenérgicos.

- La medición de las constantes arrojó los siguientes resultados: Temperatura 36,3°C; tensión sistólica 179 mmHg; tensión diastólica 113 mmHg; frecuencia cardíaca 81 latidos/min; saturación O₂ basal 97 %.
- La exploración neurológica refleja funciones corticales alteradas con memoria inmediata y remota alterada, pares craneales normales.
- Auscultación cardíaca normal: rítmico, sin soplos.
- Auscultación pulmonar: con murmullo vesicular (MVC), sin ruidos sobreañadidos.
- Abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpación, sin masas, sin megalias, sin signos de irritación peritoneal, ruidos hidroaéreos conservados de tonalidad normal.

- Miembros inferiores (MMII): sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

2.5. Antecedentes personales:

Entre los antecedentes personales, destacan:

- Hipertensión arterial.
- Discopatía L2-L5 intervenida hace años.
- Hábitos tóxicos: fumadora (10 cigarrillos/día).
- En tratamiento con pregabalina y tramadol.

3. INFORME DE LABORATORIO

Al ingreso en Urgencias la paciente presenta una bioquímica sanguínea en la que destaca una hipoglucemia de 25 mg/dL y una leve hipopotasemia 3,17 mEq/L. El resto de iones y calcio se mantiene en rango de normalidad, presenta una función renal conservada y, el perfil hepático, reactantes de fase aguda y el perfil tiroideo dentro de rango.

El análisis de la orina refleja la presencia de cetonas y ausencia de tóxicos.

Tras el ingreso a cargo de Endocrinología se realiza analítica con niveles de las hormonas coninsulares normales, Insulina 9,1 µU/mL y Péptido C 2,11 ng/mL.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante reiterados episodios de hipoglucemias sintomáticas en una paciente no diabética, se ingresa a la paciente a cargo de endocrino para realizarle un estudio etiológico de hipoglucemias.

Se comienza el estudio con test del ayuno cuyos resultados se muestran en la Tabla 1.

	Día 1 9:00 am	Día 1 10:30am	Día 1 11:00 am
Glucemia capilar (mg/dL)	50	38	-
Glucosa [70-99 mg/dL]	47	38	36
Insulina [2,6-24,9 U/mL]	12,6	14,7	-
Péptido C [1-4 ng/mL]	2,18	2,62	-
β-Hidroxibutirato [0,018-0,08 mmol/L]	0,032	0,032	0,056

Tabla 1. Resultados del test del ayuno.

Se finaliza el test a la hora y media de comenzar, puesto que la paciente presenta una glucemia capilar de 38 mg/dL; por ello se le extrae sangre para analizar la glucemia en suero, este valor se confirma como 38 mg/dL, marcando el final del test. La paciente se mantiene asintomática durante el transcurso de todo el test.

Junto con la finalización del test se toma muestra para la determinación de antidiabéticos orales, proinsulina y anticuerpos antiinsulina. Para descartar otras causas o patologías, distintas al insulinoma, que puedan reducir la glucemia en la paciente. Los valores de la paciente se recogen en la Tabla 2.

Antidiabéticos orales	Ausencia [ausencia/presencia]
Proinsulina	4,5 pmol/L [<7,0 pmol/L]
Anticuerpos antiinsulina	2,93 U/mL

Tabla 2. Valores de las determinaciones de antidiabéticos orales, proinsulina y anticuerpos antiinsulina tras finalizar el test. *La detección de antidiabéticos orales incluye: metformina, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, repaglinida y nateglinida.

Tras la finalización del test se le administra a la paciente una perfusión intravenosa de glucagón. En la Tabla 3 se muestran los valores de glucosa a los 10, 20 y 30 minutos.

Tiempo tras la infusión de glucagón (min)	Glucosa (mg/dL)
10	53
20	82
30	84

Tabla 3. Resultados glucemias tras administración de 1 mg de glucagón IV.

Tras la administración de glucagón IV se objetivó, en la paciente, un incremento de glucosa en suero de >25 mg/dL, indicando que la paciente ha presentado hiperinsulinemia endógena.

Ante la evidencia del test del ayuno se realiza un TC Toraco-Abdomino-Pélvico con contraste que identifica una lesión hipervascular nodular bien definida de 12 mm en cuerpo pancreático, compatible con sospecha de insulinoma. Además, también se identifica un nódulo hipercaptante en el lóbulo tiroideo izquierdo y nódulos milimétricos/engrosamiento nodular de la glándula suprarrenal izquierda. Sin aparentes lesiones metastásicas.

Se le hace una ecografía de cuello objetivando en el lóbulo tiroideo izquierdo un nódulo sólido de 12mm TIRADS 3 sin otras lesiones de sospecha, similar a lo descrito en el TC. De cara a descartar una posible asociación a hiperparatiroidismo por neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (*MEN-1*) se piden determinaciones PTH, perfil tiroideo y perfil calcio-fósforo, que se objetivan como normales.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Los resultados arrojados por el test del ayuno (resultados en Tabla 1; Tabla 2) muestran un hiperinsulinismo endógeno

franco. Este diagnóstico se complementa con lo objetivado en el TC Toraco-Abdomino-Pélvico.

Ante la evidencia de estos resultados, se decide en el comité de tumores neuroendocrinos, la realización de una pancreatectomía corporocaudal con preservación esplénica, que transcurre sin incidencias.

Tras la pancreatectomía se identifica desde anatomía patológica el nódulo pancreático como un insulinoma pancreático, NET G1 con un índice de proliferación Ki-67 1.26% pT1NxMx.

6. EVOLUCIÓN

Para el seguimiento de la paciente se solicita PETGal68 en 3 meses junto a una analítica de sangre y orina completa además de determinaciones de los marcadores tumorales neuroendocrinos cromogranina A y enolasa.

Debido a la resección parcial del páncreas practicada en la paciente, presenta mayor riesgo de desarrollar diabetes, por lo que deberá realizarse controles periódicos, para la prevención y control de esta.

El pronóstico de la paciente es favorable tras la resección quirúrgica, no presentan mutaciones en genes que puedan indicar la reaparición de tumores múltiples, impresionando en este caso, de un insulinoma aislado y único.

7. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

El diagnóstico de insulinoma caracterizado por una clínica eminentemente hipoglucémica se alcanza tras un abordaje diferencial con respecto a otras patologías que pueden cursar con una sintomatología similar. Las determinaciones en sangre de diferentes parámetros bioquímicos, hormonas y factores exógenos, durante la realización y al finalizar el test del ayuno permiten llegar al diagnóstico final que será complementado con pruebas de imagen y, en ocasiones, con un estudio genético.

La determinación de péptido C es relevante de cara a descartar un aumento de insulina debido a la administración de insulina exógena.

En el insulinoma existe un procesamiento anómalo de la proinsulina, se ha descrito la presencia de gránulos que contienen insulina y proinsulina de forma simultánea, y por tanto una relación aumentada proinsulina: insulina. En algunos tumores la causa está en la secreción elevada de este precursor. La determinación de proinsulina ayuda a determinar si el aumento de insulina es debido a un aumento exógeno de esta.

El β -hidroxibutirato es un marcador clave en la fisiología del ayuno y la producción de cuerpos cetónicos. Su medición permite distinguir entre causas fisiológicas y patológicas de la hipoglucemia durante el ayuno prolongado. En condiciones normales de ayuno prolongado, la disminución de los niveles de insulina favorece la lipólisis y la producción de cuerpos cetónicos (principalmente β -hidroxibutirato y acetoacetato) como fuente alternativa de energía. Sin embargo, en el hiperinsulinismo endógeno, los niveles ele-

vados de insulina inhiben la lipólisis y, por ende, la producción de cuerpos cetónicos, incluso durante hipoglucemias profundas. Por eso, niveles bajos de β -hidroxibutirato ($\leq 2,7$ mmol/L) durante una hipoglucemia indican inhibición inadecuada de la insulina, compatible con hiperinsulinismo.

La determinación de antidiabéticos orales permite dilucidar si las hipoglucemias que presentan los pacientes son debidas a factores exógenos a la paciente como son la toma de fármacos que pueda disminuir la glucosa en sangre de la paciente. Además, los antidiabéticos orales son capaces de aumentar la secreción de insulina endógena y, por tanto, de péptido C, que no serían diferenciables de los aumentos producidos por un insulinoma.

La determinación de anticuerpos antiinsulina en el contexto de hipoglucemia permite el despistaje de una causa autoinmune. Niveles elevados de estos anticuerpos en suero se relacionan con una liberación errática de insulina que circula formando complejos. En general esta entidad se acompaña de niveles de insulina en suero anormalmente elevados.

Los criterios diagnósticos postulados para el insulinoma son la presencia de sintomatología en relación a la hipoglucemia, glucemias < 40 mg/dL e insulina plasmática >3 μ U/ml. Los valores de péptido C $\geq 0,6$ ng/mL, de proinsulina ≥ 5 pmol/L, y de β -hidroxibutirato $\leq 2,7$ mmol/L también se consideran confirmatorios de diagnósticos. En la parte final del test que consiste en la administración de 1 mg de glucagón intravenoso, la determinación de incrementos de glucemia > 25 mg/dL a los 20-30 minutos post infusión, se considera un criterio positivo más para el diagnóstico de hiperinsulinemia. Aparte, debe verificarse la ausencia factores exógenos que puedan contribuir al aumento de insulina, como son la presencia de antidiabéticos orales y anticuerpos antiinsulina.

La mayoría de los insulinomas son tumores espontáneos, solamente alrededor del 4-7% de los pacientes con insulinoma presentan formas familiares asociadas a la aparición de tumores múltiples (*MEN-1*), debidas a mutaciones germinales inactivadoras del gen *MEN-1*, que codifica la proteína menina, un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 11 (11q13). Los pacientes que presentan esta mutación tienen mayor riesgo de recaída.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), producida por mutaciones en un gen localizado en el cromosoma 3 (3p25.2), es otra de las alteraciones genéticas que puede ocasionar insulinomas y otros tumores neuroendocrinos,

aunque con una frecuencia considerablemente menor. Determinar la presencia o ausencia de estas alteraciones genéticas en pacientes con insulinoma es crucial para el seguimiento y pronóstico de los pacientes, y el seguimiento precoz de sus familiares.

El manejo inicial del paciente con insulinoma está enfocado en dar respuesta a la hipoglucemia aguda donde el objetivo es normalizar los niveles de glucosa en sangre para prevenir daño neurológico. Para ello, se puede administrar glucosa vía oral/ intravenosa o glucagón.

El tratamiento de esta patología tiene varias líneas de abordaje.

- Tratamiento quirúrgico: es la primera línea en casos de insulinomas. Se realiza la enucleación del tumor o pancreatoclectomía parcial.
- Tratamiento médico: cuando no es posible la cirugía o en casos de insulinomas malignos, se utilizan:
 - Diazóxido, que actúa inhibiendo la secreción de insulina por acción directa sobre las células β .
 - Análogos de somatostatina (octreótido o lanreótido).
 - Quimioterapia o terapia dirigida.

8. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Alfayate R, Fajardo C, González-Clemente JM. Diagnóstico de laboratorio en endocrinología. Madrid: *Nature Publishing Group Iberoamérica, S.L.*; 2015. ISBN: 978-84-940238-5-9.
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, *et al.* Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 94(3):709-28.
- Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, *et al.* Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. *J BUON.* 2020 25(3):1302-1314.
- Hipoglucemia de causa autoinmune por anticuerpos anti-insulina. Autoimmune hypoglycemia due to anti-insulin antibodies. *Med Clin (Barc).* 2018;150(12):43-44
- Insulinoma IRENE HALPERIN RABINOVICH Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. España. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. 2007.

3-ORINA ROSADA SIN HEMATURIA EN PACIENTE CON DOLOR ABDOMINAL INTENSO. APORTACIÓN DE UN NUEVO CASO DE PORFIRIA

Autor: Raúl Mateos Pablos, Laura Carrasco Parrón, Silvia Díaz Díaz.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Porfiria aguda intermitente, Dolor abdominal, Hiponatremia.

1. INTRODUCCIÓN

Las porfirias son un grupo de trastornos poco frecuentes, producidos por deficiencias enzimáticas (genéticas o adquiridas) en la ruta biosintética del grupo hemo. Se caracterizan por dos manifestaciones principales: trastornos neuroviscerales (porfirias agudas) y fotosensibilidad cutánea (porfirias cutáneas). El subtipo más frecuente entre las porfirias agudas es la porfiria aguda intermitente, representando hasta un 80% de los casos y afectando mayoritariamente a mujeres. Se consideran enfermedades genéticas raras siendo su patrón de herencia mayoritario autosómico dominante, con algunas excepciones en las que el patrón de herencia es autosómico recesivo. Los síntomas asociados a estas patologías son inespecíficos e incluyen dolor abdominal, estreñimiento, fatiga, vómitos, delirio, depresión, etcétera, acompañados de complicaciones como hipertensión o hiponatremia, lo que conlleva un infradiagnóstico y a su confusión con otras patologías digestivas o ginecológicas. Si no se instaura el tratamiento a tiempo, estas crisis pueden ser potencialmente mortales. Las particularidades de esta patología hacen que sea imprescindible la realización de un test rápido como es el test de Hoesch para descartar la presencia de una crisis de porfiria. Este test constituye una herramienta fundamental que debería estar disponible en la cartera de servicios del Laboratorio de Urgencias.

A continuación, se expone un caso clínico que pone de manifiesto el valor que aporta el Laboratorio a un centro sanitario y del que se benefician aquellas personas que reciben asistencia médica. El enfoque multidisciplinar y la puesta en práctica de los conocimientos científico-técnicos de los profesionales del Laboratorio son relevantes a la hora de orientar el diagnóstico y tratamiento de las patologías a estudio, pudiendo agilizar la toma de decisiones clínicas que repercutan e impacten de manera positiva en la salud de los pacientes.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Paciente mujer de 24 años que acude al Servicio de Urgencias en dos ocasiones con espaciado temporal de una semana por dolor abdominal intenso generalizado acompañado de estreñimiento y náuseas. Se le realiza una prueba de embarazo con resultado negativo. Ante la ausencia de fiebre, ni hipertensión arterial ni taquicardia, con urocultivo negativo se decide dar el alta a la paciente con

diagnóstico de cólico renoureteral no complicado. Se pauta medicación (incluyendo metamizol) y seguimiento por parte de su médico de Atención Primaria. Debido a la ausencia de mejoría, desde Atención Primaria solicitan una nueva analítica con sangre y orina. En el Laboratorio, dada la clínica descrita y el aspecto rojizo-rosado de la orina recibida se activa el protocolo de actuación ante sospecha de porfiria aguda y se realiza el test de Hoesch que resulta positivo (Figura 1). La analítica sanguínea revela hiponatremia (129 mEq/L). El Laboratorio informa del resultado al Centro de Salud de origen de la paciente desde donde es remitida al Servicio de Urgencias.



Figura 1. El tubo A corresponde a la orina de la paciente tras la exposición a la luz solar. El tubo B contiene la solución violácea resultante del test de Hoesch positivo.

2.2. Antecedentes personales:

Sin antecedentes personales de interés salvo síndrome de ovario poliquístico. Menciona alteraciones menstruales desde que se administrara una inyección anticonceptiva dos años antes, con amenorrea desde hace tres meses con test de embarazo negativo en varias ocasiones. Refiere que no ha introducido cambios en la alimentación y niega consumo de alcohol, tabaco u otras drogas.

2.3. Antecedentes familiares:

Paciente adoptada con antecedentes familiares desconocidos.

2.4. Enfermedad actual:

La paciente presenta dolor abdominal intenso que se inicia en flanco derecho y que se irradia a hipogastrio y ambas

fosas iliacas de varias semanas de evolución. La aflicción es severa y le dificulta el sueño. Además, presenta hiponatramia en la analítica solicitada por su Médico de Atención Primaria que posteriormente se confirma a su llegada al Servicio de Urgencias del hospital. No presenta fiebre, pero sí sensación distérmica. Refiere náuseas y vómitos, así como disuria y estreñimiento desde hace varios días. Se trata de un cuadro compatible con posible crisis de porfiria aguda de nuevo diagnóstico.

2.5. Exploración física:

A su llegada al Servicio de Urgencias la paciente muestra un regular estado general mayormente debido a intenso dolor abdominal. Está consciente, orientada, normocoloreada, eupneica en reposo y hemodinámicamente estable.

La medición de las constantes arrojó los siguientes resultados:

- Temperatura de 36,8°C.
- Tensión sistólica 138 mmHg.
- Tensión diastólica 83 mmHg.
- Frecuencia cardíaca 70 latidos/min.
- Saturación O₂ basal 100%.

La auscultación cardíaca resultó anodina, rítmica y sin soplos. La auscultación pulmonar reveló murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos. El abdomen era blando, depresible, con ruidos hidroaéreos conservados, doloroso a la palpación en flancos izquierdo y derecho, en región hipogástrica y ambas fosas iliacas. No se notaron masas ni megalias, tampoco se evidenciaron signos de irritación peritoneal. Tanto la puñopercusión renal bilateral como el signo de Murphy fueron negativos. Los miembros inferiores no presentaron edemas ni signos de trombosis venosa profunda, con pulsos pedios presentes.

3. INFORME DE LABORATORIO

Como primera aproximación diagnóstica y a modo de cribado rápido se decidió realizar el test de Hoesch para la detección cualitativa de exceso de porfobilinógeno en la orina recibida desde Atención Primaria. Para ello se empleó reactivo de Ehrlich, constituido a base de dimetilamino-benzaldehído diluido en ácido acético y ácido perclórico. Se introdujo en un tubo de ensayo 1mL de reactivo de Ehrlich y se añadieron dos gotas de la orina problema de la paciente. El resultado fue positivo (Figura 1), puesto que se observó un cambio en la coloración hacia tonalidades rosas intensas. Dicho cambio es el resultado de la formación de un compuesto coloreado que surge como producto de la reacción de condensación en medio ácido del anillo pirrol del porfobilinógeno con el dimetilamino-benzaldehído. Al tratarse el test de Hoesch de una prueba con baja especificidad que conlleva alto riesgo de obtención de falsos positivos se debe realizar una prueba cuantitativa *a posteriori*. La aproximación diagnóstica puede abordarse mediante un estudio bioquímico, pero la confirmación diagnóstica requiere la realización de un estudio genético. El análisis bioquímico consiste en la cuantificación de precursores (ácido delta-aminolevulínico y

porfobilinógeno) y creatinina en orina de 1 micción (puesto que los resultados se corrigen de acuerdo con la concentración urinaria de creatinina), barrido fluorimétrico de emisión en plasma y medición de porfirinas totales y fraccionadas en orina y heces. Respecto a la perspectiva genética se identifican mutaciones en genes que codifican enzimas alteradas de la ruta metabólica de síntesis del grupo hemo. Puesto que el tratamiento es independiente del tipo de porfiria aguda, la utilidad de la identificación del tipo específico se restringe a la búsqueda de portadores de alguna variante patogénica en los genes implicados entre los familiares de aquellos pacientes enfermos.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Tras el ingreso de la paciente en el Servicio de Urgencias y con el fin de llevar a cabo el correspondiente estudio bioquímico confirmatorio del diagnóstico de porfiria se remitieron al Laboratorio nuevas muestras de plasma y orina. Los análisis se realizaron por duplicado tanto en las muestras recibidas desde Atención Primaria como en las muestras de procedencia hospitalaria. En primer lugar, se determinaron las concentraciones de los metabolitos precursores en orina (ácido delta-aminolevulínico y porfobilinógeno) mediante espectrofotometría tras un protocolo previo de preparación empleando columnas de intercambio iónico. En segundo lugar, se diluyeron las muestras con ácido clorhídrico y se cuantificaron mediante espectrofotometría las porfirinas totales. Al resultar positivo el barrido espectrofotométrico, se procesaron en un equipo de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) para separar y cuantificar las fracciones existentes. En tercer lugar, las muestras de plasma se diluyeron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se sometieron a un barrido fluorimétrico con el fin de filiar el tipo de porfiria. Finalmente, al quinto día del ingreso se obtuvieron muestras de heces y se cuantificaron las porfirinas totales en heces mediante barrido espectrofotométrico.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

A la vista del resultado positivo del test de Hoesch, con el soporte de los resultados analíticos (destacando la marcada hiponatremia) y tras la confirmación bioquímica posterior se llegó a la conclusión de que la paciente sufrió una crisis de porfiria aguda hepática moderada en probable relación con sus problemas menstruales. La paciente recuperó la menstruación durante su ingreso en el Servicio de Medicina Interna.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando existe una sospecha de porfiria aguda, la actuación clínica inicial consiste en analizar la orina en busca de porfobilinógeno con una prueba cualitativa o semicuantitativa rápida como el test de Hoesch. Un resultado positivo, como el caso de la paciente a estudio, requiere mediciones cuantitativas de ácido delta-aminolevulínico, porfobilinógeno y creatinina en orina, obtenidas preferentemente de la misma

muestra. Concentraciones de precursores > 5 veces del límite superior de su concentración de referencia son indicativas de una crisis de porfiria aguda. Ante tal situación y, en ausencia de antecedentes familiares que guíen el diagnóstico, las diversas formas de porfiria aguda se distinguen en función de los patrones característicos de acumulación de metabolitos de la ruta biosintética del grupo hemo y la evaluación de su excreción urinaria, plasmática y fecal. El aumento de la concentración urinaria de ácido delta-aminolevulínico y coproporfirina con niveles normales o levemente aumentados de porfobilinógeno sugiere una intoxicación con plomo, una porfiria por deficiencia de ácido delta-aminolevulínico deshidratasa (ALAD) o una tirosinemia hereditaria tipo 1. Por su parte, la emisión de fluorescencia en plasma tras la excitación con luz en la banda de Soret (~410 nm) se emplea para distinguir entre distintos tipos de porfirias porque presentan picos de emisión a longitudes de onda características: 619-620nm (porfiria aguda intermitente, coproporfirina hereditaria, porfiria eritropoyética congénita o enfermedad de Günther y porfiria cutánea tarda), 626-628nm (porfiria variegata) y 624-636nm (protoporfirina eritropoyética).

Respecto a las porfirinas fecales, su valor suele ser normal o estar levemente aumentado en la porfiria aguda intermitente, pero se eleva en la coproporfirina hereditaria, en la porfiria variegata y en la porfiria cutánea tarda.

En el caso de la paciente de interés, para el estudio bioquímico se empleó la muestra de orina recogida en el Centro de Salud y se completó con otra muestra de orina junto con plasma obtenidas tras el ingreso hospitalario. A la espera de confirmación genética, los resultados del análisis, recogidos en la Tabla 1, fueron indicativos de una crisis de porfiria aguda intermitente. Se observó una concentración elevada de precursores y porfirinas totales en orina, junto con una concentración elevada de porfirinas totales en plasma y un pico de emisión de fluorescencia a 622nm tras el barrido fluorimétrico. A mayores, se determinaron las porfirinas totales en heces en una muestra recibida el día 4 post-ingreso, encontrándose su concentración dentro de los límites de referencia y apoyando de nuevo el posible diagnóstico de porfiria aguda intermitente.

Prueba (unidades)	Rangos de referencia	Centro de Salud	Ingreso Servicio Urgencias Hospital	Control seguimiento día 53 post-ingreso
Test de Hoesch	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
Creatinina (orina) (mg/dL)	28,0-217,0	56,2	88,3	165,5
Porfobilinógeno (orina) (mmol/mol creatinina)	≤0,9	74,4*	66,5*	58,4*
Ácido delta-aminolevulínico (orina) (mmol/mol creatinina)	≤2,6	127,7*	114,6*	20,1*
Porfirinas totales (orina) (mmol/mol creatinina)	≤35	449,1*	494,5*	134,8*
Uroporfirina I (orina) (mmol/mol creatinina)	≤3,9	336,3*	332,9*	37,7*
Heptacarboxiporfirina (orina) (mmol/mol creatinina)	≤1,3	6,7*	2,4*	2,9*
Hexacarboxiporfirina (orina) (mmol/mol creatinina)	≤0,7	1,9*	2,0*	2,7*
Pentacarboxiporfirina (orina) (mmol/mol creatinina)	≤1	15,5*	18,7*	3*
Coproporfirina I (orina) (mmol/mol creatinina)	≤8,55	38,2*	43*	7,1*
Coproporfirina III (orina) (mmol/mol creatinina)	≤26	50,3*	95,6*	81,5*
Ratio coproporfirina III / coproporfirina I (orina) (mmol/mol creatinina)	2,6-5,3	1,3*	2,2*	11,5*
Barrido fluorimétrico (nm)	Negativo	-	622	Negativo
Porfirinas totales (plasma)	¿?	-	2,9	-
Porfirinas totales (heces)	≤200	-	-	-

Tabla 1. Tabla comparativa de los resultados del estudio bioquímico de porfiria de las muestras obtenidas en el Centro de Salud, al ingreso en el Servicio de Urgencias del Hospital y en un control de seguimiento.

7. EVOLUCIÓN

Un ataque de porfiria se considera una urgencia médica, por lo que tras el resultado positivo del cribado realizado mediante el test de Hoesch se comenzó sin demora la pauta de tratamiento. Este se basó en la siguiente combinación:

- Glucosa intravenosa por su acción represora sobre el enzima ácido aminolevulínico sintasa, primera enzima en actuar en la ruta biosintética del grupo hemo.
- Infusión de hemo en vía central buscando conseguir un doble efecto al reducir el déficit del grupo hemo y al inhibir por retroalimentación la actividad del enzima ácido aminolevulínico sintasa. Se prescribieron 3-4 mg/kg/día durante cuatro días consecutivos.
- Administración del beta-bloqueante atenolol para controlar la tensión arterial y evitar la hipertensión.
- Ondansetrón y/o prometazina como profilaxis de náuseas y/o vómitos.
- Analgésicos para controlar el dolor evitando fármacos porfirinógenos como metamizol.

A lo largo de su atención sanitaria la paciente experimentó una notable mejoría clínica tras someterse a los tratamientos avalados por el diagnóstico llevado a cabo por el Laboratorio. La evolución favorable de su estado de salud correlacionó con la normalización de las analíticas que se procesaron durante su estancia hospitalaria (Tabla 2). Se consiguió controlar el episodio y se derivó a la paciente a la consulta monográfica de porfirias del Servicio de Medicina Interna para el estudio y seguimiento de su patología. Al alta, la paciente recibió una serie de recomendaciones para prevenir futuras crisis evitando factores desencadenantes como estrés, deshidratación, alcohol, dietas hipocalóricas, periodos prolongados de ayuno y ciertos fármacos tales como pirazonas o progestágenos. Actualmente, los valores de porfirinas no han llegado a negativizar, pero sí se mantienen estables e inferiores a los obtenidos durante la crisis de porfiria. La paciente se encuentra asintomática con revisiones periódicas por parte del Servicio de Medicina

Interna.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

Las porfirias hepáticas agudas engloban una serie patologías de difícil diagnóstico en base a sus signos y síntomas clínicos que pueden pasar fácilmente desapercibidas y causar complicaciones de gravedad y elevada morbimortalidad. El diagnóstico precoz por parte de un equipo multidisciplinar y la estrecha colaboración con el Laboratorio son factores clave para mitigar las consecuencias de un ataque de porfiria y realizar un futuro seguimiento de la patología que permita tipificarla y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Con este pretexto son múltiples las compañías farmacéuticas que han dedicado ingentes esfuerzos a desarrollar nuevas líneas de tratamiento para los cuatro tipos de porfiria aguda hepática: porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditaria, porfiria variegata y porfiria por deficiencia de ALA dehidratasa o porfiria de Doss. Así, entre otros, ha surgido Givosiran¹, un pequeño ARN de interferencia dirigido contra el enzima ácido δ -aminolevulínico sintasa 1 que ha demostrado una significativa reducción de la tasa anual de crisis de porfiria en pacientes con porfiria aguda intermitente recurrente (el tipo de porfiria más común). Givosiran se dirige selectivamente a los hepatocitos debido a su enlace con la N-acetilgalactosamina, lo que conduce a su captación selectiva a través de los receptores de asialoglicoproteína². Entre sus principales ventajas destaca su cómoda posología, puesto que es suficiente su administración subcutánea una vez al mes. No obstante, los datos de seguridad y eficacia en pacientes con subtipos de porfiria aguda hepática distintos de la porfiria aguda intermitente son limitados. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de valorar el riesgo-beneficio del fármaco, dado que si bien es generalmente bien tolerado puede aumentar el riesgo de enfermedades hepáticas y eventos adversos renales. En cualquier caso, la evidencia científica disponible posiciona al Givosiran como una novedosa e interesante opción terapéutica para aquellos pacientes con ataques de porfiria graves recurrentes.

Prueba (unidades)	Rangos de referencia	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 14
Glucosa (mg/dL)	70-99	96	98	128*	144*	80	85	92
Creatinina (mg/dL)	0,50-0,90	0,61	0,59	0,46*	0,69	0,60	0,56	0,62
Filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min/1,73m ²)	>90	>90	>90	>90	>90	>90	>90	>90
Sodio (mEq/L)	136-145	122*	126*	119*	129*	130*	129*	142
Potasio (mEq/L)	3,5-5,1	3,37	3,43	3,50	3,98	4,44	4,46	5,26*
Cloruro (mEq/L)	98-107	85	89	85	94	95	95	100

Tabla 2. Resultados de las determinaciones bioquímicas solicitadas desde Atención Primaria como control analítico y desde el Servicio de Urgencias al ingreso.

Por otro lado, debe fomentarse en la medida de lo posible la investigación básica para ahondar en los detalles y la fisiopatología de la porfiria con el ánimo de lograr una mejor comprensión de la enfermedad. En este sentido, se han hecho avances acerca de la enfermedad renal crónica, una comorbilidad recurrente en la mayoría de los pacientes con porfiria aguda intermitente. En este tipo de porfiria se produce daño tubulointersticial porque el ácido δ -aminolevulínico se acumula e induce la muerte de las células tubulares renales. El transportador de péptidos humanos 2 (PEPT2) expresado por las células tubulares proximales media la reabsorción de ácido δ -aminolevulínico y las variantes de PEPT2 tienen diferentes afinidades por dicho ácido. Parece ser que los portadores del genotipo *PEPT2*1*1* (variante de mayor afinidad) presentan a largo plazo una peor función renal que los portadores de *PEPT2*1*2* y *PEPT2*2*2* (variantes de menor afinidad)³. Según estas averiguaciones sería interesante promover futuras investigaciones para discernir el posible valor terapéutico de los inhibidores de PEPT2 en la prevención de la enfermedad renal asociada a porfiria.

9. BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

1. Majeed CN, Ma CD, Xiao T *et al.* Spotlight on givosiranas a treatment option for adults with acute hepatic porphyria

Design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2022.16:1827–45.

2. Syed YY. Givosiran: A review in acute hepatic porphyria. *Drugs.* 2021.81(7):841–8.
3. Tchernitchko D, Tavernier Q, Lamoril J *et al.* A variant of peptide transporter 2 predicts the severity of porphyria-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017. 28(6):1924–32.

10. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Azañero-Haro JA, Chambi-Pérez LV, Alcántara-Díaz AM, *et al.* Abdomen agudo con compromiso neuropsiquiátrico y ventilatoria como presentación de porfiria aguda. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023. 61(2):227-33.
- Bustos J, Vargas L, Quintero R. Porfiria intermitente aguda: reporte de caso. *Biomédica.* 2020. 40:14-9.
- Castellón Fernández FJ, Solares Fernandez I, Arranz Canales E *et al.* Protocol for patients with suspected acute porphyria. *Rev Clin Esp.* 2020. 220(9):592–6.
- Di Pierro E, De Canio M, Mercadante R, *et al.* Laboratory diagnosis of porphyria. *Diagnostics.* 2021. 11(8):1343.

4-DIAGNÓSTICO INCIDENTAL DE MOLA HIDATIFORME: UN CASO CAMUFLADO POR EL EFECTO PROZONA

Autor: Jesús Cabanes Madrid, Fernando Calvo Boyero.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Prozona, Gonadotropina coriónica humana, Mola hidatiforme.

1. INTRODUCCIÓN

La interferencia en los inmunoensayos es un problema subestimado, aunque de gran relevancia. Este tipo de ensayos son analíticamente sensibles, pero pueden carecer de una especificidad y precisión adecuadas. Esta especificidad depende de varios factores, como la propiedad de unión del anticuerpo, la composición del antígeno, su matriz y los reactivos empleados en él.

Así, las interferencias pueden llevar a concentraciones de analitos falsamente elevadas o falsamente disminuidas. Esto puede acarrear consecuencias clínicas importantes, conllevando por ejemplo a tratamientos inapropiados con posibles resultados perjudiciales para los pacientes. Por ello, es importante reconocer las interferencias en los inmunoensayos, y establecer procedimientos para identificarlas siempre que sea posible.

Dentro de las interferencias por alteraciones en la unión del anticuerpo, se encuentra el efecto prozona o efecto gancho, basado en la curva de saturación del anticuerpo con el antígeno. Este efecto se produce cuando concentraciones excesivamente elevadas de analito saturan tanto los anticuerpos de captura como los de detección. Como consecuencia, este efecto de dosis alta genera, por tanto, una disminución de la señal a concentraciones muy elevadas del analito.

A nivel clínico, en inmunoensayos con rangos de concentración de analitos muy amplios, como ocurre por ejemplo con la gonadotropina coriónica humana (hCG), las reacciones antígeno-anticuerpo pueden entrar en un exceso de antígeno, lo que lleva a resultados falsamente disminuidos y posibles errores de diagnóstico.

Concretamente en nuestro laboratorio, uno de los inmunoensayos que se emplean es el test NADAL® hCG Pregnancy, nal von minden. Se trata de un inmunoensayo rápido y visual para la detección cualitativa de la presunta presencia de hCG en muestras de orina o suero.

La hCG es una hormona glicoproteica producida por el desarrollo de la placenta poco después de la concepción, y que puede detectarse en orina y sangre ya en la primera etapa del embarazo. La principal función biológica de la hCG consiste en mantener el cuerpo lúteo durante el embarazo y que no degenera. De esta manera, se asegura la producción de progesterona, que es necesaria para mantener el endometrio y así permitir el desarrollo del embarazo.

En embarazos normales, esta hormona puede detectarse tanto en suero como en orina ya a los 7 días de la fecundación. Sus niveles continúan incrementándose

rápidamente, llegando a superar con frecuencia los 50 mUI/mL en la primera ausencia del periodo, y culminando finalmente en la semana 10-12 de embarazo donde alcanza valores de entre 30000 y 290000 mUI/mL. Estas cifras posteriormente disminuyen en el segundo y tercer trimestre de embarazo a niveles de entre 45000 y 100000 mUI/mL. Tras el nacimiento, los valores en suero de hCG disminuyen y ya no son detectables después de entre 11 y 17 días aproximadamente.

Por ello, la aparición temprana de hCG en orina y sangre tras la fecundación y su consecuente rápido incremento de concentración hace que sea un marcador ideal para detectar el embarazo de forma temprana.

A su vez, valores disminuidos de esta hormona en una paciente que está embarazada podrían ser indicativos de amenaza de aborto, embarazo ectópico o muerte intrauterina, entre otros. Por el contrario, niveles demasiado elevados pueden ser un indicio de coriocarcinomas, molas hidatiformes o embarazos múltiples. Igualmente, concentraciones elevadas de hCG que no están asociadas al embarazo se registran en pacientes con tumores de células germinales, ováricos, vesicales, pancreáticos, estomacales, pulmonares y hepáticos.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Mujer de 23 años, natural de Paraguay, que acude al servicio de Urgencias por presentar un cuadro de dolor abdominal en el hipogastrio, de 24 horas de evolución.

2.2. Antecedentes personales:

La paciente no presenta antecedentes personales de interés.

2.3. Antecedentes familiares:

La paciente no presenta antecedentes familiares de interés.

2.4. Enfermedad actual:

La paciente presenta desde hace 24 horas un importante dolor abdominal. El dolor se localiza en el hemiabdomen inferior. El dolor no viene acompañado de fiebre, vómitos, diarrea ni otro tipo de sintomatología. Sin embargo, refiere que es de alta intensidad, llegando a impedirle caminar.

En el momento que acudió al servicio de Urgencias, su último periodo fue hace 1 mes y 11 días. Ante la posibilidad de que la paciente pudiera estar embarazada, se le somete a una exploración física, se le realiza una analítica sanguínea general y también se le solicita un test de embarazo en orina.

2.5. Exploración física:

A su llegada a Urgencias la paciente muestra afectación por dolor, encontrándose normocoloreada y normohidratada, orientada, alerta, y eupneica en reposo, sin trabajo respiratorio.

La medición de las constantes arrojó los siguientes resultados:

- Temperatura de 36,4°C.
- Tensión sistólica de 107 mmHg.
- Tensión diastólica de 70 mmHg.
- Frecuencia cardíaca de 87 latidos por minuto.
- Saturación de O₂ basal de 98 %.

El abdomen se aprecia blando, depresible, doloroso a la palpación de hipogastrio, sin masas, sin megalias, sin signos de irritación peritoneal, y ruidos hidroaéreos conservados de tonalidad normal.

3. INFORME DE LABORATORIO

La analítica sanguínea realizada a la paciente no mostró alteraciones relevantes a excepción de una proteína C reactiva ligeramente elevada de 0.73 mg/dL. La función renal, el perfil hepático, los iones, el calcio y las proteínas se encontraban en rango.

Sin embargo, cuando se realizó el test cualitativo de embarazo en orina que se había solicitado, se objetivó en él una banda muy débil, comparada con la banda del control del propio test (Figura 1).

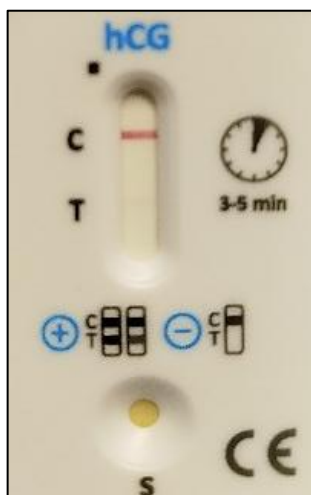


Figura 1. Test de embarazo de la paciente, en la que se observa una banda de baja intensidad al lado de la "T" en el kit, que refleja una positividad débil del test.

Dada la baja intensidad de la banda en el test de embarazo, y al revisar la historia clínica de la paciente se decidió desde el laboratorio determinar los niveles de beta-hCG en plasma, al haberse realizado también la paciente una extracción sanguínea comentada anteriormente. Se determinaron unos niveles de beta-hCG de 407344 mU/mL.

Estos resultados fueron comentados con el servicio de Ginecología para su valoración y mayor estudio.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

A raíz del resultado, se le realizaron dos pruebas de imagen: una radiografía de tórax y una ecografía transvaginal.

En la radiografía de tórax se aprecia un marco óseo sin alteraciones. No se observan infiltrados ni consolidaciones del parénquima pulmonar de forma aguda.

En cuanto a la ecografía transvaginal, se observa un útero en anteversión de longitud cráneo-caudal de 160x106x106 mm. A su vez, se aprecia un contenido heterogéneo de 110x78 mm, sugestivo de gestación molar. Los ovarios se encuentran dentro de la normalidad.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Los resultados de las pruebas de imagen, junto con los niveles excesivamente elevados de beta-hCG para la semana de gestación en la que se podría encontrar la paciente como máximo, llevaron a la sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional.

Finalmente, se remitieron restos abortivos a los servicios de Genética y Anatomía Patológica (múltiples fragmentos de tejido con aspecto parduzco con áreas hemorrágicas, y observándose en el espesor múltiples vesículas de contenido líquido) que confirmaban la sospecha: mola hidatiforme completa.

6. EVOLUCIÓN

Tras establecer el diagnóstico definitivo y realizar el legrado, desde el servicio de Ginecología se le explicó a la paciente el seguimiento que se le iría realizando tras el alta.

Por un lado, se le comentó la necesidad de no tener gestación durante el seguimiento, y por otro, se le fue realizando semanalmente una medición de los niveles de beta-hCG en suero para controlar su evolución. La variación de los valores de beta-hCG desde el diagnóstico hasta el momento actual se ven reflejados en la Tabla 1. Así, se puede observar una constante disminución de sus niveles, pasando de 407344 mU/mL en el momento del diagnóstico hasta 1,9 mU/mL en la última consulta de seguimiento, en la cual la paciente se mantiene asintomática.

7. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

La mola hidatiforme se incluye dentro del grupo de enfermedades trofoblásticas de la gestación. Se trata de un embarazo anormal en la que se produce una degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y una proliferación trofoblástica con desarrollo embrionario anormal o ausente, clasificándose en completa o parcial según hallazgos histopatológicos y citogenéticos. La mayoría son diploides androgenéticas, es decir, presentan dos conjuntos cromosómicos de origen paterno, y no presentan desarrollo embrionario. Tiene una incidencia en Europa de 1 a 3 casos por cada 1000 embarazos.

Tras la evacuación de la mola hidatiforme completa, se debe seguir a los pacientes con mediciones de la fracción beta de

Día/Semana tras diagnóstico	Niveles de Beta-hCG (mU/mL)
Día 0	407344
Día +1	149444
Semana 1	4270
Semana 2	777
Semana 3	255
Semana 4	119
Semana 5	62
Semana 6	31,4
Semana 7	18,2
Semana 8	11,2
Semana 9	8,1
Semana 10	5,7
Semana 11	1,9

Tabla 1. Evolución de los niveles de beta-hCG de la paciente desde el día del diagnóstico hasta la última consulta de seguimiento realizada.

la hCG hasta que se alcancen valores normales de esta hormona. Esto es importante porque un porcentaje de pacientes evoluciona a enfermedad gestacional trofoblástica persistente o residual (EGTP), que puede manifestarse principalmente con sangrado irregular, útero agrandado y crecimiento ovárico bilateral que se acompaña de niveles elevados de beta-hCG. El riesgo de EGTP posterior a un embarazo molar varía del 10 al 30%, de ahí la importancia del seguimiento.

Volviendo al ámbito del laboratorio, existen diferentes tipos de inmunoensayos donde un exceso de antígeno, como parece que había ocurrido en el test de orina de la paciente y que se confirma al ampliarle sus niveles de la hormona en plasma, tiene como consecuencia la detección de resultados falsamente disminuidos, lo que podría haber llevado a un error en el diagnóstico. Por ello, es importante conocer desde el laboratorio las posibles interferencias que pueden darse en los distintos tipos de ensayos.

Concretamente en este caso, este efecto prozona podría evitarse por ejemplo aumentando la cantidad de anticuerpos

reactivos del test, reduciendo la cantidad de muestra requerida para el análisis o, directamente, diluyendo la muestra previo al análisis. Así, es una práctica común repetir el ensayo de muestras a varias diluciones y así verificar la validez del resultado.

8. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Galaz Montoya C.I, Razo-Aguilera G, Grether-González P, *et al.* Aspectos genéticos de la mola hidatidiforme. *Perinatol Reprod Hum.* 2015. 29(3):113-117.
- Roche Diagnostics. Elecsys hCG+ β [Internet]. 2024-03, V 1 Español. Disponible en: <https://pim-eservices.roche.com/eLD/web/es/es/home>
- Schiettecatte J, Anckaert E, Smits J. Interferences in Immunoassays. En: H.L. Chiu N. *Advances in Immunoassay Technology.* Bélgica: Intech. 2012. 46-62.
- Von Minden S, Meissner R, Zander T. Instrucciones NADAL ® hCG Pregnancy Test (test cassettes). Alemania: nal von minden; 2017.

5-HIPONATREMIA ASOCIADA A HÁBITO ENÓLICO

Autor: Raúl Mateos Pablos*, Jesús Cabanes Madrid*, Fernando Calvo Boyero.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

*Ambos autores han colaborado de forma equitativa en la redacción del texto.

Palabras clave: Hiponatremia, Etanol, Valor Crítico.

1. INTRODUCCIÓN

La hiponatremia es la disminución de la concentración sérica de sodio inferior a 136 mEq/L (136 mmol/L) causada por un superávit de agua corporal total en relación con el contenido corporal total de sodio. Dado que el contenido corporal total de sodio está representado por el volumen de líquido extracelular, la hiponatremia debe considerarse en el contexto de la volemia del paciente en cuestión: hipovolemia, normovolemia o hipervolemia.

Se trata del trastorno hidroelectrolítico más común en la práctica clínica, estando presente en el 15-20% de los ingresos hospitalarios urgentes y en hasta el 20% de los pacientes críticos. Los síntomas clínicos de esta entidad tienen un amplio espectro, desde leves a graves o incluso potencialmente letales. La hiponatremia se asocia a mayor mortalidad, morbilidad y duración de la estancia hospitalaria.

La hiponatremia puede clasificarse en base a diversos criterios:

- Según la gravedad bioquímica, se distinguen hiponatremia «leve» (entre 130 y 136 mmol/L), «moderada» (entre 125 y 129 mmol/L) y «grave» (<125 mmol/L).
- Según el tiempo de desarrollo, se distinguen hiponatremia «aguda» (documentada de <48 horas de evolución) o «crónica» (documentada durante al menos 48 horas o en caso de que no se pueda clasificar).
- Según los síntomas, se distinguen hiponatremia «moderadamente sintomática» (normalmente cuando la osmolalidad plasmática es <240 mOsm/Kg, con náuseas sin vómitos, confusión y/o dolor de cabeza) o «gravemente sintomática» (normalmente cuando la osmolalidad plasmática es <115 mmol/L, con vómitos, distrés cardiorrespiratorio, somnolencia, convulsiones y/o coma). El objetivo de esta clasificación es reflejar el grado de edema cerebral y valorar el riesgo inmediato.

Dentro de la variedad etiológica de la hiponatremia, la asociada al consumo de alcohol (mayoritariamente cerveza) es poco frecuente y suele pasar inadvertida. Sin embargo, dada la potencial gravedad del cuadro clínico que puede instaurarse como resultado de su ingesta crónica debería considerarse entre las posibles causas en el diagnóstico diferencial de esta entidad patológica.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Paciente varón de 45 años derivado al Servicio de Urgencias

hospitalarias desde Atención Primaria tras ser alertado su Médico de Familia por el Servicio de Laboratorio Clínico de una alteración bioquímica en la analítica de control anual. El Laboratorio detectó una hiponatremia grave (109 mEq/l) y activó el protocolo de comunicación de valores críticos.

Se define valor crítico como el resultado de un estado fisiopatológico alejado de la normalidad y que puede poner en peligro la vida del paciente si no se actúa rápidamente, y para el cual es posible adoptar medidas correctivas¹. El protocolo establecido para la comunicación activa de dichos resultados incluye un aviso telefónico al centro de salud para informar del valor crítico al médico responsable del paciente o un médico de guardia, y un circuito paralelo de aviso por correo electrónico al buzón genérico del centro de salud del paciente, con copia a continuidad asistencial, instando a la revisión de los parámetros bioquímicos alterados por parte de un profesional médico. Se solicita también una confirmación de lectura y en caso de no ser recibida se reenvía el correo electrónico automáticamente.

2.2. Antecedentes personales:

Sin antecedentes personales de interés salvo hábito tabáquico desde la juventud. Ocasionalmente presenta transaminasas elevadas, motivo por el cual se realizan analíticas de control rutinarias. Como antecedente más destacable se encuentra un importante hábito enólico no admitido inicialmente por el paciente.

2.3. Antecedentes familiares:

El paciente no presenta antecedentes familiares de interés.

2.4. Enfermedad actual:

Deshidratación hiponatrémica grave y leve hipopotasemia asociada con perfil hepático y renal alterados, en contexto de un síndrome constitucional. El paciente acude al Servicio de Urgencias asintomático y con buen estado general. No presenta signos de confusión, somnolencia ni cefalea. Niega tos, expectoración, náuseas, vómitos. Tampoco refiere pérdida de apetito ni de peso. Comenta ausencia de síndrome miccional, pero menciona alternancia del ritmo deposicional con episodios de diarrea y de estreñimiento. Únicamente indica sensación de mareo e inestabilidad compatibles con cuadro constitucional alrededor de la extracción sanguínea llevada a cabo en su centro de Salud.

2.5. Exploración física:

A su llegada al Servicio de Urgencias el paciente muestra un buen estado general, consciente, orientado, alerta, eupneico en reposo, hemodinámicamente estable, levemente deshidratado. Refiere ingesta de agua próxima a tres litros diarios.

La medición de las constantes arrojó los siguientes resultados:

- Temperatura de 36,5°C.
- Tensión sistólica de 110 mmHg.
- Tensión diastólica de 45 mmHg.
- Frecuencia cardíaca de 97 latidos por minuto.
- Saturación de O₂ basal de 99 %.

La auscultación cardíaca resultó anodina, rítmica y sin soplos. La auscultación pulmonar reveló murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos. El abdomen era blando, depresible, no doloroso a la palpación, sin masas, sin megalias, sin signos de irritación peritoneal y con ruidos hidroaéreos conservados. Los miembros inferiores no presentaron edemas ni signos de trombosis venosa profunda, con pulsos pedios presentes.

3. INFORME DE LABORATORIO

A su llegada al Servicio de Urgencias se realizó una gasometría venosa que ratificó la hiponatremia (102 mEq/L) y se solicitó una analítica sanguínea urgente que de nuevo confirma el valor crítico de sodio (105 mEq/L). En cuanto al resto de parámetros bioquímicos destacaba la alteración del

perfil hepático, con transaminasas ALT (56 U/L) y AST (49 U/L) elevadas, destacando significativamente el resultado de GGT (2958 U/L), junto con ascenso de fosfatasa alcalina (371 U/L), LDH (241 U/L) y bilirrubina (1,6 mg/dL). Estos datos resultan altamente sugestivos de hábito enólico crónico. También se reveló el deterioro de la función renal, con la creatinina (2,04 mg/dL), el filtrado glomerular (38 ml/min/1,73m²) y la urea (95 mg/dL) fuera de rango.

Además, se solicitó un sistemático y sedimento de orina que resultó normal. Sin embargo, la bioquímica urinaria también presentó alteraciones significativas, con valores bajos de sodio urinario (20 mEq/L) y elevados de proteínas en orina (0,520 g/L).

Esto resulta importante, puesto que la correcta interpretación de las mediciones de laboratorio requiere que las muestras de sangre y orina se hayan recogido simultáneamente.

La Tabla 1 recoge los principales parámetros analíticos alterados en la muestra extraída en el Centro de Salud y en el Servicio de Urgencias al ingreso.

Dados los primeros resultados analíticos, el paciente ingresó para abordaje y estudio, e inició tratamiento con suero salino hipertónico, reposición de potasio por vía intravenosa y restricción hídrica. A los 2 días se normalizó la natremia e ingresó en la planta de Medicina Interna.

Determinaciones bioquímicas (valores de referencia)	Centro de Salud (09/08/2024 10:04h)	Ingreso hospitalario (09/08/2024 18:33h)
Sodio (136-145 mEq/L)	109*	105
Potasio (3,50-5,10 mEq/L)	3,62	3,45
Cloruro (98-107 mEq/L)	65	65
ALT (5-45 U/L)	63	56
AST (5-33 U/L)	52	49
Gamma-GT (8-61 U/L)	3157*	2958*
Fosfatasa alcalina (4-130 U/L)	386*	371*
Bilirrubina (0,2-1,0 mg/dL)	1,9*	1,6*
Creatinina (0,70-1,20 mg/dL)	1,73	2,04
Filtrado glomerular CKD-EPI /L/min/1,73m ² ≥ 60)	47	38
Urea (20-48 mg/dL)	-	95
Osmolalidad plasmática (280-295 mOsm/Kg)	-	241

Tabla 1. Resultados de las determinaciones bioquímicas solicitadas desde Atención Primaria como control analítico y desde el Servicio de Urgencias al ingreso.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Con el fin de realizar un estudio del cuadro constitucional y hepatopatía se solicitaron una serie de pruebas, incluyendo:

- Radiografía de tórax: reveló índice cardiotorácico normal, sin infiltración de senos costofrénicos ni aumento de la trama broncovascular pero levemente hiperinsuflado.
- Electrocardiograma: ritmo sinusal a 75 latidos por minuto, PR normal, QRS estrecho, sin datos de alteración en la repolarización.
- Ecografía abdominal: se observó hepatomegalia de bordes lisos y de parénquima de ecogenicidad homogénea, sin llegar a identificar lesiones focales. La vena porta principal parecía permeable con flujo hepatópeto de calibre normal. El bazo era homogéneo y de tamaño normal. La vesícula biliar era alitiásica, de pared fina. No se observó dilatación de la vía biliar intra ni extrahepática. La aorta abdominal presentó un calibre normal. Los riñones eran también de tamaño normal y simétrico, con grosor parenquimatoso conservado. No se percibió dilatación del sistema pielocalicial. La vejiga se encontraba vacía, no valorable. No había presencia de líquido libre intraabdominal.
- Serología de virus hepatotropos: negativa.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Los datos reflejados en las Tabla 1 junto con los resultados obtenidos de las pruebas complementarias orientaron hacia la etiología alcohólica como causa desencadenante del cuadro clínico. Se reinterrogó al paciente, quien confesó consumo crónico de alcohol, bebiendo al menos cuatro cervezas al día; de este modo se planteó la hiponatremia grave por cerveza como etiología del cuadro, con antecedentes, curso clínico y pruebas complementarias compatibles.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se realizaron una serie de acciones dirigidas a descartar otros posibles diagnósticos y filiar correctamente la causa de la hiponatremia. Para ello, se siguió el algoritmo diagnóstico propuesto por la Sociedad Española de Nefrología², cuyo fin es ofrecer una visión común y holística del abordaje de la hiponatremia (Figura 1).

En primer lugar, se ampliaron desde el laboratorio las determinaciones de las osmolaridades plasmática (Tabla 1) y urinaria, así como la medición de los iones, creatinina y proteínas en una muestra de orina de una micción cuyos resultados se recogen en la Tabla 2. Tomando en cuenta los resultados obtenidos desde el ingreso hospitalario se confirmó que se trataba de un caso de hiponatremia hipoosmolar (Na^+ , 105 mEq/L; osmolaridad, 241 mOsm/Kg), normovolémica, con hipoosmolaridad urinaria (466 mOsm/Kg), con un cociente Na^+/K^+ en orina/ Na^+ plasmático < 1 (Na^+ orina, 20 mEq/L; K^+ orina, 51,2 mEq/L; Na^+ plasma, 105 mEq/L). A pesar de tener una osmolaridad urinaria > 100 mOsm/Kg, se sugirió que esto podría ser consecuencia de la

glucosuria del paciente (glucosa, 250 mg/dL), por lo que se consideró como hipoosmolaridad urinaria. La natremia puede ser baja cuando una hiperglucemia significativa aumenta la osmolaridad y desplaza el agua de las células hacia el líquido extracelular.

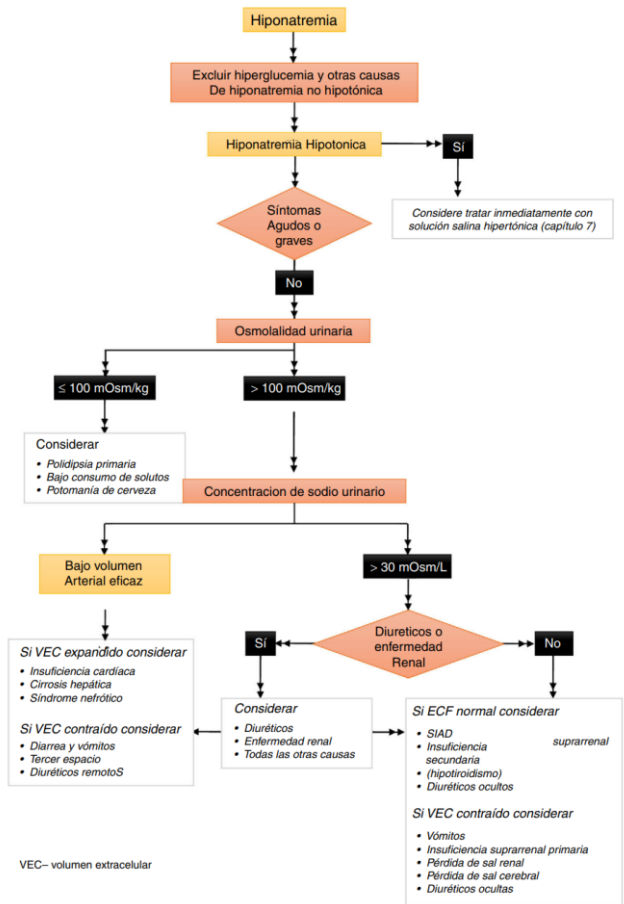


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de hiponatremia⁵. Tomado de: Spasovski G *et al*, 2017.

Determinación bioquímica (valores de referencia)	Servicio Urgencias (09/08/2024 20:40h)
Sodio orina (54-150 mEq/L)	20*
Potasio orina (20,0-80,0 mEq/L)	51,2
Cloro orina (46-168 mEq/L)	20*
Glucosa orina (0-15 mg/dL)	250*
Creatinina orina (39,0-259,0 mg/dL)	170,5
Proteínas orina (≤ 0,060 mg/dL)	0,520*
Osmolaridad urinaria (500-1200 mOsm/Kg)	466*

Tabla 2. Resultados de las determinaciones bioquímicas solicitadas desde el Servicio de Urgencias al ingreso.

Tras descartar una etiología hipervolémica o hipovolémica de la hiponatremia en el paciente, se analizaron otras determinaciones complementarias con el objetivo de discernir otras posibles causas de hiponatremia hipoosmolar normovolémica. Se descartó el hipotiroidismo puesto que las hormonas tiroideas se encontraban en rango en la analítica de control solicitada desde Atención Primaria (TSH, 2,74 $\mu\text{U/mL}$)³. Tampoco se encontraron evidencias de que la hiponatremia se debiera a SIADH (secreción inadecuada de hormona antidiurética), dada la normovolemia del paciente, la ausencia de fármacos con efecto iatrogénico, la inexistencia de neoplasias ni vasculopatías y la demostración de uremia en las sucesivas analíticas (urea, 95 mg/dL).

7. EVOLUCIÓN

Dada la hiponatremia severa que presentaba el paciente, el equipo médico optó inicialmente por administración de suero salino hipertónico junto con restricción hídrica y posteriormente suero salino fisiológico una vez conseguidas cifras de natremia de seguridad. Se administró también BOI-K como tratamiento de la hipopotasemia. Durante el ingreso, mediante la abstinencia alcohólica, se observó una importante mejoría de todos los parámetros analíticos, incluyendo la normalización paulatina de las alteraciones del perfil renal y del perfil hepático, tal y como se observa en la Tabla 3 correspondiente a los parámetros bioquímicos de la analítica en planta.

Determinación bioquímica (valores de referencia)	Medicina Interna (12/08/2024 10:11h)
Sodio (136-145 mEq/L)	130*
Potasio 3,50-5,10 mEq/L)	3,66
Cloruro (98-107 mEq/L)	95*
ALT (5-45 U/L)	39
AST (5-33 U/L)	39*
Gamma-GGT (8-61 U/L)	1523*
Fosfatasa alcalina (4-130 U/L)	209*
Bilirrubina (0,2-1,0 mg/dL)	1,0
Creatinina (0,70-1,20 mg/dL)	0,53
Filtrado glomerular CKD-EPI (L/min/1,73 m ² \geq 60)	>90

Tabla 3. Resultados de las determinaciones bioquímicas de la analítica extraída en la planta de Medicina Interna.

Tras el diagnóstico definitivo y la confirmación por parte del paciente de su consumo crónico de alcohol se abordó la problemática de dicha dependencia explicando al paciente las negativas consecuencias del etanol sobre su salud. Asimismo, se ofreció la posibilidad de recibir apoyo de parte del Servicio de Psiquiatría durante el ingreso hospitalario, pero el paciente rechazó dicha atención. No obstante, sí se

conseguió por su parte el compromiso de abandonar el consumo de alcohol tras el alta hospitalaria.

Finalmente, se pautó la toma de Becozyme C Forte tras el alta, puesto que se trata de una asociación de vitaminas hidrosolubles (tiamina, riboflavina, nicotinamida, piridoxina, pantotenato calcio, biotina, cianocobalamina y ácido ascórbico) indicada en la prevención y tratamiento de estados carenciales de vitaminas de los grupos B y C. Por último, se recomendó al paciente la realización de un control analítico tras haber transcurrido 2-4 semanas por parte de su Médico de Atención Primaria para evaluar el estado de los iones junto con los perfiles hepático y renal.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

La hiponatremia asociada a la cerveza aparece en individuos usualmente malnutridos y socialmente excluidos en los que hay una importante ingesta de líquido hipotónico con un aporte de solutos insuficiente, limitándose de este modo la capacidad de excreción de agua libre. El resultado es la retención de agua libre por falta de osmoles para eliminarla, desarrollando, por tanto, hiponatremia dilucional. A la hora de tratar esta patología hay que proceder con cautela, puesto que la corrección inapropiadamente rápida de una hiponatremia crónica puede originar mielinolisis pontina o desmielinización osmótica, una complicación muy grave consecuencia de la deshidratación celular secundaria al nuevo ambiente osmolar, más hipertónico respecto al intracelular cerebral que no ha tenido tiempo de captar nuevos osmoles orgánicos⁴. Por tanto, resulta crucial la corrección controlada de las hiponatremias crónicas.

La prevalencia de hiponatremia en enfermedades muy diferentes y su manejo por muy diversos especialistas han fomentado la existencia de protocolos de diagnóstico y tratamiento muy dispares. No obstante, la etiología atípica descrita de hiponatremia asociada al abuso de alcohol debe tenerse en cuenta tanto a nivel de Atención Primaria como de Atención Especializada porque pasa fácilmente desapercibida y sus consecuencias pueden resultar fatales. Además, si no se trata el problema de raíz consiguiendo un compromiso firme por parte del paciente para abandonar el consumo existen elevadas posibilidades de que se manifieste de nuevo la hiponatremia.

La ingesta de alcohol contribuye al desarrollo de multitud de problemas de salud, favorece la muerte prematura y es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas e incluso cáncer. No existe un límite de seguridad en su consumo por debajo del cual se pueda afirmar que no existe riesgo. Además, puede provocar daños a terceras personas (accidentes de tráfico, violencia interpersonal, daños al feto durante el embarazo, etcétera). Según los datos de la Encuesta sobre Alcohol y otras Drogas en España (EDADES) realizada en población general de 15 a 64 años, durante el periodo comprendido entre los años 2019 y 2020 el alcohol fue la sustancia psicoactiva más consumida por los encuestados en el mes previo a la realización del sondeo (63,0%)⁵. Con respecto al consumo diario, el consumo de alcohol (8,8%) ocupaba el segundo puesto tan sólo por detrás del consumo de tabaco (32,3%)⁵. Ante esta situación y sus nefastas implicaciones en términos de salud y sociales

resulta crucial el desarrollo de nuevos métodos analíticos que permitan detectar el consumo crónico de alcohol tales como la determinación de transferrina deficiente en carbohidratos en sangre o la determinación de etilglucurónido en orina.

9. BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

1. Rodrigo CH, Díaz-Quetcuti CT, Soto AB, *et al.* Actuación del laboratorio ante la obtención de valores críticos. *RevDel Lab Clin.* 2010. 3(2):80-86.
2. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, *et al.* Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. *Nefrología.* 2017. 37(4):370-80.
3. Musso CG, Macías Núñez JF, Imperiali N *et al.* Excreción fraccional de urea baja en hiponatremia inducida por hipotiroidismo. *Revista Electrónica de Biomedicina.* 2005. (1):68-71.
4. Sandoval Lema JA, Velez Arias MA. Mielinosis central pontina resultado de una inadecuada hidratación. *Recimundo.* 2020. 4(4):294-9.
5. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Monografía alcohol 2021. Consumo y consecuencias. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. 2021. 109 p.

10. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Gómez RG, Manso GM. Electrolitos urinarios. *Anales de Pediatría Continuada.* 2014.12(3):133–6.
- Latorre AT, Porta P, Ledesma HV, *et al.* Hiponatremia asociada al consumo de cerveza. Aportación de un nuevo caso. *Nefroplus.* 2019.11(1):78–80.
- Mellado-Orellana R, Sánchez-Herrera D, Deschamps-Corona A, *et al.* Hyponatremia for beginners. *Med Interna Mex.* 2022. 38(2):397-408.

6-ENFERMEDAD DE DENT: UN DILEMA DIAGNÓSTICO

Autor: Francisco Javier Manzano Lista, Belén Ontañón Nasarre, Mónica Pascual Ramírez de Arellano.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Tubulopatía, Insuficiencia renal, Raquitismo hipofosfatémico.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Dent tipo 1 (ED1) es una enfermedad a nivel tubular renal recesiva ligada al cromosoma X que se manifiesta clásicamente con proteinuria de bajo peso molecular (PBPM), hipercalciuria que conduce a nefrocalcinosis/nefrolitiasis y una o más características adicionales como hipofosfatemia, hematuria, deformidades óseas, baja estatura y, finalmente, progresión a enfermedad renal crónica (ERC). La incidencia de PBPM tanto en la ED1 como en la población con enfermedad de Dent tipo 2 (ED2) es del 100%. Sin embargo, la incidencia de otras manifestaciones, previamente mencionadas, no es alta. Por lo tanto, la PBPM es una característica clínica clave que debe alertar a los pediatras sobre la posibilidad de enfermedad de Dent (ED). Las mutaciones de pérdida de función del canal 5 de cloruro (CLC-5), un intercambiador de Cl^-/H^+ en los endosomas renales de las células tubulares proximales y, en menor medida, en las células de la extremidad ascendente gruesa medular y en las células intercaladas del conducto colector, codificadas por el gen del canal 5 dependiente de voltaje de cloruro (*CLCN5*) ubicado en el cromosoma Xp11.22, dan lugar a la ED (*Online Mendelian Inheritance in Man* [OMIM]:300009). En la Figura 1 se muestra, en rasgos sencillos, dónde se localizan las principales mutaciones.

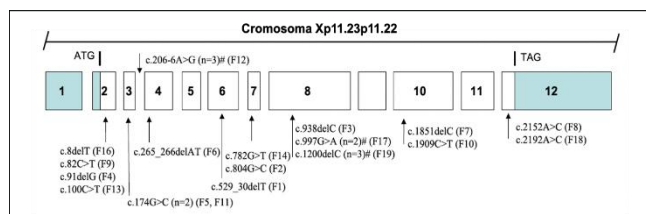


Figura 1. Distribución de mutaciones en el gen *CLCN5*. Adaptado de: *Dent disease in Poland: what we have learned so far?* Zaniew *et al.* 2017.

Los varones menores de 10 años pueden manifestar solo PBPM y/o hipercalciuria y suelen ser asintomáticos. Los pacientes con ED2 albergan mutaciones inactivadoras del gen de la polifosfato-5-fosfatasa del inositol (*OCRL*) (*Online Mendelian Inheritance in Man* [OMIM]:300355), donde dicha mutación también produce el síndrome de Lowe. Además, también pueden tener cataratas, discapacidad intelectual leve y/o enzimas musculares elevadas.

La progresión a insuficiencia renal ocurre generalmente alrededor de la tercera o cuarta década de la vida, pero se describe una progresión mucho más rápida en la primera década en pacientes que albergan la mutación [p. Ser244Leu], que altera la α -hélice G de *CLC5* que interfiere con la formación de la interfaz dímera. La mayoría de los pacientes varones con ED desarrollan ERC con una

disminución estimada de la tasa de filtración glomerular (TFG) de 1,0 a 1,6 mL/min/1,73 m² por año.

En líneas generales, se debe sospechar la ED en un paciente con los tres criterios siguientes en ausencia de otras causas conocidas de disfunción del túbulo proximal.

- Proteinuria de bajo peso molecular (PBPM) al menos cinco veces por encima del límite superior de la normalidad.
- Hipercalciuria - Adultos (edad >18 años): >4,0 mg de calcio (0,1 mmol/kg) en 24 horas o >0,25 mg/mg de calcio/creatinina (0,57 mmol/mmol) en orina localizada; y en el caso de niños, se exponen en la Tabla 1.

Valores de referencia Calcio/Creatinina (mg/mg) en niños (Edad < 18 años)	
Edad (años)	Percentil 95
0-1	< 0,81
1-2	< 0,56
2-3	< 0,50
3-5	< 0,41
5-7	< 0,30
7-10	< 0,25
10-14	< 0,24
14-17	< 0,24

Tabla 1. Valores del cociente calcio/creatinina en menos de 18 años.

- Al menos uno de los siguientes: nefrocalcinosis, nefrolitiasis, hematuria (macroscópica o microscópica), hipofosfatemia, ERC, TFG por debajo de los límites normales para la edad, antecedentes familiares compatibles con herencia ligada al cromosoma X.

El diagnóstico definitivo se establece, en un varón, mediante la identificación de una variante patógena hemicigota en *CLCN5* (ED1) u *OCRL* (ED2) mediante pruebas genéticas moleculares. Las mujeres portadoras suelen ser heterocigóticas para las variantes causantes de la enfermedad, pero algunas pueden tener síntomas leves como hipercalciuria, PBPM y otras con nefrolitiasis y, en raras ocasiones, ERC que progresan a enfermedad renal terminal. Es probable que estos casos raros se deban al fenómeno de inactivación sesgada del cromosoma X.

A día de hoy, no se ha establecido una correlación genotipo-fenotipo en este espectro de enfermedades y las presentaciones clínicas variadas son la norma, de hecho, no se recomiendan las pruebas genéticas preimplantarias y prenatales para ED1, porque el pronóstico es bueno para la mayoría de los pacientes, y falta una correlación clara entre el genotipo y el fenotipo. Además, es probable que las diferencias fenotípicas en todo el mundo se deban a una combinación de factores ambientales y dietéticos, así como a un retraso en el diagnóstico y al efecto de los genes modificadores. Además de los hallazgos urinarios, en el estudio indio realizado por Bhardwaj *et al.*, se han identificado como síntomas tempranos o de presentación como son: baja estatura atribuida al raquitismo (100,0%), poliuria/polidipsia (88,9%) y ceguera nocturna (66,7%). La poliuria y la polidipsia se atribuyen a la diabetes insípida nefrogénica secundaria y pueden estar mediadas por la regulación negativa de la acuaporina-2. El raquitismo en el mismo estudio fue refractario a la terapia con vitamina D en todos los sujetos (al igual que en nuestro paciente) en comparación con un estudio de Wrong *et al.*, en el que la terapia con vitamina D fue beneficiosa. Además, la baja estatura es más pronunciada en ED2 en comparación con el tipo 1. La ceguera nocturna se atribuye a la pérdida urinaria de la proteína de unión al retinol. Sin embargo, en un estudio europeo realizado por Blanchard *et al.*, el raquitismo fue la característica de presentación en solo 19% de los pacientes. Las características que presentaban en este grupo, además de los hallazgos urinarios, fueron incompletas (73%) y completas (11%), síndrome de Fanconi, nefrocalcinosis (42%) y nefrolitiasis (32%). La aparición de arqueamientos o deformidades de las extremidades inferiores en los dos primeros años de vida (corresponde a la carga de peso) y con niveles séricos normales de vitamina D y calcio, debe

alertar al pediatra sobre la posibilidad de un espectro fenotípico de hipofosfatemia ligada al cromosoma X, y posiblemente enfermedad de Dent. Un enfoque algorítmico, publicado en la revista '*International Urology and Nephrology*' es una opción a tener en cuenta para llegar a un diagnóstico precoz (Figura 2).

La evidencia de realizar biopsias renales es escasa. Los estudios de microscopía de luz revelaron lesiones progresivas no específicas que incluyen hialinosis glomerular, degeneración o atrofia de las células tubulares y fibrosis intersticial leve. De interés, estos riñones invariablemente muestran yesos hialinos que a veces estaban calcificados, ubicados en la médula externa y presumiblemente las primeras manifestaciones de la nefrocalcinosis.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Varón de 16 años con antecedentes de celiaquía con buen control dietético, y talla baja pero sin haber recibido ningún tratamiento. Vida normal, realiza deporte de manera regular pero no intensiva. No fuma ni toma ningún fármaco. Nació con 8 meses, y 2,2 kg. Remitido por el hallazgo incidental de albuminuria en analítica sacada de manera rutinaria, sin hipoalbuminemia, y con función renal normal.

El paciente se encuentra bien en general.

2.2. Antecedentes personales:

- Pretérmino, gemelar. Ingresado al nacer por ictericia.
- Enfermedad Celiaca. En seguimiento por Endocrinología y Digestivo.
- Talla baja idiopática. Sin haber recibido tratamiento.

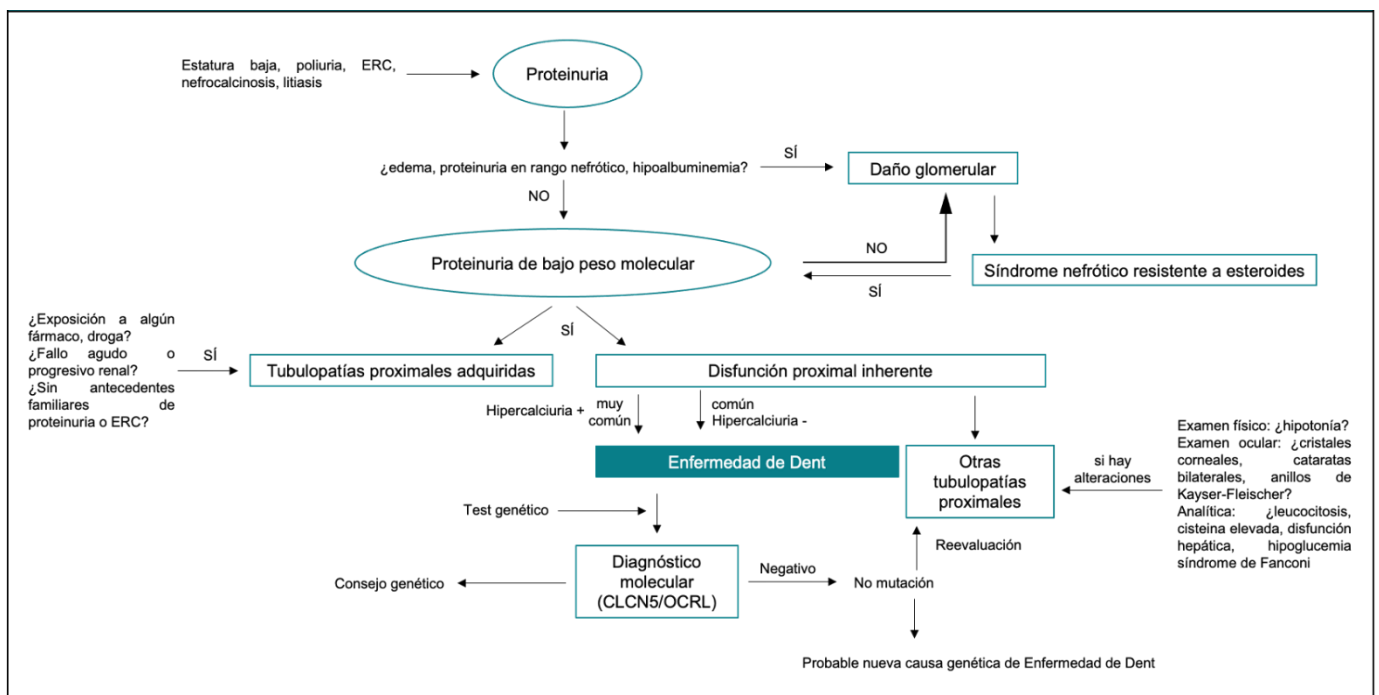


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para la Enfermedad de Dent. Adaptado de: Dent disease in Poland: what we have learned so far?. Zaniew *et al.* 2017. Abreviaturas: ERC: Enfermedad renal crónica.

2.3. Antecedentes familiares:

- **Padre:** Sano. Desarrollo puberal tardío. Talla 182,0 cm.
- **Madre:** Sana. Talla 158,3 cm. Menarquia 12-13 años.
- **Hermana:** Presentó trombosis venosa renal izquierda en período neonatal.

2.4. Enfermedad actual:

Paciente remitido por endocrinología, debido al hallazgo incidental de albuminuria de 433,0 mg/g en analítica sacada de manera rutinaria, sin hipoalbuminemia (5,0 g/dL), y con función renal normal (creatinina: 0,7 mg/dL).

El paciente se encuentra bien en general. No ha notado cambios macroscópicos aparentes en el aspecto de la orina. No ha presentado edemas en miembros inferiores en ningún momento.

Como único antecedente a reseñar, le apareció un bultoma a nivel cervical medio, que no parece corresponder con un ganglio (sospechan de lipoma), pero está pendiente de estudio. Niega clínica infecciosa reciente. Niega sudoración nocturna o pérdida de peso.

2.5. Exploración física:

- Tensión arterial: 99/63 mmHg. Frecuencia cardiaca: 80 lpm.
- Sin edemas en miembros inferiores.
- Peso: 41,5 kg. Talla: 155,0 cm.

3. INFORME DEL LABORATORIO

Bioquímica: Albuminuria: 26,08 mg/dL (0,30-2,00), Albúmina/

Creatinina (orina): 455,94 mg/g (0,00-30,00). Albumina 5 g/dL (3,2-4,5), Proteínas totales 7,7 g/dL (6,4-8,3).

Estudio de autoinmunidad negativo (Ac AntiGAD65, Ac Anti Tirocín Fosfatasa IA2, Ac Anti Insulina, Ac Anti transportador de zinc 8).

Sobrecarga oral de glucosa (SOG) normal, con glucemia en ayunas >100 mg/dL.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- **ECO RENAL:** Datos sugestivos de pelvis extrarrenal y ectasia, debido a estasis-relujo por hiperrepleción vesical.
- **DMSA (gammagrafía renal con utilización de radiofármaco tecnecio 99):** Alteración de la distribución normal del radiofármaco, que por el contexto clínico sugiere posibilidad de una tubulopatía (Figura 3).
- **EDAD ÓSEA:** - 2DE con velocidad de crecimiento normal.
- **ESTUDIO GENÉTICO:** Estudio del gen *SHOX*. No se han detectado deleciones o duplicaciones en el gen *SHOX* o sus elementos reguladores en la región PAR1. Detección de variante patogénica del gen *CLCN5* en hemicigosis (gen recesivo ligado a X) que se asocia a ED (patología asociada a tubulopatía y talla baja, coincidente con la clínica del paciente).

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Talla baja armónica de inicio postnatal y albuminuria en probable relación con ED.

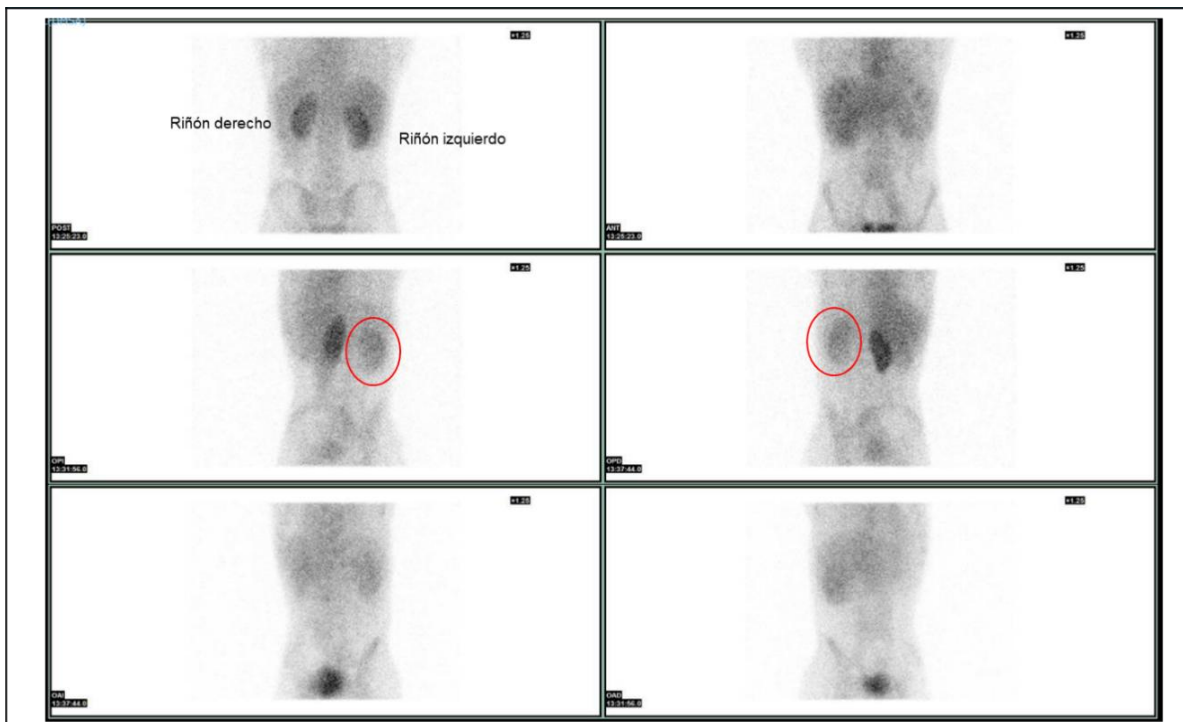


Figura 3. Estudio DMSA (gammagrafía renal con utilización de radiofármaco tecnecio 99). Sombreado en rojo se observa una alteración de la distribución normal del radiofármaco, siendo éste captado, en menor medida, por el riñón izquierdo.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la ED incluye otras causas de disfunción tubular proximal, como pueden ser:

- **Síndrome de Fanconi renal:** la presencia de una disfunción tubular proximal más generalizada (glucosuria, aminoaciduria, acidosis tubular renal) sugeriría la posibilidad de un síndrome de Fanconi renal. Las causas de los síndromes de Fanconi renales pueden ser hereditarias (por ejemplo, enfermedad de Wilson, enfermedad por almacenamiento de glucógeno) o adquiridas (por ejemplo, exposición a metales pesados, tolueno o cisplatino).
- **Enfermedad glomerular:** en algunos pacientes con ED1 con proteinuria más grave se encontró glomeruloesclerosis segmentaria focal (GEFS) o esclerosis global en la biopsia renal. La mayor parte de casos con GEFS son idiopáticos, pero puede observarse GEFS asociada a obesidad o a enfermedad renal crónica progresiva de cualquier causa. La GEFS asociada a la ED puede identificarse por la proteinuria prominente de bajo peso molecular y confirmarse mediante pruebas genéticas.
- **Síndrome de Donnai-Barrow:** causado por variantes patogénicas bialélicas en *LRP2*, que codifica una proteína megalina de 600 kd, presenta algunas similitudes con la ED. Las manifestaciones clínicas de este raro trastorno incluyen hipertelorismo, fontanela anterior grande, agenesia del cuerpo calloso y hernia diafragmática congénita. En estos pacientes se ha observado sistemáticamente PBPM y miopía elevada. No obstante, hasta la fecha no se han descrito otros hallazgos típicos de la ED, como nefrolitiasis, nefrocalcinosis, hipercalciuria, enfermedad renal crónica o enfermedad ósea.

7. EVOLUCIÓN

Realiza seguimiento por endocrino, digestivo y nefrología pediátrica.

Solicitan para próximo control: densitometría ósea y analítica completa (incluyendo IGF1 y 1,25-OH vitamina D).

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

Los objetivos principales del tratamiento son disminuir la hipercalciuria, prevenir cálculos renales y nefrocalcinosis y retrasar la progresión a la enfermedad renal en etapa final (ESRD). El uso de diuréticos tiazídicos a dosis superiores a 0,4 mg/kg/día disminuye la excreción urinaria de calcio en más del 40%, pero la aparición frecuente de efectos secundarios, especialmente la hipopotasemia, limita su uso. No hay evidencia de uso de diuréticos ahorradores de potasio en la ED para reducir la aparición de hipopotasemia. Los datos sobre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y el uso de bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA-II) no han sido concluyentes. La terapia de reemplazo renal, incluido el

trasplante renal, está indicada para pacientes con enfermedad renal terminal. La prevención de complicaciones secundarias como la enfermedad ósea o el raquitismo es de suma importancia para lograr la altura objetivo y cuya falta se puede ver en nuestro paciente. Se puede considerar una administración suplementos de vitamina D y calcio, ya que algunos pacientes son receptivos. La administración oral frecuente de fosfato puede minimizar la reverencia de los huesos largos durante el crecimiento. La terapia con hormona de crecimiento (GH) ahora se considera en pacientes que están atrofiados con niveles séricos bajos de GH e IGF-1. En un estudio de Sheffer et al., el tratamiento de la baja estatura en sujetos de alrededor de 10 años con dosis de GH típicas de deficiencia de GH (0,3 mg/Kg/semana) resultó en una marcada mejora en los niveles de IGF-1 dentro del rango normal en los primeros cuatro meses y se observó una mejora en la tasa de crecimiento en nueve meses. La identificación temprana del estado de deficiencia de GH y la corrección del mismo en una etapa anterior deberían haber sido la norma. Las complicaciones como los abscesos dentales relacionados con la hipofosfatemia se pueden prevenir con una buena higiene bucal, uso regular de hilo dental y cuidado dental. Actualmente no hay pautas con respecto a la detección de complicaciones cardiovasculares en la ED dada la hipercolesterolemia persistente que algunos pacientes pueden presentar.

Debido a las similitudes en la presentación de la enfermedad con otras afecciones pediátricas comúnmente observadas (glomerulonefritis, acidosis tubular renal, etc.) y el hecho de que la enfermedad tiene fenotipos variables y heterogeneidad alélica, a menudo se encuentra un retraso en el diagnóstico. Un alto índice de sospecha y las pruebas moleculares tempranas son ideales y previenen los peligros del sobretratamiento, se pueden considerar múltiples procedimientos invasivos e intervenciones específicas tempranas como la hormona del crecimiento, el fosfato y la terapia con inhibidor de la tiazida/IECA. La insuficiencia renal generalmente ocurre en la tercera o cuarta década, pero puede ocurrir en la primera década de vida con la mutación *CLCN5* más comúnmente descrita (Ser244Leu).

El asesoramiento genético, la educación del paciente y la detección de los miembros de la familia, especialmente los hombres, son fundamentales y se recomiendan en todos los casos.

9. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Bhardwaj S, Thergaonkar R, Sinha A, et al: Phenotype of Dent disease in a cohort of Indian children. *Indian Pediatr.* 2016. 53:977-982.
- Blanchard A, Curis E, Guyon-Roger T, et al.: Observations of a large Dent disease cohort. *Kidney Int.* 2016. 90:430-439.
- Blanchard A, Vargas-Poussou R, Peyrard S, et al. Effect of hydrochlorothiazide on urinary calcium excretion in Dent disease: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008.52:1084–1095.

- Bockenhauer D, Bichet DG. Inherited secondary nephrogenic diabetes insipidus: concentrating on humans. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013. 304:0.
- Carraro-Lacroix LR, Lessa LM, Bezerra CN, *et al*. Role of CFTR and CIC-5 in modulating vacuolar H⁺-ATPase activity in kidney proximal tubule. *Cell Physiol Biochem*. 2010. 26:563–76.
- Cebotaru V, Kaul S, Devuyst O, *et al*. High citrate diet delays progression of renal insufficiency in the CIC-5 knockout mouse model of Dent's disease. *Kidney Int*. 2005. 68:642–652.
- Christensen EI, Devuyst O, Dom G, *et al*. Loss of chloride channel CIC-5 impairs endocytosis by defective trafficking of megalin and cubilin in kidney proximal tubules. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003. 100:8472–8477.
- Cochat P, Pichault V, Bacchetta J, *et al*. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases. *Pediatr Nephrol*. 2010. 25:415–424.
- Copelovitch L, Nash MA, Kaplan BS. Hypothesis: Dent disease is an underrecognized cause of focal glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007. 2:914–918.
- Dent CE, Friedman M. Hypercalcuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child*. 1964. 39:240–249.
- Dutzler R, Campbell EB, Cadene M, *et al*. X-ray structure of a CIC chloride channel at 3.0 Å reveals the molecular basis of anion selectivity. *Nature*. 2002. 415:287–294.
- Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC, *et al*. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013. 28:1923–1942.
- Gorvin CM, Wilmer MJ, Piret SE, *et al*.: Receptor-mediated endocytosis and endosomal acidification is impaired in proximal tubule epithelial cells of Dent disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013. 110:7014-7019.
- Günther W, Piwon N, Jentsch TJ. The CIC-5 chloride channel knock-out mouse - an animal model for Dent's disease. *Pflugers Arch*. 2003. 445:456–462.
- Hichri H, Rendu J, Monnier N, *et al*. From Lowe syndrome to Dent disease: correlations between mutations of the OCRL1 gene and clinical and biochemical phenotypes. *Hum Mutat*. 2011. 32:379–88.
- Hoopes RR Jr, Raja KM, Koich A, *et al*. Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease. *Kidney Int*. 2004. 65:1615–1620.
- Li F, Yue Z, Xu T, *et al*. Dent disease in Chinese children and findings from heterozygous mothers: phenotypic heterogeneity, fetal growth, and 10 novel mutations. *J Pediatr*. 2016. 174:204–10.e1.
- Moulin P, Igarashi T, Van Der Smissen P, *et al*. Altered polarity and expression of H⁺-ATPase without ultrastructural changes in kidneys of Dent's disease patients. *Kidney Int*. 2003. 63:1285–1295.
- Raja KA, Schurman S, D'mello RG, *et al* Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002.13:2938–2944.
- Sethi SK, Ludwig M, Kabra M, *et al*. Vitamin A responsive night blindness in Dent's disease. *Pediatr Nephrol*. 2009. 24:1765–1770. doi: 10.1007/s00467-009-1198-6.
- Sheffer-Babila S, Chandra M, Speiser PW. Growth hormone improves growth rate and preserves renal function in Dent disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008. 21:279–286.
- Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, *et al*. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017.153(3):689-701.e1.
- Smith AJ, Reed AA, Loh NY, *et al*. Characterization of Dent's disease mutations of CLC-5 reveals a correlation between functional and cell biological consequences and protein structure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009. 296:F390–F397.
- Wang SS, Devuyst O, Courtoy PJ, *et al*. Mice lacking renal chloride channel, CLC-5, are a model for Dent's disease, a nephrolithiasis disorder associated with defective receptor-mediated endocytosis. *Hum Mol Genet*. 2000. 9:2937–2945.
- Wrong OM, Norden AGW, Feest TG Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *QJM*. 1994.87:473–493
- Wu F, Roche P, Christie PT, *et al*. Modeling study of human renal chloride channel (hCLC-5) mutations suggests a structural-functional relationship. *Kidney Int*. 2003. 63:1426-1432.
- Ye Q, Shen Q, Rao J, *et al*.: Multicenter study of the clinical features and mutation gene spectrum of Chinese children with Dent disease. *Clin Genet*. 2020. 97:407-417.
- Zaniew M, Mizerska-Wasiak M, Załuska-Leśniewska I, *et al*. Dent disease in Poland: what we have learned so far?. *Int Urol Nephrol*. 2017. 49:2005–2017.

BLOQUE II

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

7-SEGUIMIENTO DE PACIENTE CELIACO MEDIANTE PÉPTIDOS INMUNOGÉNICOS DE GLUTEN

Autor: Francisco Javier Manzano Lista, Belén Ontañón Nasarre, Esther Carolina Tamayo Hernández.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Celiaquía, Péptidos, Gluten.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) es un trastorno sistémico y crónico que produce fundamentalmente una enteropatía del intestino delgado. Se desarrolla por una respuesta inmunológica inadecuada frente a las proteínas del gluten en pacientes predispuestos genéticamente. Esta patología es uno de los trastornos de por vida más frecuentes en los países poblados por personas de origen europeo, ya que afecta aproximadamente al 1% de la población general. En Europa, aunque la incidencia de casos con diagnóstico clínico de EC está en aumento, una gran parte del iceberg celiaco permanece aún sin detectar, con una proporción de 1:3 a 1:5 entre casos con y sin diagnóstico.

El único tratamiento disponible actualmente en la EC es el seguimiento de una dieta estricta sin gluten (DSG) de por vida mediante la exclusión en la dieta de proteínas del gluten del trigo, cebada, centeno, avena e híbridos de estos cereales como el triticale y sus derivados. El cumplimiento de la DSG conduce a la remisión de los síntomas en pocos días o meses y la normalización de las pruebas serológicas en los primeros 24-36 meses. Sin embargo, la curación mucosa en los pacientes adultos con EC puede precisar un mayor tiempo, como se ha descrito en un estudio en el que la recuperación de las vellosidades intestinales estaba presente únicamente en el 34% y 66% de los pacientes después de 2 y 5 años del inicio de la DSG. Por otra parte, la realización correcta de una DSG es difícil de conseguir a causa de múltiples factores como la ubicuidad del gluten en la industria alimentaria, la falta de conocimiento de los alimentos que contienen gluten, la dificultad en la correcta interpretación del etiquetado de los productos, su alto coste o la necesidad de no sentirse diferentes en eventos socioculturales, todo lo cual favorece que las exposiciones al gluten sean frecuentes. Las tasas de no adherencia a la DSG varían según la población de estudio y la metodología empleada.

Actualmente, las herramientas de que disponemos para asegurar esta adherencia a la DSG son: la evaluación clínica, el estado nutricional, la serología de la EC, los cuestionarios de adherencia y registros dietéticos, la biopsia duodenal y la determinación de péptidos inmunogénicos de gluten (GIP).

- Evaluación clínica: de escaso valor, dado que la correlación entre la sintomatología clínica y la severidad de las lesiones histológicas es muy pobre en el paciente adulto en el momento del diagnóstico y, por tanto, no es esperable que esta correlación mejore durante el seguimiento cuando el paciente se encuentra en DSG. Así, no es posible utilizar la respuesta clínica como indi-

gador de adherencia a la dieta y recuperación mucosa en aquellos pacientes asintomáticos o paucisintomáticos al diagnóstico.

- Serología de la EC: marcador de adherencia frecuentemente usado en la monitorización de la DSG. Es bien conocido que los anticuerpos de la EC tienen gran valor en el diagnóstico de la enfermedad por su alta precisión diagnóstica, con una especificidad, VPP, VPN de los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2 (anti-TG2) IgA y antiendomiso (EMA) aproximadamente del 98%, 72%, 99% y 99%, 83% y 99%, respectivamente. No obstante, son malos predictores de transgresiones dietéticas y tienen poca sensibilidad para la detección de atrofia vellositaria durante el seguimiento (50% y 45% para anti-TG2 y EMA, respectivamente). Todos ellos son dependientes del gluten, por lo que se producirá una disminución en sus niveles basales hasta su normalización en torno a los 24-36 meses tras iniciar la DSG. Hay numerosos estudios que demuestran que la serología, una vez negativizada, no vuelve a positivizarse en una gran parte de pacientes que cometen transgresiones. De hecho, más del 80% de los pacientes que mantiene una atrofia vellositaria tras más de 2 años a DSG tienen los anti-TG2 negativos.
- Cuestionarios estructurados y registros dietéticos: permite detectar consumo de gluten y, a través de ellos, promover la educación hacia una dieta adecuada. Existen diferentes cuestionarios de adherencia, como el de Biagi o el *Celiac Dietary Adherence Test* (CDAT) de Leffler, el cual permite una evaluación rápida que valora: la sintomatología de la EC, la expectativa de autoeficacia, las razones para mantener la DSG, los conocimientos de esta patología, las conductas de riesgo asociadas y el grado de adherencia percibido. Aun así, estos cuestionarios estructurados son subjetivos y no pueden identificar las infracciones involuntarias que el paciente no puede detectar, ya que se ha descrito que el 30% de los pacientes consumen gluten de forma no intencionada y el 20% no son capaces de identificar la transgresión.
- Biopsia Intestinal: uno de los objetivos de la adherencia a la DSG es la curación mucosa, siendo esta el principal marcador de respuesta a la DSG. Su valoración precisa de la realización de una endoscopia oral y la toma de biopsias del duodeno. Aunque es una técnica con pocos riesgos y ha mejorado la tolerancia gracias a la sedación profunda con propofol, no deja de ser una exploración invasiva. De hecho, no está contemplado en guías clínicas y no hay suficientes datos y evidencias que

apoyen la necesidad del seguimiento endoscópico de forma regular en el seguimiento a largo plazo.

- GIP en heces y orina: su determinación se considera una herramienta útil en la monitorización de adherencia a la DSG. Los GIP son los fragmentos de gluten resistentes a la digestión gastrointestinal, y los principales responsables de la respuesta inmunitaria de los pacientes celíacos. La recuperación de cantidades medibles de GIP en las heces o en la orina indica de forma directa que el gluten ha pasado por el tracto digestivo y, por tanto, que se ha consumido, demostrando con ello, de forma no invasiva, el consumo voluntario o involuntario de gluten con una alta especificidad y sensibilidad. Los GIP son eliminados con las heces, si bien otra parte puede atravesar la membrana basolateral de los enterocitos, pasar a la circulación portal, alcanzar los riñones y tras un proceso de ultrafiltración ser parcial o totalmente excretados por la orina. La determinación de estos péptidos en heces se realiza a través de técnicas de ELISA e inmunoensayo de flujo lateral (LFIA) y en orina mediante LFIA, lo que permite una valoración directa y no invasiva del consumo de gluten. A pesar de existir cierta variabilidad individual, el tiempo entre el consumo de gluten y el inicio de la detección de GIP en heces varía entre 1 y 3 días, con un tiempo máximo de detección de 7 días. En orina, las primeras 3-9h tras la ingesta son las de mayor concentración de GIP y, aunque después baja la probabilidad de detección, se ha descrito su presencia en algunos casos hasta 36h post-ingesta.

Múltiples estudios con diversa metodología han comparado la determinación de GIP en heces y orina con las manifestaciones clínicas, los cuestionarios de adherencia y las pruebas serológicas, demostrando la mayor capacidad de los GIP en detectar exposiciones al gluten en la dieta.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Mujer de 64 años, acude a Consulta de Digestivo para seguimiento de EC refractaria de tipo 1 (diagnóstico en 2009) vs trasgresión dietética (anticuerpos elevados sin datos de malabsorción), sin datos de linfoma intestinal. En tratamiento con budesónida oral con mejoría marcada de la distensión abdominal.

2.2. Antecedentes personales:

Entre los antecedentes personales, destacan:

- Sarcoidosis con afectación pulmonar (estadio II), cutánea, ósea y muscular, con confirmación histológica (biopsia cutánea).
- Adenopatías retroperitoneales y pélvicas en relación con tuberculosis intestinal tratada mediante isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 6 meses.
- Infección VHB pasada.
- Estreñimiento crónico severo vs síndrome de intestino irritable tipo estreñimiento grave, en tratamiento y seguimiento por Digestivo, con necesidad de ingresos

repetidos por distensión abdominal y estreñimiento grave, sometida finalmente a colectomía con reconstrucción posterior del tránsito.

- Osteoporosis densitométrica multifactorial.
- Supresión del eje hipotálamo hipofisario adrenal por corticoides exógenos en recuperación.

2.3. Antecedentes familiares:

Madre con diabetes mellitus tipo 2. No dislipemia en la familia ni enfermedad cardiovascular prematura.

2.4. Enfermedad actual:

Paciente, fumadora, diagnosticada de EC, pese a DSG ha persistido atrofia de las vellosidades por lo que en el seguimiento se han realizado previamente por estudios de PCR para estudio de receptor de linfocitos T (TCR $\gamma\delta+$) que previamente había sido policlonal y considerando una EC refractaria tipo I ha sido tratada previamente con corticoides. En el seguimiento ha persistido con atrofia vellositaria y en el último control la PCR para TCR fue positiva para reordenamiento monoclonal, aunque la biopsia de mucosa duodenal muestra linfocitosis intraepitelial de linfocitos T CD3 y CD8 positivos sin identificar nidos sólidos linfoides en la lámina propia.

2.5. Exploración física:

A su llegada a consulta la paciente muestra un aceptable estado general, consciente y orientada en las tres esferas, eupneica y con leve palidez mucocutánea.

La medición de las constantes arrojó los siguientes resultados:

- Auscultación cardíaca: rítmica, sin soplos.
- Auscultación respiratoria: murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos.
- Abdomen: blando y depresible, con leves molestias a la palpación abdominal en fosa ilíaca izquierda, sin defensa ni peritonismo. Ruidos hidro-aéreos presentes y normales.
- EEII: sin edemas.

3. INFORME DE LABORATORIO

- Bioquímica, hemograma y sistemático de orina sin alteraciones patológicas.
- Anticuerpos anti-transglutaminasa tisular 2: 28,0 UI/mL (POSITIVO).
- 25-OH colecalciferol: 13,4 ng/mL y ácido fólico: 2,0 ng/mL.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

4.1. Enteroscopia de doble balón alta:

- Atrofia generaliza en intestino delgado (Figura 1A).
- Gastritis antral (Figura 1B).
- Toma de muestras para estudio de anatomía patológica.



A. Atrofia generalizada de intestino delgado.

B. Gastritis crónica antral.

Figura 1. Enteroscopia de balón alta. A) Imágenes de intestino delgado con atrofia generalizada y aplanamiento de las vellosidades; B) Imagen de gastritis crónica en la región antral.

4.2. Anatomía patológica:

- Fragmentos de mucosa de intestino delgado con atrofia vellositaria subtotal-total, hiperplasia de criptas y linfocitosis intraepitelial, compatible con diagnóstico previo de EC refractaria de tipo I (grado 3b de clasificación de Marsh). No se observan signos sugestivos de linfoma.
- Fundus gástrico: mucosa gástrica con mínima gastritis crónica, sin atrofia y sin actividad ni metaplasia intestinal.

4.3. Determinación de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en heces:

- 1ª muestra de heces: resultado de GIP en heces positivo débil. El pico máximo de excreción fecal de los GIP son las 24-48h post ingestión de gluten. Consecuentemente, la muestra recogida en jueves correspondería que ha habido ingestión el martes-miércoles previo a la recogida.
- 2ª muestra de heces: resultado de GIP en heces posi-

vo. El pico máximo de excreción fecal de los GIP son las 24-48h tras la ingestión de gluten. Consecuentemente la muestra recogida en martes correspondería que ha habido ingestión el domingo-lunes previo a la recogida.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

EC refractaria con mala adherencia a DSG confirmada por la positividad de GIP en heces. Se descarta, con ello, hallazgos compatibles con síndrome linfoproliferativo (linfoma intestinal) ni reactivación de tuberculosis intestinal.

Resto de diagnósticos previos.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La paciente manifiesta una persistencia de atrofia que obliga a valorar si el diagnóstico de EC fue correcto (Tabla 1), si existen otras causas de atrofia vellositaria (Tabla 2) o el desarrollo de una enfermedad celiaca refractaria.

CORRECTO DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELIACA
Presencia de síntomas compatibles.
Positividad de anticuerpos anti-TG2 o EMA en algún momento de la evaluación.
Hallazgos histológicos concordantes con enfermedad celiaca.
Biopsia cutánea compatible con dermatitis herpetiforme.
Presencia de HLA DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8.
Familiares de primer grado afectos de enfermedad celiaca.
Enfermedades autoinmunes concomitantes

Tabla 1. Criterios para la valoración de un correcto diagnóstico de enfermedad celiaca. Adaptado de: *Evaluación y adherencia a la dieta sin gluten en pacientes adolescentes y adultos con enfermedad celiaca: estrategia de manejo de los péptidos inmunogénicos del gluten. Protocolo SEEC 2024.* Abreviaturas: Anti-TG2, anti-transglutaminasa tisular tipo 2; EMA, antiendomisio; HLA, complejo principal de histocompatibilidad

	ENTIDAD CLÍNICO-PATOLÓGICA	RASGOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS QUE AYUDAN EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
INMUNOMEDIADAS	Enfermedad de Crohn	Apariencia endoscópica típica. Presencia histológica de inflamación transmural, granulomas no caseificantes, tractos fibrosos y alteración de la arquitectura de la cripta.
	Alergias alimentarias	Relación entre síntomas y alimentos específicos. Positividad test serológicos IgE o test cutáneos. Predominio de eosinófilos en la histología.
	Enteritis eosinofílica	Densa infiltración de eosinófilos en el intestino delgado.
	Enteritis autoinmune	Historia de otras enfermedades autoinmunes. Presencia de anticuerpos anticélulas celiciformes y antienterocitos. Patrón heterogéneo de infiltración linfocitaria de intestino delgado.
	Enfermedad de injerto contra huésped	Historia de trasplante de órganos.
	Inmunodeficiencia común variable	Niveles bajos de inmunoglobulinas. Infecciones respiratorias y en otros órganos. Ausencia de células plasmáticas en lámina propia.
MICROBIANAS	Esprúe tropical	Viaje a zonas endémicas (Caribe, Sur de la India, Sudeste de Asia)
	<i>Tropherya whipple (Tw)</i>	Macrófagos PAS positivos. Demostración de ADN de Tw por PCR.
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Granulomas en la mucosa. Quantiferon positivo.
FÁRMACOS	AINE	Historia de consumo de AINEs.
	Olmesartán, candesartán	Historia de HTA con consumo de estos fármacos
NEOPLASIAS	Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (EIPID)	Densa infiltración de células plasmáticas en lámina propia. Presencia de linfocitos aberrantes en el estudio de linfoma.
	Linfoma	Lesiones histológicas compatibles con linfoma en el examen histológico.
METABÓLICAS Y DEGENERATIVAS	Abetalipoproteinemia	Limitado prácticamente a la infancia. Demostración histológica de vacuolas intracitoplásmicas.
	Linfagiectasia	Vellosidades intestinales algo más ensanchadas. Masa acelular, desplazamiento por los conductos linfáticos.
	Amiloidosis	Depósito amiloide en la mucosa (tinción Rojo Congo)
	Mastocitosis	Infiltración de mastocitos (azul de toluidina)
OTRAS	Esprúe colágena	Atrofia de la mucosa y depósito excesivo de colágeno a nivel subepitelial

Tabla 2. Principales causas de atrofia vellositaria no celiaca y rasgos que ayudan al diagnóstico diferencial. Adaptado de: *Evaluación y adherencia a la dieta sin gluten en pacientes adolescentes y adultos con enfermedad celiaca: estrategia de manejo de los péptidos inmonogénicos del gluten. Protocolo SEEC 2024.* Abreviaturas: PAS, tinción de Periodic Acid-Schiff; ADN, ácido desoxirribonucleico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; AINE, antiinflamatorio no esteroideo; HTA, hipertensión arterial.

7. EVOLUCIÓN

Tras los resultados obtenidos en pruebas complementarias (GIP en heces positivos) se insiste a la paciente en la realización de una dieta estricta sin gluten, monitorización trimestral de los anticuerpos anti-trasglutaminasa tisular 2 y cada 6-12 meses de GIP en heces.

Los niveles de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular 2 disminuyeron progresivamente desde niveles de 18,0 UI/mL, 16,0 UI/mL, 12,0 UI/mL, hasta negativizarse: 0,7 UI/mL. Sin embargo, persistió la positividad en la detección

de GIP en heces por lo que se indica a la paciente la importancia y necesidad de realizar una dieta estricta sin gluten.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

Debido a la dificultad del seguimiento de DSG y la persistencia de síntomas en celíacos tratados, existe una necesidad creciente del manejo clínico adecuado de la enfermedad. La detección de GIP es un método

recientemente descrito. En heces se detectan entre el segundo y el séptimo día tras la ingesta pudiendo detectarse también en orina, existiendo una correlación entre el gluten ingerido y la cantidad de GIP excretado en heces. Asimismo, su detección parece correlacionarse con daño histológico posterior. Ruiz-Carnicer *et al.* analizaron la utilidad clínica de la determinación de GIP en orina para la monitorización de la adherencia a la DSG y su utilidad como predictor de lesión histológica duodenal, al correlacionar la determinación puntual de GIP con el grado de lesión histológica duodenal. Se demostró que la medida de GIP en 3 muestras de orina durante un periodo de 7 días, incluido el fin de semana, era la mejor opción para confirmar la adherencia a la DSG debido a los altos valores de sensibilidad (94,4%) y VPN (96,8%) obtenidos en relación con los hallazgos de la biopsia duodenal. Existe, además, relación entre el número de orinas con detección de GIP (más de 4 orinas con detección de GIP a lo largo de un año) y la presencia de lesión histológica, y de igual manera, la ausencia reiterada de GIP en 2 o más visitas repetidas a lo largo de un año con la ausencia de lesión histológica. Según estos resultados, la determinación seriada de GIP en el seguimiento a largo plazo del paciente con EC orienta sobre la adherencia a la DSG y el grado de lesión histológica duodenal. De este modo, la mejor estrategia para la monitorización de la adherencia a la DSG es la determinación semestral de GIP en heces o en orina.

En la Figura 2 se muestra es esquema de recogida de GIP en muestras de heces y orina en el diagnóstico y seguimiento a largo plazo del paciente con EC.

La realización de una determinación de GIP en el momento del diagnóstico ayuda a identificar aquellos pacientes que reducen el consumo de gluten previo a la biopsia duodenal, lo que permite interpretar correctamente los resultados histológicos. Para ello, se recomienda la recogida de una

única muestra de orina (de la mañana) o heces, el mismo día o el previo a la realización de la biopsia duodenal. En los pacientes recién diagnosticados de EC que inician la DSG se podría realizar una primera revisión entre los 3 y 6 meses del diagnóstico, dada la dificultad en la adaptación y el aprendizaje que implica la DSG en el primer año tras el diagnóstico de EC. La realización conjunta de GIP y serología al inicio del seguimiento permite guiar y orientar a pacientes y especialistas sobre la adherencia a la DSG. De este modo, un descenso en los niveles de anticuerpos acompañado de la persistencia de GIP en la mayoría de las muestras de heces u orina, indicará una disminución en la ingesta de gluten, pero no asegura una correcta adherencia, por lo que se debe reforzar la misma y solucionar las dudas que tuviera el paciente en su correcta realización. Por el contrario, si las determinaciones de GIP en heces u orina son negativas, el paciente se ha adherido correctamente a la dieta, y el descenso en los niveles de anticuerpos está dentro de su evolución natural hasta su normalización, eliminando la posible ansiedad y estrés del paciente al no haber negativizado los anticuerpos.

En los pacientes con EC, bien documentada y que se encuentran en una DSG, se deben realizar determinaciones semestrales de GIP. En aquellos asintomáticos, con normalización de la serología de EC, recuperación mucosa y ausencia de GIP en las sucesivas revisiones médicas a lo largo de 24 meses se podría plantear un seguimiento anual, acortando el intervalo de determinación de GIP si hubiera un cambio en la situación clínica del paciente antes de la revisión anual.

En la Figura 3, se detalla el algoritmo propuesto por la Sociedad Española de Enfermedad Celiaca para su seguimiento.



Figura 2. Estrategia de determinación de los péptidos inmunogénicos de gluten en el diagnóstico y seguimiento del paciente con EC. Adaptado de: *Evaluación y adherencia a la dieta sin gluten en pacientes adolescentes y adultos con enfermedad celiaca: estrategia de manejo de los péptidos inmunogénicos del gluten. Protocolo SEEC 2024.*

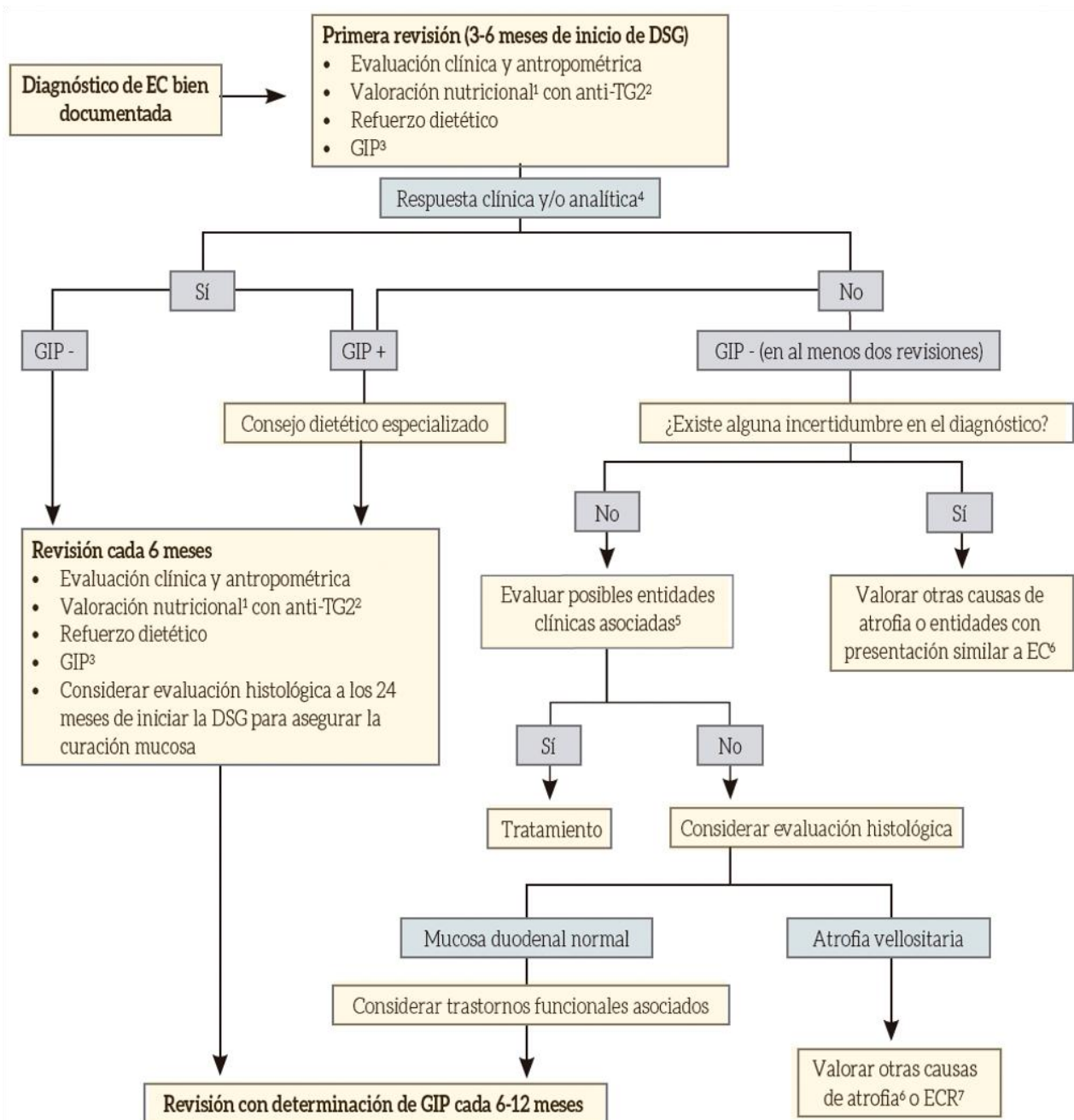


Figura 3. Adaptación del Algoritmo de seguimiento en la EC propuesto por la Sociedad Española de Enfermedad Celiaca (SEEC). 1-Hemograma, bioquímica general, hormona tiroidea, coagulación, metabolismo del hierro, calcio, fósforo, magnesio, vitamina D3, folato y cobalamina (B12). En presencia de un patrón clásico de presentación (diarrea malabsortiva y pérdida de peso) o ante la presencia de diarrea acuosa grave considerar la determinación de niveles de cobre, selenio, zinc y vitaminas: A, E, K, riboflavina (B2), niacina (B3), piridoxina (B6), biotina (B7). Valorar la determinación periódica de estos micronutrientes en el seguimiento del paciente cuando existan dudas acerca de que la DSG está siendo nutricionalmente completa y equilibrada. 2-Determinación de anticuerpos anti-TG2 hasta su negativización. 3-Recogida de 3 muestras de orina o 2 muestras de heces según el esquema propuesto. En cada revisión, si una de las muestras es positiva, se remitirá al paciente a consulta dietética especializada. Si todas las muestras son negativas para la determinación de GIP se seguirá con el esquema de revisiones establecido. 4-Ruta de decisión aplicable a cada revisión clínica en el seguimiento a largo plazo del paciente, desde el diagnóstico. 5-Sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, colitis microscópica, insuficiencia pancreática exocrina, intolerancia a lactosa/fructosa/sorbitol, enfermedad inflamatoria intestinal, malabsorción de sales biliares, síndrome de intestino irritable. 6-Enteropatía autoinmune, inmunodeficiencia común variable, enfermedad de Crohn, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, fármacos (olmesartán), parasitosis (p. ej., Giardiasis), otras infecciones (p. ej., tuberculosis), enfermedad de Whipple, abetalipoproteinemia. 7-Considerar ante la persistencia de síntomas de malabsorción y atrofia vellositaria a los 12 meses de haber iniciado la DSG. Abreviaturas: EC, enfermedad celiaca; DSG, dieta sin gluten; anti-TG2, anticuerpos anti-transglutaminasa tisular 2; GIP, péptidos inmunogénicos del gluten; ECR, enfermedad celiaca refractaria.

9. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, *et al.* European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019.7(5):583-613.
- Cebolla Á, Moreno M de L, Coto L, Sousa C. Gluten Immunogenic Peptides as Standard for the Evaluation of Potential Harmful Prolamin Content in Food and Human Specimen. *Nutrients.* 2018. 10(12):1927.
- Coto L, Mendia I, Sousa C, Bai JC, Cebolla. A. Determination of gluten immunogenic peptides for the management of the treatment adherence of celiac disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2021. 27(37):6306.
- Fueyo-Díaz R, Gascón-Santos S, Asensio-Martínez Á, Sánchez-Calavera MA, Magallón-Botaya R. Transcultural adaptation and validation of the Celiac Dietary Adherence Test. A simple questionnaire to measure adherence to a gluten-free diet. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016.108(3):138-144.
- Garzón-Benavides M, Ruiz-Carnicer Á, Segura V, *et al.* Clinical utility of urinary gluten immunogenic peptides in the follow-up of patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023. 57(9):993-1003.
- Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
- Hall NJ, Rubin GP, Charnock A. Intentional and inadvertent non-adherence in adult coeliac disease. A cross-sectional survey. *Appetite.* 2013. 68:56-62.
- Husby S, Bay JC. Follow-up Celiac Disease. *Gastroenterol Clin Norh Am.* 2019. 48(1): 127-136.
- Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease- Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology.* 2019.156(4):885-889.
- I. Comino, A. Real, S. Vivas, M.A. Siglez, A. Caminero, E. Nistal, *et al.* Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr.* 95 (2012), pp. 670-677.
- Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, *et al.* A Simple Validated Gluten-Free Diet Adherence Survey for Adults With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009. 7(5):530-536.
- Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010.105(12):2520-2524.
- Leonard MM, Silvester JA, Leffler D, *et al.* Evaluating Responses to Gluten Challenge: A Randomized, Double-Blind, 2-Dose Gluten Challenge Trial. *Gastroenterology.* 2021.160(3):720-733.e8.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, *et al.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013. 62(1):43-52.
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, *et al.* Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British society of gastroenterology. *Gut.* 2014.63(8):1210-1228.
- M.L. Moreno, A. Cebolla, A. Muñoz-Suano, C. Carrillo-Carrión, I. Comino, A. Pizarro, *et al.* Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut.* 66 (2017), pp. 250-257.
- Moreno MDL, Muñoz-Suano A, López-Casado MÁ, Torres MI, Sousa C, Cebolla Á. Selective capture of most celiac immunogenic peptides from hydrolyzed gluten proteins. *Food Chem.* 2016. 205:36-42.
- Muhammad H, Reeves S, Jeanes YM. Identifying and improving adherence to the gluten-free diet in people with coeliac disease. *Proc Nutr Soc.* 2019. 78(3):418-425.
- Peláez EC, Estevez MC, Domínguez R, Sousa C, Cebolla A, Lechuga LM. A com-pact SPR biosensor device for the rapid and efficient monitoring of gluten-free diet directly in human urine. *Anal Bioanal Chem.* 2020. 412(24).
- Raiteri A, Granito A, Giamperoli A, Catenaro T, Negrini G, Tovoli F. Cur-rent guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2022. 28(1):154-175.
- Rubio-Tapia A. Seguimiento médico del paciente celíaco. En Rodrigo L y Peña AS, editores. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Barcelona, España: *OmniaScience*; 2013. p. 377-387.
- Ruiz-Carnicer A, Garzon-Benavides M, Fombuena B, *et al.* Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: New proposals for follow-up in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2020. 112(5):1240-1251.
- Schieppatti A, Maimaris S, Raju SA, *et al.* Persistent villous atrophy predicts development of complications and mortality in adult patients with coeliac disease: a multicentre longitudinal cohort study and development of a score to identify high-risk patients. *Gut.* 2023. 2095-2102.
- Segura V, Ruiz-Carnicer Á, Sousa C, Moreno M de L. New Insights into Non-Dietary Treatment in Celiac Disease: Emerging Therapeutic Options. *Nutrients.*
- Sharkey LM, Corbett G, Currie E, Lee J, Sweeney N, Woodward JM. Optimising delivery of care in coeliac disease. Comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013. 38(10):1278-1291.
- Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, Kelly CP, Leffler DA, Duerksen DR. Tests for Serum Transglutaminase and

- Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017.153(3):689-701.e1.
- Simón E, Molero-Luis M, Fueyo-Díaz R, Costas-Batlle C, Crespo-Escobar P, Montoro-Huguet MA. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease: Critical Insights to Better Understand Clinical Outcomes. *Nutrients*. 2023.15(18):4013.
 - Soler M, Estevez MC, Moreno M de L, Cebolla A, Lechuga LM. Label-free SPR detection of gluten peptides in urine for non-invasive celiac disease follow-up. *Biosens Bioelectron*. 2016. 79:158-164.
 - Tye-Din JA. Review article: Follow-up of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022. 56 Suppl 1:S49-S63.

8-PLEOCITOSIS COMO REFLEJO DE RECIDIVA DEL SÍNDROME DE MOGAD

Autor: Jesús Cabanes Madrid*, Raúl Mateos Pablos*, Fernando Calvo Boyero.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

*Ambos autores han colaborado de forma equitativa en la redacción del texto.

Palabras clave: MOGAD, Líquido cefalorraquídeo, Pleocitosis.

1. INTRODUCCIÓN

La glicoproteína del oligodendrocito asociado a la mielina (MOG) es una proteína que se expresa de forma exclusiva en el sistema nervioso central (SNC) y que actuaría como regulador de la estabilidad de los microtúbulos del oligodendrocito, así como molécula de adhesión celular, entre otras funciones. Representa solamente el 0,05% del total de proteínas de la mielina; sin embargo, se localiza en la capa más externa de la vaina de mielina del oligodendrocito, lo que la convierte en una proteína fácilmente accesible para los autoanticuerpos anti-MOG.

El origen exacto de la producción de los anticuerpos anti-MOG permanece desconocido, aunque la principal hipótesis apunta a una síntesis periférica inicial. Según esta teoría, un proceso de autoinmunidad posinfecciosa induciría la diferenciación de las células B a células plasmáticas productoras de anticuerpos anti-MOG, que atravesarían la barrera hematoencefálica (BHE), que estaba dañada previamente.

En este contexto, la enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG (MOGAD) se trata de una entidad clínica en la que la unión de estos anticuerpos a la proteína MOG va a producir una cascada inflamatoria mediada por el sistema del complemento, junto con activación de linfocitos T y macrófagos en el SNC. Como consecuencia, en esta patología se produce, entre otros hallazgos, una desmielinización de la sustancia blanca, deposición del complemento y una inflamación granulocítica y de linfocitos CD4+, que lleva al desarrollo de diversas manifestaciones clínicas, siendo las más comunes la neuritis óptica, la mielitis transversa y la encefalomielitis aguda diseminada.

La MOGAD afecta por igual a hombres y mujeres. Es más frecuente en niños, aunque puede aparecer a cualquier edad, siendo en adultos la mediana de edad de aparición de 36,5 años. Se estima que esta enfermedad representa el 1,2-6,5% de todos los eventos desmielinizantes en adultos, y hasta un 40% en pacientes pediátricos.

Para un correcto diagnóstico de MOGAD, se requiere de la detección de anticuerpos IgG anti-MOG en suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR), así como la presencia de un fenotipo clínico y de imagen por resonancia magnética (RM) compatibles con la enfermedad.

Al inicio de esta entidad, la presentación clínica es discapacitante, aunque los pacientes suelen responder adecuadamente al tratamiento corticoideo. Aproximadamente el 50% de los pacientes no presentan

recaídas tras el primer brote, mientras que la otra mitad seguirá un curso recidivante.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Mujer de 28 años con síndrome de MOGAD, que acude a Urgencias por dolor cervical de varios días de evolución, habiendo acudido ya en 2 ocasiones en los últimos días por el mismo motivo, diagnosticándole cervicalgia en probable relación con contractura, sin otros datos de alarma.

El síndrome de MOGAD fue diagnosticado meses antes del episodio actual, cuando la paciente fue ingresada para estudio ante un cuadro progresivo de cefalea y alteración visual. Finalmente, el diagnóstico de neuritis óptica bilateral y meningoencefalitis aséptica era compatible con la enfermedad de MOGAD, que se confirmó tras positividad de los anticuerpos anti-MOG en suero.

Inicialmente con el tratamiento presentó una adecuada evolución clínica, sin focalidad neurológica ni sintomatología al alta, por lo que durante el seguimiento en consultas se inició una reducción progresiva de corticoterapia. En este contexto, tras un mes del alta refiere reaparición del dolor cervical, llevándola a realizar varias visitas al Servicio de Urgencias por el mal control del dolor, pero sin presentar hallazgos relevantes en la exploración neurológica.

2.2. Antecedentes personales:

Entre los antecedentes personales, destacan:

- Enfermedad de Wolf-Parkinson-White, que no precisa medicación.
- Episodios esporádicos de migrañas.
- Síndrome de MOGAD en seguimiento en consulta de Neuroinmunología, actualmente en tratamiento con corticoides.

2.3. Antecedentes familiares:

La paciente no presenta antecedentes familiares de interés.

2.4. Enfermedad actual:

La paciente describe dolor los últimos días, con predominio en el lado izquierdo, que se irradia al lado contralateral del cuello y a la zona occipital izquierda. Se trata de un dolor continuo, que empeora con los movimientos cefálicos a ambos lados. Reconoce este dolor como diferente a las migrañas que ha tenido en los últimos meses, y asegura no

haber sufrido traumatismos cervicales ni traumatismos craneoencefálicos recientes.

2.5. Exploración física:

A su llegada a Urgencias, la paciente muestra un buen estado general, consciente, orientada, alerta, bien perfundida e hidratada, con coloración normal de piel y mucosas, y actitud colaboradora.

La medición de las constantes arrojó los siguientes resultados:

- Tensión sistólica 98 mmHg.
- Tensión diastólica 61 mmHg.
- Frecuencia cardíaca: 116 latidos por minuto.
- Saturación de O₂ basal del 100 %.

Tras el estudio de la paciente, se le asoció principalmente el dolor a la migraña, aunque el tipo de dolor no lo justificaba exclusivamente. Paralelamente, la sospecha de meningitis era baja y, en cualquier caso, no parecía probable una asociación de este cuadro con su enfermedad de base, el síndrome de MOGAD.

Durante la noche en su estancia en Urgencias, la paciente refiere persistencia del dolor cervical, de moderada intensidad. Por ello, al ser una paciente con antecedente de enfermedad desmielinizante y que refería cefalea pseudomigrañosa, se contacta con neurología y se solicita una tomografía computarizada (TAC) craneal, que descartó una patología intracraneal aguda. Finalmente, se decide realizar una punción lumbar diagnóstica.

3. INFORME DE LABORATORIO

Al principio de su estancia en Urgencias se le realizó una analítica sanguínea y análisis de orina, pero ninguna de las dos pruebas mostró alteraciones relevantes.

Tras la persistencia del dolor cervical y, habiendo descartado una patología intracraneal aguda, se le realizó una citobioquímica de líquido cefalorraquídeo (LCR), así como un estudio microbiológico. Los resultados de dicha muestra se reflejan en la Tabla 1.

En el análisis de la muestra, destaca la presencia de una pleocitosis (aumento de leucocitos en LCR) de predominio mononuclear sin hallazgos de agentes infecciosos. Esta celularidad del LCR era compatible con un nuevo brote de la enfermedad de base de la paciente.

Ante estos resultados, la paciente fue ingresada en la planta de Neurología para ampliarle pruebas complementarias que apoyasen la recidiva del síndrome de MOGAD e iniciar el tratamiento lo antes posible.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Se le realizó una resonancia magnética (RM) craneal a la paciente en la que, comparándola con la exploración previa realizada dos meses atrás, se identificó una nueva lesión hiperintensa focal, menor de 1 centímetro, en el margen derecho del cuerpo caloso, junto con una hiperintensidad de señal en el interior de los surcos y folias cerebelosas, lo que se interpretó como patología inflamatoria meníngea.

Prueba	Resultado	Valores de referencia
Glucosa (mg/dL)	53	40-70
Proteínas (g/L)	1,21*	0,15-0,45
Hematíes (células/ μ L)	8	-
Leucocitos (células/ μ L)	238*	0-10
Leucocitos Polimorfonucleares (%)	10	-
Leucocitos Mononucleares (%)	90	-
Lactato (mmol/L)	1,7	1,1-2,4
Filmarray de bacterias	No se detecta la presencia de microorganismos causantes de infección del SNC.	-
Filmarray de virus	No se detecta la presencia de microorganismos causantes de infección del SNC.	-

Tabla 1. Resultados de la citobioquímica y análisis microbiológico del líquido cefalorraquídeo de la paciente solicitados para confirmar un nuevo brote de la enfermedad de MOGAD.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Los resultados de laboratorio junto con las pruebas de imagen permitieron confirmar el diagnóstico de recaída del síndrome de MOGAD.

Con ello, durante el ingreso se le instauró tratamiento con corticoterapia durante cinco días, ya con mejoría importante desde la primera administración, y con desaparición de la cefalea al tercer día.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al encontrarse la paciente bajo tratamiento corticoideo por su enfermedad de base, el dolor cervical con el que acudió a Urgencias no pareció en un primer momento asociado al síndrome de MOGAD. De hecho, clínicamente impresionaba más que fuera de origen muscular.

Sin embargo, la persistencia del dolor y conociéndose cada vez más el espectro clínico y síntomas de la entidad de MOGAD, entre los que se encuentra una cefalea pseudomigrañosa precediendo a los brotes, se realizó la punción lumbar. La presencia de un elevado número de leucocitos en el LCR permitió confirmar la sospecha clínica de la enfermedad en forma de meningitis aséptica, descartando con ello la hipótesis de dolor muscular. A su vez, el estudio microbiológico negativo descartó un origen infeccioso del episodio.

7. EVOLUCIÓN

Tras establecer el diagnóstico definitivo y terminar las megadosis de corticoides, se le instauró a la paciente corticoterapia a dosis más bajas y con pauta lentamente descendente, igual que cuando tuvo el primer brote de la enfermedad. Sin embargo, en relación con las bajadas de dosis, la paciente refería cefalea pseudomigrañosa, que mejoraba al volver a subir los corticoides.

Por ello, tras este segundo brote, junto con un control subóptimo del dolor, y también con el interés de evitar los efectos adversos de la corticoterapia a largo plazo, se le decide asociar un tratamiento inmunosupresor.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

Se conoce que la pleocitosis en LCR durante un nuevo brote de MOGAD se da en más del 50% de los pacientes, siendo ésta marcada, con una cifra superior a 50 células/ μ L, en aproximadamente un 30% de los casos de forma aguda. Es por ello por lo que el análisis de la punción lumbar es de gran utilidad en este grupo de pacientes.

Respecto al abordaje terapéutico de los pacientes con MOGAD, éste incluye dos aspectos principales: el manejo agudo de los brotes y la implementación de una terapia preventiva destinada a evitar el acúmulo de discapacidad asociado a dichos brotes. Actualmente, no existen estudios clínicos aleatorizados específicos para MOGAD, por lo que la evidencia sobre la eficacia de las diferentes opciones tera-

péuticas proviene principalmente de estudios observacionales y las recomendaciones de los expertos.

En cuanto al tratamiento agudo de los brotes, los corticoides son el fármaco de elección, siendo la metilprednisolona intravenosa el más empleado. En casos graves o cuando hay ausencia de respuesta, se recurre al recambio plasmático, que puede combinarse con corticoides desde el principio. Si estas opciones fallan, se emplearían inmunoglobulinas intravenosas o inmunosupresores más agresivos como el rituximab. El tiempo para iniciar este tratamiento es crucial, puesto que influye en la recuperación a largo plazo.

En cuanto a la terapia preventiva de discapacidad, ésta se enfoca en reducir brotes recurrentes, puesto que el acúmulo de discapacidad en MOGAD se ha relacionado con los brotes. Por ello, como muchos pacientes tienen un curso monofásico con buena recuperación tras el primer brote, se plantea un tratamiento crónico a aquellos que hayan sufrido varios episodios o aquellos que presentan déficit residuales tras el primer episodio, de cara a evitar mayor discapacidad futura.

Entre las opciones destacan fármacos inmunosupresores como azatioprina, micofenolato de mofetilo o rituximab. Existen nuevas terapias, como el tocilizumab (un antagonista del receptor de interleucina-6), que están en evaluación pero que muestran potencial en casos donde otras opciones anteriormente comentadas fallan. A pesar de los avances, aún se requieren más estudios y un mejor entendimiento de la enfermedad para optimizar los tratamientos disponibles.

Finalmente, desde el laboratorio es esencial conocer las diferentes situaciones patológicas en las que se puede observar pleocitosis más allá del ámbito infeccioso, pues también puede ayudar a orientar el diagnóstico y, con ello, iniciar un tratamiento temprano.

9. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Banwell B. *et al.* Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023; 22: 268-282.
- Sechi E.; *et al.* Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis and Management. *Front Neurol.* 2022. 13: 1-21.
- Sepúlveda Gázquez M. Tratamiento de MOGAD. En: Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD. Madrid (España); Ediciones SEN; 2023. p. 231-2.
- Villaceros Álvez J, Cobo Calvo Á. Patogenia y Diagnóstico de MOGAD. En: Agüera E. *et al.* Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2023. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD. Madrid (España); Ediciones SEN; 2023. p. 227-230.

BLOQUE III

FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

9-ELEVACIÓN DE PROCALCITONINA EN AUSENCIA DE INFECCIÓN: UN RETO DIAGNÓSTICO EN EL CONTEXTO DE SOBREDODIS POR PARACETAMOL

Autor: Mónica Pascual Ramírez de Arellano, Mercedes Blanco Colomo, Ilenia Liria González.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Acetaminofeno, Procalcitonina, Sobredosis.

1. INTRODUCCIÓN

El paracetamol, también denominado acetaminofeno, es un analgésico y antipirético ampliamente utilizado en la actualidad, presente en más de 600 productos comerciales, incluidos medicamentos de venta libre. Debido a su popularidad, la sobredosis de paracetamol es una causa común de lesión hepática aguda inducida por fármacos, incluyendo la sobredosis con fines autolíticos.

El acetaminofeno se metaboliza principalmente en el hígado (90-95%) y, únicamente, un 5% se excreta de forma inalterada. En el hígado, este es convertido en productos no tóxicos para ser eliminado por la orina, mayoritariamente en un conjugado con ácido glucurónico. En niños menores de 12 años se elimina principalmente por sulfatación. Una pequeña fracción es metabolizada por el sistema enzimático del citocromo P450 en un metabolito altamente reactivo y tóxico llamado N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI). En condiciones normales, es decir, a dosis terapéuticas, se neutraliza rápidamente por el glutatión y es eliminado conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico.

Cuando se consumen dosis elevadas de acetaminofeno (por encima de 4 gramos al día) la velocidad de formación de esta sustancia tóxica excede a la síntesis de glutatión hepático y, por lo tanto, el NAPQI se empieza a acumular, uniéndose covalentemente a aminoácidos de enzimas y otras proteínas hepáticas produciendo necrosis hepática.

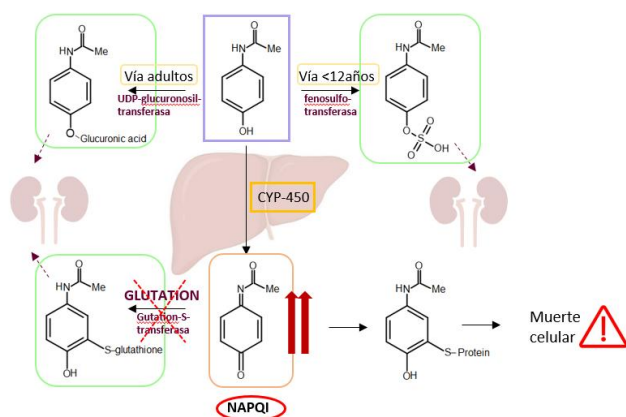


Figura 1. Metabolismo del acetaminofeno. Elaboración propia.

El tratamiento principal para una sobredosis es la administración de N-acetilcisteína, que actúa como precursor del glutatión, ayudando a restaurarlo y minimizar así el daño

hepático.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Mujer de 51 años que acude al Servicio de Urgencias (SU) por dolor abdominal, náuseas y vómitos de una semana de evolución.

2.2. Antecedentes personales:

- Tuberculosis pulmonar bacilífera
- Peritonitis por úlcera duodenal.
- Enfermedad tromboembólica. Trombosis venosa profunda en miembro inferior derecho y tromboembolismo pulmonar submasivo.
- Ansiedad y depresión.
- Exconsumidora de tóxicos.

2.3. Antecedentes familiares:

Madre en tratamiento psiquiátrico por depresiones recurrentes y fibromialgia.

2.4. Enfermedad actual:

La paciente refiere dolor abdominal localizado predominantemente en el hipocondrio derecho, con irradiación hacia la espalda y el epigastrio, acompañado de náuseas y vómitos. Asimismo, describe episodios de diarrea, con evacuaciones de consistencia líquida hasta 5 veces al día. Menciona el consumo de hasta 10 g diarios de paracetamol sin experimentar mejoría del dolor.

2.5. Exploración física:

A su llegada a urgencias, presenta temperatura de 36,2°C, tensión de 144/103 mmHg, frecuencia cardiaca de 125 latidos/min y saturación de O₂ del 100%. Se encuentra consciente, orientada y bien hidratada. Abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho y epigastrio.

Se le realiza una ecografía abdominal donde se observa engrosamiento de la pared en la región piloroduodenal, acompañado de una imagen de gas excéntrico y leve alteración de la grasa circundante; compatible con patología ulcerosa.

Además, se identifican quistes hepáticos y una imagen compatible con angioma de pequeño tamaño localizado en el lóbulo hepático derecho.

3. INFORME DE LABORATORIO

A su llegada a urgencias se le solicita una analítica sanguínea donde destaca una procalcitonina (PCT) de 31,5 ng/mL sin elevación de otros reactantes de fase aguda; perfil renal y hepático normales y niveles de acetaminofeno de 19,0 µg/mL.

Parámetro	Valor	Referencia
Glucosa (mg/dL)	96	70-99
Creatinina (mg/dL)	0,79	0,5-0,9
Sodio (mEq/L)	135	136-145
Potasio (mEq/L)	3,99	3,5-5,1
Cloruro (mEq/L)	102	98-107
Proteínas totales (g/dL)	7,5	6,4-8,3
Albumina (g/dL)	4,3	3,5-5
Calcio (mg/dL)	9,1	8,6-10,2
ALT (GPT) (U/L)	13	5-34
AST (GOT) (U/L)	14	5-27
Gamma-GT (U/L)	37	5-36
Fosfatasa alcalina (U/L)	65	35-105
LDH (U/L)	153	135-214
Bilirrubina (mg/dL)	0,2	0,2-1
Ferritina (ng/mL)	42	30-400
Hierro (µg/dL)	43	37-145
Urea (mg/dL)	31	20-48
Amilasa (U/L)	47	28-100
Transferrina (mg/dL)	356	200-360
%Sat transferrina (mg/dL)	8,6	20-50
TIBC (µg/dL)	502	250-400
Proteína C Reactiva (mg/dL)	0,46	0,1-0,5
Procalcitonina (ng/mL)	31,50	0-0,5
Acetaminofeno (µg/mL)	19	10-20

Tabla 1. Resultados analítica sanguínea.

Ante la ausencia de signos clínicos sugestivos de patología infecciosa que justifiquen una concentración tan elevada de PCT, el servicio de urgencias contacta con el laboratorio para aclarar el hallazgo.

4. ESTUDIO DE INTERFERENCIAS

Desde el laboratorio nos planteamos varias hipótesis:

- Se procedió inicialmente a solicitar una nueva muestra del paciente, y se determinó la concentración de PCT utilizando otro equipo idéntico, un Cobas e801 de Roche Diagnostics, basado en inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA). El resultado obtenido fue similar, con un valor de PCT de 37,0 ng/mL, lo que permitió descartar un posible error en el equipo.
- Posteriormente, se consideró la posibilidad de una interferencia en el ensayo debido a la presencia de anticuerpos heterófilos. Estos anticuerpos, producidos por el sistema inmunitario en respuesta a infecciones o exposición a antígenos animales, pueden reaccionar de forma inespecífica con antígenos de distintas especies, incluidos los utilizados en ensayos inmunológicos. En este caso, los anticuerpos heterófilos podrían unirse al lugar donde debería hacerlo la PCT, generando una señal luminiscente, dando lugar a un falso positivo. Para descartar esta interferencia, se utilizó el kit HBT (Heterophilic Blocking Tubes) de Scantibodies Laboratory para eliminar estos anticuerpos (Tabla 2).

	PCT (ng/mL)
Muestra no tratada con HBT	31,50
Muestra tratada con HBT	27,70

Tabla 2. Concentración de PCT tras tratamiento con anticuerpos heterófilos.

Se observa que los resultados de la muestra tratada con el kit no difieren significativamente de la muestra sin tratar, por lo que se descarta dicha interferencia.

- Se midió el factor reumatoide, dado que este puede interferir en los inmunoensayos. El resultado obtenido fue de 10 IU/mL. Según el protocolo técnico, no se considera interferencia hasta valores superiores a 1500 IU/mL, por lo que esta posibilidad fue descartada.
- Finalmente, se determinó la calcitonina con el objetivo de descartar la presencia de un carcinoma medular de tiroides, una condición que puede elevar los niveles de PCT. El resultado fue normal, con un valor de 1,41 pg/mL (VR: 0.00 - 4.80 pg/mL).

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Una vez descartadas las posibles interferencias, se concluyó que la elevación de la PCT estaba relacionada con la intoxicación por paracetamol en proceso de resolución. Se informó al servicio de urgencias sobre los resultados obtenidos. Durante el ingreso, las analíticas evidenciaron una disminución progresiva de los niveles de paracetamol y PCT.

6. MECANISMO DE ELEVACIÓN DE PCT

La procalcitonina (PCT) es el precursor de la calcitonina, un péptido compuesto por 116 aminoácidos sintetizado a partir

del gen CALC-1. En condiciones normales, es secretada por las células C de la tiroides y sus niveles son indetectables en un metabolismo estable. Sin embargo, ante situaciones infecciosas o inflamatorias severas, la PCT también puede producirse de manera sistémica en tejidos extratiroides, como los adipocitos y el hígado.

El mecanismo de elevación de la PCT en infecciones bacterianas y en inflamaciones no infecciosas comparte similitudes, aunque presenta diferencias importantes en los estímulos y las vías implicadas.

En las infecciones bacterianas, las bacterias liberan toxinas, como los lipopolisacáridos, que son detectadas por el sistema inmunitario innato. Esto provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-1-beta (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las cuales activan la expresión del gen CALC-1 y estimulan la producción de PCT.

En situaciones de inflamación no infecciosa, como necrosis, trauma o isquemia, las células dañadas liberan DAMPs (patrones moleculares asociados al daño), como HMGB1, ADN mitocondrial, ATP extracelular y ácido úrico. Estas moléculas son reconocidas por receptores específicos del sistema inmunitario innato, lo que desencadena una respuesta inflamatoria y la liberación de citoquinas proinflamatorias, que también estimulan la producción de PCT mediante la regulación positiva del gen CALC-1.

Surge entonces la pregunta: ¿la elevación de la PCT en nuestra paciente puede explicarse exclusivamente por el daño hepatocelular? Una revisión de la literatura muestra que existen pocos estudios recientes sobre este tema, y ninguno proporciona una explicación concluyente sobre el mecanismo detrás de la elevación de PCT en casos de sobredosis de paracetamol. No obstante, varios puntos comunes se destacan en las conclusiones:

- En pacientes con insuficiencia hepática aguda (IHA), la elevación de PCT es frecuente. Sin embargo, en pacientes con IHA de etiologías distintas a la sobredosis de paracetamol, que suelen ser más graves y con menor probabilidad de recuperación, los niveles de PCT son significativamente más bajos que en aquellos con sobredosis de paracetamol. Esto sugiere que el daño hepatocelular directo no es el único factor responsable de la elevación de PCT; de ser así, se esperaría una elevación mayor en estos pacientes.
- La elevación de PCT se observa tanto en casos con alte-

ración de las transaminasas como en aquellos sin cambios significativos en estas enzimas, lo que refuerza la idea de que la producción de PCT no está exclusivamente vinculada al daño hepático directo.

- La elevación de PCT ocurre tanto en intoxicaciones progresivas como en aquellas debidas a la ingesta única de una dosis elevada de paracetamol.

7. CONCLUSIONES

- Aunque los mecanismos exactos no están completamente aclarados, la sobredosis de paracetamol puede provocar una elevación significativa de la procalcitonina.
- La elevación de PCT en pacientes con sobredosis de paracetamol puede llevar a interpretaciones erróneas. El empleo de la PCT como marcador de infección bacteriana o de sepsis no se recomienda para estos pacientes.
- La PCT podría utilizarse como herramienta predictiva de lesión hepática para mejorar la toma de decisiones clínicas, para ello es necesario abordar varios estudios previamente.

8. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

En un análisis llevado a cabo en 2023 sobre pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por riesgo de intoxicación con acetaminofeno, se identificó que 95 de los 219 pacientes evaluados presentaron niveles superiores a 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, considerado el umbral de riesgo para hepatotoxicidad. La mayoría de los casos en menores de 10 años fueron por sobredosis accidental en tratamiento antipirético, mientras que en adultos jóvenes (11-60 años) predominó la intención autolítica, con un porcentaje relevante de crisis de ansiedad o sobredosis accidental. A partir de los 61 años, el uso excesivo de paracetamol como analgésico y antipirético, a menudo asociado a hepatopatías previas, fue la principal causa. De los 95 pacientes, 49 requirieron seguimiento con dos o más determinaciones, y 38 recibieron tratamiento con N-acetilcisteína, 10 de los cuales presentaban riesgo de hepatotoxicidad. En comparación con años anteriores los casos de sobredosis de paracetamol muestran una tendencia ascendente. En comparación con los 95 casos del presente análisis de 2023, hubo 89 casos en 2022, y 74 en 2021.

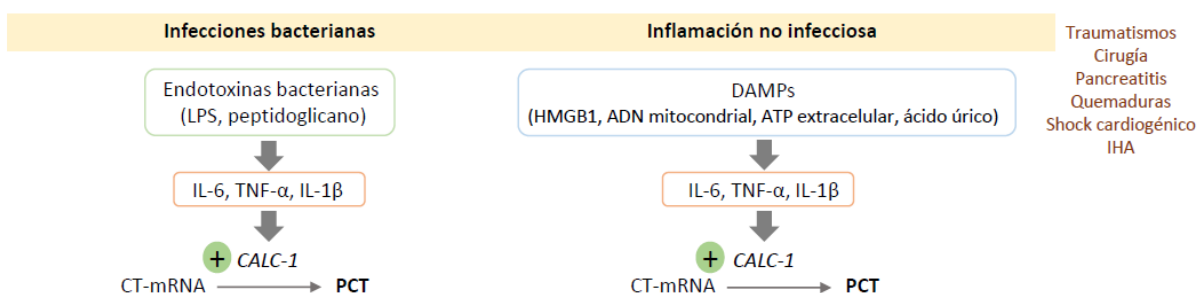


Figura 2. Mecanismo de elevación de la PCT en infecciones bacterianas y en inflamaciones no infecciosas. Elaboración propia

Estos hallazgos subrayan la importancia de medir los niveles de paracetamol en sangre, junto con otros biomarcadores, para predecir el daño hepático, facilitar un diagnóstico temprano y permitir el inicio oportuno de un tratamiento adecuado. En este contexto, la medición de PCT podría desempeñar un papel fundamental.

9. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Ahn JH, Cho YS, Cho GC. Elevated procalcitonin levels in patients with acetaminophen intoxication: two case reports: a CARE-compliant article. *Medicine*. 2020. 99(7): e18882.
- García de Guadiana Romualdo L, Rodríguez Rojas C, Ramos Arenas V, *et al*. Increased concentrations of procalcitonin in patients with paracetamol intoxication. *Adv Lab Med*. 2021. 2(2):287-90.
- Mallet M, Haq M, Tripon S, *et al*. Elevated procalcitonin is associated with bacterial infection during acute liver failure only when unrelated to acetaminophen intoxication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017. 29(7):811-6.
- Tschiedel E, Assert R, Felderhoff-Müser U *et al*. Undue elevation of procalcitonin in pediatric paracetamol intoxication is not explained by liver cell injury alone. *Ann Hepatol*. 2018.;17(4):631-7.

10-TEST DE DROGAS POSITIVO EN RECIÉN NACIDO, ¿FALSA ALARMA?

Autor: Raquel Victoria Melgares de Aguilar Marco*, Mercedes Blanco Colomo*, Jon Sánchez Munárriz.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

*Ambos autores han colaborado de forma equitativa en la redacción del texto.

Palabras clave: Metanfetaminas, Recién nacido, Falso positivo.

1. INTRODUCCIÓN

Los diferentes métodos analíticos para la determinación de tóxicos se han diversificado a lo largo de los años, mejorando con el avance científico tanto su selectividad como su sensibilidad.

La orina es la matriz más empleada por excelencia para el cribado de drogas de abuso en el Laboratorio de Urgencias. Esta muestra se obtiene de forma no invasiva y permite obtener resultados relativamente rápidos.

Los métodos para el análisis de tóxicos en orina se pueden clasificar en métodos de cribado (screening) y métodos de confirmación.

1.1. Métodos de cribado:

El cribado de drogas de abuso se realiza en los laboratorios clínicos mayoritariamente mediante inmunoensayos semicuantitativos. La finalidad de un método de cribado es obtener la mayor sensibilidad con la menor pérdida de especificidad. Su solicitud está indicada en casos como: pacientes con medicaciones especiales, con sospecha de sobredosis, para detección del consumo de drogas ilícitas y en pacientes que llegan en coma sin explicación.

En concreto dentro de los inmunoensayos, los métodos de cribado más utilizados son los sistemas inmunocromatográficos competitivos. La muestra es aplicada en la zona de inmersión del test donde se encuentran presentes anticuerpos libres. Si la droga no está presente, estos anticuerpos libres migran por capilaridad junto con la muestra hasta alcanzar la región de la línea de prueba, donde se encuentra inmovilizada la droga objetivo. Los anticuerpos libres reconocen esta droga y se unen a ella dando lugar a una línea visible (resultado negativo). Si, por el contrario, la droga está presente en la muestra, en el momento en el que ésta entra en contacto con la zona de inmersión del test reaccionará con los anticuerpos libres iniciales. Al estar bloqueados por la droga presente en la muestra, los anticuerpos libres no podrán reaccionar con la droga presente en la línea de prueba y, en consecuencia, no aparecerá la línea visible (resultado positivo).

El cribado de drogas por inmunoensayo proporciona escasa o nula información sobre la concentración de la droga, no diferencia entre concentraciones terapéuticas y de sobredosis, ni entre consumo reciente o pasado, y además no informa de la droga/fármaco específico, sino únicamente de la subfamilia causante de la intoxicación o sintomatología asociada.

Las principales limitaciones de los inmunoensayos son la a-

parición de resultados falsos positivos y negativos:

- La falta de especificidad tiene lugar por el reconocimiento de moléculas estructuralmente similares a la droga de interés.
- La falta de sensibilidad se produce al utilizar puntos de corte de calibrado superiores a los límites de detección con el objetivo de garantizar la fiabilidad de los resultados.

Estos resultados falsos positivos se originan por la reactividad cruzada con sustancias estructuralmente similares. Sin embargo, es importante evaluar potenciales causantes de falsos positivos según la propia evidencia. Los resultados de drogas de abuso obtenidos mediante inmunoensayo siempre se consideran presuntivos, siendo necesario comprobar y guardar la muestra de orina para su posterior análisis mediante métodos confirmatorios.

1.2. Métodos confirmatorios:

Los métodos confirmatorios de drogas de abuso se basan en la cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) y en la cromatografía líquida acoplada a EM en tándem (LC-MS/MS). Estos son métodos sensibles, veraces y permiten la detección de concentraciones bajas de las drogas y/o fármacos. Estas técnicas son útiles para confirmar los resultados obtenidos en el cribado inicial por inmunoensayo, averiguar la droga o fármaco responsable de la intoxicación, además de ampliar la búsqueda con otras posibles drogas o fármacos presentes en la orina.

Las técnicas confirmatorias son más complejas y requieren de diferentes técnicas de preparación de muestras que incluyen procedimientos de extracción para recuperar y separar los analitos de interés de la matriz disponible. Además de los procesos de extracción, en el caso del GC-MS también puede ser necesario llevar a cabo derivatizaciones, mediante las cuales se obtienen derivados de productos que son difícilmente analizables por su baja estabilidad o volatilidad.

La cromatografía de gases (GC) es una técnica de separación analítica que utiliza una fase estacionaria (columna cromatográfica) con un gas inerte como fase móvil para la separación de moléculas.

La cromatografía líquida es una técnica de separación que a diferencia de la GC utiliza un perfil de gradiente de dos soluciones líquidas comenzando con un alto porcentaje de la fase móvil más acuosa. Los analitos se separan en función del tiempo de retención en la columna para su posterior ionización en la fuente. La fuente de ionización más utilizada

es el *electrospray*, en la cual la muestra pasa por un capilar donde se establece una diferencia de potencial, de tal forma que la evaporación del disolvente produce unas microgotas. Este tipo de fuente de ionización se considera blanda, de modo que se produce poca fragmentación de la molécula y espectros más sencillos que los obtenidos con la fuente de ionización dura utilizada en GC.

Estas técnicas presentan como limitaciones la necesidad de un nivel elevado de cualificación del personal, el coste elevado y el largo tiempo empleado en la obtención de resultados. Es por ello que constituyen el siguiente paso para confirmar, cuando se obtienen resultados positivos por las técnicas de inmunoensayo.

Los resultados de drogas de abuso obtenidos mediante cromatografía acoplada a espectrometría de masas se consideran definitivos debido a la alta sensibilidad y especificidad de estas técnicas.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

Recién nacido varón de 1 día de vida tras 40 semanas + 5 días de gestación, hijo de padres consanguíneos. Embarazo controlado a partir de la semana 16 con desarrollo fetal correcto.

Se programa cesárea por no deseo de versión cefálica externa (VCE) con extracción dificultosa de cabeza. Se realizó cesárea con presentación podálica en la que se administró a la madre analgesia intradural. Se traslada al paciente tras el parto a cuna de reanimación por llanto débil y poco tono, pero no precisa de reanimación. Presenta además polipnea, tiraje y aleteo leves que se resuelven sin precisar soporte respiratorio.

Estando en maternidad con su madre, se solicita valoración en planta del paciente por hipotonía a las 6 horas de vida. A la exploración presenta hipotonía axial, con muy pobre sostén cefálico, extremidades en flexión pero con escasos movimientos espontáneos. Se decide por tanto el ingreso en Neonatología, en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatos (UCIN) para estudio y vigilancia.

Se historia a los padres, que refieren ser consanguíneos (primos hermanos), ambos sanos y niegan sintomatología de intolerancia al ejercicio ni fenómenos miotónicos. La madre refiere que notaba movimientos fetales diarios.

3. INFORME DE LABORATORIO

Entre las pruebas diagnósticas solicitadas para el estudio de la hipotonía general que presentaba el paciente se observan hemograma, gasometría normal, perfil hepato-renal anodino y enzimas musculares en niveles propios tras el parto.

Además, es solicitada una prueba para la determinación de tóxicos en la orina. Para ello se realiza en el Laboratorio de Urgencias un test rápido para cribado de tóxicos en orina mediante inmunoensayo (método cromatográfico basado en inmunoensayo competitivo), el cual resulta positivo para metanfetaminas.

Se solicita también, una ecografía transfontanelar con hallazgos de significación inespecífica, estudio metabólico y resonancia magnética cerebral y medular alta.

4. EVOLUCIÓN

Tras la repetición del test en el Laboratorio de Urgencias, persistiendo el resultado positivo se contacta con la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología para informar.

Tras realización de anamnesis a la madre, quien negó consumo de tóxicos que pudieran explicar el resultado positivo en el test de orina, se considera a este resultado como falso positivo derivado de una reacción cruzada del método inmunocromatográfico (cribado).

Desde el servicio peticionario se informa al laboratorio del tratamiento administrado al paciente y a su madre en las últimas horas en busca de un posible fármaco responsable de esta reacción cruzada. Entre los fármacos administrados en el trabajo del parto por cesárea destacaba la presencia de fenilefrina, siendo posible responsable de este falso positivo.

Debido a que los resultados obtenidos mediante técnicas de cribado deben ser considerados presuntivos, se envía la muestra del paciente al Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses (INTCF) para el análisis de tóxicos mediante métodos confirmatorios.

En este caso se realiza una investigación general de tóxicos orgánicos orientada a la detección de psicofármacos, fármacos de uso frecuente y drogas de abuso. Dentro de las drogas de abuso se estudia la presencia en la muestra de anfetaminas y relacionados, para confirmar la ausencia de este tóxico en la muestra del paciente.

Las técnicas empleadas para el análisis fueron:

- Cromatografía de gases-NPD y espectrometría de masas.
- Cromatografía de LC-MS-MS (Q-TRAP).
- Cromatografía de líquidos de alta resolución.

Los resultados del análisis de la muestra son negativos para la presencia de MDMA lo que confirma el resultado falso positivo de la técnica inmunocromatográfica.

Se considera que el resultado positivo se debió a la presencia de fenilefrina en la muestra del paciente.

5. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

Los anestésicos pueden alterar drásticamente el flujo sanguíneo uterino. El bloqueo simpático en la anestesia locorregional (ALR) puede provocar hipotensión materna.

El uso de vasoconstrictores del tipo efedrina o fenilefrina, conserva el flujo uterino durante la ALR. Se utilizan como prevención o tratamiento de la hipotensión secundaria a anestesia espinal en las cesáreas.

Por su administración a la madre y debido al paso a través de la barrera placentaria, la fenilefrina se hace presente en sangre y finalmente en orina del recién nacido, matriz biológica en la que se detectó el resultado positivo.

La fenilefrina es un agente simpaticomimético con efectos directos sobre los receptores adrenérgicos que presenta actividad predominante alfa adrenérgica y carece de efectos estimulantes significativos sobre el sistema nervioso central a las dosis habituales. Actúa manteniendo las resistencias vasculares periféricas, con lo que utilizada a las dosis correctas mantiene la presión arterial materna. Su administración evita náuseas, vómitos y mareos.

Este resultado falso positivo en la muestra de orina del paciente, por reacción cruzada podría explicarse debido a la presencia de grupos funcionales benceno y amina tanto en la estructura química de fenilefrina como en la anfetamina. (Figura 1)

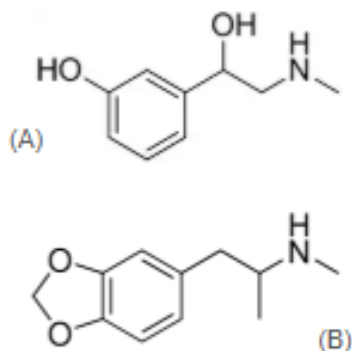


Figura 1. Estructuras químicas de fenilefrina (A) y metilendioximetanfetamina (MDMA).

El inmunoensayo de anfetamina/metanfetaminas es el que

describe un mayor número de falsos positivos (Tabla 1), por la similitud estructural de otros fármacos. Debido a la sencillez de la estructura molecular de la anfetamina y la metanfetamina es complicado diseñar un anticuerpo que sea específico para estas drogas que más falsos positivos presentan.

6. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Bolaños-Arboleda D., Fonseca-Ruiz N. J., Socha-García N. I., *et al.* Etilefrina vs fenilefrina en hipotensión por anestesia espinal para cesárea: ensayo clínico multicéntrico, controlado, aleatorizado y doble ciego. *Rev Colomb Anestesiol.* 2016. 44(2): 89-96.
- Calvo Boyero F., Sospecha de intoxicación farmacológica con resultado de anfetaminas positivo en orina. *Ed. Cont. Lab. Clin*, 2021-2022. 55: 85-99.
- Cámara Hernández V, De Paula Ruiz M. Toxicología en el Laboratorio de Urgencias. Manuales de Apuntes de Medicina del Laboratorio 2021. Hospital Universitario de Getafe (Madrid)
- Mercier F. J., Augè M., Hoffmann C., *et al* Maternal hypertension during spinal anesthesia for caesarean delivery. *Minerva Anestesiologica.* 2013; 79(1): 62-73.
- Parra Robert M., Análisis de drogas de abuso en el laboratorio clínico. *Ed. Cont. Lab. Clin*, 2020-2021. 50: 118-133.

Amantadina	Isoxuprina
Aripiprazol	Labetalol
Atomoxetina	Metformina
Benzfetamina	Metilfenidato
Bupropión	Metanfetamina
Clobenzorex	MDMA
Clorpromazina	Ofloxacino
Desipramina	Prometazina
Dextroanfetamina	Pseudoefedrina
Dimetilamilamina	Ranitidina
Efedrina	Ritodrina
Fenilefrina	Selegilina
Fenilpropanolamina	Tioridazina
Fenproporex	Trazodona
Fentamina	Trimipramina
Isometepteno	Trimetobenzamida

Tabla 1. Sustancias potenciales de producir reactividad cruzada en inmunoensayos para anfetamina.

11-CONSUMO DE COCAÍNA COMO CAUSA DE EXCLUSIÓN PARA EL TRASPLANTE CARDIACO

Autor: José Miguel Comino Cáceres, Belén Ontañón Nasarre.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Trasplante cardíaco, Cocaína.

1. INTRODUCCIÓN

En España, la exclusión de un paciente de la lista de espera para un trasplante cardíaco se basa en una serie de contraindicaciones absolutas y relativas que buscan garantizar el éxito del procedimiento y la supervivencia postoperatoria. A continuación, se detallan las principales causas de exclusión:

- Contraindicaciones absolutas:
 - **Enfermedad pulmonar avanzada:** Valores de FEV1 inferiores al 40% o CVF por debajo del 50% indican una función pulmonar comprometida que contraindica el trasplante.
 - **Infección por VIH no controlada:** La presencia de una infección activa por VIH sin control adecuado es una contraindicación.
 - **Consumo activo de sustancias:** El uso continuado y abusivo de tabaco, alcohol, cocaína u otras drogas es una contraindicación absoluta. Se requiere al menos seis meses de abstinencia demostrada y una evaluación psicológica favorable para considerar la inclusión en la lista.
 - **Trastornos psiquiátricos inestables:** Psicopatías no controladas, conductas suicidas o alteraciones significativas de la personalidad que puedan interferir con el cumplimiento del tratamiento postrasplante.
 - **Expectativa de vida limitada:** Cualquier condición médica que limite la esperanza de vida a menos de cinco años, independientemente de la enfermedad cardíaca, es una contraindicación.
- Contraindicaciones relativas:
 - **Obesidad severa:** Un peso corporal superior al 150% del peso ideal se considera una contraindicación relativa debido a las complicaciones asociadas.
 - **Diabetes mellitus insulino dependiente:** Aunque no es una contraindicación absoluta, esta condición puede empeorar el pronóstico postrasplante.
 - **Insuficiencia hepática o renal potencialmente reversibles:** Estas deben ser evaluadas cuidadosamente, ya que la cirrosis hepática establecida y la insuficiencia renal avanzada suelen asociarse con una mala evolución postrasplante.

Es fundamental que cada caso sea evaluado de manera individual por un equipo multidisciplinario, considerando tanto las condiciones médicas como los factores

psicosociales del paciente, para determinar la idoneidad para el trasplante cardíaco.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Varón de 42 años que ingresa en Unidad Coronaria tras una tormenta de arritmia cardíaca. Tuvo un episodio con 10 descargas apropiadas de su desfibrilador automático implantable (DAI) por taquicardia ventricular monomórfica sostenida (TVMS) sin extrasístoles ventriculares (EV) previas. El segundo episodio fue 12 horas después y se trató de una taquicardia ventricular (TV) con síncope y traumatismo lumbar. Se trató con amiodarona, midazolam y atenolol.

2.2 Antecedentes personales:

Diagnosticado de Miocardiopatía dilatada isquémica. Tiene colocado un *stent* en tronco común de la coronaria izquierda con descendente anterior (TCI-DA) y un trombo en región aneurismática apical. Está en tratamiento con acenocumarol desde los 37 años. Presenta una disfunción biventricular severa. Tiene colocado un DAI subcutáneo como prevención primaria. Tuvo un episodio de descargas apropiadas y se le tuvo que añadir amiodarona al tratamiento hace un año. Desde entonces se encuentra en lista de espera de trasplante cardíaco.

Hábito tabáquico inactivo y consumo de tóxicos en el pasado.

Ha tenido dos reingresos seguidos en el último año por insuficiencia cardíaca (IC), por ello se añadió levosimendán al tratamiento y se propuso inclusión en lista de espera para trasplante cardíaco.

Se realizaron, durante esos ingresos, estudios de un nódulo pulmonar y de pólipos colónicos con sospecha de malignidad que resultaron negativos. Y todas las pruebas de laboratorio pertinentes como grupo sanguíneo, histocompatibilidad y serología.

2.3. Antecedentes familiares:

Tiene antecedentes familiares de cáncer de colon

2.4. Enfermedad actual:

A las 12h después del ingreso presenta 1 evento de TV con síncope. Sale con 1 descarga de cardioversión eléctrica (CVE).

En un segundo episodio de TV ya no sale con descargas. Tras 10 minutos de RCP degenera a fibrilación ventricular

(FV). El tiempo total de parada es 1 hora 15 minutos. Requiere 15 ampollas de adrenalina, 5 de amiodarona, 2 de lidocaína y 2 de magnesio.

Se coloca oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO) con flujos de 2,5 litros por minuto. Se comprueba que el contraste es espontáneo en ventrículo izquierdo y se ajusta la anticoagulación a rango. Tras detectar una pérdida de la pulsatilidad se coloca balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo) 1:1 con soporte vasoactivo con dobutamina, noradrenalina y fluidoterapia (2,5L cristaloides). Presenta una nueva FV 6h después, que sale tras desfibrilación secuencial en ritmo nodal a 40 lpm. Todo el proceso acaba produciendo fallo renal agudo e isquemia hepática.

La descompensación brusca de su proceso, la clínica y los antecedentes hace sospechar de una posible intoxicación por cocaína.

Tras 9 días en Unidad Coronaria pasa a planta donde pasa a seguimiento por los cardiólogos especialistas en insuficiencia cardiaca y trasplante cardiaco.

3. INFORME DE LABORATORIO

Durante la fase más aguda del proceso, antes de 24 horas, se saca una muestra de orina para estudio de drogas de abuso que resulta positiva para cocaína por el test de cribado por inmunocromatografía disponible en el laboratorio de urgencias.

Seguidamente se obtienen muestras de sangre y orina para confirmación de la presencia de cocaína y otras drogas de abuso por un método de referencia con mayor validez diagnóstica. Las muestras se envían a un laboratorio fuera del hospital.

Se reciben resultados a los 3 días.

En la muestra de orina, se realiza análisis presuntivo de varias drogas de abuso en la que vuelve a salir positivo la determinación de cocaína.

En orina, en suero y en sangre total se realiza estudio de tóxicos encaminado a detección de heroína, metadona, ketamina y sus metabolitos, derivados anfetamínicos y psicofármacos por cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LC-MS/MS).

- Los resultados en sangre son:
 - Benzoilecgonina: 0,20 mg/L
 - Lidocaína: Positivo.
- Los resultados en orina son:
 - Benzoilecgonina: Positivo.
 - Cocaína: Positivo.
 - Lidocaína: Positivo.
- Interpretación: los resultados obtenidos en los análisis toxicológicos indican consumo de cocaína. La presencia de lidocaína se atribuye al tratamiento farmacológico.

4. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Consumo de cocaína en paciente con cardiopatía severa

(cardiopatía isquémica con IC avanzada).

Clínicamente, el paciente presentó un empeoramiento abrupto con muy mala respuesta al tratamiento que pudo acabar en *exitus*. En cambio, tras la fase aguda hubo una evolución bastante favorable. Este hecho refuerza aún más el diagnóstico de que el episodio es debido a los efectos de la cocaína, ya que cuando desaparece el fármaco el paciente afortunadamente vuelve a su estado basal anterior.

El paciente cuando sale de la fase crítica reconoce haber consumido cocaína. Por este motivo se decide retirarle de la lista de espera de trasplante cardiaco provisionalmente hasta que vuelva a cumplir los criterios. Para ello, se deriva a una unidad de psicología y psiquiatría especializada en adicciones a drogas.

5. EVOLUCIÓN

6 meses después del alta hospitalaria el paciente no ha vuelto a tener descargas del DAI. Camina de 6 a 7 Kms diarios. No refiere ortopnea, dolor torácico, palpitaciones, mareos ni síncope.

Ha estado entregando orina para estudios de tóxicos semanalmente y ahora se han espaciado a cada 15 días por negatividad de los mismos. Sigue excluido temporalmente de la lista de trasplantes.

5. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

La cocaína tiene efectos significativos y peligrosos sobre el corazón y el sistema cardiovascular. A continuación, se detallan los principales efectos:

- Aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial:
 - La cocaína estimula el sistema nervioso simpático, lo que provoca un aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia) y de la presión arterial.
 - Esto incrementa la carga de trabajo del corazón y puede conducir a problemas graves como hipertensión severa.
- Vasoconstricción:
 - La cocaína causa el estrechamiento de los vasos sanguíneos (vasoconstricción), incluidas las arterias coronarias que llevan sangre al corazón.
 - Esto reduce el flujo sanguíneo al miocardio (músculo cardíaco), lo que puede desencadenar angina de pecho o incluso un infarto agudo de miocardio.
- Infarto agudo de miocardio:
 - Aunque no haya aterosclerosis (obstrucción de las arterias por placas de grasa), la vasoconstricción inducida por la cocaína puede bloquear el flujo sanguíneo al corazón, causando un infarto.
 - También puede desencadenar la formación de coágulos, lo que agrava el riesgo de obstrucción arterial.
- Arritmias:
 - La cocaína afecta la conducción eléctrica del cora-

- zón, aumentando el riesgo de arritmias cardíacas, como fibrilación ventricular o taquicardia ventricular.
- Estas arritmias pueden ser mortales si no se tratan rápidamente.
- Miocardiopatía inducida por cocaína:
 - El uso crónico de cocaína puede llevar al debilitamiento del músculo cardíaco (miocardiopatía), lo que disminuye la capacidad del corazón para bombear sangre de manera eficiente.
 - Esto puede resultar en insuficiencia cardíaca.
 - Disección de arterias coronarias:
 - La cocaína puede causar rupturas en las capas internas de las arterias coronarias (disección coronaria espontánea), lo que puede obstruir el flujo de sangre y causar infartos.
 - Muerte súbita cardíaca:
 - El efecto combinado de vasoconstricción, arritmias y estrés cardíaco puede llevar a la muerte súbita, incluso en personas jóvenes y saludables.
 - Factores de riesgo adicionales:
 - El consumo combinado con alcohol o tabaco puede aumentar significativamente estos riesgos.
 - Personas con problemas cardíacos preexistentes o hipertensión tienen mayor probabilidad de experimentar complicaciones graves.

El daño al corazón y al sistema cardiovascular puede ocurrir incluso con un consumo esporádico de cocaína, lo que subraya el peligro de esta droga.

6. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Efectos cardiovasculares de la cocaína" [Internet]. IntraMed. [publicado 9 feb 2022]. Disponible en: <https://www.intramed.net/content/100219?utm>.
- Freire Castroseiros E., Penas Lado M., Castro Beiras A. Patología del corazón de origen extracardíaco (VIII) Cocaína y corazón. Revista española de cardiología. Vol 51 Núm 5. Pag 396-401.
- La cocaína pasa factura al corazón [Internet]. Fundación Española del Corazón. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/blog-impulso-vital/2311-la-cocaina-pasa-factura-al-corazon.html>.
- "La cocaína". National Institute on Drug Abuse (NIDA). Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/areas-de-investigacion/la-cocaina?utm>.
- Protocolo nacional de trasplante cardíaco de donante en asistolia controlada. Actualización marzo de 2023. Organización nacional de trasplantes. Sociedad española de cardiología. Sociedad española de cirugía cardiovascular y endovascular. Disponible en: https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/08/Protocolo-Nacional-de-Trasplante-Cardiaco-de-Donacion-en-Asistolia-Controlada_Actualizacion-Marzo-2023.pdf
- Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. «BOE» núm. 313, de 29 de diciembre de 2012, páginas 89315 a 89348 (34 págs.): <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2012-15715>.

BLOQUE IV

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

12-CUANDO EL DIAGNÓSTICO DE TDAH ENMASCARA LA ENFERMEDAD METABÓLICA

Autor: María del Valle Romero Real^{1*}, Carla Rodríguez García^{2,*}, Adrián González Quintana¹.

¹ Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

² Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

*Ambos autores han colaborado de forma equitativa en la redacción del texto.

Palabras clave: Encefalopatía necrotizante subaguda, OXPPOS, *MTDND3*.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mitocondriales se encuentran entre los grupos de enfermedades hereditarias con mayor diversidad genética y fenotípica. Son un grupo clínicamente heterogéneo de trastornos que surgen como resultado de la alteración de la actividad de fosforilación oxidativa (OXPPOS).

Las mitocondrias son responsables de la producción de energía celular a través del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) y la cadena de transporte de electrones (ETC), que es la principal característica para generar ATP en el metabolismo aeróbico a través de la OXPPOS. Cualquier daño en ésta, disminuirá considerablemente los suministros de energía en órganos de alta demanda energética y podrá producir signos y síntomas.

Estos orgánulos tienen una condición peculiar por mostrar una presentación heterogénea del ADN. Puede haber ADN mitocondrial (ADNmt) de tipo salvaje junto con ADNmt mutado con diferentes tasas entre órganos, incluso en las mismas mitocondrias, en el mismo organismo: esta condición se define como heteroplasmia. Por este motivo, el ADNmt puede variar entre descendientes y órgano a órgano en el mismo organismo, produciendo diferente porcentaje de energía y posiblemente expresión clínica.

Las mutaciones responsables se encuentran tanto en el ADNmt como en el ADN nuclear (ADNn). En cuanto a sus defectos, se clasifican en mutaciones puntuales o defectos de mantenimiento que pueden ser de tipo depleción o delección múltiple de ADN, ligados a variantes que interfieren cuantitativa o cualitativamente en la síntesis de ADNmt. Los defectos de mantenimiento del ADN están ligados a variantes del ADNn heredadas de forma autosómica dominante o recesiva.

Todo lo anteriormente explicado, hace que este tipo de enfermedades presenten una gran heterogeneidad y una amplia gama de presentación, siendo el síndrome de Leigh (LS) o encefalopatía necrotizante subaguda la enfermedad mitocondrial más común en la infancia.

El LS es un trastorno neurológico heterogéneo, debido a alteraciones en la producción de energía mitocondrial, que suele comenzar en la primera infancia o en la niñez temprana, aunque existen formas de aparición tardía, incluso en la edad adulta. Este complejo trastorno neurodegenerativo engloba más de 100 trastornos

monogénicos independientes asociados a una enorme heterogeneidad clínica y bioquímica.

Las causas genéticas conocidas, que incluyen defectos de 16 genes del ADNmt (que codifican 10 subunidades OXPPOS y 6 ARN de transferencia) y cerca de 100 genes nucleares, se clasifican en trastornos de las subunidades y factores de ensamblaje de las cinco enzimas de la fosforilación oxidativa, trastornos del metabolismo del piruvato y del transporte y metabolismo de vitaminas y cofactores, trastornos del mantenimiento del ADNmt y defectos de la expresión génica mitocondrial, control de calidad de las proteínas, remodelación lipídica, dinámica y toxicidad.

La forma clásica suele comenzar antes de los 2 años de edad, manifestándose incluso en periodo neonatal, y se presenta con hipotonía, epilepsia, estrés respiratorio, retraso del neurodesarrollo, ataxia y acidosis láctica. La forma tardía se presenta de forma más heterogénea, con hallazgos conductuales/psiquiátricos, deterioro intelectual, trastornos del movimiento, cefaleas, pérdida de memoria o incluso imitando un fenotipo de esclerosis múltiple.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Varón de 13 años en seguimiento por Pediatría por posible déficit de atención que, recientemente, ha comenzado a objetivar dificultad en la movilidad de miembro superior e inferior derecho, acompañado de episodios autolimitados y ocasionales de diplopía.

2.2. Antecedentes personales:

- Embarazo controlado, de curso normal, con parto eutócico a término, sin complicaciones infecciosas concomitantes. Pruebas metabólicas y despistaje de audición normal.
- Sin alteraciones en la adquisición de hitos motores, aunque con menor desarrollo de la psicomotricidad fina. Dificultad en la adquisición del lenguaje, principalmente en la sintaxis de frases, que requirió seguimiento con logopeda desde los 5 a los 8 años de edad. Desde el inicio de la escolarización, se observan dificultades en la lectoescritura, la comprensión lectora y la concentración, requiriendo de adaptación curricular.

- Desde los 12 años ha recibido seguimiento por Pediatría por dificultad en el aprendizaje y posible déficit de atención, para lo cual inició tratamiento con metilfenidato desde agosto de 2022, con ajuste de medicación por aparición de tics peribucales, pero con mejoría de la capacidad de concentración.
- En seguimiento por Oftalmología por estrabismo divergente a espera de cirugía.

2.3. Antecedentes familiares:

Padres sanos, no consanguíneos. Sin antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas ni epilepsia.

2.4. Enfermedad actual:

En diciembre de 2022, el paciente presenta un episodio de palidez y rigidez generalizada con cianosis perioral y salivación, movimientos clónicos de manos y cabeza, sin respuesta a estímulos, con una duración aproximada de 2 minutos y resolución espontánea. Tras este episodio, vuelve a sufrir una crisis nocturna con versión cefálica en un espacio de tiempo de 48h en forma de desconexión con el medio, para lo cual precisó valoración en su hospital de referencia y tratamiento con levetiracetam como antiepiléptico.

En la prueba de imagen por resonancia magnética se objetivaron dos lesiones localizadas en el núcleo estriado izquierdo (caudado y lenticular), así como otra lesión de menor tamaño en la parte posterior del lenticular derecho, que se muestran hipointensas en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensas en secuencias potenciadas en T2/FLAIR (Figura 1), relacionándose, en primera instancia, con posibles secuelas isquémicas, que obligan a descartar un posible origen embolígeno.

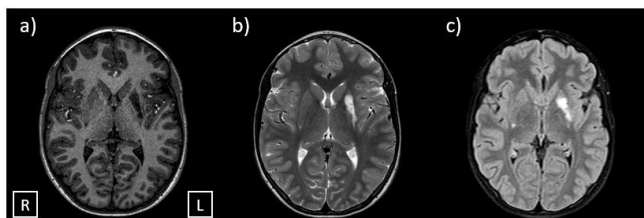


Figura 1. Lesión en núcleo caudado y lenticular izquierdo hipointensa en secuencia T1 (a) e hiperintensa en secuencia T2 (b) y secuencia FLAIR (c).

Por su parte, en el electroencefalograma (EEG), sobre una actividad de base de aspecto adecuado, se observan anomalías epileptiformes en región temporal posterior derecha de baja persistencia y muy baja expresividad.

Como consecuencia a estas lesiones cerebrales descritas se deriva una monoplejía evidenciada por dificultad motora en miembro superior derecho con tendencia a flexión de codo y muñeca. Se observa, asimismo, mayor torpeza en miembro inferior derecho durante la práctica deportiva con clara asimetría en la carrera. Asimismo, el paciente presenta episodios autolimitados y ocasionales de diplopía.

2.5. Exploración inicial:

Paciente consciente y orientado con buen estado general de 40,55 Kg de peso y 148,1 cm de talla con los siguientes resultados a la exploración inicial:

- Constantes: TA 138/80 mm de Hg.

- Exploración física: sin dismorfia ni asimetría facial, motilidad facial y orofaringe normal, eleva el velo del paladar y protruye la lengua. Pupilas isocóricas normoreactivas, sin alteraciones en la campimetría. Estrabismo divergente no paralítico. No se observa discromía, visceromegalias, cráneo y cuello normales sin signos meníngeos.

- Exploración neurológica: a nivel neurológico se encuentra consciente y comunicativo, con adecuado nivel de colaboración y comprensión. Nomina y repite objetos con moderada tendencia al tartamudeo o disfemia. Destaca dificultad en la velocidad de procesamiento con un resultado del test de Gramotor que evidencia importantes dificultades cognitivas.

Por su parte, se observa torpeza motriz con fuerza, tono y trofismo normales. Pruebas de coordinación y pruebas cerebelosas normales. Reflejos osteotendinosos con aumento del área. Marcha y variantes normales, con menor braceo de miembro superior derecho y con tendencia a la inversión de miembro inferior derecho. Respuesta cutánea plantar flexor. Capaz de hacer tándem, puntillas y talones

- Exploración neuropsicológica: se realiza test de neurodesarrollo K-bit o Test breve de inteligencia de Kaufman, con resultados en el razonamiento verbal de percentil <0.1 y de razonamiento no verbal <0.1. Por su parte, en la escala WISC-V que evalúa la comprensión verbal (65), visoespacial (49), razonamiento fluido (61), memoria de trabajo (59), velocidad de procesamiento (45) y cociente de inteligencia total (49), otorgando en cada caso la puntuación máxima indicada entre paréntesis, obtiene un resultado de 80-89 de un total de 328, medio bajo. En cuanto a la evaluación lectora con el test Prolec, se objetivan dificultades en todos los ítems (identificación de letras, reconocimiento de palabras, procesos sintácticos, procesos semánticos, etc) y, en último lugar, se realizó el test D2 para la evaluación de la búsqueda y discriminación visual, precisión perceptiva, rapidez de procesamiento mental, memoria visual a corto plazo y coordinación visomotora con puntuaciones muy inferiores a la media de niños de su edad.

3. INFORME DE LABORATORIO

En el informe de laboratorio se observa hemograma y coagulación básica sin alteraciones, bioquímica (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, proteínas totales, albúmina, calcio, bilirrubina total, LDH, ALT, AST, fosfatasa alcalina, iones, CK, GGT, osmolalidad, perfil tiroideo, vitamina B12, vitamina E y homocisteína) en rango de normalidad, con discreta elevación de lactato 2.3 mmol/L [0.5-2.2]. Estudio de proteínas con ceruloplasmina y oligoelementos (cobre) en rango.

Por su parte, el estudio serológico obtuvo resultados negativos para VHB, VHC, VIH, VEB, CMV, sífilis, Toxoplasmosis, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*. En cuanto al estudio de autoinmunidad, también resultó negativo con perfil de ANAs y ANCA negativo.

Como consecuencia a las lesiones isquémicas objetivadas en la RMN cerebral se realiza un estudio de trombofilia constitucional con resultados de antitrombina III funcional, factor VIII, proteína C y S funcional, proteína S antigénica y plasminógeno funcional sin alteraciones; anticuerpos antifosfolípido y lúpico negativo y estudio molecular de trombofilia frente al factor II (mut. 620210 A) y factor V Leiden (mut. 61697 A) sin hallazgos.

Asimismo, se realizó estudio genético mediante arrays y estudio del X-frágil sin encontrar ningún hallazgo significativo.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los episodios de desconexión con el medio de tipo epileptiforme fueron los principales elementos de sospecha clínica de enfermedad de nuevo diagnóstico ya que, aunque el paciente presentaba una afectación motora y cognitiva previa, su diagnóstico de discapacidad cognitiva leve con torpeza motora rasgo TDAH hizo que no se sospechara de otra posible causa subyacente a sus manifestaciones clínicas.

Los hallazgos iniciales en la prueba de imagen por RMN mostraron lesiones bilaterales en los ganglios basales, lo que inicialmente orientó a una posible causa isquémica. Es por ello por lo que es derivado a consultas de Cardiología para estudio de posible origen cardioembólico y a Hematología por posible etiología de hipercoagulabilidad, sin descartar otras posibles causas. El estudio cardiológico fue normal y, por su parte, el estudio de trombofilia constitucional resultó negativo, de modo que se descartó el posible origen hematológico o cardiovascular de las lesiones. La exclusión de estas causas llevó a considerar etiologías metabólicas ya que, si bien las lesiones en ganglios basales son típicas en fenómenos isquémicos, son también clásicas en enfermedades metabólicas mitocondriales debido a su alta dependencia de la energía procedente de la fosforilación oxidativa; al igual que los episodios *stroke-like* los cuales, en ausencia de anomalías hematológicas o cardiovasculares, sugieren un origen metabólico.

De este modo, la conjunción de los episodios *stroke-like* atribuibles a disfunción energética en regiones focales del cerebro, la discreta elevación de lactato (marcador de disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial), la dificultad motora y ataxia, el estrabismo (indicativo de oftalmoplejía externa progresiva o disfunción de los núcleos oculomotores) y las anomalías epileptiformes parecían sugerir un origen metabólico de tipo trastorno mitocondrial, que condujeron a la derivación del paciente a una unidad de referencia.

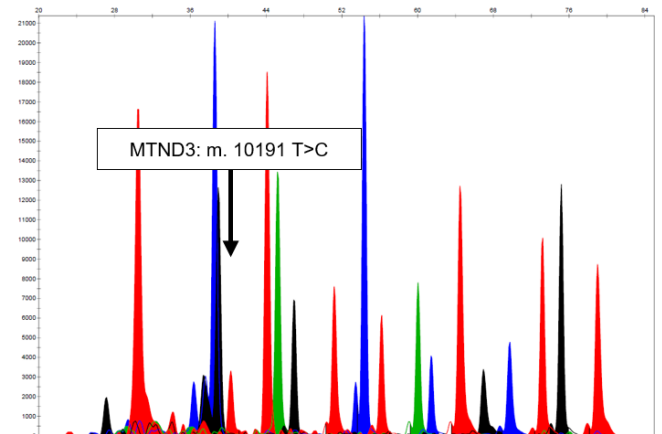
5. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El paciente es remitido a la Unidad de Enfermedades Mitocondriales y Neuromusculares de nuestro hospital, donde se le estudia un panel de 20 mutaciones puntuales frecuentes en ADNmt mediante el método de minisequenciación (Figura 2) en muestra de ADN extraído de células de sedimento urinario. Se obtiene así un resultado positivo para la mutación m.10191 T>C; p.Ser45Pro que supone un cambio del aminoácido polar sin carga serina por

el aminoácido apolar alifático prolina en la posición 45 del gen *MTND3* que codifica la proteína NADH deshidrogenasa o complejo I de la OXPHOS, pudiendo afectar este cambio aminoacídico al correcto plegamiento proteico de la misma.

Al evidenciarse una mutación en heteroplasmia en el estudio de minisequenciación, se procede a cuantificar dicho porcentaje mediante secuenciación Sanger obteniéndose un 81% de heteroplasmia en orina y un 55% en sangre periférica. (Figura 3 y 4).

Al tratarse de una enfermedad de herencia materna se comenta con el servicio peticionario la posibilidad de estudiar a otros familiares por vía materna.



Mutación-Gen	Proteína	Resultado	Estado
m.1555A>G-MTRNR1	12S rRNA	Negativo	Normal
m.3243A>G-MTTL1	tRNA-Leu	Negativo	Normal
m.3460G>A-MTND1	p.A52T	Negativo	Normal
m.8344A>G-MTTK	tRNA-Lys	Negativo	Normal
m.8993T>G-MTATP6	p.L156R	Negativo	Normal
m.8993T>C-MTATP6	p.L156P	Negativo	Normal
m.9176T>C-MTATP6	p.L217P	Negativo	Normal
m.9176T>G-MTATP6	p.L217R	Negativo	Normal
m.10158T>C-MTND3	p.S34P	Negativo	Normal
m.10191T>C-MTND3	p.S45P	Positivo	Heteroplasmia
m.11777C>A-MTND4	p.R340S	Negativo	Normal
m.11778G>A-MTND4	p.R340H	Negativo	Normal
m.11832G>A-MTND4	p.W358X	Negativo	Normal
m.13513G>A-MTND5	p.D393N	Negativo	Normal
m.13514A>G-MTND5	p.D393G	Negativo	Normal
m.14459G>A-MTND6	p.A72V	Negativo	Normal
m.14482C>A-MTND6	p.M64I	Negativo	Normal
m.14482C>G-MTND6	p.M64I	Negativo	Normal
m.14484T>C-MTND6	p.M64V	Negativo	Normal
m.14487T>C-MTND6	p.M63V	Negativo	Normal
c.1399G>A-Chr15-POLG	p.A467T	Negativo	Normal

Figura 2. Minisequenciación método SnapShot de Roche (imagen superior) para estudio de un panel de mutaciones puntuales del ADNmt y resultado (imagen inferior).

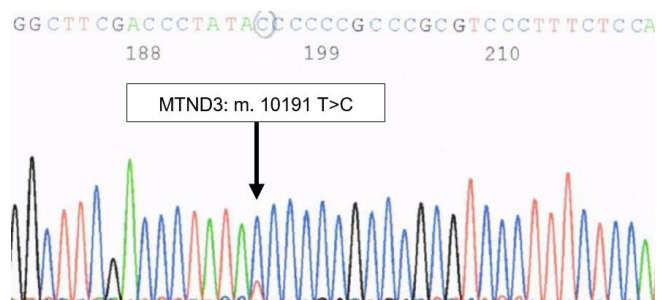


Figura 3. Amplificación del fragmento de ADN de interés por secuenciación Sanger para confirmar la presencia de la mu-

tación en orina (81 % heteroplasmia).

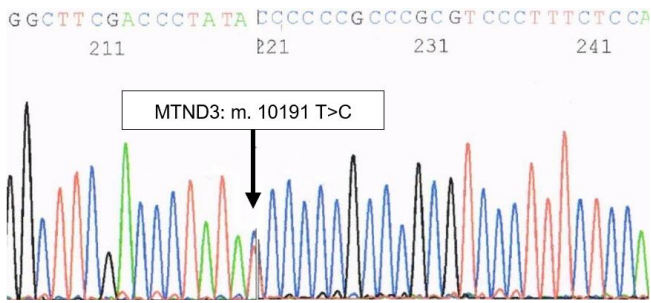


Figura 4. Amplificación del fragmento de ADN de interés por secuenciación Sanger para confirmar la presencia de la mutación en sangre (55 % heteroplasmia).

6. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Los resultados genéticos permitieron conocer que el paciente es portador con un alto porcentaje de heteroplasmia en orina de la mutación m.10191 T>C, una de las variantes más frecuentes causantes de enfermedad mitocondrial. Esta variante se ha asociado más frecuentemente a encefalopatía mitocondrial o síndrome de Leigh, una enfermedad neurodegenerativa de síntomas variables debido a una disfunción mitocondrial cuyo origen es un defecto genético acompañado de lesiones bilaterales del SNC. De este modo, los rasgos distintivos de la enfermedad son lesiones simétricas en los ganglios basales o el tronco encefálico en la resonancia magnética, y un curso clínico con un rápido deterioro de las funciones cognitivas y motoras.

El paciente en estudio cumple así con los criterios clínicos (enfermedad neurológica progresiva), de imagen (lesiones bilaterales en ganglios basales y/o en el tronco encefálico mediante RMN), bioquímicos (elevación de lactato en sangre y/o líquido cefalorraquídeo indicativo de acidosis láctica) y genéticos (identificación de mutaciones en genes nucleares o mitocondriales asociadas a síndrome de Leigh) propuestos por Baertling *et al.* para la definición del síndrome de Leigh.

En cuanto al estudio familiar (Figura 5), no fue encontrada variante patogénica en la progenitora materna ni en ADN extraído de muestra de sangre periférica o sedimento urinario. Por tanto, se sugiere su posible aparición de novo en el paciente afecto.

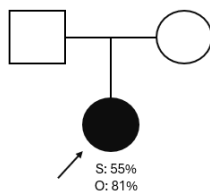


Figura 5. Árbol familiar para la mutación m.10191T>C. Paciente sintomático en negro. La flecha indica el caso índice. s: sangre; o: orina (% heteroplasmia).

7. EVOLUCIÓN

Tras el diagnóstico, se llevó a cabo un estudio metabólico para ajuste dietético que incluyó la determinación de aminoácidos en plasma y LCR, ácidos orgánicos en orina, a-

sí como otros analitos del metabolismo intermediario en plasma (β -hidroxibutirato, ácidos grasos libres, piruvato, acetoacetato y cuerpos cetónicos). Los resultados arrojados fueron una discreta elevación de piruvato en plasma 0.13 mmol/L [0.04-0.11] dado que la disfunción mitocondrial afecta a su metabolización eficiente, llevando tanto a su acumulación citoplasmática como a su redirección hacia otras vías metabólicas, como la conversión en alanina y lactato. En este sentido, destacó una hiperalaninemia de 600 μ mol/L [180 – 480] y lactacidemia de 3.3 mmol/L [0.5-2.2], superior a la encontrada en la analítica inicial, y lactato en LCR de 3.3 mmol/L [1.1-2.8].

En base a este estudio, el paciente inició una dieta de bajo índice glucémico junto con triglicéridos de cadena media (MCT) con buena tolerancia, con el fin de reducir la dependencia de la glucosa como fuente de energía, reduciendo así la acumulación de piruvato y sus derivados (alanina y lactato), obteniéndose resultados favorables en los consecutivos controles donde se objetivó una disminución de alaninemia a 280 μ mol/L [180 – 480].

Asimismo, se inició tratamiento con complejos vitamínicos de riboflavina, tiamina, vitamina C, Coenzima Q y L-carnitina, y continuo su con tratamiento antiepiléptico con levetiracetam 1500mg/12h.

En cuanto al resto de características fenotípicas del paciente en el contexto de la enfermedad, destacan como intervenciones terapéuticas importantes la cirugía correctiva de estrabismo y el tratamiento con toxina botulínica para la espasticidad en miembro superior derecho.

Desde el momento del diagnóstico, el paciente ha sufrido dos episodios convulsivos más, encontrándose estable en el momento actual y en seguimiento por la Unidad de enfermedades metabólicas pediátricas.

8. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

El LS es un trastorno genéticamente heterogéneo y, hasta la fecha, se asocia a variantes patogénicas en más de 75 genes. Se caracteriza por todos los tipos de herencia: materna (para mutaciones en el ADNmt), autosómica recesiva, autosómica dominante o ligada al cromosoma X (para genes codificados en el núcleo). Estas circunstancias complican significativamente el diagnóstico genético molecular del LS.

El espectro de presentación de la enfermedad es amplio con respecto a la variante subyacente. Inicialmente, este síndrome se manifiesta en el cerebro, donde se observa desmielinización, espongirosis, gliosis, necrosis y proliferación de los capilares. No obstante, en el progreso de la enfermedad es el músculo el que se ve más afectado, puesto que los fallos en la función cerebral impiden que el cerebro controle la contracción muscular. Por todo esto, los signos iniciales pueden ser inespecíficos e incluir retraso del crecimiento, vómitos persistentes, hipotonía y regresión del desarrollo con pérdida de habilidades previamente adquiridas. Debido a los daños en el sistema nervioso, el cuadro clínico está dominado por síntomas neurodegenerativos, como retraso o regresión psicomotora, hipotonía, espasticidad, distonía, convulsiones, espasmos infantiles, trastornos del movimiento (por ejemplo, corea, distonía, temblor, hemibalismo), ataxia, disfagia, trastornos

respiratorios (episodios de apnea o estridor respiratorio), neuropatía y miopatía.

El caso presentado es un caso de aparición tardía en el que es importante definir el tipo de herencia para realizar un adecuado asesoramiento genético. En nuestro paciente, se confirmó la aparición de novo de la variante patogénica, por lo que no se extendió el estudio al resto de familiares. Sin embargo, es fundamental conocer si la variante causante ha sido heredada o es de nueva aparición en el paciente y, en función de ello, ofrecer a los familiares por vía materna la información para la toma de decisiones futuras que esto pueda conllevar.

Dado que el abordaje directo de los tejidos implicados no siempre es posible o seguro, el análisis molecular es una opción muy rentable y, además de los resultados bioquímicos, es necesario para confirmar la causa subyacente de este síndrome frente a la sospecha clínica.

A pesar de las mejoras realizadas en su diagnóstico y tratamiento, actualmente se trata de una patología sin tratamiento eficaz y por ello la supervivencia sigue siendo escasa. Debido a la gran variedad de mutaciones responsables de esta enfermedad mitocondrial, así como su diversa localización, únicamente se han conseguido tratamientos sintomáticos que permiten un aumento de la esperanza y de la calidad de vida de los pacientes.

Al tratarse de una enfermedad heterogénea, se tarda tiempo en diagnosticar y hay pocas posibilidades de realizar intervenciones específicas cuando son necesarias. La mortalidad es precoz no sólo en el LS, sino en las enfermeda-

des mitocondriales en general, debido a las complicaciones y al deterioro de órganos y sistemas. El retraso en el diagnóstico, que compromete la atención óptima, también contribuye al mal pronóstico. Esto expone la necesidad de realizar nuevos ensayos e investigaciones que permitan mejorar la calidad de vida y la atención a los pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, *et al.* A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014. 85:257-265. (criterios diagnósticos).
- Bakare AB, Lesnefsky EJ, Iyer S. Leigh Syndrome: a tale of two genomes. *Front Physiol*. 2021. 11:12:693734.
- Ball M, Thorburn DR, Rahman S, *et al.* Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome Spectrum. *GeneReviews®*. 2003 Oct 30 [Updated 2024 May 9].
- Lake NJ, Compton AG, Rahman S, *et al.* Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol*. 2016. 79(2):190-203.
- Schubert M, Vilarinho L. Molecular basis of Leigh syndrome: a current look. *Orphanet J Rare Dis*. 2020. 29;15(1):31.
- Schubert M, Azevedo L, Paiva M, *et al.* A Comprehensive Approach to the Diagnosis of Leigh Syndrome Spectrum. *Diagnostics*. 2024. 25;14(19):2133.

13-ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE: LA IMPORTANCIA DE SU DETECCIÓN PRECOZ Y TRATAMIENTO

Autor: Julia Sanz Gómez, Aitor Delmiro Magdalena

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, Cribado neonatal, Espectrometría de masas.

1. INTRODUCCIÓN

Los programas de cribado neonatal (PCN) son actuaciones de salud pública que tienen como objetivo la identificación presintomática de trastornos innatos tratables a fin de reducir su morbimortalidad y las posibles discapacidades asociadas. En España, los primeros PCN nacieron en 1968 y 1969 de la mano de los doctores Federico Mayor-Zaragoza y Juan Sabater Tobella. Estos programas fueron expandiéndose por el territorio nacional e incrementando su cobertura bajo el amparo del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad, posteriormente denominado Plan de Prevención de la Minusvalía.¹ Desde entonces, su evolución ha estado marcada por el rápido desarrollo tecnológico, el avance del conocimiento médico y un contexto político, económico y social cambiante.

El desarrollo de los PCN debe contextualizarse en el marco de una realidad compleja en la que confluyen diversos aspectos éticos, legales y sociales, y en la que intervienen autoridades sanitarias y gubernamentales, profesionales sanitarios, sociedades científicas, industrias biotecnológicas y farmacéuticas, grupos de apoyo de pacientes, además de la ciudadanía en general. Estos programas presentan una serie de características propias que los distinguen de otros cribados poblacionales: tienen la consideración de cribados genéticos; se aplican a una población vulnerable que no puede ejercer su autonomía; dada la baja prevalencia de las enfermedades detectadas, benefician exclusivamente a una fracción muy reducida de la población; y representan actuaciones de salud pública que pueden producir efectos adversos (resultados falsos negativos y falsos positivos, resultados ambiguos o de significado incierto, sobrediagnóstico, hallazgos incidentales, ...).²

En 1968 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó *Principles and practice of screening for disease*, un estudio en el que Wilson y Junger establecieron las bases que debían sustentar cualquier programa de cribado poblacional con el fin de garantizar su éxito en virtud de los principios éticos de beneficencia, no maleficencia, maximización de la salud y eficiencia.³ Este estudio se instauró con rapidez como un referente mundial y marcó el desarrollo inicial de los distintos PCN. Sin embargo, estos primeros años de constante y progresivo crecimiento se vieron sucedidos por una abrupta expansión, resultado de la introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) a partir de los años noventa. Esta tecnología multianálisis supuso un importante cambio de paradigma, ya que permitía cribar simultáneamente más de 40 metabolopatías, muchas de las cuales tenían muy baja prevalencia, no eran tratables, pre-

sentaban una historia natural poco conocida y no existían evidencias de la efectividad de su cribado ni de su relación coste/beneficio. De estas circunstancias derivó una fuerte controversia que sentó la base para la toma de decisiones contrapuestas. Mientras que los defensores de la expansión del cribado vieron necesario reformular los principios de Wilson y Junger anteriormente aceptados por unanimidad, otros se resistieron a sucumbir ante el imperativo tecnológico y adoptaron una posición más conservadora basada estrictamente en la evidencia, aceptando únicamente la incorporación de un número reducido de enfermedades. Estas discrepancias contribuyeron de forma decisiva a amplificar la heterogeneidad existente entre los diferentes PCN. En España, esta falta de uniformidad se hizo a la vez patente entre las diferentes Comunidades Autónomas, donde, además, representaba una fuente de desigualdad en materia de salud. Con el fin de avanzar hacia una armonización, el pleno del Consejo Interterritorial aprobó en julio de 2013 un programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas que pasó a formar parte de la cartera común básica de servicios del Sistema Nacional de Salud, instando a todas las C.C.A.A a abordar los diversos aspectos del cribado de manera homogénea, consensuada y con base en criterios de calidad.⁴ Este protocolo inicial, que recogía siete enfermedades congénitas, ha sufrido una ampliación posterior que ha conducido a la inclusión de un total de 11 patologías (Tabla 1).⁵ Entre las enfermedades detectadas por MS/MS de más reciente incorporación destaca la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, un error innato del metabolismo causante de una grave encefalopatía, que es, sin embargo, evitable, si se diagnostica y se trata en los primeros días de vida.

- Hipotiroidismo congénito	- Deficiencia de biotinidasa ^a
- Fenilcetonuria	- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce ^a
- Fibrosis quística	- Homocistinuria ^a
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	- Hiperplasia suprarrenal congénita ^a
- Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	
- Acidemia glutárica de tipo I	
- Anemia falciforme	

Tabla 1. Enfermedades endocrino-metabólicas recogidas en la cartera común de servicios asistenciales del SNS. Elaboración propia. ^aEnfermedades incorporadas en el año 2024.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

La paciente es una lactante de 2 meses de edad procedente de otro país, donde es diagnosticada al nacimiento de una probable encefalopatía metabólica. Allí recibe la recomendación de buscar una valoración en un centro especializado, motivo por el cual es trasladada desde su país de origen a la Urgencia Pediátrica de nuestro hospital.

2.2. Antecedentes personales:

La paciente nació a término en la semana +38 de gestación mediante un parto por cesárea que se realizó por presentación transversa. Su peso al nacer fue de 2175g. Ingresó en la UCI neonatal a los 7 días de vida por un cuadro de encefalopatía con signos de hipotonía generalizada, succión débil desde el nacimiento y un edema cerebral moderado que fue tratado con manositol intravenoso. Poco después, comenzó a manifestar crisis tónico-clónicas generalizadas que fueron manejadas con fenobarbital. Debido a una sospecha de sepsis y encefalitis, recibió tratamiento con antibioterapia de amplio espectro y aciclovir. Por otra parte, precisó intubación prolongada debido a la presencia de apnea y bradicardia, observándose diversas complicaciones asociadas (hemorragia pulmonar, laringomalacia y posible traqueomalacia). Tras más de dos meses de ingreso en la UCI neonatal, se la diagnosticó de una probable encefalopatía metabólica y se recomendó su traslado a un centro especializado para su valoración.

2.3. Antecedentes familiares:

La madre y el padre no presentaban antecedentes personales ni enfermedades de interés. Sus hermanos también se encontraban sanos.

2.4. Enfermedad actual:

La lactante fue ingresada en nuestro centro con objeto de ser valorada por una probable encefalopatía metabólica de debut neonatal. A su llegada, se realizó una exploración física con un abordaje multidisciplinar y se solicitó un estudio metabólico completo y un posterior estudio genético.

2.5. Exploración física:

La paciente presentaba al ingreso un estridor inspiratorio moderado y episodios intermitentes de desaturación y taquicardia, por lo que se inició oxigenoterapia y se le administraron dosis puntuales de dexametasona y adrenalina nebulizada. Se solicitaron serologías y otras pruebas microbiológicas sin que se evidenciaran indicios de infección aguda o crónica. Debido a sus antecedentes de intubación prolongada, se realizó una fibronoscopia que mostró hallazgos compatibles con laringomalacia de tipo 1.

En la exploración neurológica se objetivó una marcada hipotonía axial, espasticidad, alteración de la succión/deglución, irritabilidad, dudosa fijación de la mirada y temblor de las extremidades. Aunque no se produjeron crisis epilépticas durante el ingreso, el encefalograma mostró indicios de actividad epileptiforme, por lo que se inició tratamiento con levetiracetam. Los daños neurológicos sufridos durante los meses precedentes al diagnóstico se evidenciaron en la RMN craneal, donde se objetivó un retraso

en la mielinización y cierto grado de atrofia supratentorial, si bien estos hallazgos, por su carácter difuso, no permitían prever los efectos que tendrían sobre su desarrollo en un futuro.

Debido a la incoordinación succión/deglución secundaria a su encefalopatía metabólica, la paciente recibía alimentación a través de una sonda nasogástrica, mostrando al ingreso signos de una significativa malnutrición. El estudio antropométrico evidenció un retraso pondoestatural armónico, con medidas de talla, peso y perímetro cefálico situadas a -4.7, -3.6 y -3.6 desviaciones estándar de la media según los estándares establecidos por la OMS.

3. ESTUDIO METABÓLICO Y DIAGNÓSTICO GENÉTICO

El estudio metabólico solicitado incluía la determinación de aminoácidos en plasma y el análisis de ácidos orgánicos en orina. Los resultados mostraron elevados niveles plasmáticos de leucina, valina e isoleucina. Además, las concentraciones urinarias de los α -hidroxiácidos y α -cetoácidos de estos aminoácidos ramificados también se encontraban aumentadas, así como otros metabolitos sugestivos de cetosis y acidosis láctica. No obstante, el hallazgo más representativo fue la detección en el aminograma de aloisoleucina, un marcador de alta especificidad característico de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (Tabla 2).

El diagnóstico definitivo se realizó mediante un estudio genético de secuenciación masiva que reveló la existencia de una mutación patogénica en homocigosis en el gen *DBT* (c.670G>T, p.Glu224Ter) que ya había sido descrita en otros pacientes afectados por esta patología.

4. EVOLUCIÓN

Tras el diagnóstico, la paciente inició una dieta específica restringida en aminoácidos ramificados y un tratamiento farmacológico con fenilbutirato, carnitina, tiamina y Carbaglu. De esta forma, fue posible controlar su leucinosis en pocos días, sin necesidad de recurrir a medidas invasivas (Figura 1). Durante las semanas previas al alta sufrió una significativa ganancia ponderal y presentó una evolución respiratoria y neurológica favorable. Fue remitida a la Unidad de Enfermedades Raras, donde recibió asesoramiento nutricional especializado e inició un seguimiento de su enfermedad que mantiene todavía en la actualidad. Desde entonces, su evolución ha estado marcada por su afectación neurológica, que se ha manifestado en la forma de tetraparesia espástica, incapacidad de deglución, deficiencia visual severa por atrofia de nervios ópticos, crisis epilépticas frecuentes de difícil control farmacológico y un significativo retraso del desarrollo. A pesar de los cuidados y de su correcta adherencia al tratamiento, ha precisado durante este tiempo frecuentes ingresos por crisis de descompensación metabólica. Esto condujo a valorar el trasplante hepático como alternativa terapéutica, si bien terminó desestimándose debido a la gravedad de su encefalopatía.

	Resultado	Valores de referencia
Perfil de aminoácidos en plasma:		
Leucina (µmol/L)	4025	98±38
Valina (µmol/L)	897	149±48
Isoleucina (µmol/L)	838	50±21
Aloisoleucina (µmol/L)	298	No detectable
Aloisoleucina/Leucina	0,34	
Ácidos orgánicos en orina		
<i>Metabolitos de acidosis láctica:</i>		
Ácido láctico (µmol/L)	10953	5-113
Ácido 2-hidroxi-butírico (µmol/L)	189	0-4
<i>Metabolitos de cetosis:</i>		
Ácido 3-hidroxi-butírico (µmol/L)	7875	2-17
Ácido acetoacético (µmol/L)	826	0-7
<i>Otros:</i>		
Ácido 2-hidroxi-isocaproico (µmol/L)	147	No detectable
Ácido 2-oxo-isocaproico (µmol/L)	328	No detectable
Ácido 2-oxo-3-metil-valérico (µmol/L)	173	No detectable
Ácido 2-hidroxi-3-metil-valérico (µmol/L)	495	No detectable
Ácido 2-hidroxi-isovalérico (µmol/L)	1297	0-9

Tabla 2. Resultados del estudio metabólico.

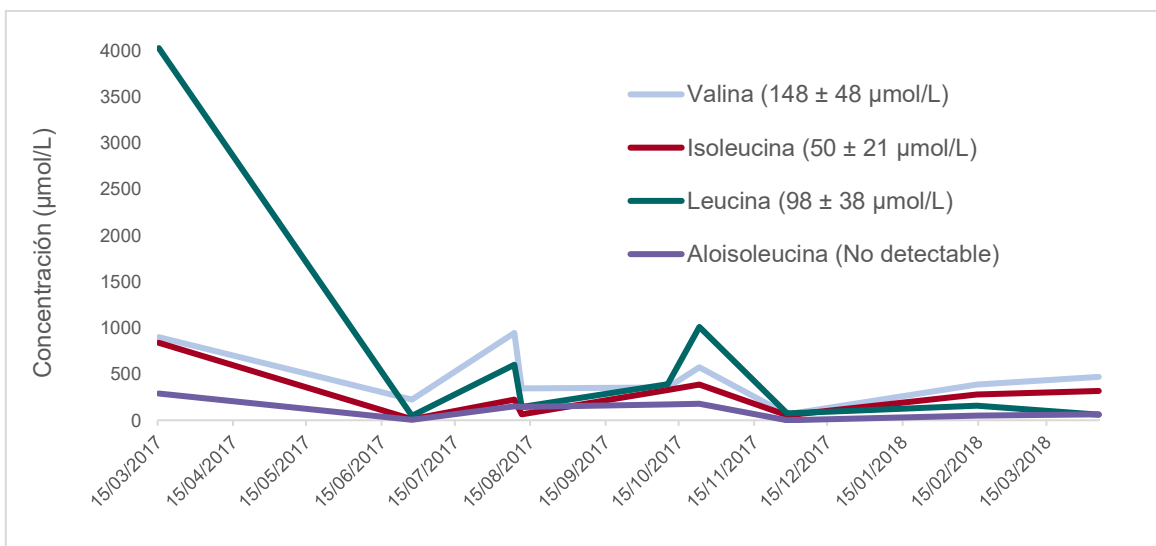


Figura 1. Evolución de las concentraciones de aminoácidos ramificados y aloisoleucina durante el año siguiente al diagnóstico.

5. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

5.1. La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce:

La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (*Maple Syrup Urine Disease*, MSUD) es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos que se origina como resultado de una disminución de la actividad enzimática del complejo deshidrogenasa de los α -cetoácidos ramificados (BCKD). El complejo BCKD es una de las principales enzimas implicadas en el catabolismo de la leucina, la isoleucina y la valina. Las alteraciones en su función son las responsables de ocasionar una acumulación tisular y plasmática de estos tres aminoácidos esenciales y de algunos de sus productos de degradación, cuyos niveles

tóxicos suelen conllevar una grave disfunción neurológica asociada (Figura 2).

La MSUD constituye una enfermedad rara que afecta en torno a 1:185,000 recién nacidos vivos en el mundo y a 1:121,469 en España. Presenta una herencia autosómica recesiva y se encuentra vinculada a la existencia de mutaciones patogénicas en los genes que codifican para las distintas subunidades del complejo BCKD: E1 α (*BCKDHA*), E1 β (*BCKDHB*), E2 (*DBT*) y E3 (*DLD*). Aunque no existe una clara correlación entre fenotipo y genotipo, suelen distinguirse cinco formas de presentación clínica que se definen en base a la edad de aparición de los síntomas, su severidad, la respuesta a la suplementación con tiamina y los hallazgos bioquímicos asociados (Tabla 3).⁶

Tipo de MSUD	Edad de debut	Gen (Subunidad del complejo BCKD)	Signos clínicos	Signos bioquímicos
Clásica	Neonatal	<i>BCKDHA</i> , <i>BCKDHB</i> , <i>DBT</i> (E1 α , E1 β , E2)	Período neonatal: olor a jarabe de arce en la orina y el cerumen, irritabilidad, rechazo a la alimentación, letargia, apnea intermitente, opistotonos, movimientos de pedaleo. Niños y adolescentes: náuseas, anorexia, distonía, ataxia. Adultos: disfunción cognitiva, hiperactividad, alteraciones del sueño, alucinaciones, distonía focal, coreoatetosis, ataxia.	Aminoácidos ramificados elevados en plasma. Incremento de α -cetoácidos ramificados en orina.
Intermedia	Variable	<i>BCKDHA</i> , <i>BCKDHB</i> , <i>DBT</i> (E1 α , E1 β , E2)	Período neonatal: olor a jarabe de arce en la orina y el cerumen. Adultos: problemas de alimentación, retraso del crecimiento.	Similar a la forma clásica, aunque con alteraciones menos severas.
Intermitente	Variable	<i>BCKDHA</i> , <i>BCKDHB</i> , <i>DBT</i> (E1 α , E1 β , E2)	Crecimiento y desarrollo psicomotor normal. Pueden presentar cuadros de encefalopatía en condiciones de estrés.	En condiciones normales, aminoácidos y α -cetoácidos en rango. En episodios de crisis presentan alteraciones similares a la forma clásica.
Sensible a tiamina	Variable	<i>DBT</i> (E2)	Similar a la forma intermedia.	Mejora de la tolerancia a la leucina y de los niveles de aminoácidos cuando están en tratamiento con tiamina.
Deficiente en E3	Variable	<i>DLD</i> (E3)	Rápido deterioro neurológico, hipotonía, retraso del desarrollo, náuseas, emesis, hepatomegalia, letargia, espasticidad, acidosis láctica.	Incremento de aminoácidos ramificados, aloisoleucina, piruvato y alanina en plasma. Elevación de α -cetoácidos y α -cetoglutarato en orina.

Tabla 3. Formas de presentación clínica de la MSUD. Adaptada de Blackburn P.R., *et al.* 2017.

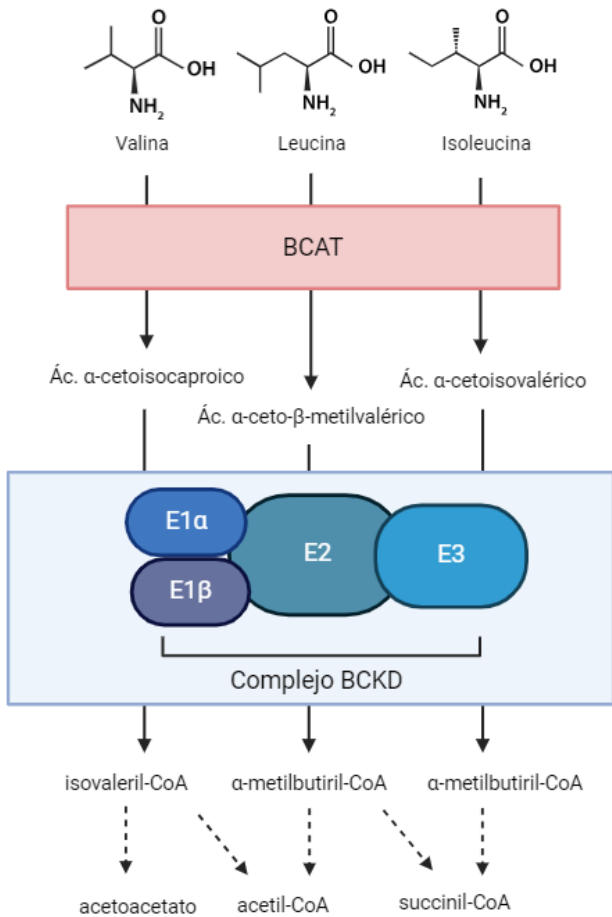


Figura 2. Catabolismo de los aminoácidos ramificados. BCAT: aminotransferasa de los aminoácidos ramificados; BCKD: deshidrogenasa de los α-cetoácidos ramificados. Elaboración propia

5.2. Detección y diagnóstico:

Las principales alteraciones bioquímicas que caracterizan a la MSUD son las elevaciones plasmáticas de leucina, isoleucina y valina, la presencia patognomónica de aloisoleucina y el incremento de las concentraciones urinarias de los ácidos 2-hidroxi-isocaproico, 2-oxo-isocaproico, 2-oxo-3-metil-valérico y 2-hidroxi-3-metil-valérico.

Las pruebas que se realizan en el contexto del cribado neonatal de MSUD se basan en el análisis cuantitativo del perfil de aminoácidos en muestras de sangre capilar recogidas sobre papel secante. Esta información analítica suele obtenerse mediante espectrometría de masas en tándem. En los métodos de MS/MS, los isómeros leucina, isoleucina y aloisoleucina generan, junto al aminoácido hidroxiprolina, iones isobáricos durante el procedimiento de análisis. Esto obliga a cuantificar a los cuatro compuestos de manera conjunta (Xle-OHPro). De esta forma, ante la obtención y confirmación de unas concentraciones de Xle-OHPro y valina situadas por encima del punto de corte establecido por el laboratorio, el resultado del cribado es considerado positivo. Dado que la demora en el diagnóstico puede impactar de forma significativa en el estado global y desarrollo neurológico normal de los recién nacidos, los casos positivos del cribado deben someterse con la mayor brevedad posible a las pruebas confirmatorias.

Entre las pruebas de confirmación diagnóstica se incluyen la cuantificación selectiva de los distintos aminoácidos de cadena ramificada en plasma, la determinación de aloisoleucina y el análisis de sus α-hidroxiácidos y α-cetoácidos en orina. Además, debe realizarse un estudio genético de secuenciación que permita confirmar la presencia de variantes patogénicas en los genes que codifican para las diferentes subunidades de la BCKD. La determinación de la actividad enzimática del complejo en fibroblastos cultivados constituye una alternativa diagnóstica que puede resultar de utilidad en los casos en que solo se objeive una variante patogénica o en los que las variantes detectadas sean de significado incierto (Figura 3).⁷

5.3. Opciones terapéuticas:

El principal tratamiento de la MSUD se basa en el control dietético y en la monitorización metabólica. Los aminoácidos ramificados son aminoácidos esenciales cuya incorporación en la dieta es necesaria para garantizar el adecuado desarrollo y la homeostasis del organismo. De esta forma, el control nutricional debe estar dirigido a establecer un equilibrio entre el aporte y el catabolismo con el fin de mantener las concentraciones de leucina, valina e isoleucina dentro de unos límites de seguridad establecidos (Tabla 4).

Leucina	Edad ≤ 5 años: 75-200 μmol/L Edad > 5 años: 75-300 μmol/L
Isoleucina y Valina	200-400 μmol/L

Tabla 4. Concentraciones de seguridad de los aminoácidos ramificados.

Los pacientes con MSUD son proclives a sufrir crisis de descompensación metabólicas en situaciones de estrés (infecciones, traumatismos) o ante una falta de adherencia al tratamiento. En estas circunstancias, las medidas terapéuticas deben estar orientadas a suprimir el catabolismo y potenciar el anabolismo, incrementando la ingesta de proteínas sin aminoácidos ramificados, y aumentando el aporte calórico y la frecuencia de las comidas. Además, en los casos de mayor gravedad, pueden ser necesarias terapias de detoxificación extracorpórea y nutrición parenteral o enteral.

Aunque el control dietético es el principal tratamiento para la MSUD, existen otras terapias complementarias disponibles. El pirofosfato de tiamina es un cofactor del complejo BCKD. Por este motivo, existen formas de MSUD en las que la suplementación con vitamina B1 permite restaurar parcialmente la actividad enzimática y controlar de forma más efectiva la enfermedad. Por otra parte, el tratamiento con fenilbutirato de sodio puede ser de utilidad a la hora de reducir los niveles tisulares y plasmáticos de aminoácidos ramificados. También es frecuente realizar una suplementación con carnitina para combatir el estrés oxidativo y el daño neurológico asociado. Por último, el trasplante hepático puede representar una alternativa terapéutica efectiva en pacientes en edad pediátrica con la forma clásica de MSUD que responden de manera deficiente al tratamiento dietético convencional. Puesto que el hígado

es responsable de cerca un 10% del catabolismo de los aminoácidos ramificados, el trasplante suele ayudar a estos pacientes a incrementar la actividad residual del complejo BCKD, a mejorar su control metabólico y a eliminar la necesidad de restricciones dietéticas severas. En cualquier

caso, dada la diversidad de manifestaciones clínicas y de formas de presentación de la enfermedad, el seguimiento y tratamiento de esta patología requiere siempre de un abordaje individualizado y de carácter multidisciplinar.^{6,8}

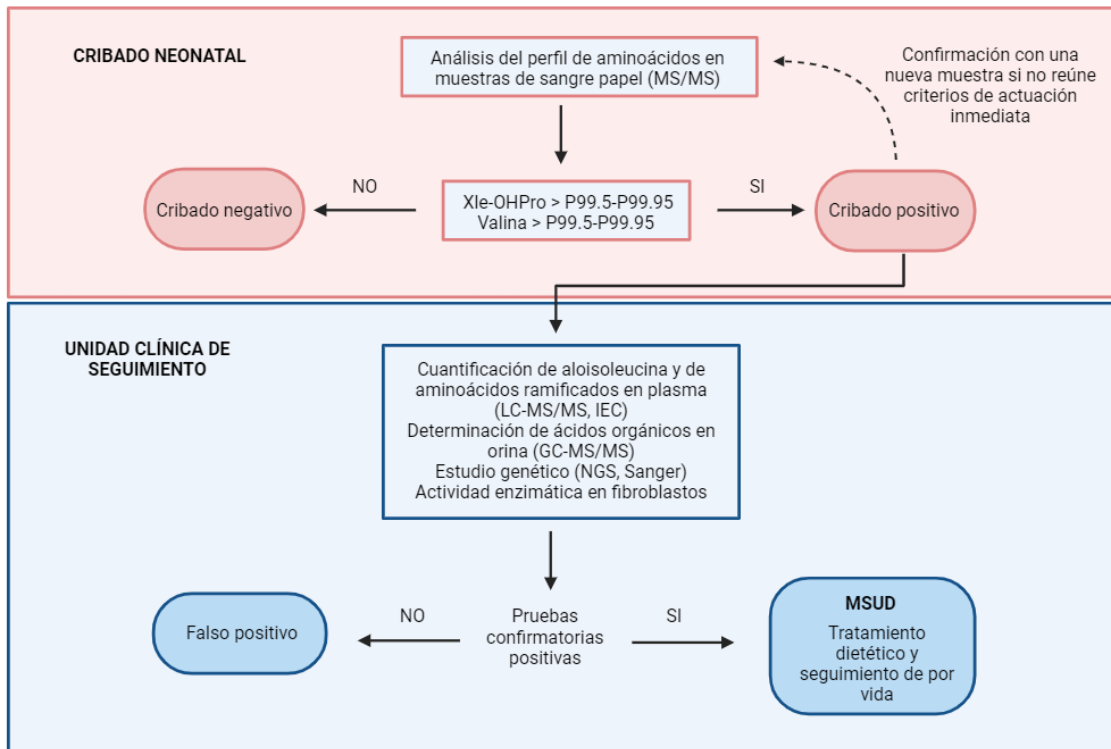


Figura 3. Algoritmo de cribado y diagnóstico de la MSUD en España. Elaboración propia

6. BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

- Marín Soria J.L., *et al.* Inicio, evolución y situación actual de los Programas de Cribado Neonatal en España. *Rev Esp Salud Pública.* [Internet], 2021; 95: e202102041. Disponible en: <https://ojs.sanidad.gob.es/index.php/resp/article/view/475>.
- Pàmpols Ros T, Pérez Aytés A, García Sagredo JM, *et al.* Medio siglo de cribado neonatal en España: evolución de los aspectos éticos, legales y sociales (AELS). Parte I, aspectos éticos. *Rev Esp Salud Pública.* [Internet] 2021; 95: e202101008. Disponible en: <https://ojs.sanidad.gob.es/index.php/resp/article/view/479/72>.
- Wilson J.M.G, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization. *Public Health Papers.* 1968; 34.
- Resumen ejecutivo del Grupo de Expertos sobre Concreción de la Cartera Común de Servicios para Cribado Neonatal. *Rev Pediatr Aten Primaria.* [Internet] 2013;15:e129. Disponible en: <https://pap.es/articulo/11867/resumen-ejecutivo-del-grupode-expertos-sobre-concrecion-de-la-cartera-comun-de-servicios-para-cribado-neonatal>.
- Boletín Oficial del Estado. Orden SND/606/2024, de 13 de junio, por la que se crea el Comité Asesor para la Cartera Común de Servicios en el Área de Genética, y por la que se modifican los anexos I, II, III, VI y VII del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE núm.147, de 18-06-2024, 70588-70609.
- Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, *et al.* Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet.* 2017.10:57-66.
- Grupo de trabajo de protocolos de cribado neonatal de la Ponencia de cribado poblacional. Protocolo de cribado neonatal de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Ministerio de Sanidad. 2023. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoNeonatal/enfermedadesEndocrinoMetabolicas/protocolosConsensuados.htm>
- Hassan S. A, Gupta V. Maple Syrup Urine Disease. *StatPearls* [Internet] 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557773/>.

14-IMPORTANCIA DEL CARIOTIPO COMO PRUEBA DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DEL TPNI

Autor: Irene Gómez Manjón^{1*}, Sara Peral García^{2*}, Francisco Javier Fernández Martínez¹.

¹Servicio de Genética, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. Grupo de Genética y Herencia, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12).

²Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

*Ambos autores han colaborado de forma equitativa en la redacción del texto.

Palabras clave: TPNI, Monosomía X.

1. INTRODUCCIÓN

La monosomía X o Síndrome de Turner es un síndrome poco frecuente caracterizado por la pérdida total o parcial de un cromosoma X en pacientes con fenotipo femenino, que se manifiesta clínicamente con talla baja e insuficiencia ovárica primaria, así como con enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas, autoinmunes, hipoacusia y anomalías neurocognitivas. La prevalencia es de aproximadamente 5/10.000 nacimientos de mujeres vivas. La incidencia en el total de concepciones es mayor, ya que la aneuploidía es una causa frecuente de aborto espontáneo.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Embarazada de 38 años que acude a la Unidad de Medicina Fetal de nuestro centro para control del embarazo tras resultado de alto riesgo de aneuploidías de los cromosomas sexuales (Monosomía X) en un Test Prenatal No Invasivo (TPNI) realizado en un centro privado en la semana 11 de gestación.

2.2. Antecedentes personales:

Entre los antecedentes obstétricos personales, destacan:

- G2A1 (aborto completo).

2.3. Antecedentes familiares:

La paciente no presenta antecedentes familiares de interés.

2.4. Enfermedad actual:

Gestación de 12+2 semanas con cribado combinado del primer trimestre de cromosopatías y preeclampsia pretérmino de alto riesgo. Test de DNA fetal en sangre materna de alto riesgo para monosomía X con una fracción fetal de 8%.

Anatomía fetal: No se observan anomalías morfológicas aparentes en la exploración precoz (limitada por la precocidad de la gestación).

La gestante es derivada a la Consulta de Asesoramiento Genético Prenatal para la realización de biopsia de vellosidad corial para el estudio de confirmación de Monosomía X.

2.5. Exploración:

En la Consulta de Asesoramiento, tras realizar anamnesis y

árbol genealógico, se explica a la pareja los resultados del TPNI.

El TPNI es un test de cribado avanzado que permite el estudio de aneuploidías fetales en sangre materna. Se ha demostrado que es capaz de detectar más del 99% de los casos de trisomía 21, 96% de los casos de trisomía 18 y 91% de trisomía 13. Su gran ventaja respecto a otros métodos es que no presenta riesgo para el embarazo. La principal limitación consiste en que pueden existir falsos positivos y falsos negativos, los cuales ocurren por diferentes mecanismos biológicos: alteraciones en el número de copias de origen materno, mosaicismos confinados a la placenta, procesos neoplásicos maternos, la presencia de un gemelo evanescente y por mosaicismo materno.

El ADN fetal libre circulante es de origen placentario, por lo que refleja el complemento cromosómico de la placenta que, puede ser diferente del complemento fetal en los casos en los que se producen Mosaicos celulares Confinados a la Placenta (MCP). Por ello, la muestra fetal de confirmación de los resultados de alto riesgo del TPNI debería ser muestra de líquido amniótico, especialmente cuando no existen marcadores ecográficos sugerentes de aneuploidía.

El mosaicismo cromosómico ocurre cuando hay más de una línea cromosómica celular que deriva de un único cigoto. El MCP se produce cuando la anomalía cromosómica ocurre en la placenta, pero no se detecta en el feto.

Los MCP puede producirse a partir de un evento de no disyunción meiótica (en las células germinales) o mitótica (después de la fertilización). El momento de este evento es importante con respecto a los hallazgos de ADN libre de células, así como a los resultados de la biopsia de vellosidad corial (BVC) y la amniocentesis.

Si el evento de no disyunción ocurre solo en células destinadas a convertirse en tejidos extraembrionarios (el citotrofoblasto), pero no en aquellas destinadas a convertirse en la masa celular interna (y, en última instancia, en el feto), esto conducirá al mosaicismo solo en la placenta.

El valor predictivo positivo (VPP) de la detección del TPNI para el síndrome de Turner (45,X) es menor que en el caso de las aneuploidías comunes (13, 18 y 21), en torno al 25%.

Por lo tanto, en el caso de embarazos con un alto riesgo de síndrome de Turner según el TPNI, si la ecografía del primer trimestre muestra características compatibles con el síndro-

me de Turner, en particular una translucencia nucal (TN) grande o un higroma quístico, se recomienda una muestra de vellosidad coriónica (CVS). En cambio, si la ecografía del primer trimestre es normal, dada la alta tasa de MCP, se recomienda realizar amniocentesis.

La pareja opta por la realización de amniocentesis para la obtención de muestra de líquido amniótico.

3. PRUEBAS GENÉTICAS

Una vez que la muestra llega al laboratorio se realiza extracción de ADN para la realización de diagnóstico rápido de aneuploidías mediante QF-PCR. Esta técnica se basa en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que consiste en la amplificación de secuencias genómicas repetitivas (más concretamente, de STR altamente polimórficos, y, por tanto, muy informativos) localizadas en los cromosomas de interés. Se analizan el número de alelos por cromosoma y la intensidad fluorescente relativa, permitiendo conocer el número de cromosomas presentes por célula.

Mediante esta prueba se confirma la presencia de monosomía X en el feto en gestación (Figura 1).

Con este resultado se informa a la pareja, que decide la interrupción voluntaria de la gestación.

4. PRUEBAS ADICIONALES

En todas las muestras que se reciben en el Servicio de Genética se realizan en paralelo dos cultivos de líquido amniótico para la realización del cariotipo (conjunto de los pares de cromosomas de una célula, de forma, tamaño y número característicos de cada especie).

Se analizaron 29 metafases mediante bandeado GTG, procedentes de los dos cultivos celulares establecidos a partir de la muestra de líquido amniótico. Se identificó una línea celular principal que presenta monosomía X (45,X) y otras tres líneas más con alteraciones en mosaico con la siguiente distribución:

- Monosomía X con presencia de un cromosoma marcador que supone el 58,6% de las células analizadas.
- Monosomía X con hallazgos adicionales que supone el 27,6% de las células analizadas.
- Monosomía X con presencia de un cromosoma marcador y trisomía 20 que supone el 10,4% de las células analizadas.
- Monosomía X con trisomía 20 que supone el 3,4% de las células analizadas.

Cariotipo: 45,X [8/29] / 46,X,+mar [17/29] / 47,X,+20,+mar [3/29], 46,X,+20 [1/29] (Figura 2)

El término cromosoma marcador supernumerario (SMC; también llamado a veces cromosoma extra estructuralmente anormal [ESAC]) se refiere a cualquier cromosoma adicional, pequeño y estructuralmente alterado además de la línea celular diploide normal. Los SMC a menudo no se caracterizan mediante métodos citogenéticos convencionales debido a un patrón de bandas insuficiente. Por ello, se utilizan tecnologías moleculares, como la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y los microarrays para determinar su origen.

Se realizó hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con sondas de pintado cromosómico y centroméricas específicas para el cromosoma X para determinar el origen del marcador, con resultado positivo (Figura 3).

Adicionalmente, se realizó estudio mediante array CGH, con objeto de determinar con mayor precisión la región duplicada del cromosoma X presente en el citado cromosoma marcador (Figura 4).

En consulta de asesoramiento genético post-test se informa a la pareja de los resultados del estudio completo. Se comenta que para determinar el origen del cromosoma marcador (*de novo* o heredado) es necesario realizar un cariotipo en sangre periférica. La pareja acepta.

Se realiza cariotipo en los progenitores con resultado 46,XY y 46,XX, respectivamente.

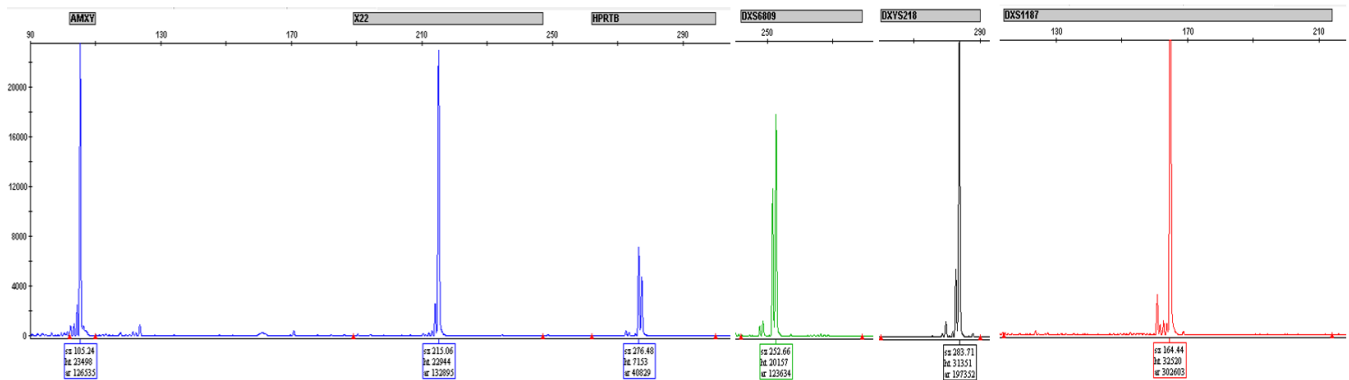


Figura 1. Resultados de la QF-PCR para el diagnóstico de aneuploidías de los cromosomas sexuales. Homocigosis para todos los marcadores de los cromosomas sexuales (monosomía X).

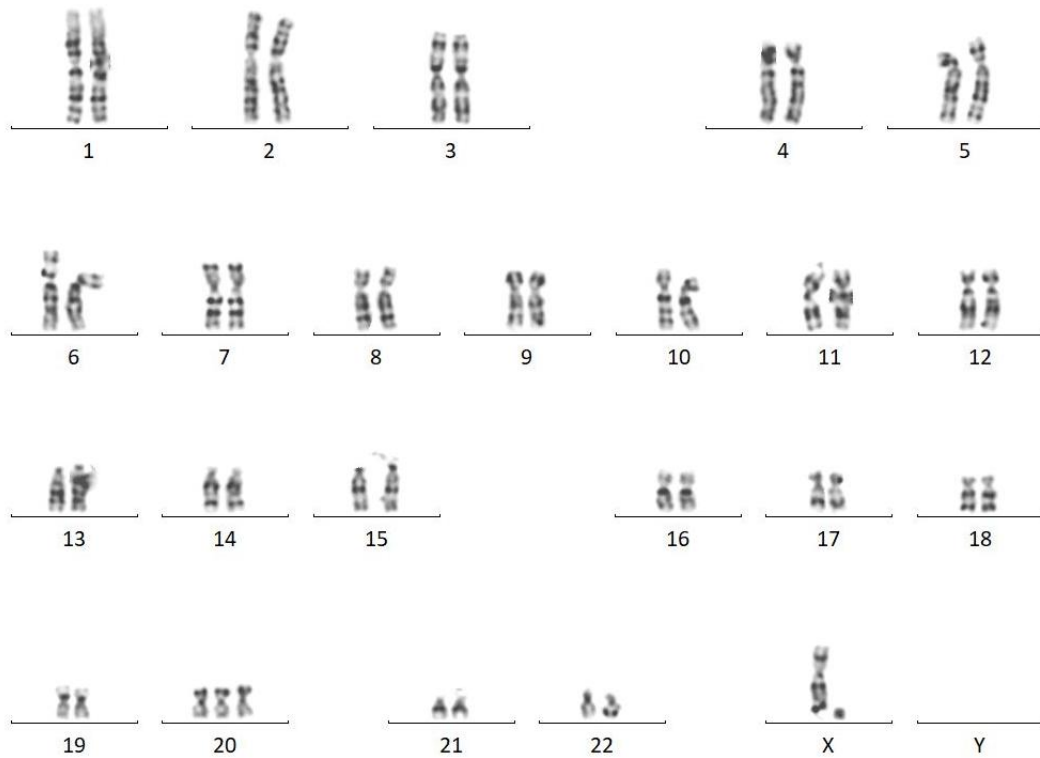


Figura 2. Cariotipo bandas G de la línea celular compleja 47,X,+20,+mar.

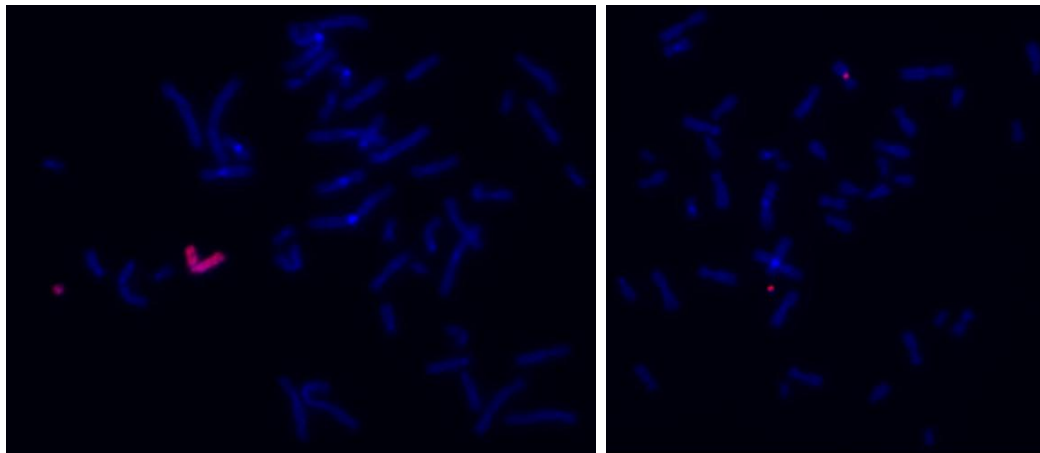


Figura 3. FISH con sondas de pintado cromosómico y centroméricas específicas para el cromosoma X.

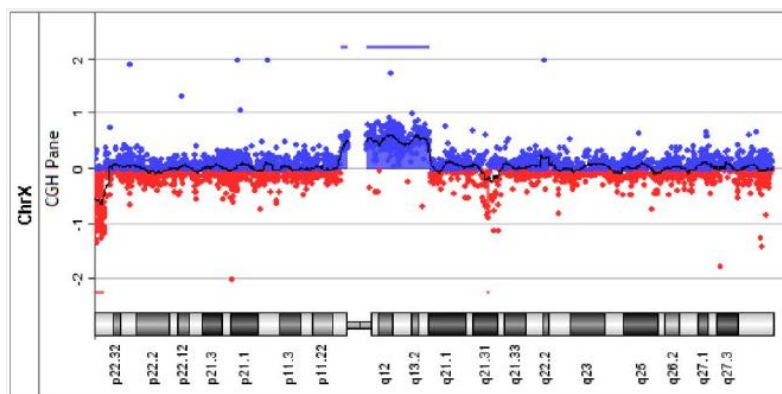


Figura 4. Array-CGH (ISCN 2020): arr[GRCh38] Xp11.21-q21.1(56817538-77215990)x.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Feto afecto de Monosomía X con cariotipo: 45,X [8/29] / 46,X,+mar [17/29] / 47,X,+20,+mar [3/29], 46,X,+20 [1/29].

6. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

El síndrome de Turner es la anomalía cromosómica sexual más común en mujeres y se presenta en aproximadamente en 3,2 de cada 10.000 mujeres nacidas. La prevalencia real del síndrome de Turner sigue siendo difícil de determinar porque los pacientes con un fenotipo más leve pueden permanecer sin diagnosticar haciendo que algunas personas no sean diagnosticadas hasta la adultez tardía si su fenotipo es leve.

Los genotipos asociados con el síndrome de Turner son:

- 45,X - La haploinsuficiencia 45,X (monosomía X) se encuentra en aproximadamente el 45 por ciento de las nacidas vivas con síndrome de Turner. El cromosoma X deriva de la madre en dos tercios de los pacientes y del padre en el tercio restante.
- 45, X con mosaïcismo - Aproximadamente la mitad de todas las pacientes con síndrome de Turner tienen un complemento cromosómico en mosaico (p.ej., 45,X/46,XX o 45,X/47,XXX, o 45,X con las anomalías del cromosoma X que se enumeran a continuación); el mosaïcismo de la línea celular resulta de la no disyunción de los cromosomas sexuales que ocurre durante la división celular poscigótica. La presencia y el grado de mosaïcismo pueden diferir entre diferentes tejidos. La ausencia de mosaïcismo en un cariotipo de una muestra de sangre periférica no excluye universalmente el mosaïcismo en otros tejidos. Además, el fenotipo clínico de las niñas con mosaïcismo para una línea celular normal es a menudo más leve en comparación con el observado en pacientes 45,X, aunque esto depende de qué tejidos se ven afectados por el mosaïcismo y del momento del desarrollo del mosaïcismo. Se pueden encontrar grados bajos de mosaïcismo en mujeres fenotípicamente normales.
- Anomalías del cromosoma X: varios tipos de anomalías en el cromosoma X pueden causar el síndrome de Turner, con o sin mosaïcismo:
 - Isocromosoma Xq (46,X,i(X)q): se trata de un cro-

mosoma X estructuralmente anormal, que consta de dos copias del brazo largo del cromosoma X conectadas cabeza con cabeza, con algo de material cromosómico centromérico (o de brazo corto) intermedio. Los pacientes con 46,X,i(X)q son, por definición, monosómicos para el brazo corto del cromosoma X.

- Cromosoma X en anillo (rX) – Se puede formar un cromosoma X en anillo (rX) si falta parte del extremo de los brazos corto y largo del cromosoma X; esta anomalía es funcionalmente similar a una deleción de la parte distal del brazo corto (deleción Xp).
- Deleción de Xp o Xq: algunos pacientes presentan una deleción de una porción del brazo corto del cromosoma X [del(X)p], mientras que otros presentan mosaïcismo 45,X/46,X,del(X)q.
- Síndrome de Turner con mosaïcismo con mosaïcismo del cromosoma Y: aproximadamente entre el 10 y el 12 por ciento de todos los individuos con síndrome de Turner tienen mosaïcismo que involucra una línea celular que contiene material del cromosoma Y.

7. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, *et al.* Pruebas prenatales no invasivas discordantes (NIPT): una revisión sistemática. *Prenat Diagn.* 2017. 37(6): 527-539.
- Jacobs P, Dalton P, James R *et al.* Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet.* 1997. 61(Pt 6):471-83.
- Mardy AH, Norton ME. Diagnostic testing after positive results on cell free DNA screening: CVS or Amnio? *Prenat Diagn.* 2021.41(10):1249-1254.
- Martin-Giacalone BA, Lin AE, Rasmussen SA, *et al.* Prevalence and descriptive epidemiology of Turner syndrome in the United States, 2000-2017: A report from the National Birth Defects Prevention Network. *Am J Med Genet A.* 2023.191(5):1339-1349.
- Sandow R, Scott FP, Schluter PJ, *et al.* Increasing maternal age is not a significant cause of false-positive results for monosomy X in non-invasive prenatal testing. *Prenat Diagn.* 2020. 40(11): 1466-1473.

15-CASO FAMILIAR DE CARASAL: UNA LEUCOENCEFALOPATÍA POCO CONOCIDA ASOCIADA A UNA ÚNICA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN CTSA

Autor: María Concepción Burgos Ballester¹, Marta González Sánchez², Rubén Pérez De La Fuente³.

¹Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

²Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid. Grupo de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

³Servicio de Genética, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: CARASAL, CTSA, Leucoencefalopatía.

1. INTRODUCCIÓN

Las leucoencefalopatías representan un grupo heterogéneo de enfermedades, generalmente de curso crónico, que afectan a la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC). En adultos de edad avanzada es común encontrar una afectación cerebral subcortical de causa vascular asociada a factores de riesgo como hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y tabaquismo, o a una angiopatía amiloide cerebral. Sin embargo, solo algunos pacientes son diagnosticados de enfermedades hereditarias monogénicas que afectan a los vasos sanguíneos cerebrales de pequeño calibre (SVD), siendo una causa rara pero importante de accidente cerebrovascular y deterioro cognitivo. Hay más de 60 genes implicados en el desarrollo de estas enfermedades, que afectan a muy diversas vías moleculares y con un frecuente solapamiento clínico-radiológico, lo que hace difícil el diagnóstico. En adultos, las formas más conocidas son CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante asociada a ictus subcorticales y leucoencefalopatía) y CARASIL (arteriopatía cerebral autosómica recesiva asociada a ictus subcorticales y leucoencefalopatía), causadas por variantes en los genes *NOTCH3* y *HTRA1*, respectivamente. CARASAL (arteriopatía relacionada con catepsina A asociada a accidentes cerebrovasculares y leucoencefalopatía) es una enfermedad hereditaria de reciente descubrimiento asociada a una única variante patogénica en el gen *CTSA1* y herencia autosómica dominante. Hasta la fecha, en la bibliografía tan solo se han descrito 30 pacientes con CARASAL pertenecientes a 6 familias^{1,2,3,4}, en todos los casos asociada a la misma variante patogénica y con inicio de los síntomas entre la tercera y quinta década de vida. Entre estos síntomas se destaca cefalea, deterioro cognitivo de predominio atencional-disejecutivo, alteración de la marcha, eventos cerebrovasculares isquémicos y, con frecuencia, hipertensión.

En las pruebas de imagen, el patrón característico de CARASAL describe cambios en la señal que afectan predominantemente a la sustancia blanca profunda y periventricular de la región frontoparietal, que es parcheada en los pacientes más jóvenes y se vuelve difusa en edades más avanzadas. Además, existe afectación de núcleos basales, tálamo, capsulas interna y externa y troncoencéfalo,

principalmente protuberancia y mesencéfalo. Se ha visto que esta afectación troncoencefálica es característica de CARASAL respecto a CADASIL y CARASIL, y puede asociar síntomas troncoencefálicos como vértigo, acúfenos, sordera neurosensorial o disfagia.

El gen *CTSA* (OMIM *613111) codifica la proteína catepsina A, una enzima multifuncional de expresión ubicua con actividades desaminasa, esterasa y carboxipeptidasa. La proteína madura se halla principalmente en lisosomas, donde estabiliza un complejo multienzimático formado por las enzimas β -galactosidasa y neuraminidasa-1. Además, la catepsina A, con su actividad carboxipeptidasa, participa en la degradación de la endotelina-1, péptido implicado en la vasoconstricción y maduración de las células progenitoras de oligodendrocitos (OPCs). Este hecho podría asociarse a la clínica neurológica y a la hipertensión resistente al tratamiento que se describe en los pacientes con CARASAL.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Mujer de 47 años valorada en consulta por un cuadro de alteración cognitiva en los últimos años con fallos de memoria y disejexecutivos, con repercusión laboral (dificultar para escribir y realizar tareas sencillas en el ordenador) en el último año, lo que ha propiciado un cambio de puesto dentro de su trabajo. Además, refiere cefalea hemisférica de características migrañosas desde la juventud, que en ocasiones se acompaña de enrojecimiento ocular y lagrimeo, y cambio en el patrón de sueño con despertar precoz.

2.2. Antecedentes personales:

Entre los antecedentes personales, destacan::

- Hipertensión.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Dislipemia.
- Tabaquismo.
- Hipoacusia neurosensorial izquierda de inicio brusco a los 38 años.
- Síndrome depresivo reactivo con ansiedad, irritabilidad y conductas obsesivas.

2.3. Antecedentes familiares:

Como antecedentes familiares, cabe destacar:

- Madre, fallecida a los 83 años. Varios episodios de hemorragia cerebral, con deterioro cognitivo secundario; hipoacusia izquierda a los 50-60 años. Sin migrañas
- Hermano (60 años). Hipoacusia neurosensorial izquierda (diagnóstico a los 54 años) y acúfenos; leucoencefalopatía cerebral, estudiada en otro centro. Sin migraña ni deterioro cognitivo.
- Hermana (58 años). Diabetes mellitus tipo 2. Sin migraña, hipoacusia ni deterioro cognitivo.
- Hermano (56 años) sano.
- Hermana (50 años). Diabetes mellitus tipo 2 y migraña. Sin hipoacusia ni deterioro cognitivo.
- Dos hijos biológicos, uno con síndrome de Asperger y otro con agenesia de dedos en ambas manos. Buen desarrollo psicomotor. Sin migrañas.

2.4. Exploración física:

Evaluación neuropsicológica: orientada en tiempo, espacio y persona. Leve déficit atencional y disejecutivo (planificación, fluencia, programación motora). Alteración en memoria que mejora con ayuda semántica. No alteración visuoespacial.

Exploración neurológica general: sin alteraciones. Lenguaje normal, pares craneales sin hallazgos, motor normal, no datos de parkinsonismo ni movimientos anormales. Marcha sin alteraciones.

3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

3.1. Pruebas de imagen:

Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral sin contraste: extensa alteración de la señal en protuberancia y supratentorial (sustancia blanca y ganglios basales) bilateral y simétrica que se extiende desde las regiones periventriculares hasta la zona subcortical y de predominio frontoparietal (Figura 1). No se observan signos de microhemorragias.

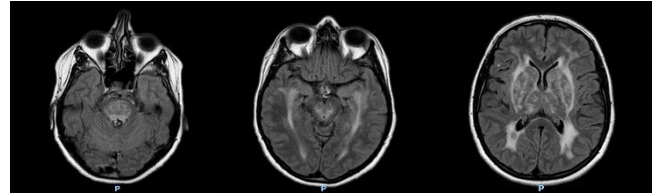


Figura 1. RMN cerebral sin contraste del caso índice (secuencia FLAIR en plano axial).

3.2. Pruebas genéticas:

Inicialmente, la paciente aporta un estudio genético previo realizado en otro centro para *NOTCH3* que no resultó concluyente y que, por lo tanto, no permitía confirmar ni descartar desde un punto de vista genético el diagnóstico clínico de CADASIL. Sin embargo, ya en nuestro centro y dada la alta sospecha de SVD, se solicita un nuevo estudio genético por parte del Servicio de Neurología. El presente estudio genético se realiza mediante secuenciación masiva del exoma completo (*kit xGen Exome Panel v2.0*), filtrando

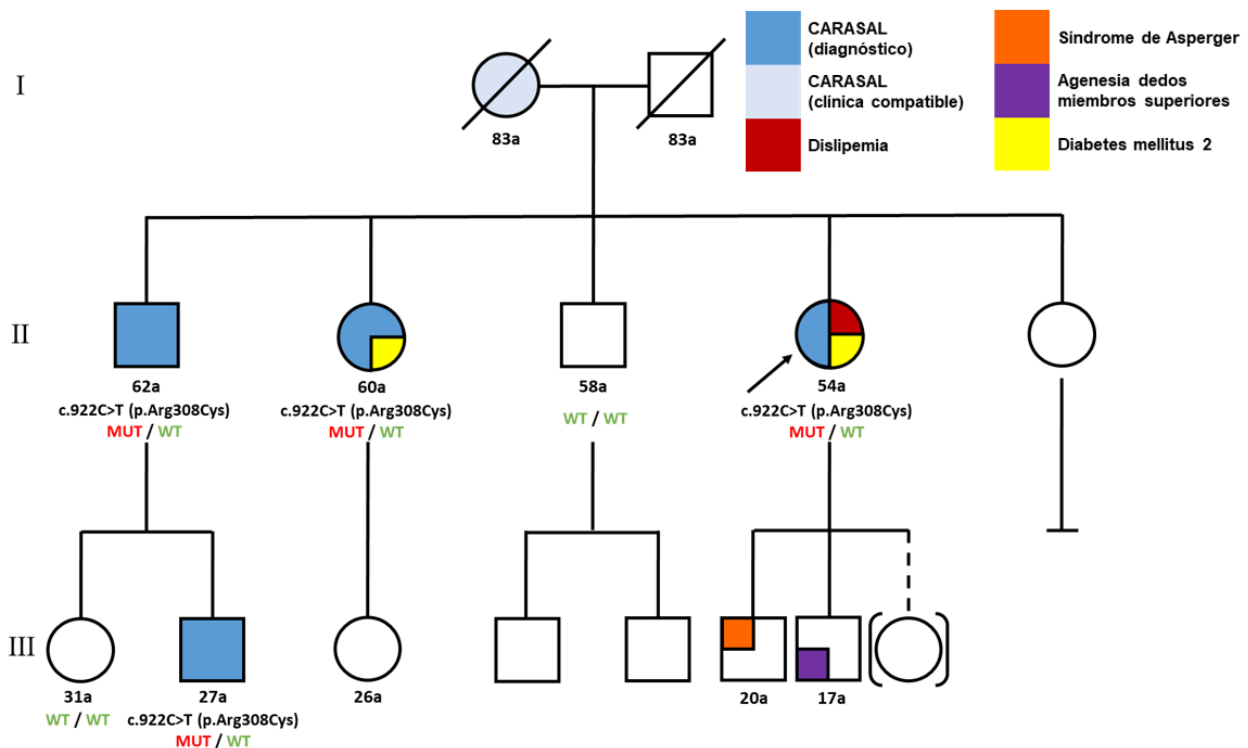


Figura 2. Árbol genealógico del caso índice (MUT: alelo mutado; WT: alelo *wild-type*).

el análisis para los genes incluidos en el panel CADASIL, indicado para la clínica del caso índice. Dicho panel incluye, *a priori*, los siguientes 4 genes asociados a estas entidades y con las siguientes coberturas a una profundidad de lectura >20X: *COL4A1* (99.8%), *COL4A2* (93.4%), *HTRA1* (94.1%) y *NOTCH3* (100%). Este estudio resulta de nuevo no concluyente. Al cabo del tiempo, y tras una revisión exhaustiva de la bibliografía disponible por parte del Servicio de Genética, se decide reanalizar y ampliar el análisis de secuenciación masiva incluyendo en dicho panel el gen *CTSA* (cobertura del 100%), cuya variante asociada a CARASAL, en ese momento, tan solo se describe en fuentes bibliográficas en 15 pacientes. En este último análisis se identifica que la paciente es heterocigota para la variante c.922C>T (p.Arg308Cys), localizada en el exón 10 de 15 del gen *CTSA* (tránsito NM_001167594.2), que es clasificada por el Servicio de Genética como variante patogénica asociada al fenotipo CARASAL según los criterios de la ACMG (*American College of Medical Genetics*) y la bibliografía disponible. Este resultado es compatible con el diagnóstico clínico de la paciente y con un patrón de herencia autosómico dominante (Figura 2). La variante en cuestión se ha descrito en la bibliografía como p.Arg307Cys, p.Arg308Cys y p.Arg325Cys en función del transcrito de referencia, pero haciendo alusión en todos los casos recogidos a la misma variante patogénica y única asociada al fenotipo CARASAL.

Posteriormente, y para el estudio de segregación, se amplía el análisis genético a 3 de los 4 hermanos de la paciente: 2 varones, uno de ellos afecto con clínica compatible y signos de leucoencefalopatía por RMN cerebral, y una mujer asintomática. Para ello, se realiza secuenciación Sanger mediante PCR de la región flanqueante a la variante p.Arg308Cys en el gen *CTSA* y posterior electroforesis capilar. Este estudio revela que el hermano afecto y la hermana de la paciente son portadores heterocigotos de la misma variante en *CTSA* (Figura 3), mientras el hermano asintomático no es portador de dicha variante. Los hijos del hermano portador de la variante solicitan realizarse el estudio genético: el hijo menor, de 27 años, también es heterocigota para la misma variante.

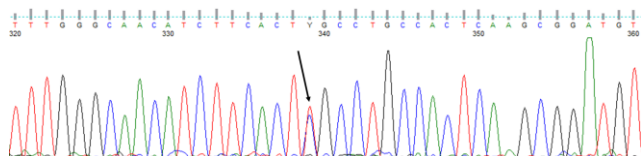


Figura 3. Electroferograma de secuenciación Sanger de familiar portador de la variante. Se indica con una flecha el cambio c.922C>T en el gen *CTSA*.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

CARASAL es uno de los múltiples diagnósticos diferenciales de las formas monogénicas de SVD junto con CADASIL y CARASIL. Para orientar el diagnóstico de esta paciente, fue necesario realizar una RMN que evidenció signos de leucoencefalopatía similares a los observados en pacientes con CADASIL o CARASIL, pero con ciertas peculiaridades (afectación de sustancia blanca de predominio frontoparietal e hipoacusia neurosensorial como síntoma de afectación

troncoenfálica) que hacían sospechar de alguna otra entidad que mimetizara los diagnósticos más frecuentes. Es por ello que, para el diagnóstico diferencial, fue necesario complementar las pruebas de imagen con estudios genéticos, que fueron negativos para la confirmación de CADASIL y CARASIL, pero que permitieron revelar la presencia en heterocigosis de la única variante patogénica descrita en el gen *CTSA* y, por lo tanto, lograr el diagnóstico definitivo de CARASAL.

5. EVOLUCIÓN

En los 7 años de seguimiento clínico hasta la fecha la paciente ha presentado muy lenta progresión de su deterioro cognitivo frontosubcortical, con mayor lentitud en la velocidad de procesamiento así como alteración en la flexibilidad cognitiva y control inhibitorio y sintomatología depresiva moderada reactiva a su cuadro clínico. Además, en la evolución ha comenzado con calambres musculares en miembros inferiores, disfagia leve para líquidos e incontinencia urinaria. Una RMN cerebral de control realizada recientemente no muestra cambios relevantes.

6. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

Variantes patogénicas homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen *CTSA* se asocian a galactosialidosis (MIM #256540), una enfermedad de almacenamiento lisosomal autosómica recesiva asociada a una deficiencia combinada de β -galactosidasa y neuraminidasa, con desenlace fatal en la forma infantil. Hasta hace no mucho tiempo, heterocigotos para variantes en *CTSA* no se habían asociado a patología. Sin embargo, sí se habían descrito para variantes asociadas a otras enfermedades de depósito lisosomal como es el caso de la enfermedad de Gaucher, enfermedad autosómica recesiva causada por variantes en homocigosis en el gen *GBA1*, que codifica la glucocerebrosidasa. Se ha descrito que portadores heterocigotos de determinadas mutaciones en *GBA1* tienen un riesgo incrementado de enfermedad de Parkinson y demencia de cuerpos de Lewy. Sería interesante estudiar en familiares de pacientes con galactosialidosis si, de forma análoga, los heterocigotos para variantes en *CTSA* tienen asociado un incremento del riesgo de padecer SVD.

Un estudio reciente² realizado en pacientes con CARASAL describe, por inmunohistoquímica, una sobreexpresión de endotelina-1 en los astrocitos a lo largo de toda la sustancia blanca debido a una degradación reducida de la misma. Esto se puede apreciar en la Figura 4: la señal para astrocitos inmunorreactivos para la endotelina es más intensa en la imagen correspondiente a un paciente con CARASAL que en la de un paciente con SVD esporádico, siendo la señal negativa en controles sanos. Esta sobreexpresión coincide con un aumento del número de OPCs premielinizantes y cantidades reducidas de MBP (proteína básica de la mielina) en pacientes con CARASAL respecto a pacientes con SVD esporádico, así como la presencia de abundantes axones sin mielina, características típicas de una remielinización defectuosa. Además, en este estudio también se analizó la acumulación de catepsina A mediante Western blot en condiciones reductoras y no reductoras para averiguar si el residuo adicional de cisteína, resultado de la variante c.922C>T (p.Arg308Cys), causa la formación de un puente

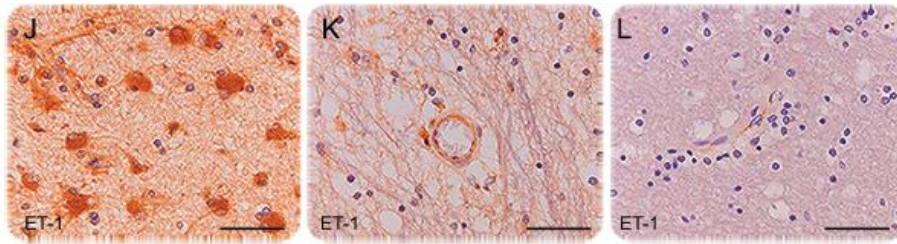


Figura 4. Inmunohistoquímica con anticuerpos dirigidos contra la endotelina-1 derivada de astrocitos en paciente con CARASAL (J), control con SVD esporádico (K) y control no-neurológico (L). Tomado de Bugiani *et al.*, 2016.

disulfuro aberrante y, como consecuencia, un plegamiento defectuoso de la proteína. Sin embargo, esta hipótesis no pudo ser confirmada y, aunque es conocido el papel de la cathepsina A en la estabilización del complejo multienzimático formado por las enzimas lisosomales β -galactosidasa y neuraminidasa y en la degradación de la endotelina-1, son necesarios más estudios para dilucidar el mecanismo patológico subyacente a la variante p.Arg308Cys en CTSA y si solo dicha variante se asocia a CARASAL o puedan existir otros residuos de cisteína asociados a enfermedad.

Como ya se ha comentado anteriormente, para lograr el diagnóstico exacto de pacientes con leucoencefalopatía se requiere una evaluación conjunta de la clínica y de los resultados de pruebas de imagen y de análisis genéticos, permitiendo la diferenciación de patologías más frecuentes como CADASIL y CARASIL de otras todavía escasamente descritas como CARASAL. Probablemente, CARASAL se encuentra infradiagnosticada en pacientes de mediana edad con sospecha de leucoencefalopatía genética y estudios de CADASIL y CARASIL negativos. Por lo tanto, debería sospecharse el diagnóstico de CARASAL en pacientes con leucoencefalopatía grave y característica disociación clínico-radiológica con afectación troncoencefálica, accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos y deterioro cognitivo subcortical muy lentamente progresivo. El estudio genético ha de abarcar el análisis de los genes *COL4A1*, *COL4A2*, *HTRA1* y *NOTCH3* incluyendo además CTSA, asociado al fenotipo CARASAL. Con este caso familiar, sumado a los casos descritos en la bibliografía^{1,2,3,4}, estaríamos ante un total de 34 individuos diagnosticados de CARASAL pertenecientes a 7 familias.

En conclusión, los estudios genéticos al caso índice y a sus familiares son fundamentales para llevar a cabo un correcto asesoramiento genético dentro del contexto familiar, permitiendo conocer el patrón de herencia, guiar el diagnóstico e identificar a portadores asintomáticos de la variante patogénica antes de que desarrollen clínica y poder así establecer un seguimiento más estrecho de clínica

potencial mediante pruebas de imagen.

7. BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

1. Budhdeo S, Rodrigues A, Wade C *et al.* A rare cause of monogenic cerebral small vessel disease and stroke: Cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL). *Journal of Neurology*. 2022. 269(12):6673-7.
2. Bugiani M, Kevelam SH, Bakels HS, *et al.* Cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL). *Neurology*. 2016.87(17):1777-86.
3. Hervé D, Chabriat H, Rigal M, *et al.* A novel hereditary extensive vascular leukoencephalopathy mapping to chromosome 20q13. *Neurology*. 2012. 79(23):2283-7.
4. Hwang YT, Lakshmanan R, Davagnanam I, *et al.* Brainstem phenotype of cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy. *Neurology Genetics*. 2017. 3(4).

8. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Budhdeo S, Rodrigues A, Wade C, *et al.* A rare cause of monogenic cerebral small vessel disease and stroke: Cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL). *Journal of Neurology*. 2022. 269(12):6673-7.
- Bugiani M, Kevelam SH, Bakels HS, *et al.* Cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL). *Neurology*. 2016. 87(17):1777-86.
- Haffner C, Vinters HV. CADASIL, CARASIL, CARASAL: The linguistic subtleties of cerebral small vessel disease. *Neurology*. 2016. 87(17):1752-3.

16-MOSAICISMO EN EL GEL VHL. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y GENÉTICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE VON HIPPEL LINDAU

Autor: Mónica Pascual Ramírez de Arellano, José Manuel Sánchez Zapardiel, Beatriz Hidalgo Calero.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Cáncer hereditario, Von Hippel-Lindau, Mosaicismo.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Hippel-Lindau consiste en una predisposición hereditaria a múltiples neoplasias en diferentes órganos. Entre sus manifestaciones principales destacan los hemangioblastomas, que son lesiones características de esta enfermedad y representan entre el 1,5-2,5% de los tumores intracraneales. Los hemangioblastomas pueden localizarse en el encéfalo, mayoritariamente en el cerebelo, donde causan cefalea, vómitos y ataxia; en la medula espinal, provocando dolor y déficits motores o sensoriales; y en la retina, que en numerosos casos puede ser el primer síntoma de la enfermedad, diagnosticándose típicamente alrededor de los 25 años. Otra manifestación común son las lesiones renales, que incluyen quistes bilaterales y carcinoma renal de células claras (CCR), presente en un 70% de los casos a los 60 años, siendo una de las principales causas de mortalidad. Las lesiones pancreáticas se observan en menor frecuencia, pero entre un 5-17% de los pacientes pueden desarrollar tumores neuroendocrinos, generalmente de crecimiento lento y no hormonales. Otros hallazgos relevantes incluyen los tumores del saco endolinfático, cistoadenomas epididimarios en hombres y el de ligamento ancho en mujeres, feocromocitoma y paraganglioma.

La enfermedad sigue un patrón de herencia autosómico dominante, con alta penetrancia, causado por alteraciones en el gen *VHL*, ubicado en la región 3p del brazo corto del cromosoma 3. Consiste en un gen supresor de tumores que codifica dos isoformas proteicas: pVHL30 y pVHL19, ambas esenciales para el funcionamiento del complejo ubiquitina li-

gasa E3. Este complejo regula la degradación proteasomal de los factores inducibles por hipoxia (HIF), moléculas clave en la angiogénesis y la proliferación celular.

En condiciones normales de oxígeno, las proteínas HIF son hidroxiladas por proil-hidroxilasas dependientes de oxígeno, facilitando su reconocimiento y degradación mediada por el complejo VHL. En condiciones de hipoxia, no ocurre la hidroxilación, lo que permite la estabilización de HIF, su traslocación al núcleo y la activación de genes relacionados con la angiogénesis y el crecimiento celular.

La inactivación bialélica del gen *VHL* en células tumorales simula un estado de hipoxia, promoviendo desregulación de la angiogénesis y favoreciendo el crecimiento neoplásico.

La enfermedad de VHL se clasifica en varios tipos según las manifestaciones clínicas predominantes y las mutaciones específicas en el gen *VHL* (Tabla 1). Diversos estudios sugieren que la etiología molecular de los feocromocitomas difiere de la de otras lesiones asociadas a VHL.

Tipo	Feocromocitoma	CCR	Hemangioblastoma
1	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
2A	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
2B	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
2C	Alto riesgo	Nulo riesgo	Nulo riesgo

Tabla 1. Clasificación de los subtipos de la enfermedad de von Hippel-Lindau. Elaboración propia.

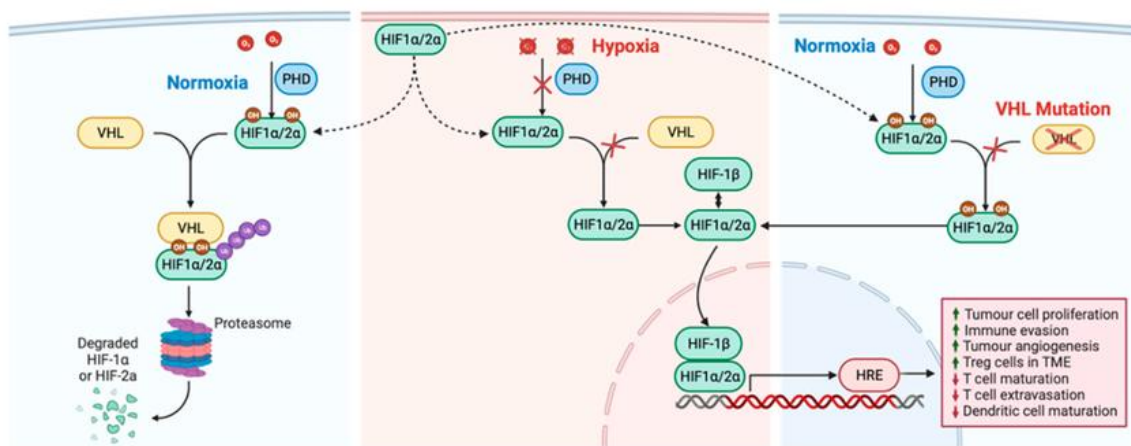


Figura 1. Mecanismos de regulación de HIF-1α/2α en condiciones de normoxia, hipoxia y mutaciones en el gen *VHL*. Tomado de Martin *et al*, 2023.

El tipo 1 se caracteriza por bajo riesgo de feocromocitoma, alta probabilidad de desarrollar CCR, lesiones pancreáticas y hemangioblastomas. Está asociado con mutaciones que inactivan completamente el gen *VHL*, lo que altera de manera significativa la función de pVHL, sin interferir directamente en las vías moleculares involucradas en el desarrollo de feocromocitomas.

El tipo 2 presenta un mayor riesgo de feocromocitoma y está relacionado con variantes que afectan parcialmente la función de pVHL, alterando específicamente las vías implicadas en el desarrollo de los feocromocitomas.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Varón de 33 años sin antecedentes personales de interés que acude al Servicio de Urgencias (SU) por cefalea de un mes de evolución, que empeora al adoptar la posición de decúbito y llega a despertarlo durante la noche. La cefalea se acompaña de episodios intermitentes de náuseas, vómitos y oscilopsia.

2.2. Antecedentes familiares:

- Factores de riesgo cardiovascular. Padre con miocardiopatía hipertrófica.
- Enfermedades oncológicas:
 - Madre diagnosticada de neoplasia maligna de mama a los 45 años.
 - Tía materna diagnosticada de neoplasia maligna de mama luminal a los 61 años.
- Otros: Tía materna portadora de una variante germinal relacionada con Schwannomatosis (*LZTR1*).

2.3. Exploración física:

A su llegada a Urgencias, el paciente se encuentra en buen estado general, consciente, orientado, bien nutrido y correctamente hidratado. Se le toman las constantes vitales y se solicita una analítica, cuyos resultados no muestran alteraciones.

- Exploración neurológica: No presenta ptosis ni restricciones en los movimientos oculares extrínsecos. Se observa nistagmo, predominantemente horizontal en dextroversión y levoversión, más pronunciado hacia la izquierda; en mirada inferior se identifica un componente rotatorio. No hay signos de oftalmoparesia ni hipofunción vestibular evidente, aunque el nistagmo es notable. La evaluación motora y sensitiva no muestra alteraciones. No hay evidencia de dismetría ni ataxia, y la marcha es normal.

2.4. Pruebas complementarias:

- TAC craneal: Se observa una lesión ocupante de espacio en el vermis inferior del cerebelo, de 26x28x20 mm con edema perilesional que genera desplazamiento del ventrículo IV y con posible afectación del tronco encefálico. También se identifica ventriculomegalia supratentorial sin signos indirectos de un proceso agudo. Los resultados son compatibles con la presencia de un tumor cerebral.

- RMN craneal: Se observa una tumoración sólida, altamente vascularizada, en el cerebelo izquierdo de 2,5-2,7 cm que ocupa parcialmente el IV ventrículo y el foramen de Magendie. La lesión está asociada a edema y a un quiste en la unión bulbomedular, provocando secundariamente hidrocefalia supratentorial sin evidencias de trasudadoependimario.

Los hallazgos de imagen sugieren como principal posibilidad un hemangioblastoma bulbomedular.

2.5. Evolución del caso:

Ante estos hallazgos, el paciente es ingresado y sometido a cirugía en los días posteriores para la extirpación del hemangioblastoma bulbomedular. En el estudio de extensión postquirúrgico, que incluyó una resonancia magnética craneal, cervical y dorsal, se identifica una lesión intramedular sugestiva de hemangioblastoma medular.

Ante la alta sospecha de síndrome de VHL, el paciente es evaluado por la unidad de cáncer familiar del hospital, donde se realiza una extracción sanguínea para iniciar un estudio genético. Además, desde esta unidad se solicita una tomografía abdominopélvica como parte del estudio de extensión para descartar lesiones pancreáticas, renales o suprarrenales. Este examen revela la presencia de masas renales sólidas bilaterales compatibles con carcinoma renal de células claras.

Ante la incertidumbre sobre el inicio del tratamiento para las lesiones renales de mayor tamaño, el caso se presenta al comité de tumores urológicos del hospital donde se decide posponer cualquier intervención hasta obtener los resultados del estudio genético realizado por el laboratorio de cáncer hereditario y su posible inclusión en un ensayo clínico abierto para este tipo de pacientes basado en Belzutifán.

3. LABORATORIO DE CÁNCER HEREDITARIO

En el laboratorio de cáncer hereditario se llevó a cabo el análisis genético para evaluar la presencia de variantes puntuales (SNV e indels) y alteraciones en el número de copias (CNVs) en genes asociados al síndrome de von Hippel-Lindau (*VHL*).

El estudio se realizó utilizando un panel NGS diseñado para genes implicados en cáncer hereditario (Tabla 2). Se empleó ADN extraído de una muestra de sangre periférica (Maxwell® RSC Blood DNA Kit), y se procesaron con el kit *Hereditary Cancer Solution* de *Sophia Genetics* generando una librería de NGS. La secuenciación se llevó a cabo mediante la tecnología de síntesis en el secuenciador NextSeq, y el análisis bioinformático posterior fue realizado utilizando la plataforma Sophia-DDM.

Los resultados revelaron la presencia de la variante c.574_580dup p.(Val194Alafs*64) clasificada como probablemente patogénica (clase IV) conforme los criterios de la *American College of Medical Genetics (ACMG)*. Esta alteración corresponde a la duplicación de cinco nucleótidos, lo que altera el marco de lectura. Como consecuencia, la valina en la posición 194 es reemplazada por alanina, generándose un codón de parada prematuro tras 64 aminoácidos.

LISTADO DE GENES PANEL NGS CÁNCER HEREDITARIO						
AIP	BRCA1	CTNNA1	MEN1	NTHL1	PTEN	SDHD
APC	BRCA2	DICER1	MET	PALB2	RB1	DMAD4
ACD	BRIP1	EPCAM	MLH1	PMS2	RAD51C	SMARCB1
ATM	CDH1	FH	MSH2	POLD1	RAD51D	STK11
AXIN2	CDK4	FLCN	MSH6	POLE	RET	SUFU
BAP1	CDKN2A	GREM1	MITF	POT1	SDHA	TERT
BARD1	CHEK2	HOXB13	MUTYH	PRKAR1A	SDHB	TP53
BMPR1A	CMMRD	MC1R	NBN	PTCH1	SDHC	VHL

Tabla 2. Listado de genes del panel NGS de cáncer hereditario de *Sophia Genetics*. Elaboración propia

Esto da lugar a una proteína truncada y no funcional. La variante no está descrita en bases de datos poblacionales como gnomAD o 1000Genomes.

La frecuencia alélica de esta variante es del 10,3%. Para validar este hallazgo, verificamos la calidad del análisis, que presentó un total de 630 lecturas, un valor adecuado considerando que este secuenciador típicamente genera entre 400 y 600 lecturas. De las 630 lecturas obtenidas, 565 corresponden a la secuencia de referencia y 65 a la secuencia que contiene la variante. La baja frecuencia alélica observada es consistente con un patrón de mosaicismo en este gen.

4. MOSAICISMO EN CÁNCER HEREDITARIO

El mosaicismo es una condición en la que coexisten dos o más líneas celulares con genotipos distintos en un mismo individuo, derivadas de un único cigoto. Inicialmente, el cigoto cuenta con una línea celular homogénea, pero durante alguna de las divisiones celulares ocurre un error en la replicación del ADN, que se propaga a las células hijas, generando una nueva línea celular genéticamente diferente.

El impacto del mosaicismo depende de varios factores: el grado de mosaicismo, la etapa del desarrollo en la que se produce la alteración, y el tipo de célula afectada. Estos factores son determinantes para establecer si el individuo presentará manifestaciones clínicas. Identificar mosaicismos tiene implicaciones clave tanto en el asesoramiento genético de los familiares como en el manejo clínico de los pacientes.

El mosaicismo es, además, una de las fuentes más frecuentes de error en la interpretación de estudios genéticos, ya que muchas variantes asociadas pueden pasar desapercibidas. Sin embargo, los avances tecnológicos recientes y el incremento en la sensibilidad de las técnicas de secuenciación han permitido detectar un mayor número de casos con mosaicismos responsables de enfermedades.

Según el momento en que se produzca el error durante la replicación, el mosaicismo puede clasificarse en las siguientes categorías:

- Mosaicismo gonadosomal: Se origina en etapas muy tempranas del desarrollo, antes de la diferenciación del epiblasto en las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo). En estos casos, se espera que la variante esté presente en todos los tejidos del organismo.
- Mosaicismo somático: Tiene lugar después de la formación de las tres capas germinales, lo que restringe la variante genética al tejido derivado de la capa afectada (ectodermo, mesodermo o endodermo).
- Mosaicismo germinal o gonadal: Afecta exclusivamente a las células germinales, sin involucrar otros tejidos.

Esta clasificación es útil para predecir las manifestaciones clínicas más probables en el paciente y para proporcionar un asesoramiento genético más preciso. Si las células germinales están afectadas, existe un riesgo significativo de transmitir la variante a la descendencia.

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de VHL puede realizarse únicamente con criterios clínicos, aunque en la mayoría de los casos se respalda con la identificación de una variante patógena o probablemente patógena en el gen *VHL*.

5.1. Diagnóstico clínico:

El diagnóstico clínico se puede establecer según las pautas danesas u holandesas (Figura 2), que difieren en ciertos aspectos. Ambas coinciden en que, si existe un familiar de primer grado con al menos una manifestación relacionada con la enfermedad, basta con identificar un tumor característico del síndrome en el paciente para confirmar el diagnóstico. No obstante, en ausencia de un familiar afecta-

do, los criterios varían. Las pautas holandesas consideran suficiente la presencia de dos manifestaciones clínicas distintas asociadas con la enfermedad para confirmar el diagnóstico. Por otro lado, las pautas danesas, más estrictas, exigen la presencia de al menos dos hemangioblastomas o un hemangioblastoma acompañado de otra manifestación típica del síndrome.

En nuestro caso, se cumplen los criterios de ambas guías. El paciente presenta un hemangioblastoma bulbomedular, un hemangioblastoma medular y carcinoma renal de células claras.

5.2. Diagnóstico genético:

Una forma de determinar el tipo de mosaicismo presente en un paciente, es decir, identificar la etapa del desarrollo embrionario en la que ocurrió la variante, consiste en analizar genéticamente dicha variante en tejidos accesibles pertenecientes a las diferentes capas germinales. Idealmente, se incluyen tejidos derivados del ectodermo (como la mucosa oral), mesodermo (sangre) y endodermo (orina).

Por este motivo, desde el laboratorio se solicitaron muestras de mucosa oral y orina del paciente para complementar el estudio genético.

No obstante, debido a la ausencia de *pellet* durante la extracción de ADN de la muestra de orina, el análisis genético pudo realizarse únicamente en la muestra de mucosa oral.

Se realizó la extracción de ADN de la mucosa oral (Isohelix™ Xtreme DNA Isolation Kit) y la generación de librerías de NGS empleando el kit *Hereditary Cancer Solution* de *Sophia Genetics*. La secuenciación se llevó a cabo mediante la tecnología de síntesis en el secuenciador NextSeq de Illumina, y el análisis bioinformático posterior fue realizado utilizando la plataforma Sophia-DDM.

Los resultados revelaron la presencia de la variante c.574_580dup p.(Val194Alafs*64) en el gen *VHL*, en este caso, con una frecuencia alélica de 5,8%.

Además, se realizó el estudio de la variante sobre la biopsia de hemangioblastoma parafinada. Se realizó la extracción de ADN de la parafina con el kit (Maxwell® FFPE Plus DNA Kit) y se envió a un laboratorio externo para su secuenciación NGS a alta profundidad.

Los resultados revelaron la presencia de la variante c.574_580dup p.(Val194Alafs*64) en el gen *VHL*, en este caso, con una frecuencia alélica de 24,76%.

Estos hallazgos permiten concluir que el paciente presenta un mosaicismo, posiblemente gonadosomal, para la variante probablemente patogénica c.574_580dup p.(Val194Alafs*64) en el gen *VHL*. La detección de la variante en dos capas germinales distintas, mesodermo (sangre y hemangioblastoma) y ectodermo (mucosa oral), sugiere que la alteración ocurrió en etapas tempranas del desarrollo embrionario. Este escenario implica que la variante está presente en la mayoría de los tejidos, incluidas las células germinales, lo que conlleva un riesgo de transmisión a la descendencia.

Estos datos explican de manera coherente las manifestaciones clínicas observadas en el paciente, proporcionando un marco genético que sustenta su presentación clínica.

6. ASESORAMIENTO GENÉTICO

Para calcular el riesgo de transmisión a la descendencia, se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{Riesgo de transmisión} = (\% \text{ variante en células germinales}) \times (\text{riesgo de enfermedad autosómica dominante}).$$

Dado que realizar un análisis genético directo en células germinales no es viable, hemos estimado el porcentaje de la variante en células germinales basándonos en la frecuencia alélica encontrada en sangre periférica (10%). Esto se justifica considerando que las células germinales derivan del mesodermo extraembrionario, compartiendo un origen embrionario común con las células sanguíneas.

VHL Published Diagnostic Criteria	Clinical Diagnostic Criteria		VHL-Related Manifestations	
	Positive family history	No known family history	Included in all 3 published criteria	Specific to published criteria
Dutch criteria ¹	1 VHL-related tumor AND 1st- or 2nd-degree relative w/diagnosis of VHL	≥2 VHL-related manifestations	<ul style="list-style-type: none"> • Retinal HB • CNS HB • RCC • Pheo 	<ul style="list-style-type: none"> • Paraganglioma • Multiple kidney cysts • Multiple pancreatic cysts
Danish criteria ²	≥1 VHL-related manifestation AND 1st-degree relative w/diagnosis of VHL	≥2 HB OR 1 HB & 1 VHL-related manifestation	<ul style="list-style-type: none"> • PNET • ELST 	None

Figura 2. Criterios clínicos diagnósticos de VHL. Tomada de Wolters *et al*, 2022.

El riesgo de transmisión para una enfermedad autosómica dominante es del 50%. Teniendo en cuenta que cada célula contiene dos alelos, la fórmula ajustada sería:

Riesgo de transmisión = (frecuencia alélica en sangre) \times 2 \times (riesgo de enfermedad autosómica dominante).

Riesgo de transmisión = (10% \times 2) \times 50% = 10%.

Por lo tanto, estimamos que el riesgo de transmisión de la variante a la descendencia es de aproximadamente en torno al 10%.

7. TRATAMIENTO

Belzutifán es un innovador inhibidor de HIF-2 α que ha transformado el tratamiento de la enfermedad de VHL y ofrece un enfoque prometedor para el carcinoma de células renales. Interrumpe selectivamente la heterodimerización del complejo de transcripción de HIF, lo que impide la transcripción del gen diana posterior y la oncogénesis resultante.

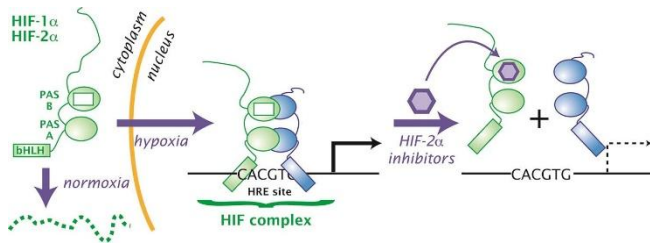


Figura 3. Mecanismo de acción de Belzutifán. Tomada de Kaelin Jr, W. G. ,2022.

Aprobado por la FDA en 2021 para el tratamiento de la enfermedad de VHL en adultos, belzutifán ha demostrado eficacia y seguridad en estudios clínicos (LITESPARK-004).

Además, surgen cada vez más evidencias que respaldan su potencial aplicación en el cáncer renal no hereditario, un área de gran necesidad clínica, ya que muchos pacientes desarrollan resistencia a los tratamientos disponibles, destacando la importancia de enfoques con mecanismos de acción innovadores.

Sin embargo, hasta la fecha, belzutifán no cuenta con aprobación para indicaciones distintas a la enfermedad de

VHL, donde la evidencia científica es más sólida.

8. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Binderup MLM, Smerdel M, Borgwadt L, *et al.* von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur J Med Genet.* 2022.65(8):104538.
- Coppin L, Plouvier P, Crépin M, *et al.* Optimization of next-generation sequencing technologies for von Hippel Lindau (VHL) mosaic mutation detection and development of confirmation methods. *J Mol Diagn.* 2019.21(3):462–70.
- Decker J, Neuhaus C, Macdonald F, *et al.* Clinical utility gene card for: von Hippel–Lindau (VHL). *Eur J Hum Genet.* 2024.22(4):572.
- Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nat Rev Cancer.* 2015. 15:55–64.
- Jonasch E, *et al.* Healthcare resource utilization (HRU) and costs among patients with Von Hippel-Lindau disease (VHL)-associated renal cell carcinoma (RCC): A retrospective administrative claims analysis. 2022.305–5.
- Martin SD, Bhuiyan I, Soleimani M, *et al.* Biomarkers for immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Med.* 2023.12(15):4987.
- Navas-García M, *et al.* Hemangioblastoma quístico de la unión bulbomedular asociado a enfermedad de von Hippel-Lindau. Presentación de dos casos y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol.* 2009.48:463–8.
- Reich M, Jaegle S, Neumann-Haefelin E, *et al.* Genotype–phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease. *Acta Ophthalmol.* 2021. 99(8):1492–500.
- Shuch B. HIF2 inhibition for von-Hippel Lindau associated kidney cancer: Will urology lead or follow? *Urol Oncol.* 2021. 39(5):277–80.
- Wolters WP, Dreijerink KM, Giles RH, *et al.* Multidisciplinary integrated care pathway for von Hippel–Lindau disease. *Cancer.* 2022.128(15):2871–9.

17-NEUROPATÍA ÓPTICA DE LEBER: PÉRDIDA DE VISIÓN COMO MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

Autor: Beatriz Otero Galván, Raúl Vidal Lambdán, Alberto Blázquez Encinar.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Neuritis óptica, ADN mitocondrial.

1. INTRODUCCIÓN

La neuropatía óptica de Leber (Leber Hereditary Optic Neuropathy, LHON), es una enfermedad mitocondrial neurodegenerativa que provoca daño en el nervio óptico cursando con pérdida de visión bilateral.

La prevalencia estimada de esta enfermedad en Europa es de 1/27.000 - 1/54.000.

Esta enfermedad se suele presentar entre los 18 y 30 años. Los pacientes debutan con una pérdida aguda e indolora de la visión central evolucionando hacia un escotoma central y ceguera. La pérdida de visión puede instaurarse de forma simultánea en ambos ojos o de forma secuencial.

En una fase aguda de la enfermedad el examen neurooftalmológico revela telangectasia peripapilar, microangiopatía, y pseudoedema del disco óptico. Posteriormente, se produce un adelgazamiento de las fibras del nervio óptico y atrofia óptica. La pérdida de visión es progresiva y suele estabilizarse en un periodo de 4 a 6 meses. Sin embargo, en muchos pacientes esta pérdida visual continua durante años, o fase crónica de la enfermedad, caracterizada por un aumento de la atrofia óptica, adelgazamiento en la capa de célula ganglionares y expansión del escotoma central.

Los signos extraoftalmológicos son poco frecuentes, algunos de los más significativos son trastornos motores, distonía, miopatía, temblor postural y ataxia cerebelosa.

El desarrollo de esta enfermedad se ha asociado a diferentes variantes patogénicas puntuales de tipo *missense* en el ADN mitocondrial (ADNmt). De entre las 18 variantes alélicas identificadas, las 3 más comunes, y presentes en el 90% de los casos son, m.3460G>A en *MT-ND1*, m.11778 G>A en *MT-ND4*, y m.14484T>C en *MT-ND6*. Estas tres variantes son conocidas como mutaciones primarias de LHON, afectan a genes que codifican subunidades del complejo I de la cadena respiratoria, causando defectos en la fosforilación oxidativa. Esto genera una deficiencia en la producción energética por parte de la célula, y un acúmulo de especies reactivas de oxígeno, contribuyendo a la degeneración y apoptosis de las células ganglionares de la retina, las células principalmente afectadas en esta patología.

La herencia de estas variantes, al igual que el resto de variantes en del ADNmt, es exclusivamente materna. Su penetrancia es incompleta, por lo que únicamente un porcentaje de los individuos portadores de estas variantes acaban desarrollando la enfermedad. Esta penetrancia es 4 a 5 veces superior en los varones, la causa de esto es desconocida.

Una de las características diferenciales del ADNmt es su presencia en numerosas copias (poliplasmia) por célula, pudiendo todas ellas presentar o no, la misma variante. Los pacientes con LHON, pueden tener la misma variante en todas las copias (homoplasmia) o sólo en un determinado porcentaje de estas (heteroplasmia). Las mutaciones primarias de LHON se suelen encontrar en homoplasmia, sin embargo, en un 10-15% de los pacientes estas mutaciones están descritas en heteroplasmia.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Varón de 12 años de edad, acude a Urgencias por alteración de la visión lejana de 2-3 semanas de evolución en el ojo izquierdo, que en la última semana ha progresado refiriendo presentar un escotoma central en dicho ojo. Además, presenta un discreto empeoramiento de la visión en el ojo derecho. No ha presentado ningún traumatismo. No presenta dolor con los movimientos oculares ni discromatopsia, pero presenta cefalea frontal opresiva del mismo tiempo de evolución. Además, el paciente presenta un cuadro febril de una semana de evolución.

El paciente es ingresado en neuropediatría para el estudio del escotoma.

2.2. Antecedentes personales:

Sano, no ingresos ni cirugías, vacunación al día. No alergias conocidas.

2.3. Antecedentes familiares:

Abuela materna con esclerosis múltiple y tía materna presenta migrañas.

2.4. Enfermedad actual:

El paciente es ingresado a cargo de neuropediatría, para el estudio de lo que sugiere ser una papilitis bilateral con escotoma centrocecal izquierdo, compatible con neuritis óptica anterior bilateral.

Se le realiza un estudio en líquido cefalorraquídeo, tanto citológico como bioquímico, que resulta sin alteraciones patológicas. Se continua con un estudio inmunológico en líquido cefalorraquídeo que muestra resultados negativos. Se completa el estudio con pruebas inmunológicas en suero del paciente en el que se determinan el factor reumatoide, factores del complemento, y diferentes anticuerpos, tras concluir los estudios, no se encuentran alteraciones inmunológicas en el paciente.

Durante su ingreso se administran cinco bolos de metilprednisolona con una ligera mejoría en la agudeza visual.

Ante un resultado negativo de las pruebas inmunológicas estudiadas, y una escasa respuesta a la terapia con corticoides, se descarta la sospecha inicial de papilitis óptica. Se da el alta al paciente y se comienza su seguimiento ambulatorio en consultas de neurología y oftalmología. Se plantea como posible diagnóstico una neuropatía óptica con sospecha de LHON. Se comienza la realización de un estudio genético en el Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales Raras y Neuromusculares en orina del paciente.

2.5. Exploración física:

El desarrollo psicomotor es normal. La exploración neurológica al ingreso refleja:

- Funciones superiores: normales.
- Fondo de ojo: sutil borramiento del borde nasal de ambos ojos. Campimetría por confrontación: área congruente con escotoma central en ojo izquierdo. No clara discromatopsia.
- Sistema motor: normal. Reflejos osteotendinosos (ROT) algo vivos, simétricos. Respuesta cutánea plantar flexora.
- Sensibilidad: normal. Cerebelo: normal. Marcha: normal.

Se realiza también una exploración oftalmológica al ingreso:

- Agudeza visual lejana (AVL): ojo derecho 0,7 que a su evaluación con estenopeico no mejora; ojo izquierdo 0,05 que a su evaluación con estenopeico no mejora, escotoma central, conteo de dedos a un metro de distancia.
- Agudeza visual cercana (AVC): ojo derecho 0,6 (Snellen); ojo izquierdo 0,13 (Snellen), escotoma central, llega a ver algo con campo visual periférico.
- Movimientos oculares intrínsecos: pupilas isocóricas y normoreactivas. No defecto pupilar aferente relativo.
- Motilidad ocular extrínseca: ortotropía/ortoforia. Motilidad normal. Convergencia normal.
- No refiere dolor ocular con los movimientos, no presenta restricciones a la motilidad ocular, y no refiere diplopía.
- Campimetría por confrontación: presencia de escotoma central-inferior en el ojo izquierdo y periferia sin alteraciones.
- Rejilla de amsler: ambos ojos sin metamorfopsias, y ojo izquierdo con escotoma central.
- Biomicroscopia (BMC): conjuntiva tranquila, cornea transparente, buena cámara anterior, no tyndall, iris sin alteraciones, cristalino transparente.
- Ishihara test (color): ojo derecho no discromatopsia. Ojo izquierdo discromatopsia.
- Contraste: ojo derecho 1.25% (normalidad, sensibilidad al contraste 80%). Ojo izquierdo 5 % (sensibilidad al contraste 20%, lo ve con campo visual periférico).

- Oftalmoscopia (FO): hiperemia papilar bilateral, con borramiento de bordes papilares superior, inferior y nasal en ambos nervios ópticos. Mácula estructurada, árbol vascular normal, retina aplicada.
- Campimetría (CV 24-2):
 - Ojo derecho: normal, desviación media -0,6 dB.
 - Ojo izquierdo: pérdida de visión central, escotoma central, desviación media -11,3 dB.
- Tomografía de coherencia óptica (OCT):
 - Espesor de capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRP): ojo derecho 137 μ m (aumento de sector temporal y superior), ojo izquierdo 144 μ m (aumento de sector superior).
 - Células ganglionares: ojo derecho 72 + 45 μ m, ojo izquierdo 66 + 38 μ m.

3. INFORME DE LABORATORIO

Al paciente se le realizan varios estudios en busca de alteraciones de la inmunidad:

Comenzando por una punción lumbar para estudiar la celularidad del líquido cefalorraquídeo, y sus parámetros bioquímicos:

- Hematíes (LCR): 0 células/ μ L (0-10 células/ μ L).
- Leucocitos (LCR): 8 células/ μ L (0-10 células/ μ L).
- Glucosa (LCR): 56 mg/dL (60-80 mg/dL).
- Proteínas (LCR): 0,24 g/L (0,15-0,45 g/L).

La presencia de bandas oligoclonales en dicho líquido que se concluye como negativo, al no observarse alteraciones.

Se le realiza un segundo estudio inmunohistoquímico sobre hipocampo de rata que no muestra una reactividad sugestiva de la presencia de anticuerpos anti-superficie neuronal (receptores NMDAR, GABA-A, GABA-B, AMPA, y proteínas DPPX, LGI1, Caspr2)

El estudio mediante ensayos en células transfectadas muestra:

- Anticuerpos IgG-MOG (CBA *in vivo*): Negativos.
- Anticuerpos IgG-GFAP (CBA fijadas): Negativos.
- Anticuerpos IgG-AQP4 (NMO) (CBA *in vivo*): Negativos.

Se lleva a cabo un estudio inmunológico en suero de paciente, en el cual todas las determinaciones se informan con resultados negativos, manteniéndose dentro del rango de normalidad. Las pruebas a estudio son las siguientes:

- C3: 111,00 mg/dL (83,00 – 171,00 mg/dL).
- C4: 36,20 mg/dL (14,00 – 38,00 mg/dL).
- Factor reumatoide: 10 IU/mL (<14 IU/mL).
- Ac. Anti Nucleares-Screening MultiPlex: Negativo [N].
- Ac. Anti DNA-Screening MultiPlex: 1,0 U/mL [0,0 – 30,0].
- Ac. Anti SSA/Ro: Negativo [N].
- Ac. Anti SSA/Ro52: Negativo [N].

- Ac. Anti SSA/Ro60: Negativo [N].
- Ac. Anti SSB/La: Negativo [N].
- Ac. Anti RNP68: Negativo [N].
- Ac. Anti Proteína Centromérica B: Negativo [N].
- Ac. Anti TOPO-I/SCL-70: Negativo [N].
- Ac. Anti JO-1/HRS: Negativo [N].
- Ac. Anti Ribosomal P: Negativo [N].
- Ac. Anti Sm: Negativo [N].
- Ac. Anti Sm-RNP: Negativo [N].
- Ac. Anti Cromatina Negativo [N].
- Ac. Anti Cardiolipina IgM: <1,5 UFL/mL [0,00 – 18,00].
- Ac. Anti Cardiolipina IgG: 1,60 U/mL [0,00 -18,00].
- Ac. Anti B2 GPI-IgA: 3.0 U/mL [0.0 - 20.0].
- Ac. Anti B2 GPI – IgM: <1,5 U/mL [0,0 – 18,0].
- Ac. Anti B2 GPI – IgG: 1,4 U/mL [0,0 – 18,0].
- Ac. Anti Neuronales: Negativo [N]. Incluyen las determinaciones de GAD65: negativo; SOX1: negativo; Ma2: negativo; Ma1: negativo; Amphiphysin: negativo; CV2 (CRMP5): NEGATIVO; Ri: negativo; Yo: negativo; HuD: negativo.
- Ac. acuoporina: Negativo [N].

4. EXPLORACIÓN COMPLEMENTARIA

Al paciente se le realiza una resonancia cerebral en la que no se encuentra evidencia de lesiones focales ni ocupantes de espacio. No se aprecian anomalías estructurales ni vasculares. El tamaño del sistema ventricular y del espacio extraaxial es normal.

No se encuentran alteraciones en la intensidad de señal del parénquima encefálico.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el laboratorio de Enfermedades Mitocondriales Raras y Neuromusculares se realiza el estudio genético del paciente para descartar o confirmar la sospecha clínica de LHON.

El estudio genético comienza con la realización de un *screening*, mediante un método de minisequenciación, que permite el estudiar las variantes puntuales patogénicas más frecuentes en el ADNmt. Entre estas mutaciones a estudio se encuentran las tres mutaciones primarias de LHON (m.11778G>A; m.3460G>A; m.14484T>C).

Este estudio se llevó a cabo en ADN obtenido de células epiteliales de una muestra de orina del paciente. En este paciente se obtuvo un resultado positivo para la variante patogénica m.14484T>C en el gen *MT-ND6* (Figura 1).

El hallazgo de esta variante se confirmó mediante secuenciación Sanger (Figura 2). Esta variante es coincidente con una de las mutaciones primarias de LHON, confirmando así la sospecha clínica.

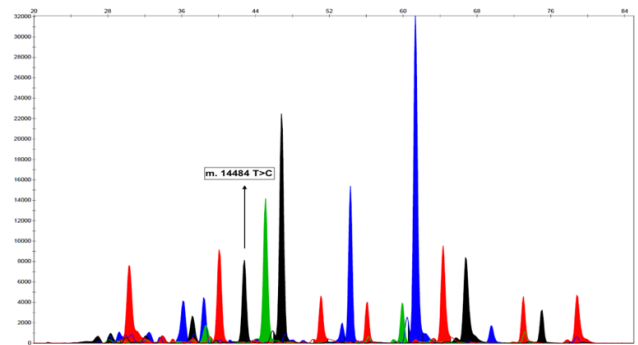


Figura 1. Análisis de variantes patogénicas por el método de Minisequenciación, para el estudio de un panel de variantes puntuales en el ADNmt. El pico señalado es el que refleja la variante patogénica encontrada en el paciente.

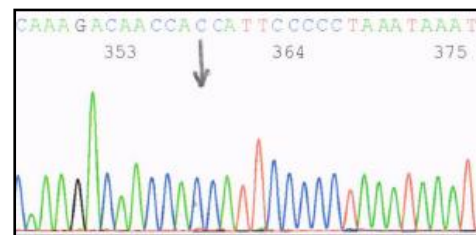


Figura 2. Secuenciación Sanger del fragmento de ADNmt de interés. Señalada la variante patogénica m.14484T>C, que presenta el paciente.

Finalmente, se completa el análisis genético con la determinación del nivel de heteroplasmia de esta mutación en el paciente, se lleva a cabo mediante un estudio de PCR-RFLP con separación microfluídica en BioAnalyzer2100 Agilent. La cuantificación muestra que la mutación m.14484T>C se encuentra en homoplasmia en este paciente (Figura 3).

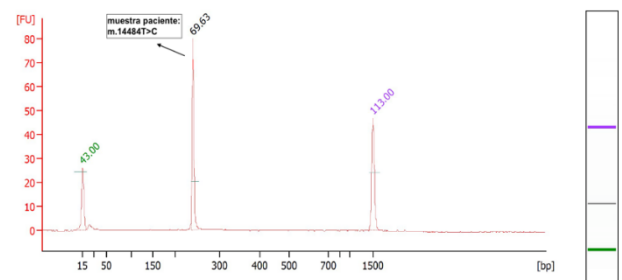


Figura 3. Electroferograma de PCR-RFLP con separación microfluídica en BioAnalyzer2100 Agilent, muestra homoplasmia (un pico) para la muestra del paciente.

6. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Los estudios genéticos permitieron confirmar la sospecha clínica de neuropatía óptica de Leber al identificar en el paciente la variante patogénica m.14484T>C en el gen *MT-ND6*, que codifica para una subunidad del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, esta variante supone un cambio de metionina por valina en el residuo 64 de la proteína.

Esta es una de las variantes más frecuentes de la enfermedad de LHON, el paciente la presenta en homoplas-

mia, y además manifiesta la enfermedad.

La consecuencia de esta patología es un defecto profundo de campo visual central y de agudeza visual del ojo u ojos afectados. En el caso del paciente el ojo más afectado es el izquierdo, presentando un defecto campimétrico central profundo, disminución del contraste y discromatopsia.

El paciente comienza con el tratamiento de idebenona a una dosis de 300 mg cada 8 horas.

7. EVOLUCIÓN

Pese al inicio del tratamiento en estadios tempranos y que la variante m.14484T>C está descrita como de pronóstico favorable, se desconoce cómo va a ser la evolución de la patología en el paciente, por el momento precisa de apoyo y cuidado familiar.

Debido a la herencia materna de esta enfermedad, se remitió al laboratorio de Enfermedades Mitocondriales Raras muestra de orina de la madre del paciente, para el estudio familiar de la variante. La madre no presentaba ninguna clínica relacionada con esta enfermedad. Tras el estudio genético, se evidencia la presencia de la variante m.14484T>C en un porcentaje de heteroplasmia promedio del 86%, cuantificado mediante secuenciación directa y PCR-RFLP. La madre por ser portadora asintomática, por el momento, será seguida en consulta a través de resonancias magnéticas craneales periódicas, y revisiones oftalmológicas.

Se plantea a la familia materna la realización de un despistaje de estado de portador de la variante.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

El diagnóstico definitivo de la enfermedad de LHON se realiza mediante estudios genéticos del ADNmt ya que es el método que permite descartar o confirmar la enfermedad. Es necesario un examen oftalmológico inicial, que debe incluir pruebas de agudeza visual, visión en color, examen del fondo de ojo, campos visuales y tomografía de coherencia óptica (OCT) (que confirma la inflamación de la capa de fibras nerviosas de la retina), y un estudio diferencial inmunológico para descartar enfermedades de similar clínica pero distinta etiología.

Existen signos clínicos que pueden orientar hacia el planteamiento de un diagnóstico de LHON, como la inflamación de la cabeza del nervio óptico, la tortuosidad vascular, la telangiectasia peripapilar, la microangiopatía y los escotomas centrales en las pruebas de campo visual.

La variante m.11778G>A, es la más prevalente, se encuentra en un 70% de los casos, y la que presenta peor prognosis respecto a recuperar la agudeza visual. Mientras que los pacientes que presentan la variante m.14484T>C, con una prevalencia del 14% de los casos, parecen presentar una mejor prognosis. Los pacientes que tienen un inicio de la enfermedad antes de los 20 años parecen presentar una recuperación en la pérdida de visión con el tiempo.

Los pacientes que presentan las mutaciones primarias de LHON con un nivel de heteroplasmia inferior al 60%

presentan un menor riesgo de manifestar la enfermedad. Sin embargo, el hecho de presentar estas mutaciones en heteroplasmia, no está asociado con fenotipos menos severos de la enfermedad. Para la determinación del nivel de heteroplasmia debe tenerse en cuenta el tipo de muestra, debido al alto recambio celular que presentan las células sanguíneas, se puede observar un menor nivel de heteroplasmia en determinaciones obtenidas a partir del ADN de estas células.

En la actualidad, el tratamiento principal de esta enfermedad son medidas de soporte. Para los pacientes que llevan menos de un año desde el inicio de los síntomas estaría indicada la Idebenona como tratamiento de primera línea, a dosis de 900 mg/día. Es un fármaco derivado de las benzoquinonas, que actúa como antioxidante siendo capaz de transferir electrones directamente al complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial, evitando así el complejo I, afecto en estos pacientes y restaurando la producción de energía celular. Se ha descrito que este fármaco es capaz de conseguir reactivar las células ganglionares inactivas pero viables.

Los estudios genéticos familiares, para la detección de las variantes patogénicas de LHON, están indicados en familiares por vía materna del paciente afecto. Se debe ofrecer un consejo genético a los pacientes y familiares, los varones que presenten alguna de las variantes patogénicas de LHON no van a transmitirla a su descendencia, las mujeres que presenten estas variantes en homoplasmia van a transmitir la variante a toda su descendencia, y las mujeres que la presenten en heteroplasmia se desconoce cuál va a ser la transmisión de la variante a su descendencia. El consejo genético, debe tener en cuenta que esta enfermedad presenta penetrancia incompleta, y esta se encuentra condicionada por muchos factores como el porcentaje de heteroplasmia, el sexo, la edad del paciente o consumo de tabaco.

9. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Carelli V, La Morgia C, Yu-Wai-Man P. Mitochondrial optic neuropathies. *Handb Clin Neurol*. 2023.194:23-42.
- Chen BS, Yu-Wai-Man P, Newman NJ. Developments in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022. 22(12):881-892.
- Esmaeil A, Ali A, Behbehani R. Leber's hereditary optic neuropathy: Update on current diagnosis and treatment. *Front Ophthalmol (Lausanne)*. 2023. 11;2:1077395.
- Idebenona, ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151020001/FT_1151020001.htm.
- Lam BL. Leber hereditary optic neuropathy gene therapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2024.1;35(3):244-251.
- Mayo Clinic. Pharmacogenomics for medical professionals [Internet]. Disponible en: <https://www.mayo.edu/research/centers-programs/center-individualized-medicine/patient-care/pharmacogenomics/medical-professionals>

- OMIM. Leber hereditary optic neuropathy [Internet]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/535000?search=Leber%20hereditary%20optic%20neuropathy&highlight=hereditary%2Cleber%2Cneuropathy%2Coptic>.
- Orphanet. Neuritis óptica de Leber. Orphanet; [fecha de acceso]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/104>.
- Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. Initial Posting: October 26, 2000; Last Update: March 11, 2021.

18-DIAGNÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE MCARDLE. A PROPÓSITO DE UN CASO

Autor: Rocío Garrido-Moraga^{1,2,3}, María Navarro-Riquelme^{1,2}, Adrián González-Quintana^{1,2}

¹Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España.

²Laboratorio de Enfermedades Raras, Mitocondriales y Neuromusculares. Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Palabras clave: Glucogenosis, McArdle, *PYGM*.

1. INTRODUCCIÓN

La glucogenosis tipo V, también conocida como enfermedad de McArdle, es un trastorno genético autosómico recesivo caracterizado por la deficiencia de la enzima glucógeno fosforilasa muscular o miofosforilasa, responsable de la degradación del glucógeno en los músculos esqueléticos. Esta enzima juega un papel crucial en la movilización de glucosa a partir del glucógeno almacenado en el músculo durante la actividad física, lo que permite la producción rápida de energía. En ausencia o deficiencia de esta enzima, los pacientes presentan dificultades para obtener energía de manera eficiente en momentos de esfuerzo físico.

La enfermedad de McArdle se manifiesta típicamente en la infancia o adolescencia y está marcada por episodios de fatiga muscular, calambres y dolor (mialgia) inducidos por el ejercicio. Estos síntomas ocurren especialmente durante actividades físicas intensas o prolongadas, como correr o levantar objetos pesados. Sin embargo, es patognomónico de esta enfermedad el fenómeno del "segundo aliento", donde los pacientes experimentan una mejoría en la tolerancia al ejercicio después de algunos minutos de actividad moderada. Esto se debe a que el cuerpo recurre a otras fuentes de energía, como los ácidos grasos y el suministro de glucosa en sangre para compensar la falta de disponibilidad de glucosa a partir del glucógeno muscular.

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en una combinación de hallazgos clínicos, pruebas de laboratorio y estudios genéticos. Un signo clave en el laboratorio es la ausencia de aumento de lactato en la sangre tras el ejercicio, lo que indica la incapacidad del músculo para utilizar el glucógeno. Otras pruebas incluyen la determinación de enzimas musculares, como la creatina quinasa (CK), que a menudo está elevada en estos pacientes. El diagnóstico definitivo se confirma mediante análisis genéticos, donde se detectan mutaciones en el gen *PYGM*, que codifica para la miofosforilasa. Además, la biopsia muscular puede mostrar acumulación de glucógeno en las fibras musculares y ausencia de actividad para la miofosforilasa en estudios anatomopatológicos.

Además de la fatiga y los calambres, los pacientes pueden experimentar otros síntomas como debilidad muscular progresiva, mioglobulinuria que se observa como orina oscura después del ejercicio intenso, y en casos más graves, daño muscular (rabdomiólisis), lo cual puede llevar a complicaciones como insuficiencia renal. Aunque la

enfermedad es crónica, la mayoría de los pacientes no desarrolla una discapacidad severa, pero es fundamental la adaptación de su estilo de vida y la moderación en la actividad física.

La enfermedad de McArdle es una de las glucogenosis más comunes, y su diagnóstico temprano es crucial para evitar complicaciones graves. Aunque no existe un tratamiento para ello, un manejo adecuado que incluye modificaciones en la actividad física, dieta rica en proteínas y carbohidratos y, en algunos casos, suplementos como la creatina, puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, la identificación de esta enfermedad tiene implicaciones genéticas importantes, ya que puede afectar a otros miembros de la familia, siendo necesario un consejo genético adecuado.

En resumen, la glucogenosis tipo V es un trastorno metabólico hereditario que impacta de manera significativa en la capacidad de los pacientes para realizar actividad física, pero con un diagnóstico adecuado y manejo clínico, las complicaciones graves pueden ser mitigadas, permitiendo una mejor calidad de vida.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Niña de 4 años y 11 meses acude a consulta debido a la dificultad que presenta en la marcha, sobre todo por la tarde, teniendo problemas para subir y bajar escaleras. Se le realizará una punción lumbar bajo sedación para su estudio.

2.2. Antecedentes personales:

El embarazo fue controlado y bien tolerado, con parto a término eutócico, sin ingreso en neonatología. El desarrollo psicomotor es normal, con buena ganancia ponderoestatural. Vacunada de forma correcta según calendario, sin alergias conocidas ni cirugías previas. El único antecedente personal destacable sería su ingreso a los 2 meses de vida por cuadro febril y hematuria microscópica.

2.3. Antecedentes familiares:

Madre de 30 años con (peliosis hepática) hepatomegalia en estudio. GAV: 4-1-3 (hermano varón de 6 años sano y hermana de 4 meses sana). Padre de 35 años sano. No consanguinidad paterna. No hay antecedentes de fatigabilidad en los padres, aunque el hermano de 6 años ha

presentado dolores musculares con el ejercicio desde edades tempranas.

2.4. Enfermedad actual:

La madre nota que, desde el año 2018, cuando la paciente se despierta y al inicio de la mañana camina bien, pero presentando mayor dificultad con el paso del día. Específica que se le meten las piernas hacia adentro y tropiezan una con la otra, aunque no refiere un dolor claro. Esto le sucede todos los días.

2.5. Exploración física:

La paciente presenta un buen estado general (BEG), con un color adecuado de las mucosas y con perfusión tisular normal. Tras la auscultación cardíaca (AC) los tonos son rítmicos, sin presencia de soplos. En el sistema respiratorio, la auscultación pulmonar (AP) revela murmullo vesicular conservado (MVC) y buena entrada de aire en ambos campos pulmonares.

La paciente se encuentra alerta y orientada, con un puntaje de 15 en la Escala de Coma de Glasgow (GCS), reflejando un nivel de conciencia completo. No se observan cambios neurológicos significativos en comparación con su evaluación habitual, y no se identifican déficits motores o sensitivos aparentes.

3. INFORME DE LABORATORIO

En el momento de la consulta se determina un buen estado general de la paciente, cuya analítica arroja valores normales de diferentes parámetros como la glucosa, urea, creatinina, GOT, GPT y perfil lipídico, además de unos niveles dentro del rango de los electrolitos sodio y potasio.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Se realiza ecografía abdominal con alteraciones ecográficas inespecíficas en el tercio superior renal izquierdo (pielonefritis focal aguda u otra nefropatía médica).

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Miopatía a estudio. Se le solicita en analítica la determinación de CPK (creatinfosfoquinasa) para evaluar y descartar una posible miopatía, pues esta enzima es un marcador que indica daño o estrés muscular. La CPK es una enzima que se encuentra en tejidos como el músculo esquelético, el corazón y el cerebro, y su concentración en sangre puede aumentar significativamente cuando hay daño muscular o enfermedades que afectan estos tejidos. Por tanto, un nivel elevado de CPK ayuda a identificar si la causa de síntomas como debilidad muscular, fatiga o dolor está relacionada con una miopatía o con otra afección. El resultado obtenido para la CPK es de 1018 U/L (VR: 46-171).

Las posibles causas de una CPK elevada pueden ser por afectación muscular como miopatía inflamatoria (polimiositis o dermatomiositis), distrofia muscular (Duchenne o Becker), rabdomiólisis o miopatía metabólica, ejercicio físico reciente

o trauma, condiciones no musculares como enfermedades cardíacas o enfermedades autoinmunes o infecciosas, o trastornos metabólicos o endocrinos como el hipotiroidismo no tratado.

Debido a una alta probabilidad de miopatía, se solicita estudio en biopsia muscular del vasto externo. Tras observar la arquitectura del músculo esquelético, sugerente de un diagnóstico histopatológico de glucogenosis tipo V, o también llamada enfermedad de McArdle, se lleva a cabo el estudio genético del gen *PYGM* para su confirmación.

6. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Se realiza una biopsia del vasto externo con el fin de obtener un diagnóstico histopatológico, donde se observa una arquitectura del músculo esquelético conservada. Además, presenta homogeneidad de tamaño de fibras y un reparto normal sin imágenes de reagrupamiento. Sin signos de necrosis ni regeneración. Se identifican escasas vacuolas de aspecto tabicado sin tinción en HE (hematoxilina-eosina), de localización preferentemente subsarcolemal. Además, estas vacuolas están presentes en ambos tipos de fibras. Finalmente, se realiza un estudio histoquímico para la enzima miofosforilasa siendo el resultado negativo (repetido en 2 ocasiones), es decir, indica ausencia de actividad de miofosforilasa.

Inicialmente, se realiza minisequenciación (SNaPshot™) para el cribado de las mutaciones más frecuentes en población española del gen *PYGM*: p.R50*; p.W798R; p.G205S y p.K754Nfs. Tras la realización de este estudio en la muestra de ADN obtenido de la biopsia muscular se detectan las variantes patogénicas p.R50* y p.G205S en heterocigosis (Figura 1).

Con el fin de confirmar la segregación de las variantes se realiza un panel de minisequenciación en muestras de ADN de sangre procedentes de la madre y el padre. Mediante este análisis se puede confirmar la presencia de la variante p.G205S en la madre y p.R50* en el padre (Tabla 1), que han sido heredadas en heterocigosis.

7. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

En pacientes con alta sospecha de enfermedad de McArdle el estudio genético-molecular de cribado por minisequenciación es una estrategia coste-efectiva que permite el diagnóstico molecular definitivo de aproximadamente el ≈68% de los pacientes con esta glucogenosis.

Como segunda línea diagnóstica el uso de la secuenciación masiva permite caracterizar hasta el 98% de los casos. El 2% restante requiere del análisis de la molécula de expresión de ARN mensajero del gen *PYGM*.

Actualizaciones recientes:

- Diagnóstico no invasivo: Investigaciones han identificado la presencia de ARN de miofosforilasa en

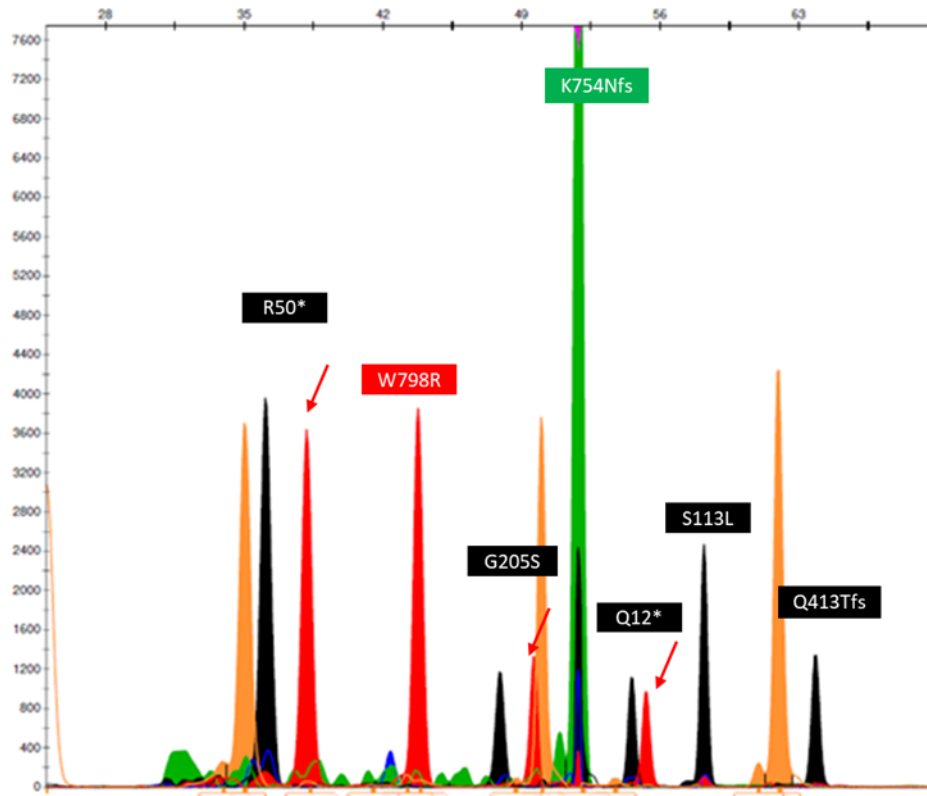


Figura 1. Resultados del panel de minisequenciación. Detección en heterocigosis de las variantes patogénicas p.R50* y p.G205S (flechas rojas) del gen *PYGM*, además de la presencia de la variante p.Q12* en heterocigosis en el gen *AMPD1* (flecha roja).

Gen	Mutación	Resultado			Estado		
		Paciente	Madre	Padre	Paciente	Madre	Padre
<i>PYGM</i>	p.R50X c.148C>T	+	-	+	H	N	H
<i>PYGM</i>	p.W798R c.2392T>C	-	-	-	N	N	N
<i>PYGM</i>	p.G205S c.613G>A	+	+	-	H	H	N
<i>PYGM</i>	p.K754Nfs c.2262delA	-	-	-	N	N	N
<i>AMPD1</i>	p.Q45X c.133C>T	+	-	-	H	N	N
<i>CPT2</i>	p.S113L c.338C>T	-	-	-	N	N	N
<i>CPT2</i>	p.Q413Tfs c.1238_1239delAG	-	-	-	N	N	N

Tabla 1. Resultados del panel de minisequenciación llevada a cabo en el paciente, en la madre y el padre donde se observa que cada uno es portador de una variante patogénica en el gen *PYGM* en heterocigosis. El símbolo (+) representa un resultado positivo para la variante, mientras que el símbolo (-) representa un resultado negativo. La letra H representa si la variante está en heterocigosis o N si el resultado es normal.

células sanguíneas, lo que podría permitir diagnósticos sin necesidad de biopsias musculares.

- Registro de pacientes: En España, se ha creado un registro de pacientes con enfermedad de McArdle facilitando estudios epidemiológicos y mejorando la comprensión de la enfermedad.
- Modelos animales: Se han desarrollado modelos murinos que replican con precisión los síntomas de la enfermedad, proporcionando herramientas valiosas para la investigación de nuevas terapias.

Actualmente, no existe una cura definitiva para esta afección; sin embargo, se están explorando diversas estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

- Terapias farmacológicas y nutricionales:
 - Suplementación con creatina: La administración de creatina en dosis bajas ha mostrado beneficios modestos en la tolerancia al ejercicio en algunos pacientes. No obstante, dosis altas pueden empeorar los síntomas musculares, por lo que es esencial un control médico estricto.
 - Ingesta de sacarosa antes del ejercicio: Consumir una bebida azucarada antes de realizar actividad física puede mejorar el rendimiento en ejercicios planificados. Sin embargo, esta estrategia puede no ser práctica para la vida diaria y debe ser evaluada individualmente.
 - Dietas específicas: Se ha sugerido que una dieta rica en carbohidratos podría ser más beneficiosa que una dieta alta en proteínas para estos pacientes. Sin embargo, la evidencia no es concluyente y se requiere asesoramiento nutricional personalizado.
- Terapias génicas y farmacológicas innovadoras:

Investigadores recientes se centran en:

 - Terapia génica: La inserción de genes que codifican las isoformas de la fosforilasa muscular (*PYGM*) y hepática (*PYGB*) en el músculo esquelético se está evaluando como una posible solución para restaurar la actividad enzimática.
 - Compuestos 'read-through': Fármacos como Ataluren, RTC13 y Amlexanox están siendo estudiados por su capacidad para omitir mutaciones 'nonsense' en el gen *PYGM*, permitiendo la producción de una enzima funcional.
 - Inhibidores de histonas deacetilasas: El ácido valproico, un inhibidor de histonas deacetilasas, se investiga por su potencial para reactivar la expresión de isoformas de la fosforilasa en el músculo esquelético, compensando la deficiencia enzimática.

- Consideraciones actuales:

A pesar de estos avances, ninguna de las terapias mencionadas ha demostrado aún un beneficio clínico significativo que justifique su uso generalizado. La evidencia disponible es limitada y se basa en estudios con un número reducido de participantes. Por lo tanto, es fundamental que cualquier intervención terapéutica se realice bajo la

supervisión de un equipo médico especializado, que pueda adaptar el tratamiento a las necesidades específicas de cada paciente.

En resumen, aunque se están explorando diversas estrategias terapéuticas para la enfermedad de McArdle, actualmente no existe una cura definitiva. La gestión de la enfermedad se centra en adaptar la dieta y el ejercicio físico, y en considerar cuidadosamente las opciones terapéuticas emergentes bajo supervisión médica especializada.

8. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Antón Antón B, Asensio Pascual P. Guía informativa para la glucogenosis Tipo V (Enfermedad de McArdle). *Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis (AEEG)*. 2010.
- Cochrane. Tratamiento farmacológico y nutricional para la enfermedad de McArdle [Internet]. Cochrane; 2022. Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD003458/NEUROMUSC_tratamiento-farmacologico-y-nutricional-para-la-enfermedad-de-mcardle.
- Comunidad de Madrid. I12 identifica un nuevo método para diagnosticar la enfermedad de McArdle [Internet]. Madrid: Comunidad de Madrid; 2016. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/noticias/2016/08/02/i12-identifica-nuevo-metodo-diagnosticar-enfermedad-mcardle>.
- García-Consuegra Galiana I. Aspectos moleculares de la enfermedad de McArdle. Tesis doctoral. Facultad de ciencias químicas. Universidad Complutense de Madrid. 2012.
- González-Aseguinolaza G. Avances en la terapia génica de la glucogenosis. Las glucogenosis en España: Situación actual y guías informativas. *Asociación Española de Enfermos de Glucogenosis*. 2009.
- Instituto de Salud Carlos III. Proyecto PI13/00855 [Internet]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <https://portalfis.isciii.es/proyecto?idProyecto=PI13%2F00855&>.
- Lucia A, Ruiz JR, Santalla A, *et al* Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012. 83: 322–8.
- Martín Casanueva MA. Aspectos bioquímicos y genéticos-moleculares de las intolerancias al ejercicio. Tesis doctoral. Facultad de Farmacia. Departamento de Bioquímica y biología molecular II. Universidad Complutense de Madrid. 2001.
- Moreno Villares JM, Manzanares López-Manzanares J, Díaz Fernández MC, *et al*. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de pacientes con glucogenosis de afectación fundamentalmente hepática. *An Esp Pediatr*. 2002. 54 Supl 2: 30-44.
- Vall d'Hebron Instituto de Investigación (VHIR). El VHIR participa en el primer registro estatal de pacientes con la enfermedad de McArdle [Internet]. Barcelona: VHIR; 2021.

19-DIAGNÓSTICO DE TRIPLOIDÍA EN EL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO

Autor: Carlos Requena Triguero¹, Irene Gómez Manjón².

¹Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España.

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

Palabras clave: Genética, Prenatal, Triploidía.

1. INTRODUCCIÓN

Las anomalías cromosómicas son alteraciones en el número o estructura de los cromosomas. Se estima que existen aproximadamente 4,000 enfermedades o síndromes descritos en la literatura científica relacionados con estas alteraciones, las cuales afectan al 3% de los recién nacidos. Además, representan una de las principales causas de pérdida gestacional, siendo responsables de cerca del 50% de los abortos espontáneos ocurridos en el primer trimestre.

Entre las anomalías cromosómicas numéricas, la triploidía se caracteriza por la presencia de un conjunto adicional de cromosomas haploides ($3n = 69$). La mayoría de estas concepciones terminan en abortos espontáneos durante el primer trimestre, y solo unas pocas sobreviven hasta el segundo trimestre o llegan a término. La triploidía constituye una condición relativamente común: se estima que el 1% de todas las concepciones presentan triploidía. Sin embargo, dado que la mayoría de estos embarazos terminan en un aborto espontáneo temprano, el porcentaje de embarazos triploides que alcanzan el segundo trimestre es sustancialmente menor, representando solo el 0,002% de los embarazos entre las semanas 16 y 20. De hecho, en casos de triploidía, alcanzar el segundo trimestre del desarrollo fetal, es anecdótico. Esta anomalía es incompatible con la supervivencia a largo plazo fuera del útero.

No existen datos que indiquen un riesgo aumentado de recurrencia de triploidía, en contraste con otras aneuploidías cromosómicas debidas a la no disyunción. Además, la edad materna avanzada no se considera un factor de riesgo asociado a la triploidía.

El origen del conjunto adicional de cromosomas puede ser materno (digínico) o paterno (diándrico). En los casos digínicos, el conjunto adicional de cromosomas haploides proviene de la madre y puede surgir debido a un error en la primera o segunda división meiótica del ovocito, o por la fertilización de un óvulo diploide con un espermatozoide haploide normal. Por otro lado, en los casos diándricos, el origen del conjunto extra es paterno, pudiendo ocurrir por la fertilización de un ovocito normal con un espermatozoide diploide debido a errores meióticos, o por la fertilización simultánea de un ovocito con dos espermatozoides (dispermia). Según los datos disponibles, aproximadamente el 66% de las concepciones triploides se deben a dispermia, el 23% a espermatozoides diploides, y el 11% a ovocitos diploides, lo que indica que en la mayoría de los casos el origen de la triploidía es paterno.

La amniocentesis, como parte del diagnóstico prenatal (DP), es una herramienta clave para identificar anomalías cromosómicas, tanto estructurales como numéricas. Este procedimiento se recomienda especialmente en embarazos donde las madres presentan factores de riesgo asociados a este tipo de alteraciones.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Mujer de 28 años que acude al servicio de Genética derivada desde Ginecología en agosto de 2024 para asesoramiento genético tras diagnóstico de muerte fetal anteparto y resultado genético patológico en muestra de tejido fetal.

2.2. Antecedentes personales:

Entre los antecedentes personales, destacan:

- Artritis mono-oligoarticular en seguimiento por Reumatología sin mejoría tras tratamiento con colchicina y esteroides.
- Posible diagnóstico de Artritis Reumatoide seronegativa. Actualmente en tratamiento con dolquine.
- Gammapatía monoclonal IgG kappa asociado a patología reumática. Anti-Ro y anti-La negativos.
- Desprendimiento de retina en 2021.
- Anexectomía derecha en la infancia.
- Aborto previo en primer trimestre.

2.3. Antecedentes familiares:

La paciente no presenta antecedentes familiares de interés.

2.4. Evolución de la gestación:

La gestante es valorada por primera vez en Urgencias por metrorragia a las 10+0 semanas de gestación, donde se le realiza una ecografía en la que consta una longitud cráneo-caudal (LCC) de 35mm (dentro de la normalidad) y presencia de movimientos cardíacos, sin hematomas.

A las 13+1 semanas de gestación se realiza el cribado combinado de primer trimestre donde destaca:

- FBhCG: 21,4 IU/L (0,298 MoM), PAPP-A: 0,267 IU/L (0,254 MoM) y PIGF: 14,53 pg/ml (0,792 MoM).
- LCC: 53,3mm y translucencia nucal (TN): 1,4 mm (0,975 MoM).

- Como resultado, el riesgo combinado para trisomía 21 y 13 son bajos, pero para trisomía 18 es alto.
- El riesgo de preeclampsia es bajo.

Además, la ecografía muestra los siguientes hallazgos:

- Barbilla fetal más retraída con relación al resto de estructuras faciales, sospechando micrognatia.
- Cardiomegalia con llenado adecuado de ambas cavidades cardíacas en el Doppler color. A nivel de los grandes vasos, se identifica un vaso central aparentemente acabalgado, sin visualizar el típico corte en "V" de los grandes vasos en la parte superior del tórax, lo que sugiere una posible cardiopatía conotruncal.
- Malposición de las extremidades superiores e inferiores.

La suma de todos estos hallazgos hace sospechar de cromosomopatía, tipo trisomía 18, o algún tipo de síndrome genético. En ese momento, se ofrece a la paciente la realización de un estudio citogenético prenatal (biopsia corial/amniocentesis), que la paciente rechaza, ya que van a continuar con la gestación independientemente del resultado.

Desde este momento la paciente se somete a ecografías de control en intervalos de 5 semanas, aproximadamente. Los hallazgos destacables de éstas son:

- Ecografía 16+1: micrognatia severa, crecimiento intrauterino restrictivo (CIR) severo, cardiopatía tipo tetralogía de Fallot, quiste retrocerebeloso de Blake, quistes de plexos coroideos bilaterales, arteria umbilical única izquierda y malposición de extremidades.
- Ecografía 20+3: micrognatia severa, CIR severo, hipoplasia pulmonar, cardiopatía de tipo tetralogía de Fallot y malposición de las extremidades. Desaparecen el quiste de Blake y los quistes de los plexos coroideos. En la Figura 1 se muestran las imágenes de la ecografía 20+3.

- Ecografía 26+0: Hallazgos similares a la ecografía anterior.
- Finalmente, en la ecografía 31+0 se deja de observar latido cardíaco y se diagnostica el fallecimiento intrauterino del feto polimalformado, afecto de restricción severa y precoz del crecimiento, hipoplasia pulmonar, retrognatia, cardiopatía congénita conotruncal tipo tetralogía de Fallot y malposición de manos y pies.

Se informa a los progenitores sobre los hallazgos ecográficos y el diagnóstico. Se remite a la paciente al servicio de Urgencias de Maternidad para ingreso y expulsión del feto.

Tras la administración de 10 dosis de misoprostol se produce la expulsión del feto y placenta. La descripción macroscópica que consta en la historia clínica es: feto de 385 g, de aparente sexo femenino, con orejas de implantación baja, 5 dedos en manos y pies, sin otras anomalías visibles macroscópicamente. Finalmente, se recogen muestras para genética de piel de feto y placenta.

3. ANÁLISIS GENÉTICO

Se recibieron en el laboratorio de Genética muestras de piel y placenta, que siguieron el circuito habitual.

En primer lugar, se procedió a la extracción de ADN a partir de ambas muestras, asegurando su calidad y pureza para las etapas posteriores del análisis. El ADN extraído fue empleado para realizar una amplificación dirigida mediante PCR cuantitativa fluorescente (QF-PCR). Esta técnica se dirige específicamente a secuencias repetitivas en tándem (STRs), que sirven como marcadores, pues son regiones del ADN altamente polimórficas, heredables, y se encuentran en los cromosomas sexuales (X e Y), así como en los cromosomas autosómicos 13, 15, 16, 18, 21 y 22. Posteriormente, los productos de la amplificación se separaron y cuantificaron utilizando un sistema de electroforesis capilar, lo que permitió una evaluación precisa de las señales fluorescentes generadas.

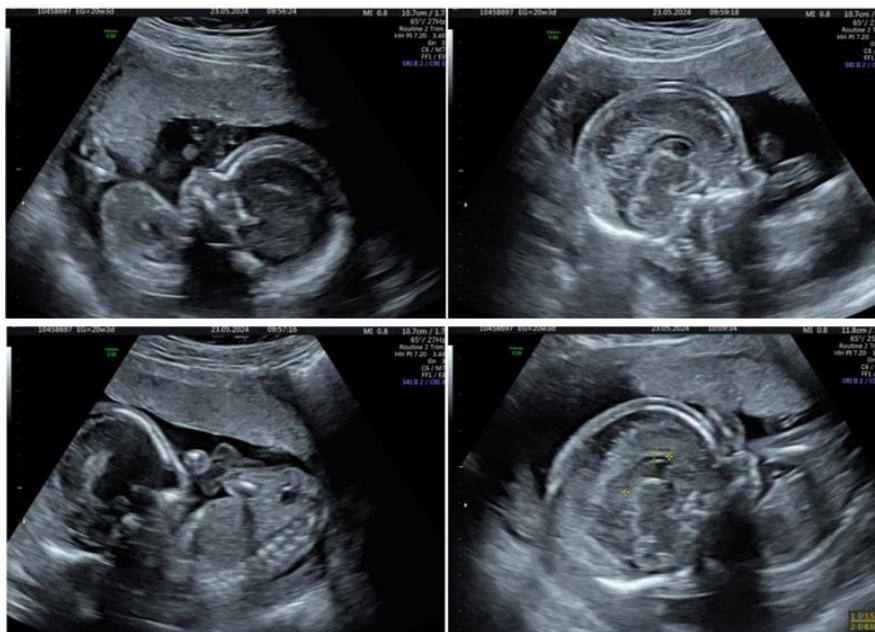


Figura 1. Ecografía de control de la semana 20+3.

La QF-PCR es ampliamente reconocida como un método de diagnóstico rápido, eficiente y reproducible. Esta técnica destaca por su sensibilidad y precisión, lo que la convierte en una herramienta fundamental para la detección de aneuploidías en los cromosomas más frecuentemente afectados, como el 13, 18, 21 y los cromosomas sexuales. Además, el análisis con QF-PCR tiene la ventaja de no requerir el cultivo celular previo, permitiendo obtener resultados en un período de 24 a 48 horas. Esta técnica es capaz de detectar hasta un 20% de las anomalías genéticas responsables de los abortos espontáneos en el primer trimestre del embarazo. Además, cuando se utiliza un panel extendido (que habitualmente incluyen marcadores adicionales para los cromosomas 16 y 22), la sensibilidad del método puede alcanzar hasta un 60%, incrementando su eficacia en el diagnóstico.

De manera complementaria, se establecieron cultivos celulares primarios a partir de las muestras de piel y placenta recibidas. Este proceso implicó el cultivo de las células durante un periodo aproximado de 20 días, tiempo necesario para que alcanzaran la fase de crecimiento exponencial. En ese momento, se detuvo la división celular en metafase mediante la adición de 0.2 mL de colchicina, un agente que inhibe la formación del huso mitótico. Posteriormente, las muestras fueron tratadas con tripsina para desagregar las células y transferirlas a un tubo para la técnica citogenética. A continuación, se realizaron extensiones celulares y se aplicó un bandeado GTG (bandas G obtenidas mediante tripsina y tinción con Giemsa). Este proceso permitió un análisis detallado de los cromosomas en metafase, evaluando su número y estructura.

4. RESULTADOS Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Los resultados obtenidos mediante la técnica de QF-PCR para ambas muestras, tanto de piel como de placenta, fueron idénticos y permitieron identificar las siguientes anomalías cromosómicas:

- Cromosomas sexuales (AMXY, X22, DXS6803, HPRTB, SRY, TAF9): XXY.
- Set de Microsatélites Cromosoma 13 (D13S634, D13S258, D13S628): Trisomía 13.
- Set de Microsatélites Cromosoma 15 (D15S643, D15S657, D15S659): Trisomía 15.
- Set de Microsatélites Cromosoma 16 (D16S475, D16S539, D16S753): Trisomía 16.
- Set de Microsatélites Cromosoma 18 (D18S535, D18S386, D18S51): Trisomía 18.
- Set de Microsatélites Cromosoma 21 (D21S1411, D21S11, D21S1435): Trisomía 21.
- Set de Microsatélites Cromosoma 22 (D22S686, D22S689, GATA198B05): Trisomía 22.

La comparación con el electroferograma de la muestra materna permitió determinar que el origen del conjunto adicional de cromosomas era materno (digénico).

Los cultivos primarios establecidos de la muestra de piel fetal no obtuvieron crecimiento celular suficiente para continuar el estudio.

Los cultivos primarios establecidos de la muestra de placenta obtuvieron crecimiento, y todas las metafases analizadas presentaron 46 cromosomas normales y fórmula sexual XX (46, XX), indicando contaminación materna de la muestra.

La suma de los hallazgos analíticos y clínicos encontrados llevaron a la conclusión definitiva de que el feto estudiado es masculino y presenta un patrón alélico compatible con triploidía.

Finalmente, la paciente es remitida a consulta genética para asesoramiento, donde se realiza el árbol familiar (Figura 2) y se le informa de los resultados del estudio, así como del pronóstico y el riesgo de recurrencia de la anomalía genética.

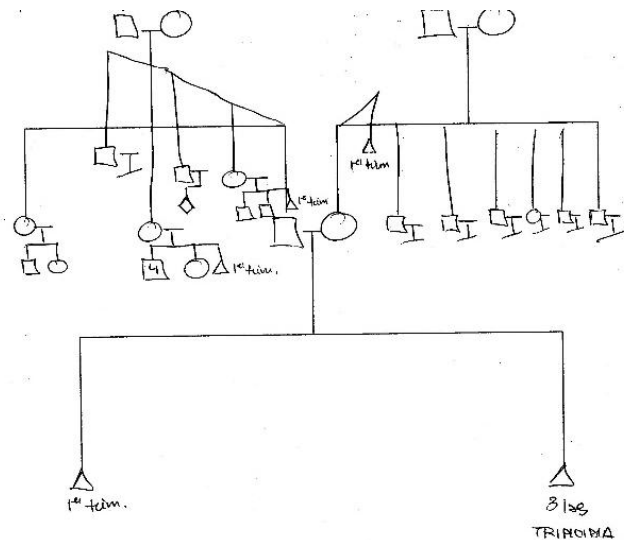


Figura 2. Árbol genealógico del paciente.

5. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

A diferencia de otras anomalías cromosómicas comunes, la triploidía puede manifestarse en la madre con diversos grados de complicaciones clínicas, incluyendo preeclampsia. En particular, los embarazos con fetos triploides asociados a niveles elevados de hCG parecen presentar un mayor riesgo de estas complicaciones. Esto resalta la importancia de un seguimiento prenatal riguroso en pacientes con sospecha de anomalías cromosómicas. Aunque la frecuencia de diagnóstico de triploidía y otras cromosomopatías mediante métodos prenatales es baja, su detección temprana tiene un impacto significativo en la toma de decisiones médicas. Cuando se identifican anomalías cromosómicas graves, es fundamental proporcionar a los progenitores información completa y apoyo emocional para que puedan evaluar las opciones disponibles, siempre en el marco del consentimiento informado y con un enfoque ético. Así, el consejo genético desempeña un papel crucial en estos casos, ya que permite a los padres comprender la naturaleza de la anomalía, los riesgos asociados y el pronóstico, ayudándolos a tomar decisiones informadas.

El análisis citogenético y las técnicas moleculares como la QF-PCR son herramientas esenciales para confirmar anomalías cromosómicas y estructurales en los casos en los que se detectan malformaciones congénitas durante el embarazo. Estas pruebas, junto con las ecografías de alta resolución, el cribado bioquímico del primer y segundo trimestre, y con un adecuado consejo genético, permiten un diagnóstico preciso que respalda las decisiones clínicas en conjunto con los progenitores.

Es importante destacar que la triploidía, a diferencia de otras anomalías cromosómicas como el síndrome de Down, no está relacionada con la edad materna avanzada. Además, la madre que ha tenido un embarazo previo con un feto afecto de triploidía, no presenta un riesgo significativamente mayor de recurrencia en embarazos futuros.

Un enfoque multidisciplinario es clave para garantizar un manejo adecuado de los casos de triploidía. La colaboración entre ginecólogos, genetistas, psicólogos y trabajadores sociales contribuye a la detección temprana y al manejo integral de las cromosomopatías. Este enfoque mejora los resultados tanto en términos de diagnóstico como en el apoyo emocional y social a las familias que enfrentan un diagnóstico de esta naturaleza.

6. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Baumer A, Balmer D, Binkert F, *et al.* Parental origin and mechanisms of formation of triploidy: a study of 25 cases. *Eur J Hum Genet.* 2000. 8(12):911-917.
- Díaz-Véliz Jiménez Pedro Alí, Vidal Hernández Belkis del Carmen, *et al.* Diagnóstico prenatal de triploidía. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Finlay.* 2021. 11(2): 219-224.
- Holman JLN, McGowan MEB. Multiple Fetal Anomalies: A Case of Complete Triploidy. *J Neonatol Clin Pediatr.* 2020. 7(1):45.
- Joergensen M, Niemann I, Rasmussen A, *et al.* Triploid pregnancies: genetic and clinical features of 158 cases. *J Am Obstet Gynecol.* 2014. 211(4):370.
- Kolarski M, Ahmetovic B, Beres M, *et al.* Genetic Counseling and Prenatal Diagnosis of Triploidy During the Second Trimester of Pregnancy. *Med Arch.* 2017. 71(2):144-7.
- Rijhsinghani A, Yankowitz J, Strauss RA, *et al.* Risk of preeclampsia in second-trimester triploid pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1997. 90:884-88.
- Uzun I, Pata Ö, Unlu C, *et al.* Uncommon Presentation of Triploidy: A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2015. 9(10):1-2.

20-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HIPOACUSIA CONGÉNITA

Autor: Marta Outón Porras, Laura Carrasco Parrón, Eva Márquez Lietor.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Pendrina, Hipoacusia, Tiroides.

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Pendred (OMIM #274600) es un trastorno con herencia autosómica recesiva caracterizado, entre otros síntomas, por una pérdida auditiva neurosensorial bilateral, malformaciones en el oído interno (destacando la presencia de un acueducto vestibular agrandado) y aparición de bocio tanto en presencia como en ausencia de hipotiroidismo.¹

Se estima que la prevalencia del Síndrome de Pendred oscila entre los 7-10 casos por cada 100.000 habitantes, y representa el 10% de los casos de sordera congénita.

Está causado por variantes en el gen *SLC26A4*, situado en el locus 7q22.3, que codifica para la pendrina, un transportador de cloruro, bicarbonato y yoduro, provocando una alteración funcional de la proteína.

Este transportador se expresa en múltiples localizaciones, lo que explica la variedad de síntomas presentados por los pacientes que desarrollan este síndrome y que su función sea diferente según el órgano.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Paciente de 4 años de edad que es remitida desde el centro de salud para valoración, por presentar un patrón de hipotiroidismo (TSH de 14,2 mU/mL, con T4 libre de 0,4 ng/dL) sin clínica manifiesta, asociado a un aparente bulto en el cuello objetivado hace meses. El desarrollo psicomotor, académico y pondero-estatural es normal.

Se pauta inicio de tratamiento con comprimidos de levotiroxina sódica.

2.2. Antecedentes personales:

La paciente es portadora de audífono y se encuentra en seguimiento en otorrinolaringología por presentar hipoacusia de supuesto origen neurosensorial asociada a una malformación del oído interno.

La hipoacusia del oído izquierdo fue detectada durante el cribado auditivo neonatal realizado mediante potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) automatizados. Nacida a término y de embarazo controlado con serologías y ecografías normales. La otoscopia realizada ese día fue normal. El oído derecho presentaba normoacusia. Los padres decidieron abstenerse de implantarle una audioprótesis, optando por la observación del desarrollo.

En varias ocasiones, la paciente desarrolla una otitis media serosa (OMS) en las que se le realizan PEATC y se detecta una leve caída de la audición en el oído derecho que evolucionan de forma favorable.

Se le realizan pruebas de imagen (Resonancia Magnética (RM) de peñascos) y analíticas con hemograma, coagulación, bioquímica, perfil tiroideo y autoinmunidad que no presentaron resultados reseñables.

En posteriores revisiones los padres refieren notarla más distraída de lo habitual. Se le realizan PEATC en los que se detecta importante pérdida de audición del oído derecho con umbrales compatibles con hipoacusia de grado severo. Se le realizan diversas miringotomías para descartar ocupación de oído medio, sin salida de líquido.

Posteriormente, es remitida a consulta de Reumatología por sospecha de origen autoinmune de la hipoacusia progresiva del oído derecho debido a la presencia de otros síntomas de origen inmunológicos en la paciente (alergia a la proteína de leche de vaca y dermatitis atópica). Se le pone tratamiento con corticoides sin mejoría. Se le realiza analítica con coagulación, función tiroidea y anticuerpos, resultando todas ellas negativas.

Se le solicita RM y tomografía computarizada (TC), siendo las pruebas radiológicas compatibles con una malformación del oído interno de forma bilateral consistente en un aumento del diámetro del acueducto vestibular de ambos oídos, anomalías de ambas cócleas consistentes en una deficiencia en el número de vueltas y una ausencia del modiolos. Se le diagnostica de síndrome del acueducto vestibular largo y del conducto endolinfático largo asociado a anomalías en la morfología de la cóclea en ambos oídos internos.

2.3. Antecedentes familiares:

La paciente no presenta antecedentes familiares de interés.

2.4. Enfermedad actual:

Ante los hallazgos analíticos actuales y los antecedentes presentados por la paciente, se revisa el caso y se solicita estudio genético por compatibilidad con Síndrome de Pendred para el estudio del gen *SLC26A4*.

2.5. Exploración física:

A su llegada a consulta, la paciente presenta buen estado general. Se le realiza auscultación cardiopulmonar y una exploración del abdomen y los genitales externos, siendo los resultados normales.

A la palpación, se encuentra bocio en estadio III con consistencia elástica y sin aparente nodularidad.

3. INFORME DE LABORATORIO

La analítica básica solicitada por Endocrinología incluyó, además, el estudio del perfil tiroideo, con el fin de continuar

con el seguimiento de la paciente y comprobar una posible respuesta al tratamiento previamente pautado. Entre los resultados obtenidos destacan niveles elevados de TSH (10,16 UI/mL) y de tiroglobulina (1231 ng/mL) junto con una reducción de la T4 libre a valores dentro del rango fisiológico (0,912 ng/dL) (Tabla 1).

En cuanto al análisis genético, se realizó en un laboratorio externo, revelando que la paciente era homocigota para la variante c.1004+1G>T en el gen *SLC26A4*, siendo ambos progenitores heterocigotos para la misma. Dicha variante afecta a la maduración del ARN mensajero, y no había sido descrita hasta ese momento.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La ecografía tiroidea reveló una glándula tiroidea aumentada de tamaño, con parénquima heterogéneo y con importante aumento de la vascularización.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Inicialmente, la paciente debuta con una hipoacusia neurosensorial moderada que progresa a severa, siendo múltiples las causas que pueden dar lugar a ello, entre las que se encuentran la infección congénita por citomegalovirus, exposición a agentes ototóxicos o traumatismos.

El hallazgo de la afectación tiroidea permite centrar el diagnóstico de la paciente en encontrar un posible denominador común para la hipoacusia y la patología del tiroides, como podría ser un caso de hipotiroidismo congénito con hipoacusia.

A pesar de que el Síndrome de Pendred es uno de los síndromes que más frecuentemente produce hipoacusia, es necesario diferenciarlo de otros que la pueden causar:

- Síndrome branquiootorrenal (BOR), en el que coexisten quiste branquial, hipoacusia neurosensorial y afectación

DETERMINACIÓN	RESULTADO	INTERVALO DE REFERENCIA
Glucosa	72,7 mg/dL	70-110 mg/dL
Creatinina	0,37 mg/dL *	0,50-0,90 mg/dL
Sodio	140 mEq/L	136-145 mEq/L
Potasio	4,6 mEq/L	3,5-5,1 mEq/L
Cloro	101 mEq/L	98-107 mEq/L
Proteínas totales	6,78 g/dL	6,4-8,3 g/dL
Albúmina	4,87 g/dL	3,5-5,0 g/dL
Calcio	9,91 mg/dL	8,6-10,2 mg/dL
ALT (GPT)	11,8 U/L	5-34 U/L
AST/GOT	18,6 U/L	5-27 U/L
GGT	11 U/L	8-61 U/L
Fosfatasa alcalina	196 U/L *	35-105 U/L
LDH	219 U/L	135-225 U/L
Bilirrubina	0,33 mg/dL	0,2-1,0
Colesterol total	140,3 mg/dL	≤ 200 mg/dL
Colesterol-No HDL	96,4 mg/dL	≥ 55 mg/dL
Triglicéridos	49,4 mg/dL	50-200 mg/dL
Colesterol HDL	43,9 mg/dL	≥ 65 mg/dL
Colesterol LDL	86,52 mg/dL	≤ 100 mg/dL
TSH	10,16 UI/mL *	0,40-4,50 μUI/mL
T4 libre	0,912 ng/dL	0,7-1,9 ng/dL
Tiroglobulina	1231 ng/mL *	0-55 ng/dL
Cortisol Basal	23,91 μg/dL *	6-18 μg/dL
Prolactina	9,05 ng/dL	4,8-23,3 ng/mL
Anticuerpos antitiroglobulina	21,28 UI/mL	10,0-115,0 UI/mL

Tabla 1. Resultados de la bioquímica. Se indican con asteriscos (*) los valores que se encuentran fuera de rango.

renal.

- Síndrome de Waardenburg, asociado a la pigmentación del pelo y la piel.
- Síndrome de Usher, cuya principal manifestación es la retinosis pigmentaria.
- Síndrome de Alport, cuyos principales síntomas son la deficiencia auditiva y la afectación renal y ocular.
- Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, relacionado con la presencia de arritmias.
- Síndrome de Perrault, caracterizado por hipoacusia neurosensorial progresiva asociada a afectación ovárica en el caso de las mujeres.

Por ello, para poder acotar el diagnóstico, es necesario prestar especial atención al resto de sintomatología que produce cada uno de ellos.

6. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Gracias al diagnóstico del hipotiroidismo y al estudio de causas subyacentes comunes a hipoacusia y patología tiroidea, se observó que el cuadro de la paciente era compatible con el Síndrome de Pendred.

Esta hipótesis se confirmó con el estudio genético, que fue fundamental para constatar la presencia de la variante c.1004+1G>T en los dos alelos del gen *SLC26A4*.

Con dichos hallazgos, se pudo concluir que la sintomatología de la paciente estaba causada por el Síndrome de Pendred, permitiendo realizarle un seguimiento más exhaustivo y dirigido.

7. EVOLUCIÓN

A raíz de no superar su oído izquierdo la prueba acústica del cribado neonatal, la paciente fue sometida a seguimiento por el Servicio de Otorrinolaringología, quienes objetivaron, con el transcurso del tiempo, un empeoramiento funcional de la capacidad auditiva del otro oído. Estudios exhaustivos revelaron una malformación en el oído interno, siendo, en un principio, diagnosticada de Síndrome del acueducto vestibular largo y del conducto endolinfático largo.

Posteriormente, se objetiva la presencia de bocio acompañado de niveles alterados de hormonas tiroideas y se deriva a Endocrinología. La combinación de la hipoacusia con la afectación tiroidea hace sospechar sobre un posible caso de Síndrome de Pendred, confirmándose dicho diagnóstico mediante un estudio genético.

Actualmente, la paciente mantiene el seguimiento por los Servicios de Endocrinología y Otorrinolaringología:

- A nivel tiroideo, el tratamiento con levotiroxina está produciendo resultados satisfactorios, encontrándose los valores hormonales en rango de normalidad. Además, niega astenia, caída del cabello u otra sintomatología relacionada con el hipotiroidismo.

- Es portadora de un implante coclear en el oído derecho, así como de un audífono en el izquierdo. No ha vuelto a desarrollar otitis media serosa, la cual padeció de forma recurrente en los primeros años de vida.

Además, se ha iniciado un seguimiento por Nefrología ante el riesgo de poder desarrollar alcalosis metabólica hipopotasémica en contexto de infecciones u otras situaciones de estrés, sin episodios de ello hasta el momento.

8. ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

La pendrina es una proteína de 73 kDa compuesta por 780 aminoácidos. Su estructura presenta 12 dominios transmembrana, y tanto el extremo N-terminal como el COOH-terminal se encuentran en el citosol. Además, cuenta con un dominio transportador de sulfato y con un dominio STAS (transportador de sulfato antagonista del factor antisigma), que participa en la unión a nucleótidos y en la interacción con otras proteínas.

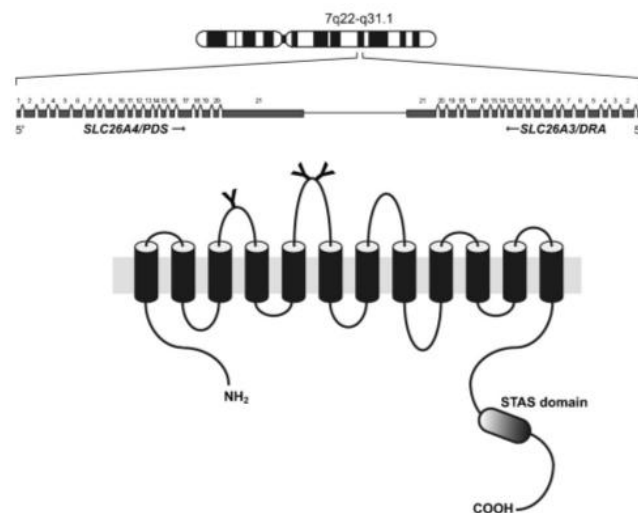


Figura 1. Estructura del gen *SLC26A4* y localización cromosómica. Tomado de: Bizhanova *et al.* 2010.

Está codificada por el gen *SLC26A4*, perteneciente a la familia de transportadores de solutos 26A, cuya función es el intercambio de aniones. Dicho gen se localiza en el cromosoma 7, y está formado por 21 exones.²

La pendrina se asocia a múltiples funciones que favorecen el correcto funcionamiento del organismo:

- Protección de las vías aéreas: la regulación del pH del surfactante pulmonar es un factor clave en la protección del epitelio de las vías respiratorias. En este aspecto, el transporte de bicarbonato a través de la pendrina juega un papel fundamental. Como consecuencia de la presencia de la Interleucina IL-4, el surfactante pulmonar aumenta su espesor, perdiendo funcionalidad. Sin embargo, la liberación de bicarbonato a través de este transportador lo disminuye, favoreciendo la calidad y eficacia del mismo. Por tanto, defectos en la pendrina darían lugar a la producción de un surfactante patológico.

- Regulación de la presión arterial: la pendrina se expresa en algunas regiones de las nefronas que son sensibles a la acción de la aldosterona, como el túbulo contorneado distal y la parte cortical del túbulo colector. Éste último está implicado en el intercambio de cloruro y bicarbonato en la membrana apical de las células intercaladas. Su actividad está regulada por la aldosterona, y su acción se traduce en un incremento de la presión arterial. Pacientes con variantes en el gen *SLC26A4* presentan mayores niveles de sodio y cloro en orina, y un aumento de la concentración plasmática de bicarbonato, acompañado de una disminución de la presión arterial.
- Regulación de la función tiroidea: la pendrina se expresa en la membrana apical de las células foliculares del tiroides, donde su actividad como intercambiador yoduro/cloruro es esencial para el flujo celular de yoduro hacia el lumen folicular. Por ello, un defecto en la pendrina puede suponer alteraciones en el proceso de organificación llevado a cabo en el tiroides.³
- Audición: la presencia de pendrina en la cóclea y el vestíbulo del oído interno juega un papel fundamental en la reabsorción de la endolinfa y en el consecuente correcto funcionamiento del oído interno.
- Mantenimiento del equilibrio ácido base: al tratarse de un transportador de aniones, un desajuste en la función de la pendrina dará lugar a un flujo de iones aberrante y a una consecuente pérdida del equilibrio ácido-base en aquellos órganos donde se encuentra localizada. En el caso del riñón, es bastante frecuente que los pacientes con Síndrome de Pendred desarrollen una alcalosis metabólica hipopotasémica ante situaciones de estrés.⁴

La mayoría de las variantes producidas en el gen *SLC26A4* son *missense*, y una minoría de ellas afectan al sitio de *splicing* o producen un cambio en el marco de lectura. La variante descrita en el caso de la paciente consiste en la sustitución de un nucleótido de guanina por uno de timina, en un sitio de empalme canónico (+1) y, por lo tanto, es muy

probable que interrumpa el proceso de empalme normal del ARN mensajero. Como resultado, se produce un defecto en la maduración del mismo, dando lugar a una proteína aberrante, la cual es responsable de la sintomatología.

9. BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

1. Lu YT, Wang L, Hou L Le, *et al.* *SLC26A4* mutation in Pendred syndrome with hypokalemia: A case report. *Medicine (United States)*. 2022. 2;101(35):E30253.
2. Bizhanova A, Kopp P. Genetics and phenomics of Pendred syndrome. Vol. 322, *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010. p. 83–90.
3. Lee D, Hong JH. Chloride/Multiple Anion Exchanger *SLC26A* Family: Systemic Roles of *SLC26A4* in Various Organs. Vol. 25, *International journal of molecular sciences*.2024.
4. Chang JH, Sejoong K. Acid-base regulation and renal transporters in the kidney. *Incheon*. 2009.

10. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Garabet Diramerian L, Ejaz S. Pendred Syndrome. [Actualizado 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publicado; 2025 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549839/>.
- Tesolin P, Fiorino S, Lenarduzzi S, *et al.* Pendred syndrome, or not pendred syndrome? That is the question. *Genes (Basel)*. 2021. 1;12(10).
- Wang L, Hoang A, Gil-Iturbe E *et al.* Mechanism of anion exchange and small-molecule inhibition of pendrin. *Nat Commun*. 2024.1;15(1).
- Wémeau JL, Kopp P. Pendred syndrome. Vol. 31, Best Practice and Research: *Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2017. p. 213–24.

21-DIAGNÓSTICO DE GLOMERULOPATÍA POR LIPOPROTEÍNAS: HALLAZGOS CLÍNICOS Y GENÉTICOS EN UN PACIENTE CON SÍNDROME NEFRÓTICO

Autor: Mónica Pascual Ramírez de Arellano¹, Raquel Victoria Melgares de Aguilar Marco¹, María Teresa Sánchez Calvin².

¹Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

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

Palabras clave: Glomerulopatía, Lipoproteínas, *APOE*.

1. INTRODUCCIÓN

La glomerulopatía por lipoproteínas (LPG) es una enfermedad renal rara (<1/1000000) caracterizada por la acumulación de lipoproteínas ricas en colesterol y triglicéridos en los glomérulos renales, lo que provoca alteraciones estructurales y funcionales en el riñón. Aunque se han identificado alrededor de 200 casos a nivel mundial, la mayoría de ellos se reportan en Asia, con algunos casos también en América y Europa. La manifestación clínica más frecuente es el síndrome nefrótico, que incluye proteinuria masiva, edema, hipoalbuminemia e hiperlipidemia. Si no se controla, la enfermedad puede progresar a insuficiencia renal crónica, con una disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular. En la biopsia renal, se observan depósitos de lipoproteínas en los glomérulos, lo que contribuye al engrosamiento de las membranas basales y a la disfunción renal.

La LPG se asocia principalmente con mutaciones en el gen que codifica la apolipoproteína E (ApoE), una proteína clave presente en lipoproteínas de alta densidad (HDL), muy baja densidad (VLDL) y densidad intermedia (IDL), las cuales transportan triglicéridos y colesterol. La ApoE actúa como ligando específico en la captación de lipoproteínas mediada por los receptores LDLR (receptor de lipoproteínas de baja densidad) y LRP (receptor relacionado con las lipoproteínas de baja densidad) y juega un papel fundamental en la regulación de la depuración de estas lipoproteínas.

El gen *APOE* se encuentra en el cromosoma 19, en la región 19q13.2, y está compuesto por 4 exones y 3 intrones, codificando una proteína de 317 aminoácidos (NM_000041.4). Esta proteína se sintetiza en varios tipos de células, siendo los hepatocitos los que producen la mayor cantidad, aunque también se encuentran concentraciones significativas en el cerebro, particularmente en astrocitos, células gliales y en neuronas de la corteza frontal y el hipocampo.

APOE es polimórfico y presenta tres alelos principales: E2, E3 y E4 (Tabla 1), que se diferencian en los aminoácidos ubicados en las posiciones 130 y 176 (p.Cys130Arg y p.Arg176Cys), lo que da lugar a seis posibles genotipos (E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4 y E4/E4). La isoforma más común en la población es la ApoE3, seguida de la ApoE4 y la ApoE2. La isoforma ApoE2/E2 está asociada con la disbetalipoproteinemia familiar, mientras que la ApoE4 (Apo E4/E4 o E4/E3) se ha vinculado a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, trastornos

neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, y otros trastornos metabólicos.

	Posición 130	Posición 176
ApoE2	Cys	Cys
ApoE3	Cys	Arg
ApoE4	Arg	Arg

Tabla 1. Polimorfismos del gen *APOE*.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Varón de 45 años, sin antecedentes personales de interés, que acude al servicio de Urgencias derivado desde su centro de salud por edemas a tensión bilaterales y una tensión arterial elevada de 224/170 mmHg.

2.2. Antecedentes familiares:

- Madre con hipercolesterolemia en tratamiento con Evolocumab. Diagnosticada de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) y episodio de ictus lacunar.
- Hermano con hipercolesterolemia.
- Padre con tiroidectomía debido a un bocio multinodular.
- Abuela paterna diagnosticada de cáncer colorrectal.

2.3. Enfermedad actual:

El paciente se presenta con una crisis hipertensiva, con una presión arterial de 224/170 mmHg, que se reduce a 178/130 mmHg tras la administración de captopril. Asimismo, presenta edemas bilaterales con fovea hasta la raíz de los miembros inferiores, sin signos evidentes de trombosis venosa profunda (TVP). Además, refiere cefalea y diarrea, síntomas que asocia con el inicio del tratamiento para la alergia al olivo.

2.4. Exploración física:

A su llegada a Urgencias, presenta temperatura de 36,5°C, tensión de 224/170 mmHg, frecuencia cardiaca de 71 latidos/min y saturación de O₂ del 99%. Se encuentra consciente, orientado y bien hidratado. Abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación, sin masas ni megalias. No se evidencia soplo mitral ni ruidos audibles. Se le realiza una valoración de fondo de ojo donde se descarta

retinopatía hipertensiva en el momento actual.

3. INFORME DE LABORATORIO

Se solicita analítica urgente con perfil hepato-renal, fósforo, proteína C reactiva, perfil tiroideo y pro-BNP, así como sistemático y sedimento urinario e iones en orina.

Destaca unas proteínas totales en suero de 5,8 g/dL [6,4-8,3], albúmina de 3,5 g/dl [3,5-5] y calcio de 12,4 mg/dL [8,6-10,2] (Tabla 2).

En cuanto a la analítica de orina, destaca en el sistemático unas proteínas de 5,790 g/L [$<0,060$] y un cociente proteína/creatinina de 4,41 (Tabla 3).

Ante estos resultados, se solicita la determinación de perfil lipídico completo, PTH, análisis de orina de 24 horas y catecolaminas en orina. Destaca proteinuria (24h) de 5,15 g/24h, albuminuria (24h) de 4037,5 mg/24h, paratohormona (PTH) de 147,0 pg/mL y perfil lipídico sin alteraciones.

Prueba	Resultado	Valor de referencia
Creatinina (mg/dL)	0,98	0,70-1,20
Proteínas totales (mg/dL)	5,5	6,4-8,3
Albúmina (g/dL)	3,4	3,5-5,0
Calcio (mg/dL)	10,3	8,6-10,2
Colesterol (mg/dL)	197	<200
Triglicéridos (mg/dL)	162	50-200
HDL-Colesterol (mg/dL)	32	>55
LDL-Colesterol (Friedelwald) (mg/dL)	132	<100
Relación LDL/HDL	4,08	-
Relación Colesterol/HDL	6,08	-
PTH (pg/mL)	147,0	17,3-74,1
25-OH VitD (ng/mL)	3,5	20,0-40,0
ECA (U/l)	28,4	8,0-52,0

Tabla 2. Resultados de analítica sanguínea en contexto de LPG.

Prueba	Resultado	Valor de referencia
Proteínas (orina de 24h) (g/L)	1,030	$<0,060$
Proteinuria 24h (g/24h)	5,15	$<0,14$
Albúmina (orina 24h) (mg/dL)	80,75	0,30-2,00
Albuminuria 24h (mg/24h)	4037,5	$<30,0$

Tabla 3. Resultados de analítica de orina de 24 horas.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

4.1. Gammagrafía de tiroides:

La gammagrafía de paratiroides muestra una captación normal en la glándula tiroides y una retención del radiofármaco en el estudio tardío, más evidente en el lado izquierdo del cuello. No se observan depósitos anormales que sugieran la presencia de un adenoma de paratiroides. En conclusión, la gammagrafía no muestra hallazgos patológicos.

4.2. Estudio de biopsia renal por anatomía patológica:

La biopsia renal muestra tejido cortical y una pequeña cantidad de médula, con hasta 30 glomérulos, de los cuales uno está esclerosado. De los restantes, la mayoría presenta dilatación de las asas capilares rellenas de un material laxo, rosa pálido, con hiper celularidad mesangial y engrosamiento leve de las paredes capilares. También se observan parches aislados de fibrosis y atrofia tubular, sin inflamación. La tinción de *Oil Red* detectó material intraluminal positivo, lo que sugiere la presencia de lipoproteínas.

El diagnóstico histopatológico es compatible con nefropatía por lipoproteínas.

5. DIAGNÓSTICO

El paciente presenta un cuadro clínico compatible con LPG. Este diagnóstico se sustenta en los hallazgos tanto clínicos como histopatológicos.

Desde el punto de vista clínico, el paciente presenta un síndrome nefrótico con proteinuria severa de 5,79 g/L en el análisis de orina, junto con edemas bilaterales y una hipertensión grave que se controla parcialmente con tratamiento antihipertensivo.

La biopsia renal confirma la presencia de características histopatológicas típicas de la nefropatía por lipoproteínas.

Ante estos hallazgos se solicita la determinación de apolipoproteína E, normalmente aumentada en estos pacien-

tes. La prueba se realizó mediante nefelometría en un laboratorio externo obteniendo unos valores normales de 36 mg/L [23-63 mg/dL].

Adicionalmente, el paciente es diagnosticado de hiperparatiroidismo primario.

6. ESTUDIO GENÉTICO

6.1. Diagnóstico genético:

En el laboratorio de genética se llevó a cabo el análisis genético para evaluar la presencia de variantes puntuales (SNV) y alteraciones en el número de copias (CNVs) en genes asociados a la enfermedad.

Para ello se remitió una muestra de sangre del paciente y, tras la extracción del ADN, se realizó la secuenciación del exoma completo en un secuenciador NextSeq-550 (Illumina), empleándose un kit de captura *SureSelect Human All Exon V8* (Agilent). Los archivos FASTQ obtenidos se analizaron mediante un pipeline propio (KarMa) que genera un listado de variantes de secuencia y de número de copias (CNVs) anotadas, regiones de homocigosidad, reportes de calidad, de cobertura, etc. Todo ello fue interpretado mediante la aplicación *Jnomics* analizándose un panel virtual de 33 genes relacionados con dislipemias (*ABCA1, ABCG5, ABCG8, ANGPTL3, APOA1, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, APOE, APTX, CETP, CYP7A1, EPHX2, GK, GPIHBP1, HNF1A, HNF4A, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LEP, LIPA, LIPC, LMF1, LPL, MTP, NPC1L1, PCSK9, PPARG, SAR1B, SCARB1, SLCO1B1*).

Tras el análisis del panel virtual se encontró la variante en heterocigosis c.205C>T, p. (Arg69Cys) en el gen *APOE* (NM_001302688.2) también conocida como p.Arg43Cys (NM_000041.4). Consiste en una transición que, presumiblemente, conlleva la sustitución de la arginina 69 por cisteína en la proteína resultante. La variante está presente en muy baja frecuencia en población general (gnomAD v4.1.0: 0.0001%) habiendo 2 heterocigotos de más de 800.000 individuos genotipados. En ClinVar (ID 17880) y en HGMD (CM993912) está clasificada como patológica asociada a nefropatía por lipoproteína.

Esta variante ha sido identificada en individuos afectados de la enfermedad (PMID: 35119017, 35193676, 36370330, 35119017). Estudios funcionales proporcionan evidencia

moderada de que la variante tiene un efecto dañino sobre la proteína.

6.2. Mecanismo de patogenicidad:

La patogenicidad de las mutaciones en *APOE* se explica por tres mecanismos principales:

- Agregación de proteínas alteradas: Las modificaciones en la estructura de la ApoE debido a variantes patogénicas favorecen su agregación. Estas macromoléculas agregadas promueven la formación de trombos de lipoproteínas, lo que contribuye al daño tisular.
- Disminución de la unión al receptor de LDL: Las variantes patogénicas disminuyen la capacidad de la ApoE para interactuar con el receptor LDL, dificultando la eliminación de lipoproteínas de la circulación y favoreciendo su acumulación.
- Aumento de la interacción ApoE-HSPG: Las alteraciones estructurales de la ApoE incrementan su afinidad por los proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG), presentes en membranas celulares como las de los glomérulos renales. Esto potencia el depósito de lipoproteínas en los tejidos, contribuyendo al daño glomerular.

En conjunto, el desequilibrio entre la interacción de ApoE con los receptores LDL y HSPG desempeña un papel central en la patogénesis de esta enfermedad, promoviendo la acumulación de lipoproteínas y el desarrollo de lesiones renales.

La secuencia de aminoácidos de ApoE puede dividirse en tres regiones principales: la región N-terminal (AA 1-199), la región bisagra (AA 200-215) y la región C-terminal (AA 216-299). Dentro de la región N-terminal, se encuentran dos sitios clave de unión cuya proximidad se debe a secuencias genéticas superpuestas: la región de unión al receptor LDL (142-150) y la región de unión a HSPG (144-147). Estas dos áreas concentran la mayoría de las mutaciones de *APOE* asociadas con la LPG y se asocian con elevados niveles séricos de ApoE y tensiones arteriales más altas. Además, otras regiones funcionales incluyen las cuatro regiones de hélice (AA 20-160), la región de inserción lipídica (244-272) y la región de homooligomerización (248-299), las cuales, aunque menos estudiadas, también pueden tener un papel relevante en la patogénesis (Figura 1).

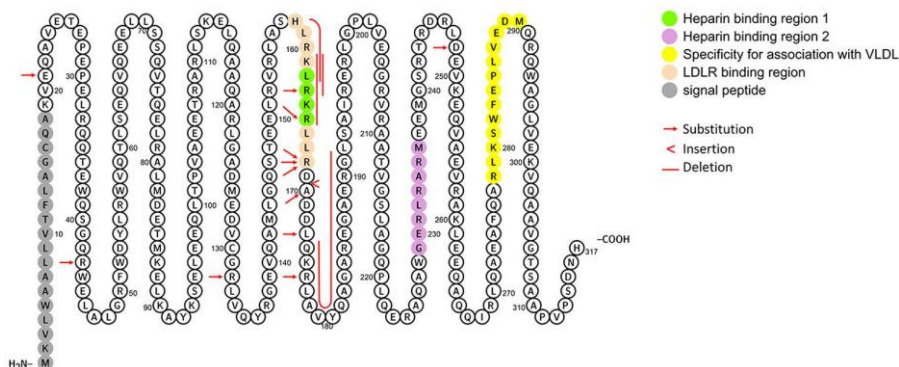


Figura 1. Dominios estructurales de la proteína Apo.

En el caso de nuestro paciente, la variante identificada se encuentra dentro de las cuatro regiones de hélice (AA 20-160), lo que podría explicar los valores normales de apoE en sangre observados.

6.3. Asesoramiento genético:

La enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico dominante por lo que la presencia de una única copia del gen alterada sería suficiente para manifestar los síntomas. Sin embargo, aquellos descendientes que hereden la copia anómala del gen pueden no desarrollar síntomas relacionados con la enfermedad debido a que presenta una penetrancia incompleta. En los casos sintomáticos, la edad de inicio y la severidad de los síntomas pueden variar considerablemente entre los individuos afectados.

Un paciente afecto tiene un riesgo del 50% de transmitir la enfermedad a su descendencia en cada gestación. Está indicado realizar estudio de la variante en familiares directos en riesgo de ser portadores (padres e hijos) y recibir asesoramiento genético.

Se recomienda al paciente y a los portadores o familiares en riesgo de ser portadores de la variante familiar que, en el momento que deseen tener descendencia, acudan a una consulta de genética para determinar el estado de portador y recibir orientación sobre las opciones reproductivas disponibles en ese momento.

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de la LPG, es crucial distinguirla de la hiperlipoproteinemia familiar tipo III (HLP III), ya que ambas pueden asociarse con variantes en el gen *APOE*.

La HLP III está asociada casi exclusivamente con el genotipo ApoE2/E2, que genera un metabolismo lipídico alterado, conduciendo a una acumulación de lipoproteínas de remanentes, lo que resulta en xantomas, hiperlipidemia mixta y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Por otro lado, la LPG se caracteriza por la acumulación de lipoproteí-

nas en los glomérulos renales, lo que provoca proteinuria, edema y, con el tiempo, insuficiencia renal progresiva. La presencia de xantomas y alteraciones en el perfil lipídico son más comunes en la HLP III, lo que permite distinguirla de la LPG, cuyo diagnóstico definitivo se realiza mediante la biopsia renal.

8. TRATAMIENTO

El tratamiento de la LPG se enfoca principalmente en reducir la proteinuria y controlar la hiperlipidemia, ya que no existen terapias específicas dirigidas a la enfermedad. Los inmunosupresores y el trasplante renal no han demostrado ser efectivos, ya que la causa de la enfermedad radica en las lipoproteínas anormales en la sangre. Se han utilizado fármacos como el probucol, los fibratos (fenofibrato, benzafibrato), el niceritrol y las estatinas para reducir los niveles lipídicos y mejorar la función renal en algunos pacientes. También se ha considerado la terapia con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA y ARA II) para reducir la proteinuria y controlar la presión arterial. En algunos casos, se ha utilizado la aféresis de lipoproteínas (como la aféresis de LDL) y la inmunoadsorción para reducir los trombos de lipoproteínas en los glomérulos renales. Si bien otros tratamientos potenciales, como la niacina, los anticuerpos monoclonales contra apoC-III y las terapias antioxidantes, aún necesitan más estudios para confirmar su eficacia, se está investigando el uso de terapias génicas, como la tecnología CRISPR-Cas9, como una opción futura para tratar esta enfermedad hereditaria.

9. EVOLUCIÓN

El paciente recibe tratamiento con cinacalcet para controlar el hiperparatiroidismo primario. Para la LPG, se encuentra bajo un régimen terapéutico que incluye enalapril y atorvastatina. Hasta ahora, ha mostrado una evolución clínica favorable, con una notable mejoría en los niveles de proteinuria.

	Creatinina suero (mg/dL) [0,7-1,2]	Proteínas en orina (mg/dL) [Negativo]	Albúmina/Creatinina en orina (mg/g) [0-30]	Microalbuminuria (mg/dL) [0,3-2]
27/06/2024	1,67	100	451,29	96,44
04/07/2024	1,74	100	373,89	58,85
09/08/2024	2,60	Negativo	127,94	14,38
23/09/2024	2,23	30	107,87	8,64
15/11/2024	1,94	Negativo	47,54	3,67
28/11/2024	1,75	Negativo	94,50	7,39

Tabla 4. Evolución analítica del paciente tras tratamiento.

10. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Da Silveira-Neto JN, De Carvalho MF, De Souza PC, *et al.* Lipoprotein glomerulopathy associated with the Osaka/Kurashiki APOE variant: Two cases identified in Latin America. *Diagn Pathol.* 2021.16(1):1–6.
- Li MS, Li Y, Liu Y, *et al.* An updated review and meta-analysis of lipoprotein glomerulopathy. *Front Med.* 2022. 9:905007.
- Matsunaga A, Sasaki J, Komatsu T, *et al.* A novel apolipoprotein E mutation, E2 (Arg25Cys), in lipoprotein glomerulopathy. *Kidney Int.* 1999. 56(2):421–7.
- Saito T, Matsunaga A, Hashimoto T, *et al.* Apolipoprotein E-related glomerular disorders. *Kidney Int.* 2020. 97(2):279–88.
- Yang M, Ma K, Zhang C, *et al.* Clinical and genetic analysis of lipoprotein glomerulopathy patients caused by APOE mutations. *Mol Genet Genomic Med.* 2020. 8(8):e1281.

22-SÍNDROME DE DEPLECIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL

Autor: Sara Peral García, Jon Sánchez Munárriz, Adrián González Quintana.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: *FBXL4*, Depleción mitocondrial.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mitocondriales son genética y fenotípicamente heterogéneas, con una prevalencia mínima de al menos 1:5000. Tanto el genoma mitocondrial como el nuclear están involucrados en la etiología de este tipo de trastornos.

Aunque las proteínas mitocondriales están codificadas tanto por el genoma mitocondrial como por el nuclear, se ha sugerido en los últimos años que las manifestaciones de las enfermedades mitocondriales que se desarrollan en la infancia suelen deberse más probablemente a defectos en los genes codificados por el ADN nuclear (ADNn), en lugar de alteraciones en los genes codificados por el ADN mitocondrial (ADNmt).

Este es el caso de los síndromes de depleción del ADNmt, siendo los síndromes mitocondriales más reconocidos causados por genes nucleares, tratándose de trastornos autosómicos recesivos graves que comienzan en la infancia debido al agotamiento del contenido de ADNmt celular. Las mutaciones en los genes nucleares *TWINK*, *MPV17*, *POLG*, *TK2*, *RRM2B*, *DGUOK*, *SUCLA2* y *SUCLG1* son responsables de enfermedades de aparición temprana y se han reportado en numerosos casos, generalmente asociados al mencionado síndrome de depleción de ADNmt.

Recientemente se ha identificado el gen nuclear *FBXL4* como causa de encefalopatía mitocondrial de aparición temprana con acidosis láctica, hipotonía, retraso del desarrollo e insuficiencia respiratoria.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Estudio genético de neonato de 7 días que presenta acidosis láctica, hiperamonemia congénita, hipertrofia miocárdica y alteraciones de la sustancia blanca que son compatibles con patología mitocondrial.

2.2. Datos clínicos:

El paciente presenta un cuadro de distrés respiratorio durante las primeras horas de vida con clínica de quejido intermitente, por lo que se decide ingreso en su hospital de origen para monitorización y asistencia respiratoria. Se inicia oxigenoterapia de alto flujo (SL/min con FiO_2 0.21) pero ante persistencia del trabajo respiratorio, se escala a soporte con CPAP (presión positiva continua en la vía respiratoria) persistiendo polipnea de hasta 80 rpm.

Se realiza control gasométrico con datos de acidosis metabólica severa: pH 7.08, pCO_2 14 mmol/L, HCO_3^- 4,2 mmol/L, EB -25 mmol/L con anión gap aumentado e hiperlactemia (18 mmol/L). Se solicita amonio en analítica

sanguínea (309 μ mol/L = 526,64 μ g/dL) y se realiza cetonemia (0,1 mmol/L).

Se observa radiografía posterior con imagen de neumotórax a tensión por lo que se decide intubación orotraqueal y posteriormente se coloca drenaje en quinto espacio intercostal. En el ecocardiograma se observan datos de hipertrofia ventricular izquierda de predominio septal con colapso sistólico.

Buena respuesta inicial de las cifras de amonio al tratamiento quelante y con arginina, por lo que a las 24 horas se disminuye dosis de Ammonul a 250 mg/Kg/día y se mantiene arginina. En las horas posteriores nuevo aumento del amonio, que se mantiene a pesar de ajuste de medicación. Los niveles de amonio llegan a un máximo de 724 μ g/dl lo que hace necesario el inicio de hemodiafiltración. Se observa un descenso parcial del lactato, que no llega a normalizarse en ningún momento.

En este contexto, se decide realización de biopsia muscular y extracción de sangre para el estudio genético.

3. INFORME DE LABORATORIO

Se procedió a realizar un análisis de la actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria en un homogenado de tejido muscular, en la que no se pudo valorar la actividad de los mismos debido a la presencia de una baja actividad de citrato sintasa de 31,2 nmol/min x mg (valores de referencia: 105-350 nmol/min x mg). La actividad de citrato sintasa es un marcador cuantitativo de presencia de masa mitocondrial intacta, por lo que valores bajos pueden ser un indicativo de menor actividad y depleción del ADN mitocondrial, o también pueden ser indicativos de una mala conservación de muestra hasta su procesado.

Tras la extracción de ADN de la biopsia muscular del neonato, se estudió aquellas mutaciones puntuales más frecuentes que afectan a las patologías mitocondriales, mediante minisequenciación seguida de PCR-RFLP-microfluidica y secuenciación directa (Figura 1).

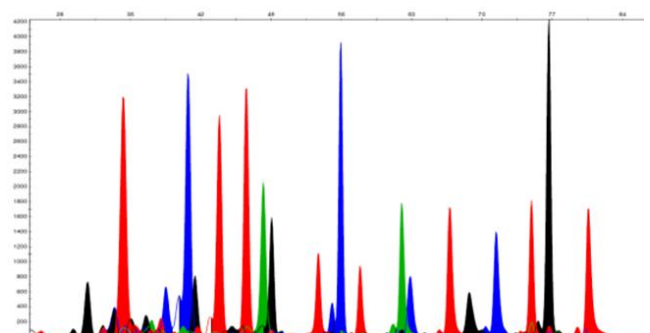


Figura 1. Minisequenciación método SnapShot de Roche.

Tras no dar resultado positivo en ninguna mutación puntual (Tabla1) y teniendo en cuenta la clínica del paciente se realiza la secuenciación paralela del ADNmt completo en la

plataforma de secuenciación masiva PGM-IonTorrent (*LifeTechnologies*) donde tampoco se identifican variantes con potencial patogénico.

MUTACIÓN-GEN	PROTEÍNA	RESULTADO	ESTADO
<i>m.1555A>G-MTRNR1</i>	12S rRNA	Negativo	Normal
<i>m.3243A>G-MTTL1</i>	tRNA-Leu	Negativo	Normal
<i>m.3460G>A-MTND1</i>	p.A52T	Negativo	Normal
<i>m.8344A>G-MTTK</i>	tRNA-Lys	Negativo	Normal
<i>m.8993T>G-MTATP6</i>	p.L156R	Negativo	Normal
<i>m.8993T>C-MTATP6</i>	p.L156P	Negativo	Normal
<i>m.9176T>C-MTATP6</i>	p.L217P	Negativo	Normal
<i>m.9176T>G-MTATP6</i>	p.L156R	Negativo	Normal
<i>m.10158T>C-MTND3</i>	p.S34P	Negativo	Normal
<i>m.10191T>C-MTND3</i>	p.S45P	Negativo	Normal
<i>m.11777C>A-MTND4</i>	p.R340S	Negativo	Normal
<i>m.11778G>A-MTND4</i>	p.R340H	Negativo	Normal
<i>m.11832G>A-MTND4</i>	p.W358X	Negativo	Normal
<i>m.13513G>A-MTND5</i>	p.D393N	Negativo	Normal
<i>m.13514A>G-MTND5</i>	p.D393G	Negativo	Normal
<i>m.14459G>A-MTND6</i>	p.A72V	Negativo	Normal
<i>m.14482C>A-MTND6</i>	p.M64I	Negativo	Normal
<i>m.14482C>G-MTND6</i>	p.M64I	Negativo	Normal
<i>m.14484T>C-MTND6</i>	p.M64V	Negativo	Normal
<i>m.14487T>C-MTND6</i>	p.M63V	Negativo	Normal
<i>c.1399G>A-Chr15-POLG</i>	p.A467T	Negativo	Normal

Tabla 1. Mutaciones analizadas y resultados de la minisequenciación. Elaboración propia

Respecto a la depleción de ADNmt se calculó la relación ADNmt/ADNn mediante PCR a tiempo real con amplificación y detección de los genes *MT-RNR1* (ADNmt) y RNasa P (ADNn) mediante sondas TaqMan marcadas con los fluorocromos FAM y VIC respectivamente. El resultado reflejó una posible reducción del contenido relativo del ADNmt muscular del 22% respecto al control tisular pareado por edad (normalidad >40%, reducción 20-40% y depleción <20%).

Debido a la edad del paciente y la variabilidad biológica del contenido de ADNmt se procedió a la secuenciación de los genes nucleares asociados a defectos de mantenimiento de ADNmt para intentar establecer o descartar el diagnóstico genético. Mediante NGS se analizó un panel de genes de localización mitocondrial (un total de 1364 genes-Mitocarta) en el que se identificó la variante en homocigosis c.1611dup (p. Leu538ThrfsTer6) en el gen *FBXL4* con una profundidad y calidad adecuadas. Dicha variante se confirmó mediante secuenciación Sanger dirigida (Figura 2).

La variantec.1611dup en el gen *FBXL4* no se ha encontrado en ninguna de las bases de datos consultadas: Genome Aggregation Database (gnomAD), 1000 genomas y Exome Sequencing Project (ESP). Debido a que esta variante altera el marco de lectura y provoca un codón de stop prematuro se consideró potencialmente patogénica según la clasificación de la ACMG (*American College of Medical Genetics*).

Los estudios de segregación familiar que se realizaron a ambos progenitores determinaron que éstos eran portadores heterocigóticos de la variante, lo que confirma que el paciente presenta dicha variante en los dos alelos del gen.

Dadas las características de la variante c.1611dup en el gen *FBXL4* y la clínica del paciente se considera que la variante encontrada podría explicar el fenotipo del neonato.

4. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

Los síndromes de depleción del ADN mitocondrial son trastornos autosómicos recesivos con un amplio espectro genético y clínico que se caracterizan por una reducción grave del contenido de ADNmt en los tejidos y órganos afectados. Se requiere una cantidad adecuada de ADNmt para la producción de subunidades clave de los complejos

de la cadena respiratoria mitocondrial y, por lo tanto, para la producción de energía. En consecuencia, el agotamiento del ADNmt da lugar a una disfunción orgánica debida a una síntesis insuficiente de los componentes de la cadena respiratoria necesarios para la producción adecuada de energía.

Estos síndromes son fenotípicamente heterogéneos y pueden afectar a un órgano específico o a una combinación de órganos, incluidos los músculos, el hígado, el cerebro y los riñones. Clínicamente, se clasifican generalmente de cuatro formas: una forma miopática asociada con mutaciones en *TK2*; una forma encefalomiopática asociada con mutaciones en *SUCLA2*, *SUCLG1* o *RRM2B*; una forma hepatocerebral asociada con mutaciones en *DGUOK*, *MPV17*, *POLG* o *TWNK*; y una forma neurogastrointestinal asociada con mutaciones en *TYMP*.

Por su parte, el síndrome de depleción encefalomiopática de ADNmt 13 (*MTDPS13*) es un trastorno autosómico recesivo extremadamente raro causado por mutaciones bialélicas en el gen *FBXL4*. Este síndrome presenta una prevalencia estimada de 1/100.000-400.000.

La encefalomiopatía relacionada con *FBXL4* es una enfermedad multisistémica que afecta principalmente al sistema nervioso central, corazón e hígado. La acidemia láctica, el retraso del desarrollo y la hipotonía generalizada son universales, y las dificultades de alimentación y el retraso del crecimiento son características frecuentes. Se han identificado varios rasgos faciales distintivos en algunos individuos afectados, incluyendo frente prominente, cejas gruesas, pestañas largas, epicanto, fisuras palpebrales cortas, puente nasal ancho y deprimido, filtrum largo y liso, bermellón del labio superior fino y orejas de implantación baja. Aproximadamente la mitad de los afectados tienen microcefalia e hiperamonemia. El pronóstico es variable, con muerte informada en el 30% de los casos a una edad media de 3 años.

A pesar de la alta prevalencia y las graves consecuencias de las mutaciones patogénicas del gen *FBXL4* la función molecular de la proteína *FBXL4* sigue siendo poco conocida. *FBXL4* (F-box y repetición 4 rica en leucina) es una proteína que desempeña un papel importante en el mantenimiento del ADNmt. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, podría ser a través de la regulación de la dinámica mitocondrial.

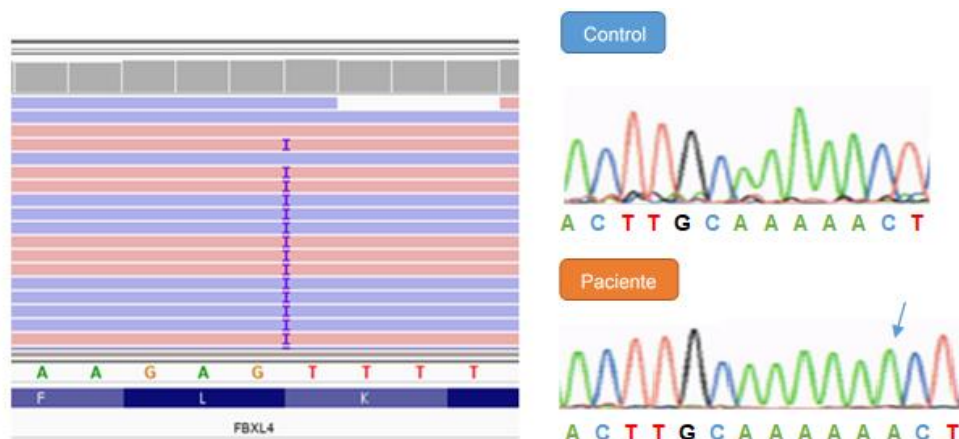


Figura 2. A la izquierda; visualización en IGV (*Integrative Genomics Viewer*) y a la derecha; confirmación mediante secuenciación Sanger de la variante c.1611dup (la flecha indica la duplicación de una adenina).

Recientemente se ha descubierto que *FBXL4* es una proteína mitocondrial que reside en el espacio intermembrana mitocondrial y tiene un dominio de repetición rico en leucina que normalmente participa en interacciones proteína-proteína, lo que permite que *FBXL4* esté presente en un complejo proteico cuaternario. Se ha descubierto que *FBXL4* es esencial para la formación de una red mitocondrial normal. Por lo tanto, *FBXL4* puede desempeñar un papel en el proceso de fusión mitocondrial a través de la interacción y la regulación de otras proteínas de fusión mitocondrial.

Estudios previos han demostrado que la pérdida de *FBXL4* está asociada con niveles disminuidos de ADNmt, niveles disminuidos de componentes de las proteínas OXPHOS, actividad reducida de OXPHOS y bajo consumo de oxígeno.

En resumen, *FBXL4* es un gen nuclear implicado en la regulación de la función mitocondrial, interviniendo en la bioenergética mitocondrial, el mantenimiento del ADN mitocondrial y la dinámica mitocondrial. Mutaciones bialélicas en el gen se han relacionado con el síndrome de depleción del ADN mitocondrial asociado a encefalopatía. El inicio de la enfermedad varía desde el período neonatal hasta unos pocos años después del nacimiento, y los pacientes afectados presentan una amplia gama de manifestaciones, que incluyen retraso en el desarrollo, acidosis láctica, hipotonía generalizada y disminución del número de copias de ADNmt.

El diagnóstico del déficit de *FBXL4* es molecular, mediante la identificación de mutaciones bialélicas en el gen. En el caso

que se ha presentado se ha logrado establecer un diagnóstico genético con los consiguientes beneficios para el paciente y sus familiares, tales como la posibilidad de asesoramiento genético, información pronóstica, manejo clínico de la enfermedad y la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal o preimplantacional en futuros embarazos.

5. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Alsina D, Lytovchenko O, Schab A, *et al.* *FBXL4* deficiency increases mitochondrial removal by autophagy. *EMBO Mol Med.* 2020. 7;12(7):e11659.
- Bonnen PE, Yarham JW, Besse A, *et al.* Mutations in *FBXL4* cause mitochondrial encephalopathy and a disorder of mitochondrial DNA maintenance. *Am J Hum Genet.* 2013. 5;93(3):471-81.
- El-Hattab AW, Dai H, Almannai M, *et al.* Molecular and clinical spectra of *FBXL4* deficiency. *Hum Mutat.* 2017. 38(12):1649-1659.
- Oncul U, Kose E, Eminoglu FT. A Mild Phenotype of Mitochondrial DNA Depletion Syndrome Type 13 with a Novel *FBXL4* Variant. *Mol Syndromol.* 2021.12(5):294-299.
- Wang H, Han Y, Li S, *et al* Mitochondrial DNA Depletion Syndrome and Its Associated Cardiac Disease. *Front CardiovascMed.* 2022. 14;8:808115.

23-FOTOSENSIBILIDAD CUTÁNEA Y DOLOR ABDOMINAL EN PACIENTE PEDIÁTRICO

Autor: Carla Rodríguez García^{1*}, María del Valle Romero Real^{2*}, Alberto Blázquez Encinar².

¹Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

²Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

*Ambos autores han colaborado de forma equitativa en la redacción del texto.

Palabras clave: Fotosensibilidad cutánea, Porfiria, Protoporfina.

1. INTRODUCCIÓN

La ferroprotoporfirina o hemo es un compuesto de coordinación constituido por un átomo de hierro ferroso central (Fe²⁺) coordinado a los 4 nitrógenos pirrólicos de un macrociclo de porfirina, que actúa como grupo prostético de numerosas hemoproteínas tales como la hemoglobina, mioglobina, citocromo P450 (CYP), catalasa y peroxidasa, entre otras.

La biosíntesis del grupo hemo implica una ruta metabólica constituida por, al menos, 8 enzimas, teniendo lugar la primera y las dos últimas de ellas en la mitocondria, mientras que las etapas intermedias se llevan a cabo en el entorno relativamente reductor del citosol de la médula ósea y del hígado.

Las defectos genéticos o mutaciones en los genes que codifican para cada una de las enzimas de esta ruta dan lugar a un grupo de enfermedades raras conocidas como trastornos porfíricos o porfirias, a excepción de la porfiria cutánea tarda (PCT), que por lo general es esporádica y, en pocas ocasiones asociada a mutaciones. Estas alteraciones tienen como consecuencia la acumulación de porfirinas o de precursores porfirínicos, intermediarios de estas reacciones. (Figura 1).

la Protoporfirina ligada al X, que es causada por un aumento en la actividad de la enzima ácido δ-aminolevulínico sintasa. En todos los casos, se trata de deficiencias parciales, ya que una deficiencia total es incompatible con la vida.

Estas alteraciones metabólicas en la biosíntesis del grupo hemo pueden manifestarse en dos tipos clínicos en función del intermediario metabólico acumulado: fototoxicidad, dando lugar a porfirias cutáneas, o alteraciones neurológicas generalmente en forma de ataques agudos, denominadas porfirias agudas; aunque dos de ellas comparten ambas categorías (Coproporfirina hereditaria y Porfiria variegata). Por otra parte, en función del lugar de producción y acumulación de dicho intermediario, las porfirias se clasifican en hepáticas o eritropoyéticas, según si la acumulación se produce en el hígado o la médula ósea, respectivamente (Tabla 1).

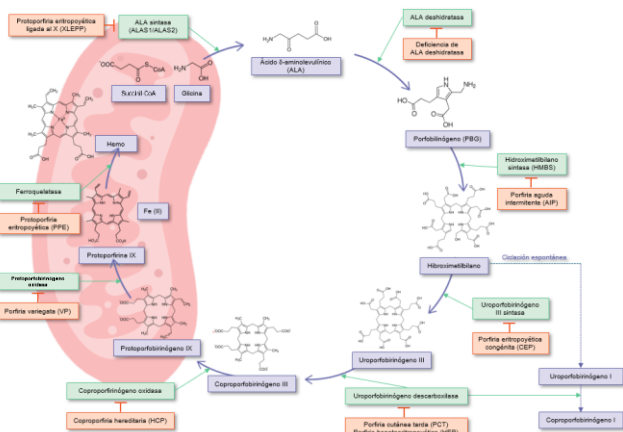


Figura 1. Ruta biosintética de la ferroprotoporfirina o grupo hemo. Elaboración propia a partir de la referencia Bustad *et al.*

De este modo, cada porfiria es secundaria a una actividad alterada en una enzima específica de la ruta, con patrones de herencia autosómicos dominantes, autosómicos recesivos o ligados al cromosoma X. Estas alteraciones son fundamentalmente deficiencias enzimáticas, a excepción de

Porfiria y enzima	Tipo de herencia	Clasificación	Manifestaciones clínicas
Protoporfirina eritropoyética ligada al X (ALA sintasa)	X	Eritropoyética. Cutánea.	Fotosensibilidad sin ampollas.
Porfiria aguda de Doss (ALA deshidratasa)	AR	Hepática. Aguda.	Neurológica.
Porfiria aguda intermitente (Hidroximetilbilano sintasa)	AD	Hepática. Aguda.	Neurológica.
Porfiria eritropoyética congénita o de Günther (Uroporfirinógeno III sintasa)	AR	Eritropoyética. Cutánea.	Neurológica.
Porfiria cutánea tarda (Uroporfirinógeno descarboxilasa)	AD	Hepática. Cutánea.	Fotosensibilidad ampollosa.
Coproporfirina hereditaria (Coproporfirinógeno oxidasa)	AD	Hepática. Aguda y cutánea.	Neurológica. Fotosensibilidad ampollosa poco común.
Porfiria variegata (Protoporfirinógeno oxidasa)	AD	Hepática. Aguda y cutánea.	Neurológica. Fotosensibilidad ampollosa poco común.
Protoporfirina eritropoyética (Ferroquelatasa)	AD, AR	Eritropoyética. Cutánea.	Fotosensibilidad sin ampollas.

Tabla 1. Clasificación de las porfirias. Elaboración propia a partir de la referencia Ramujan VS *et al.*

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Varón de 8 años que acude al servicio de Dermatología por presentar episodios de edema, ardor y dolor facial tras la exposición solar. Presenta, además, dolor en las manos durante el verano que consigue calmar con agua fría. Su madre aporta fotografías en las que se observan escaras en punta de nariz y perímetro labial.

También refiere molestias abdominales infraumbilicales continuas, tipo pinchazo, que comienzan tras episodio de estreñimiento y fecaloma. Este dolor no se relaciona ni con la ingesta ni con la defecación, es máximo en casa por la noche antes de dormirse y al despertarse por la mañana. Aunque no limita estrictamente la actividad diaria, sí que supone una causa de preocupación y de varias ausencias escolares.

El paciente refiere deseos autolíticos debido a las continuas molestias que padece.

2.2. Antecedentes personales:

Entre los antecedentes personales del paciente, destacan:

- Torsión testicular intervenida.
- Intolerancia a la fructosa.
- Estreñimiento crónico.

2.3. Antecedentes familiares:

Sin interés.

2.4. Enfermedad actual:

Paciente con sospecha de porfiria al presentar episodios de edema, ardor y dolor facial después de exposición solar junto con dolor abdominal.

2.5. Exploración física:

- Peso: 34,3 kg. Altura: 147 cm.
- Adenopatías submandibulares de pequeño tamaño.
- Auscultación cardiaca: rítmico sin soplos. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado, sin ruidos patológicos sobreañadidos.
- Abdomen: blando y depresible, no doloroso y sin signos de peritonismo. No se palpan masas ni megalias.
- Miembros inferiores: sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.
- Exploración neurológica normal.

3. INFORME DE LABORATORIO

Se solicita una analítica completa incluyendo perfil de porfirinas y estudio genético. (Tabla 2).

Prueba	Muestra	Resultado	Valores de referencia
VCM	Sangre	71,0	77,0 – 95,0 fL
Hierro		32	59 - 158 µg/dL
Ferritina		20	20 - 200 ng/mL
Transferrina		6,7	20 - 50 %

Tabla 2. Resultados de las pruebas de laboratorio solicitadas.

En el laboratorio de enfermedades mitocondriales y neuromusculares se realiza un panel de secuenciación paralela de regiones codificantes y zonas de unión exón/intrón de 9 genes nucleares que codifican enzimas involucradas en la biosíntesis de las porfirinas y el grupo hemo: *HMBS*, *CPOX*, *PPOX*, *UROD*, *ALAD*, *ALAS2*, *FECH*, *CLPX* y *UROS*. Este estudio se lleva a cabo en una muestra de ADN proveniente de sangre, identificándose en el paciente la variante heterocigota patogénica c.463+1delG en el gen *FECH* asociada a protoporfiria eritropoyética (PPE).

Junto con la variante patogénica, se detecta también la presencia del alelo hipomórfico asociado al polimorfismo c.315-48T/C, también conocido como IVS3-48T/C, en heterocigosis. Al evidenciarse ambas variantes, que confirmarían el diagnóstico en el paciente, se procede a su validación por secuenciación Sanger (Figura 2 y 3).

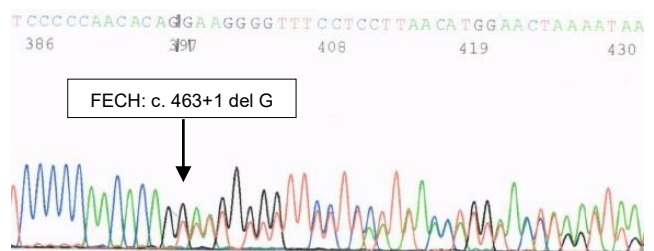


Figura 2. Amplificación del fragmento de ADN de interés por secuenciación Sanger para confirmar la presencia de la variante heterocigota patogénica c.463+1delG en el gen *FECH*.

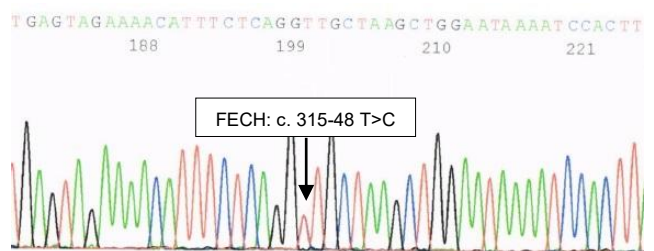


Figura 3. Amplificación del fragmento de ADN de interés por secuenciación Sanger para confirmar la presencia del polimorfismo c.315-48T/C en el gen *FECH*.

El estudio bioquímico de porfirias refleja un patrón porfírico que nos permite, junto con los estudios genéticos, llevar a cabo un diagnóstico en el paciente. Este estudio conlleva la realización de varias pruebas:

- **Screening de Porfobilinógeno (Test de Hoesch):** esta prueba permite confirmar o descartar un cuadro agudo de porfiria. En el caso de un aumento de porfobilinógeno en la muestra de orina, cuando ésta entra en contacto con el reactivo, se desarrolla un color rojo en la superficie de la solución y luego en todo el tubo bajo agitación.
- **Barrido fluorimétrico:** permite observar un pico de emisión de fluorescencia específico para cada tipo de porfiria cuando se realiza un barrido espectrofluorométrico de una muestra de plasma diluida en un buffer fosfato/salino. Los resultados a obtener son:
 - Porfiria de Günther, CPH, PCT: 619 - 621 nm.
 - Porfiria Variegata: 626 - 628 nm.
 - Protoporfiria Eritropoyética: 634 - 636 nm.

- Cuantificación de porfirinas totales: en una muestra de sangre tras un proceso de extracción con un disolvente orgánico en medio ácido.
- Cuantificación de Protoporfirina IX, Zinc-Protoporfirina y Protoporfirina libre: la enzima ferroquelatasa cataliza la inserción de metales (hierro o zinc) en la protoporfirina IX para completar la síntesis del grupo hemo. Una actividad insuficiente da lugar a una acumulación excesiva de protoporfirina que carece de hierro u otros metales, en particular zinc (protoporfirina libre de metal). El exceso de protoporfirina plasmática y eritrocitaria en la PPE es principalmente protoporfirina libre de metales producida por los reticulocitos de la médula ósea.

Los resultados obtenidos en el paciente se detallan en la Tabla 3:

Prueba	Muestra	Resultado	Valores de referencia
Test de Hoesch	Orina	Negativo	Negativo
Barrido Fluorimétrico	Plasma	Pico a 634 nm	PPE: 634 - 636 nm
Protoporfirina IX	Sangre	375,50	<59 µg/dL
Zinc-Protoporfirina	-	16%	-
Protoporfirina Libre	-	84%	-
Porfirinas Totales	Plasma	1,8 µg/dL	0 - 1 µg/dL
Porfirinas Totales	Orina	<35 µmol/gr creatinina	<35 µmol/gr creatinina

Tabla 3. Resultados del estudio bioquímico de porfirias.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El estudio bioquímico y genético realizado confirma la presencia de protoporfirina y descarta la presencia de porfiria aguda que justifique el dolor abdominal. Se realiza estudio de Ac. antitransglutaminasa que resulta negativo.

Se recomienda estudio en Digestivo y tratamiento de la ferropenia.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Los resultados genéticos permiten conocer que el paciente es portador de la variante heterocigota patogénica c.463+1delG en el gen *FECH*. Además, también se detectó en el paciente la presencia del alelo hipomórfico asociado al polimorfismo c.315-48T/C en heterocigosis.

Por otro lado, los estudios bioquímicos permiten observar un pico, gracias al barrido fluorimétrico, a 634 nm correspondiente a PPE junto con un exceso de protoporfirina IX a expensas de protoporfirina libre.

Ambas variantes más el perfil porfírico obtenido se asocia a PPE, porfiria cutánea hereditaria causada por un déficit parcial de ferroquelatasa, que se caracteriza por una fotosensibilidad dolorosa y no ampulosa que suele aparecer por primera vez en la primera infancia y que se manifiesta de forma aguda tras la exposición a la luz solar.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Clínicamente, la PPE debe diferenciarse de otras condiciones con manifestaciones similares, como las reacciones fototóxicas a medicamentos, la hidroa vacciniforme y la urticaria solar. También es importante considerar otras posibilidades diagnósticas, como la dermatitis de contacto, el angioedema, o incluso otras formas de porfiria. En el caso de lesiones crónicas, es fundamental distinguirlas de la proteinosis lipoidea.

Desde el punto de vista bioquímico, el diagnóstico de PPE se caracteriza por un exceso de protoporfirina, predominando la forma libre. La presencia de niveles elevados de protoporfirina quelada con zinc podría ser indicativa de una deficiencia de hierro o de envenenamiento por plomo. Sin embargo, también puede estar asociada a PPE ligada al cromosoma X, causada por variantes de ganancia de función en el gen *ALAS2*. Además, en algunas formas hereditarias de porfiria, los homocigotos pueden presentar un aumento significativo de protoporfirina con zinc.

En este caso, las manifestaciones clínicas del paciente orientaron el estudio inicial hacia el diagnóstico de porfiria, considerando la posibilidad de una porfiria aguda debido a la asociación de episodios de fototoxicidad con dolor abdominal. No obstante, el estudio bioquímico y genético confirmó la presencia de una porfiria cutánea, lo que llevó a considerar que el dolor abdominal podría tener una causa etiológica diferente, actualmente en estudio.

7. EVOLUCIÓN

Tras su diagnóstico, el paciente continuó con el seguimiento de la patología en su centro de referencia por lo que no se disponen de datos evolutivos del mismo.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

- Introducción:

La protoporfirina eritropoyética (PPE) es una fotodermatosis dolorosa no ampulosa originada por errores congénitos en la ruta biosintética del hemo, con una prevalencia de 1:75000 a 1:200000 en todo el mundo, siendo la tercera porfiria más común y la más frecuente en niños. La PPE afecta a todos los grupos étnicos sin predominio sexual, pero es más común en población oriental que en caucásicos, y mucho menos en población africana.

- Manifestaciones clínicas:

La molécula de protoporfirina absorbe la radiación del espectro visible a una longitud de onda de entre 320 a 595 nm. Al hacerlo, aumenta su contenido energético que es liberado posteriormente por transferencia al oxígeno dando lugar a especies reactivas del oxígeno que pueden interactuar con muchas moléculas biológicas como proteínas, lípidos y ADN. La peroxidación de los lípidos de las membranas, la activación del complemento por las especies reactivas de oxígeno o los fenómenos de desgranulación de mastocitos son algunas de las formas en las que producen daño a las membranas celulares.

Al tratarse de una molécula lipófila, esta tiende a acumularse en las membranas celulares dando lugar a reacciones fotodinámicas en los tejidos donde se encuentre presente (piel, glóbulos rojos de los vasos sanguíneos de la piel) de modo que su acumulación se manifiesta clínicamente con fotosensibilidad cutánea dolorosa acompañado de eritema y edemas, a veces petequias junto con sensación de escozor y quemazón tras exposición solar, sin aparición de ampollas.

Estos síntomas cutáneos suelen hacerse notables en la primera infancia perdurando toda la vida con una gravedad variable en función del tiempo de exposición pudiendo dar lugar a lesiones crónicas en la piel, en forma de engrosamiento de la piel con aspecto ceroso o correoso y áreas de hiperqueratosis, siendo las principales zonas de aparición el dorso de las manos y la cara. Aunque la luz solar es el desencadenante habitual, la fotosensibilidad también puede verse exacerbada por la exposición al calor y otros gradientes de temperatura.

La protoporfirina presenta una excreción hepática y, al ser una molécula lipofílica, su acumulación en este órgano conlleva a un riesgo de daño hepático cuando la carga hepática excede a la capacidad de excreción biliar. Esta afectación incluye colelitiasis con episodios obstructivos y enfermedad hepática crónica que puede evolucionar a insuficiencia hepática aguda. La incidencia de colelitiasis en la PPE es de entorno al 20% de los pacientes y puede ocurrir a una edad temprana. Por su parte, la insuficiencia hepática es mucho menos común.

En el caso de nuestro paciente, en el momento actual la única manifestación es cutánea, con normalidad del perfil hepático.

- Etiopatogenia:

En la mayoría de los pacientes, y también en el caso expuesto, este defecto en la ruta biosintética tiene como consecuencia una actividad deficiente (inferior al 50%) de la enzima mitocondrial ferroquelatasa, que participa en último lugar en la síntesis del grupo hemo al incorporar el hierro ferroso (Fe^{2+}) a la protoporfirina IX conformando la biomolécula final. Asimismo, también cataliza la inserción de zinc para formar protoporfirina de zinc. Al encontrarse alterada tanto la formación del grupo hemo como de protoporfirina de zinc, se produce una acumulación de protoporfirina libre en los reticulocitos de la médula ósea, pasando posteriormente al plasma y transportándose a la piel e hígado.

La ferroquelatasa es una enzima codificada por el gen *FECH*, localizado en el cromosoma 18 con herencia autosómica dominante, pero también se ha descrito la herencia recesiva de dos alelos *FECH* mutados. En el primero de los casos, la expresión clínica está modulada por el alelo hipomorfo IVS3-48C en trans, que da lugar a un ARNm inestable truncado que reduce la actividad enzimática en un 20-30%. Este alelo hipomorfo se encuentra en el 10% de población caucásica y en el 50% de población asiática, pero por sí solo no produce la enfermedad, es necesario la presencia de una variante patogénica en el otro alelo del gen.

Hasta el momento, se han descrito más de 130 mutaciones, siendo menos de la mitad variantes *missense*; el resto son

nonsense, cambios de marco de lectura o *frameshift*, grandes deleciones o variantes de *splicing*.

En otros casos, aproximadamente el 2%, la PPE es debida a una ganancia de función de la ácido δ -aminolevulínico sintetasa 2 eritrocitaria (*ALAS2*), enzima inicial de la ruta que cataliza la condensación del succinil-CoA con glicina para dar lugar al ácido δ -aminolevulínico en las células eritroides de la médula, con herencia dominante ligada al X. Esta ganancia de función tiene como consecuencia una producción excesiva de protoporfirina en relación a las cantidades necesarias en la médula ósea. En este caso, al no haber una alteración del gen *FECH*, las protoporfirinas medidas se encontrarán queladas con zinc, y solo en el 50-85% se encontrarán libre de metal. En promedio, estos pacientes tienen un curso de la enfermedad más grave, con una mayor acumulación de protoporfirinas y mayor riesgo hepático. Las mujeres con Protoporfiria ligada al X pueden presentar un fenotipo clínico variable que va desde asintomático hasta un cuadro sintomático similar al presentado por los varones, dependiendo de la inactivación del cromosoma X.

- Diagnóstico:

El diagnóstico se establece mediante el hallazgo de niveles elevados de protoporfirina en plasma y glóbulos rojos y la detección de un pico de fluorescencia plasmática a 634 nm; así como estudio del perfil hepático, nivel de actividad de ferroquelatasa y estudio genético.

- Asesoramiento genético:

En la PPE clásica con una variante patogénica en *FECH* en un alelo y el alelo hipomorfo IVS3-48C en trans, la probabilidad de que la descendencia de un paciente con PPE presente la enfermedad es inferior a 1:40 (< 2,5%), ya que el alelo hipomorfo tiene una prevalencia en población general caucásica del 10%. El cribado de la presencia del alelo hipomorfo en la pareja del paciente con PPE permite una estimación más precisa de dicha probabilidad.

- Tratamiento:

En primer lugar, en cuanto al manejo de la fotosensibilidad se basa fundamentalmente en evitar la exposición solar y empleo de protectores solares físicos. Las reacciones agudas pueden tratarse con compresas frías y, en ocasiones, con corticosteroides tópicos o antiinflamatorios orales. El betacaroteno ha demostrado algún beneficio para mejorar la tolerancia a la luz, mientras que otros tratamientos con vitamina C, E, cisteína y antihistamínicos presentan una evidencia limitada. Opciones más avanzadas incluyen fototerapia para inducir el bronceado y la afamelanotida, un agonista de la hormona α -estimulante de melanocitos (α -MSH), administrado como implante subcutáneo, que aumenta la concentración de eumelanina y disminuye la activación de la protoporfirina a través de su efecto antioxidante.

En cuanto a la reducción del exceso de protoporfirina, esta puede abordarse mediante la disminución de la eritropoyesis, empleando exanguinotransfusión o hipertransfusión, aunque estos métodos no son viables a largo plazo. Otra opción es el uso de colestiramina, un agente secuestrante de bilis que facilita la eliminación de protoporfirina. Sin embargo, su

eficacia es incierta. Como el principal riesgo en pacientes con PPE es la enfermedad hepática, es esencial un seguimiento regular de la afectación en este órgano que incluya pruebas hepáticas no invasivas, serología, marcadores de fibrosis y estudios de imagen, además de medidas preventivas contra la hepatitis y evitar el consumo de alcohol.

El trasplante hepático está indicado para la enfermedad hepática terminal en pacientes con PPE, aunque no corrige la deficiencia de ferroquelatasa ni la sobreproducción de protoporfirina, por lo que los síntomas persisten. El enfoque ideal sería trasplante secuencial de hígado y médula ósea, que ha demostrado su éxito en algunas situaciones.

En la actualidad, existen diversos ensayos clínicos en curso para nuevas terapias para la PPE. Estos incluyen al dersimelagon, un agonista oral de α -MSH, actualmente en fase III. Asimismo, está en fase II un ensayo para biopertina, una posible terapia modificadora de la enfermedad que inhibe la captación de glicina en las células eritroides. En último lugar, hay un ensayo en fase II para cimetidina por su capacidad inhibitoria de la enzima ALAS.

- **Pronóstico:**

La PPE es un trastorno crónico cuyo pronóstico dependerá de la evolución de la enfermedad hepática. Sin embargo, la fotosensibilidad puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de estos pacientes.

9. CONCLUSIONES

La Protoporfiria eritropoyética es una patología que puede causar un gran sufrimiento físico a los niños, así como psicológico en los padres, a veces agravado por un diagnóstico tardío o, en muchos otros casos, por la ausencia del mismo. En este último caso, además, existe la posibilidad de poner en peligro la vida del paciente en casos de daño hepático grave.

De ahí la importancia de sospechar de una porfiria en pacientes con fotosensibilidad, independientemente de las lesiones clínicamente evidentes, que no siempre acompañan al individuo afecto de modo que se pueda realizar un diagnóstico más oportuno de la PPE, lo que en última instancia da como resultado un tratamiento adecuado y eficaz del paciente.

10. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Balwani M. Erythropoietic Protoporphyrinemia and X-Linked Protoporphyrinemia: pathophysiology, genetics, clinical manifestations, and management. *Mol Genet Metab.* 2019. 128(3):298-303.
- Bustad, H.J.; Kallio, J.P.; Vorland, M. *et al.* A. Acute Intermittent Porphyria: An Overview of Therapy Developments and Future Perspectives Focusing on Stabilisation of HMBS and Proteostasis Regulators. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22, 675.
- Dickey A.K; Karp R, Balwani M. Update on the Porphyrias. *Annuals Reviews of Medicine.* 2024. 75:321-35.
- John D. Phillips. Heme biosynthesis and the porphyrias. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2019. 128(3): 164-177.
- Lecha M, Puy H, Deybach JC. Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis.* 2009. 10:4:19.
- Michaels BD, Del Rosso JQ, Mobini N, *et al.* Erythropoietic protoporphyria: a case report and literature review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010. 3(7):44-8.
- Ramujam VS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A brief Overview of the Porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015. 1,86:17.20.1-17.20.26.

BLOQUE V

GESTIÓN Y CALIDAD

24-EVALUACIÓN DE LOS INDICADORES DE CALIDAD ASOCIADOS A LA ETAPA PREANALÍTICA

Autor: Julia Sanz Gómez, Daniel Párraga García.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Indicadores de calidad, Laboratorio clínico, Fase preanalítica.

1. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la evidencia acumulada durante las últimas décadas la mayoría de errores que se producen en el laboratorio clínico tienen lugar durante las fases preanalítica y post-analítica del proceso analítico total. Aunque para garantizar la seguridad del paciente y la máxima calidad de los resultados es necesario evaluar y controlar cada uno de los elementos que conforman globalmente el ciclo del laboratorio, los aspectos extra-analíticos deben ser considerados como una prioridad dada su especial vulnerabilidad. Para detectar errores o cambios en un proceso es necesario definir parámetros que permitan cuantificarlos, y es en este contexto donde los indicadores de calidad se han establecido como herramientas eficaces.¹ De hecho, uno de los requisitos imprescindibles para que un laboratorio obtenga la acreditación por la norma UNE-EN ISO 15189:2023 es el uso efectivo de indicadores en todas las etapas del proceso analítico.²

Los indicadores de calidad son parámetros definidos con el fin de medir el desempeño de una organización en relación con un proceso o aspecto concreto de la misma y que proporcionan evidencias de que se están cumpliendo con unos objetivos de calidad establecidos. Suelen emplearse, bien para la detección de errores, bien para la monitorización de una nueva intervención o ciclo de mejora. Estos deben reflejar fielmente la calidad del aspecto que se desea monitorizar, y entre sus características deseables también deben encontrarse su sensibilidad, especificidad, fiabilidad y reproducibilidad.

En los últimos años, muchos laboratorios han implementado indicadores de calidad siguiendo distintos métodos y criterios que se han basado en su propia organización y características particulares. Al mismo tiempo, han surgido diversos programas de indicadores extra-analíticos en países como Australia, Nueva Zelanda, Brasil, España, Inglaterra, China y Croacia. Entre ellos destacan los programas de garantía externa de la calidad preanalítica, los cuales se han desarrollado siguiendo tres tipos de estrategias principales³:

- **Tipo I:** Registro de procedimientos: Consiste en la distribución de cuestionarios en los que se plantean preguntas relacionadas con el tratamiento de ciertos aspectos de la fase preanalítica (estabilidad de las muestras, interferencias, llenado de los tubos, criterios de rechazo de solicitudes, ...).
- **Tipo II:** Distribución de muestras que simulan errores: De forma similar a los programas de garantía externa de la calidad analítica, los participantes reciben muestras

con algún tipo de error y se evalúa la detección y el abordaje del mismo por parte de cada laboratorio.

- **Tipo III:** Registro de errores/eventos adversos. Las incidencias de ciertos tipos de errores preanalíticos deben ser registradas y reportadas al organizador del programa. A continuación, los laboratorios reciben informes en los que pueden comparar sus resultados con el resto de participantes, así como consejos en relación con la minimización de los mismos. Además, en este tipo de programas, debe existir una armonización de los indicadores empleados con el fin de poder realizar comparaciones válidas y de definir unas especificaciones de calidad. Si bien las especificaciones para las fases extra-analíticas podrían seguir, en principio, cualquiera de los de los modelos jerárquicos establecidos en la I Conferencia Estratégica de la *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* celebrada en Milán en 2015, aquellas basadas en el estado del arte son las más empleadas en la práctica debido a su mayor facilidad de aplicación.

A pesar del surgimiento de estos programas e iniciativas, la falta de armonización entre ellos ha supuesto una barrera a la hora de realizar comparaciones y establecer un sólido estado del arte. Dado el impacto que tienen sobre la seguridad del paciente los resultados analíticos, resulta fundamental alcanzar un acuerdo internacional que permita adoptar unos indicadores de calidad universales y una terminología y una gestión común con relación a los mismos. En lo que sí parece existir consenso es en cuáles deben ser sus características principales: los indicadores de calidad deben estar enfocados sobre el paciente para promover la calidad total y su seguridad, deben ser consistentes con la definición de error de laboratorio especificada en la ISO/TS 22367: 200842, abarcar todas las etapas del proceso analítico total y ser consistentes con los requisitos de la norma ISO 15189:2023. Además, dada su función como herramientas de medición objetivas, deben ser relevantes y aplicables a cualquier laboratorio del mundo, presentar solidez científica y estar enfocados a áreas de especial importancia para la calidad, contar con límites o criterios de desempeño aceptable bien definidos y basados en la evidencia y, por último, deben poder ser empleados para monitorizar la mejora de los laboratorios.⁴

2. OBJETIVOS

Evaluar nuestros indicadores de calidad asociados a la etapa preanalítica del ciclo del laboratorio.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Programa De Garantía Externa De La Calidad Preanalítica De La Sociedad Española De Medicina De Laboratorio (SEQC):

La Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC) inició en el año 2014 su Programa de Garantía Externa de la Calidad Preanalítica. Este programa constituye una herramienta sencilla para la detección y monitorización de los errores preanalíticos más frecuentes, y entre sus objetivos también se encuentran promover la búsqueda de acciones correctivas, facilitar la intercomparación de resultados entre laboratorios y fomentar la mejora continua.⁵

Este programa de la SEQC basa la detección de los errores acontecidos durante la etapa preanalítica en el registro y el recuento del número de pruebas o solicitudes analíticas rechazadas de acuerdo con los criterios de aceptabilidad definidos por el laboratorio para uno de los cuatro tipos de muestra más frecuentemente empleados: suero, sangre total EDTA, plasma citrato y orina de micción espontánea. Los rechazos registrados a lo largo de un mes se contabilizan cuatro veces al año y se utilizan como base para el cálculo de diversos indicadores de calidad. Estos indicadores suelen expresarse en la forma de porcentaje de rechazos respecto al número total de peticiones o respecto al número total de solicitudes de la prueba más común en cada tipo de espécimen (creatinina para el suero, hemograma para las muestras de sangre total EDTA y tiempo de protrombina para las de plasma citrato). Los resultados de estos indicadores se comparan con unas especificaciones de calidad derivadas del estado del arte que se calculan de forma bianual en base a los datos reportados por los participantes en los últimos cuatro años. Si bien cada laboratorio puede escoger las especificaciones que considere oportunas de acuerdo con sus objetivos, el programa sugiere utilizar el percentil 25 (p25), el percentil 50 (p50) y el percentil 75 (p75) como especificaciones óptima, deseable y mínima, respectivamente.

Nuestro laboratorio participa desde hace años en el Programa de Garantía Externa de la Calidad Preanalítica de la SEQC. Nuestra Unidad de Preanalítica es la responsable del registro de los rechazos y de sus diferentes causas, el cual se realiza a través del sistema informático del laboratorio con ayuda de comentarios codificados que facilitan la extracción y el análisis posterior de los datos. Este análisis, así como el envío y la evaluación final de los resultados obtenidos en el programa, es realizada en colaboración con la Unidad de Calidad.

3.2. Condiciones de conservación de las muestras durante el transporte:

La norma UNE-EN ISO 15189:2023 establece en sus requerimientos relativos a los procesos preanalíticos la necesidad de establecer, asegurar y evaluar periódicamente las condiciones de transporte de las muestras con el fin de garantizar su integridad, así como la validez y la calidad del resultado final. Como parte de estos requisitos, la norma remarca el deber de asegurar y monitorizar que los intervalos de tiempo y temperatura transcurridos entre la toma de la muestra y su recepción por parte del laboratorio sean los

adecuados en función de los análisis solicitados.² El cumplimiento de estas obligaciones exige la instauración de sistemas que permitan monitorizar a tiempo real la idoneidad de las condiciones de transporte. Desde el año 2022, nuestro laboratorio emplea un sistema basado en las neveras Nuuk (Groenlandia Tech®), el cual permite realizar un seguimiento del tiempo y la temperatura, la localización geográfica de las neveras, y otros incidentes acontecidos durante el transporte, como son los golpes o caídas bruscas.

Cada uno de los centros de salud y centros de especialidades periféricos pertenecientes a nuestra área tienen asignadas una o varias neveras. Tras la extracción, las muestras son introducidas por el personal en el interior de las mismas. El cumplimiento de las condiciones de temperatura idóneas se encuentra garantizado a través de la presencia de varios acumuladores de frío y mediante la introducción de múltiples placas eutécticas. Un sistema de tarjetas permite la activación y desactivación de un cronómetro y de unos sensores de temperatura y movimiento, los cuales se mantienen operativos entre la toma de la última muestra en sus respectivos centros de origen y la recepción de la nevera por parte de nuestro laboratorio.

La evaluación de las condiciones de transporte se realiza con una frecuencia diaria. El personal técnico es el encargado de revisar y registrar en el sistema informático del laboratorio cualquier incidencia relativa a las condiciones de tiempo (<2h) y temperatura (<25°C). El personal facultativo debe estudiar y validar los resultados, pudiendo actuar, bien rechazando el análisis, bien notificando a través de comentarios incluidos en el informe la alteración de los parámetros que pueden verse afectados.⁶

Por otra parte, la Unidad de Calidad es la encargada de realizar una evaluación a largo plazo del cumplimiento de las mencionadas especificaciones. Este análisis se realiza de forma semestral con el objetivo de detectar posibles errores recurrentes y abordar su subsanación. Entre los indicadores utilizados para realizar este seguimiento se incluyen los porcentajes de cumplimiento e incumplimiento de las condiciones de tiempo y temperatura, así como el porcentaje de casos en que no ha sido posible la adquisición de dicha información. Los datos son extraídos del sistema informático del laboratorio y posteriormente analizados a través de una hoja de cálculo. Los resultados son interpretados junto con el personal de la Unidad de Preanalítica con el fin de encontrar soluciones a las desviaciones detectadas e identificar posibles acciones de mejora.

4. RESULTADOS

4.1. Programa De Garantía Externa De La Calidad Preanalítica De La Sociedad Española De Medicina De Laboratorio (SEQC):

Los resultados obtenidos en el Programa de Garantía Externa de la Calidad Preanalítica de la SEQC aparecen reflejados en la Tabla 1. Todos los indicadores evaluados se encuentran entre el percentil 10 y el percentil 90 de la distribución de valores correspondiente a este trimestre, por lo que el desempeño de nuestro laboratorio parece ser comparable al de resto de participantes. Los resultados

obtenidos son satisfactorios a nivel global, ya que un 17% de los indicadores cumplen con las especificaciones de calidad de la SEQC consideradas como óptimas, un 44% con las deseables y un 27% con las mínimas. No obstante, se observan dos indicadores que no satisfacen las especificaciones mínimas sugeridas y que deben ser analizados en profundidad.

La primera de estas desviaciones debe estudiarse en el contexto de los resultados del trimestre anterior, donde se registraron dos incumplimientos en relación con el aumento de la incidencia de las muestras de plasma-citrato coaguladas y de las muestras de suero hemolizadas. El

incremento de estos indicadores, ambos relacionados con la calidad de la extracción, se detectó tras un período en el que se había producido una modificación significativa del personal técnico y de enfermería. Por este motivo, tras notificar los resultados al personal de nueva incorporación, se tomaron medidas para fomentar su labor formativa. La eficacia de estas acciones correctivas parece reflejarse en los resultados de este segundo trimestre en estudio: el indicador relativo al número de muestras coaguladas de plasma-citrato ha disminuido un 30% respecto a su valor inicial, mientras que el indicador relacionado con las muestras de suero hemolizadas cumple, en esta ocasión, con las especificaciones de calidad mínimas (p75).

INDICADOR	1º TRIM		2º TRIM		Especificaciones calidad SEQC 2024		
	%	PERC.	%	PERC.	p25	p50	p75
Nº total de rechazos / nº total de peticiones (%)	0,657	25	0,724	25	1,157	2,064	3,631
Nº de rechazos por muestras sin etiqueta de identificación / nº total de peticiones	0,009	50	0,012	75	0,000	0,010	0,041
Nº de rechazos por discrepancias en la identificación del paciente, petición y/o muestra / Nº total de peticiones (%)	0,000	10	0,001	50	0,000	0,009	0,029
Nº total de rechazos de suero / Nº det Creatinina (%)	0,293	25	0,441	50	0,421	0,936	1,930
Nº de rechazos por muestras de suero no recibidas/ Nº det Creatinina (%)	0,251	75	0,279	75	0,139	0,256	0,462
Nº de rechazos por muestras de suero hemolizadas / Nº det Creatinina (%)	0,010	10	0,024	25	0,081	0,462	1,299
Nº de rechazos por muestras de suero insuficientes / Nº det Creatinina (%)	0,029	50	0,135	90	0,003	0,037	0,120
Nº rechazos por muestras de suero contaminadas por fluidos de infusión/Nº det. Creatinina (%)	0,003	50	0,003	50	0,000	0,013	0,041
Nº total de rechazos de sangre total-EDTA / Nº det Hemograma (%)	0,507	50	0,52	50	0,324	0,545	0,861
Nº rechazos de sangre total-EDTA no recibidas / Nº det Hemograma (%)	0,304	75	0,31	75	0,152	0,280	0,430
Nº rechazos de sangre total-EDTA insuficientes / Nº det Hemograma (%)	0,003	50	0,01	50	0,001	0,019	0,063
Nº rechazos de sangre total-EDTA coaguladas / Nº det Hemograma (%)	0,200	50	0,204	75	0,097	0,192	0,338
Nº total de rechazos de Plasma Citrato-coagulación/ Nº det Protrombina (%)	2,272	75	1,732	50	0,985	1,991	3,525
Nº total de rechazos de Plasma Citrato-coagulación no recibidas/ Nº det Protrombina (%)	0,653	75	0,489	50	0,335	0,667	1,278
Nº total de rechazos de Plasma Citrato-coagulación insuficientes/ Nº det Protrombina (%)	0,284	50	0,317	50	0,209	0,608	1,446
Nº total de rechazos de Plasma Citrato-coagulación coaguladas/ Nº det Protrombina (%)	1,335	90	0,925	90	0,058	0,241	0,668
Nº total de rechazos por muestras de Orina recientes no recibidas/ Nº total de peticiones (%)	0,129	25	0,159	25	0,348	0,748	1,421
Nº de tubos Suero con índice hemolítico $\geq 0,5$ g/L / Nº det. Creatinina (%)	2,649	90	2,233	90	0,408	1,416	2,441

Tabla 1. Resultados trimestrales del Programa de Garantía Externa de la Calidad Preanalítica de la SEQC (2024).

El segundo resultado no conforme obtenido durante este trimestre es el relativo al número de muestras de suero insuficientes por número de determinaciones de creatinina. Al revisar las muestras afectadas por este tipo de incidencia se observó que los rechazos en cuestión se producían cuando las solicitudes analíticas realizadas llevan asociadas un elevado número de pruebas. En nuestro laboratorio se extrae por defecto una única muestra de suero con independencia del número de determinaciones que deban realizarse a partir de ella. Esta se divide posteriormente en diferentes alícuotas que son distribuidas a las diferentes áreas del laboratorio de acuerdo con los análisis solicitados. En los últimos meses se han introducido procesos adicionales de alícuotación debido a los cambios acontecidos en el flujo de trabajo de algunas de nuestras secciones. Estas modificaciones han conllevado un aumento de los rechazos por muestra de suero insuficiente. Ante estos resultados, los responsables de la Unidad de Preanalítica deciden contemplar la posibilidad de incluir la extracción de un tubo

de suero adicional en el caso de las peticiones que incluyan pruebas que exijan la realización de alícuotas de un volumen especialmente elevado.

4.2. Condiciones de conservación de las muestras durante el transporte:

Los resultados relativos al cumplimiento de las condiciones de tiempo y temperatura de transporte pertenecientes al primer semestre del año 2024 aparecen representados gráficamente en la Figura 1. Los datos aparecen agrupados para cada variable en tres categorías: el porcentaje de casos en los que se han cumplido las especificaciones establecidas (<2h y <25°C), el porcentaje de casos en los que se ha dado un incumplimiento de las mismas y el porcentaje de ocasiones en las que no ha sido posible recopilar la información pertinente. Además, en las Figuras 2 y 3 estos datos aparecen desglosados por centro.

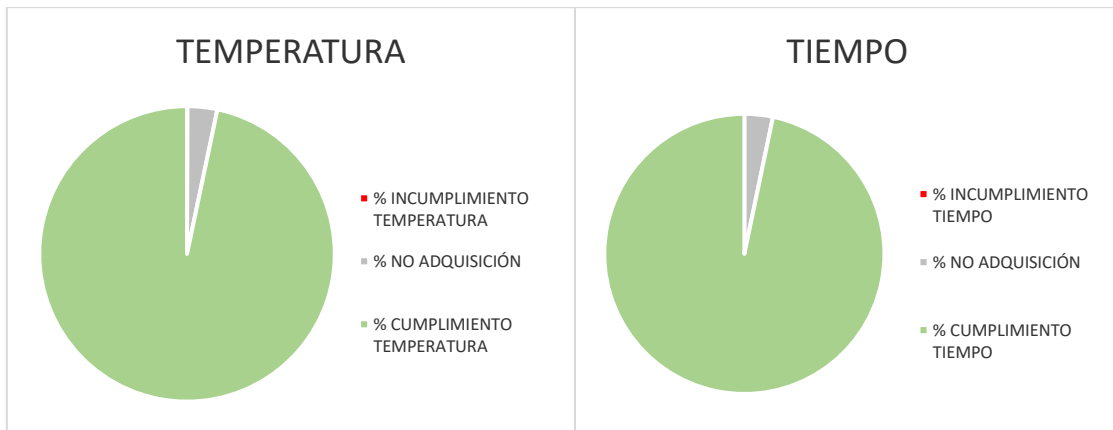


Figura 1. Resultados semestrales del control del tiempo y de la temperatura de transporte.

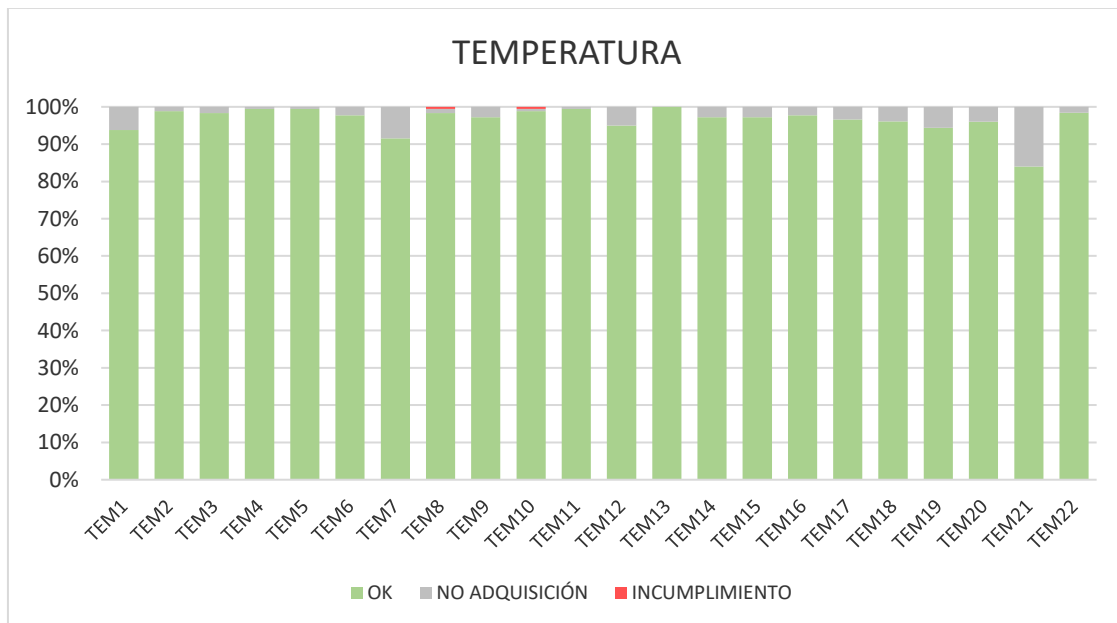


Figura 2. Resultados semestrales del control de temperatura durante el transporte desglosados por centro.

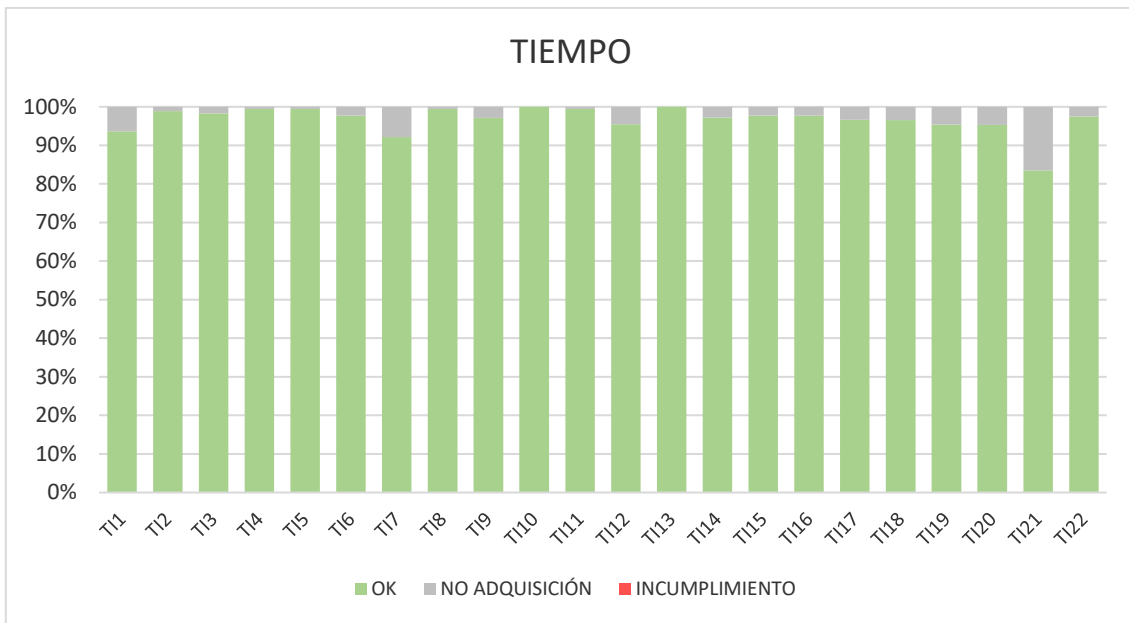


Figura 3. Resultados semestrales del control de tiempo durante el transporte desglosados por centro.

Los resultados obtenidos revelaban un cumplimiento de las especificaciones superior al 95% tanto para la temperatura como para el tiempo de transporte. No se detectaron incumplimientos en el tiempo, y los errores en la temperatura parecían constituir casos aislados (0,05%). No obstante, se observaba una falta de adquisición de los datos en un 3,24% de los casos, desviación que se consideró susceptible de estudio. Estos errores parecían concentrarse en mayor medida en algunos centros de salud, por lo que se contactó con la Unidad de Preeanalítica y con los centros afectados con el objetivo de identificar posibles errores en el proceso de transporte. Tras el análisis realizado por las partes implicadas se detectaron varias neveras en las que se había producido una ruptura del sistema de cierre que impedía activar correctamente los sensores de temperatura y los contadores de tiempo a través de las tarjetas destinadas a tal efecto. Una vez identificada esta fuente de error, se contactó con la empresa Groenlandia Tech® para solicitar su reemplazo.

5. CONCLUSIÓN

Los indicadores de calidad han demostrado ser herramientas eficaces a la hora de identificar errores asociados a la etapa preanalítica y de garantizar la calidad de los resultados y la seguridad del paciente. En nuestro caso, su utilidad se ha manifestado en la detección temprana de errores que, de otra forma, habrían sido difícilmente localizables. Además, también han promovido la búsqueda de soluciones a las desviaciones identificadas y la mejora de la calidad en los procesos afectados. La armonización y el desarrollo uniforme de programas de garantía externa de la calidad constituyen

aspectos esenciales para la definición de especificaciones sólidas y para que estos indicadores logren alcanzar su máxima utilidad.

6. BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

1. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, *et al.* Performance criteria and quality indicators for the pre-analytical phase. *Clin Chem Lab Med* 2015. 53(6): 943–948.
2. Asociación Española de Normalización. UNE-EN ISO 15189:2023. Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia. Madrid: Asociación Española de Normalización.
3. Kristensen GB, Aakre KM, Kristoffersen AH, *et al.* How to conduct External Quality Assessment Schemes for the pre-analytical phase? *Biochem Med* 2014. 15;24(1):114-22.
4. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A. Quality Indicators for the Total Testing Process. *Clinics in Laboratory Medicine* 2017.37(1):187–205.
5. Caballero A, Gómez-Rioja R, Ventura M, *et al.* Evaluación de 18 indicadores de calidad del Programa de Garantía Externa de la Calidad de Preeanalítica de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC ML). *Adv Lab Med* 2022. 3(2): 188–200.
6. CLSI. Handling, Transport, Processing, and Storage of Blood Specimens for Routine Laboratory Examinations. 1st ed. CLSI guideline PRE04. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023.

25-EVALUACIÓN DE LOS INDICADORES DE CALIDAD ASOCIADOS A LAS ETAPAS ANALÍTICA Y POST-ANALÍTICA

Autor: Julia Sanz Gómez, Daniel Párraga García.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Indicadores de calidad, Laboratorio clínico, Mejora continua.

1. INTRODUCCIÓN

El ciclo del laboratorio o *brain to brain laboratory loop* es un proceso complejo cuya finalidad última es lograr el máximo beneficio para el paciente a través de la adecuada prevención, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad. El ciclo comienza con la solicitud de la prueba por parte del clínico y concluye con la acción realizada sobre el paciente. Además, este consta de múltiples pasos intermedios que se han agrupado tradicionalmente en las denominadas fases preanalítica, analítica y post-analítica (Figura 1).¹ Con objeto de garantizar su misión y proporcionar resultados de la máxima calidad, cada uno de los pasos que conforman el ciclo debe ser controlado y evaluado continuamente. Por otra parte, la evidencia sugiere que la mayoría de errores en la medicina del laboratorio ocurren durante las fases preanalítica y post-analítica del proceso analítico total, llegando a constituir cerca del 60% del total de los errores registrados. Por tanto, el adecuado control de la calidad de estos elementos extra-analíticos debe ser una parte integral y prioritaria de cualquier sistema de gestión. Es en este contexto donde los indicadores de calidad se han establecido como herramientas imprescindibles en la consecución de este objetivo.

Los indicadores de calidad son parámetros definidos con el fin de medir el desempeño de una organización en relación con un proceso o aspecto concreto de la misma y que propor-

cionan evidencias de que se están cumpliendo con unos objetivos de calidad establecidos. Estos deben reflejar de la forma más fielmente posible la calidad del aspecto que se desea monitorizar. Además, se pueden emplear con distintos objetivos, ya sea para la detección de errores o para la monitorización de un nuevo diseño o intervención o el seguimiento de nuevos ciclos de mejora. De hecho, uno de los requisitos imprescindibles para que un laboratorio obtenga la acreditación por la norma UNE-EN ISO 15189:2023 es el uso efectivo de indicadores. De acuerdo con la norma, “*El laboratorio debe establecer indicadores de la calidad para evaluar el desempeño respecto a aspectos clave de los procesos preanalíticos, analíticos y postanalíticos, y realizar el seguimiento del desempeño en relación con los objetivos*”. Además, “*Se debe planificar el proceso para el seguimiento de los indicadores de la calidad, que incluye establecer los objetivos, la metodología, la interpretación, los límites, el plan de acción y la duración del seguimiento. Los indicadores se deben revisar periódicamente, para asegurar su continua idoneidad*”.²

2. OBJETIVOS

Evaluar el estado actual y la evolución de algunos de nuestros indicadores de calidad más destacados con el fin de analizar el desempeño de nuestro laboratorio en las etapas analítica y post-analítica.

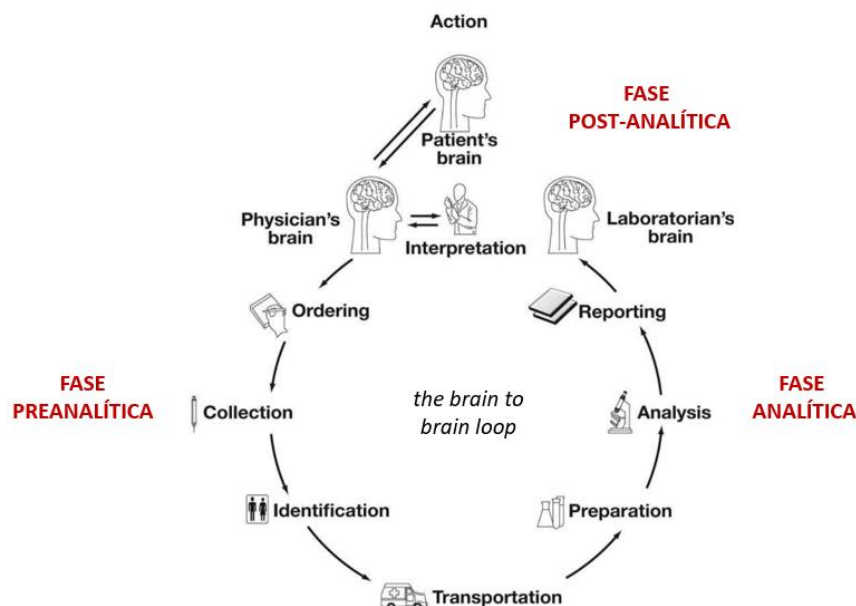


Figura 1. El ciclo del laboratorio: *the brain to brain laboratory loop*. Adaptado de M. Plebani et al.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Los indicadores analíticos y post-analíticos evaluados y los objetivos generales de su seguimiento son los que aparecen reflejados en la Tabla 1. En nuestro servicio de Análisis Clínicos/ Bioquímica, es la Unidad de Calidad la responsable de recopilar, analizar los datos y calcular estos indicadores de forma periódica, así como de transmitir la información obtenida al resto del personal a cargo de los procesos afectados con el fin de buscar las causas de las posibles desviaciones, aplicar y monitorizar las acciones correctivas pertinentes y, de esta forma, conseguir mejorar continuamente.

3.1. Actividades del Servicio:

La actividad de los laboratorios clínicos ha experimentado un crecimiento significativo durante las últimas décadas como resultado de diversos factores, entre los que destacan el incremento y envejecimiento de la población, el desarrollo y la disponibilidad de nuevas pruebas, la introducción de los autoanalizadores y el avance de los sistemas de la información. Entre los indicadores disponibles para monitorizar la actividad y el crecimiento del laboratorio destaca el número anual de solicitudes analíticas recibidas. En nuestro caso, es la Unidad de Calidad la responsable de realizar este cómputo total de la demanda, el cual se lleva a cabo con una periodicidad anual. Dado el interés de este indicador a nivel de gestión, los resultados obtenidos son analizados inicialmente por la Jefa del Servicio. A continuación, estos son expuestos al resto del personal facultativo en su conjunto en el marco de una sesión de revisión que tiene lugar con motivo de la realización de la memoria anual del servicio.

3.2. Adecuación de la demanda:

En las últimas décadas, el incremento de la presión asistencial y el aumento de la disponibilidad de pruebas y de la demanda, han contribuido a limitar la comunicación entre los médicos peticionarios y los facultativos del laboratorio. Esto ha generado una tendencia a automatizar el proceso de solicitud y a desplazar a la medicina de laboratorio desde su posición como servicio clave a una función auxiliar en la

atención global al paciente. Sin embargo, el laboratorio clínico es uno de los servicios que más pacientes atiende por día y que más beneficios potenciales les puede proporcionar. Para lograr este objetivo, es necesario que exista por parte de sus especialistas una implicación proactiva en la toma de decisiones, en la selección de pruebas y en la elaboración de protocolos en consenso con los clínicos. Puesto que el uso racional e inteligente de los recursos del laboratorio constituye un requisito fundamental para garantizar la calidad de la asistencia sanitaria con el fin de lograr el máximo beneficio para el paciente y la sociedad desde el laboratorio clínico, resulta esencial realizar una correcta gestión y adecuación de la demanda.

Se puede definir como prueba adecuada a aquella que constituye la prueba correcta, que se realiza utilizando el método correcto, en el momento correcto, al paciente adecuado, con el coste adecuado y generando el resultado correcto.² Las intervenciones de gestión de la demanda tienen como principal finalidad evitar los efectos adversos derivados de la solicitud inadecuada de pruebas. La inadecuación por defecto generará la ausencia de prevención, de diagnóstico, de monitorización y/o de tratamiento, mientras que la solicitud por exceso conllevará un incremento del gasto, un aumento innecesario de la carga de trabajo del laboratorio y un perjuicio para el paciente asociado a la obtención de falsos positivos y a los efectos derivados de los mismos (pruebas adicionales, diagnósticos y tratamientos erróneos, ...).

Nuestro laboratorio ha enfocado tradicionalmente la gestión de la adecuación a la demanda a través de la definición de reglas informáticas de rechazo establecidas en base a la evidencia científica disponible y al consenso alcanzado con los clínicos.³ Actualmente disponemos de un total de 13 pruebas sujetas a adecuación. Las determinaciones implicadas y las condiciones de aplicación de las mismas son las que aparecen reflejadas en la Tabla 2. El indicador de calidad que hemos utilizado clásicamente para monitorizar la demanda en exceso ha sido el porcentaje anual de rechazos de cada una de las pruebas señaladas, cuya estimación realizamos a través de una búsqueda retrospectiva en la base de datos de nuestro sistema informático del laboratorio.

Indicador	Objetivo	Periodo/Frecuencia de evaluación
Variación del número total de solicitudes analíticas recibidas	Monitorización del crecimiento e incremento de la actividad del servicio	2023/Anual
Adecuación de la demanda	Control de la gestión de la adecuación a la demanda	2023/Anual
Porcentaje de pruebas en los que se cumple el tiempo de respuesta establecido	Evaluar si se cumplen las condiciones establecidas en la cartera de servicio	Primer semestre 2024/ Semestral
Porcentaje de controles externos erróneos	Evaluar nuestro desempeño durante la etapa analítica	Primer semestre 2024/ Semestral
Formación	Evaluar nuestro grado de participación en actividades de docencia y formación como inversión en investigación desarrollo e innovación (factor humano).	2023/Anual

Tabla 1. Los indicadores evaluados y sus características.

3.3 Tiempo de respuesta:

El tiempo de respuesta suele ser uno de los parámetros más relevantes a la hora de valorar la calidad de un servicio. Cada prueba debe siempre adecuarse a la finalidad de la misma, ya que un retraso en los resultados puede llegar a impactar de forma decisiva sobre las decisiones clínicas y el desenlace de los pacientes. Además, también es necesario considerar que la satisfacción del cliente va a depender directamente del cumplimiento del servicio ofertado y de las condiciones especificadas previamente, siendo este, además, uno de los requisitos de la norma ISO 15189:2023. Por este motivo, el tiempo de respuesta es uno de los aspectos más estimados tanto por los médicos peticionarios como por los pacientes.

En nuestro laboratorio, el indicador empleado para monitorizar el cumplimiento y el estado de los tiempos de respuesta es el porcentaje de peticiones de cada prueba que cumplen con lo establecido en la cartera de servicios. Los datos son recogidos de forma retrospectiva y con una frecuencia semestral haciendo uso del sistema informático de laboratorio. Los resultados inferiores al 70% son considerados como desviaciones graves motivo de actuación, mientras que aquellos situados entre el 70% y el 80%, aun siendo menos significativos, también son sometidos a revisión.

Prueba	Condiciones de rechazo	
	Con resultado previo patológico (días)	Con resultado previo normal (días)
NT-ProBNP	3	3
Ferritina	30	90
Transferrina	30	90
TSH	15	30
T4L	15	30
Vitamina B12	30	90
Ác. Fólico	30	90
Vitamina D	90	180
Hb Glicada	30	60
Kappa libre	20	20
Lambda libre	20	20
LPA	Todos	Todos
PCT	1	2

Tabla 2. Pruebas sujetas a reglas de rechazo y sus condiciones de aplicación.

3.4. Porcentaje de controles externos erróneos:

Tradicionalmente, los laboratorios clínicos han centrado una gran parte de sus esfuerzos en monitorizar y evaluar el

proceso analítico con el fin de satisfacer unas especificaciones de calidad definidas en términos de imprecisión y exactitud. Estos esfuerzos han hecho posible que la etapa analítica sea en la actualidad la etapa del ciclo del laboratorio que menor incidencia de errores acumula. En esta evolución han tenido un impacto decisivo múltiples factores, como son la mejora de los analizadores, la optimización de los métodos empleados, la automatización y la introducción de los procedimientos de control interno de calidad (IQC) y de los programas de evaluación de la calidad externa (EQA). No obstante, sigue siendo esencial para cualquier sistema de gestión disponer de indicadores para la evaluación y monitorización de esta etapa del proceso de análisis. Uno de los indicadores de calidad más empleados con esta finalidad es el porcentaje de controles externos erróneos. En nuestro laboratorio este indicador se evalúa de forma semestral mediante dos criterios distintos que se aplican a cada uno de los analitos evaluados en los programas de EQA:

- **Criterio 1.** La diferencia porcentual entre el resultado obtenido por el laboratorio en el programa de EQA y la media de consenso no debe superar la variabilidad biológica establecida por la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQC). El objetivo marcado es obtener siempre un número de controles erróneos inferior al 10%.
- **Criterio 2.** El valor obtenido por el laboratorio en el programa de EQA debe encontrarse a menos de tres desviaciones estándar de la media de su correspondiente grupo par. En este caso, el número de controles erróneos obtenidos al aplicar este criterio debe encontrarse siempre por debajo del 5%.

3.5. Formación:

Si bien resulta fundamental evaluar el desempeño del laboratorio a través de la contabilidad financiera tradicional y de la calidad y eficacia de los procesos, es importante considerar el factor humano al mismo tiempo como una perspectiva más de la organización, ya que de ello depende directamente la posibilidad de generar valor en un futuro. Este concepto, incluido tradicionalmente en el denominado cuadro de mando integral, incluye todos aquellos aspectos relativos a la investigación, desarrollo e innovación. En nuestro servicio empleamos como indicador relacionado con el factor humano el número de horas de docencia dedicadas tanto por los adjuntos como por los residentes. Por otra parte, también se contabiliza anualmente el porcentaje de asistencia en calidad de oyentes a las sesiones clínicas organizadas por nuestro propio servicio, donde se abordan cuestiones de interés y actualidad relacionadas con la especialidad. Este último dato se recoge *in situ* a través de un formulario digital.

4. RESULTADOS

4.1. Actividad del servicio:

El número total de solicitudes analíticas recibidas durante el año 2023 fue un 4,15% superior al del año anterior, observándose un incremento anualizado de un 2,58% desde

2018. En este período, la unidad que ha experimentado un mayor crecimiento ha sido Cáncer Hereditario, resultado de la ampliación de su cartera de servicios y del número de sus centros peticionarios. En la Figura 2 se representa la evolución temporal del número total de peticiones recibidas por nuestro laboratorio. Si bien la demanda se vio significativamente afectada por la pandemia del COVID-19, parece lograrse una completa recuperación a partir del año 2022. Salvando la desviación ocasionada por la crisis sanitaria, se intuye una tendencia lineal en el crecimiento anual del servicio, con un incremento aproximadamente constante situado entre un 2 y un 3%. Estos resultados son semejantes a los descritos por otros laboratorios tanto a nivel nacional como internacional.

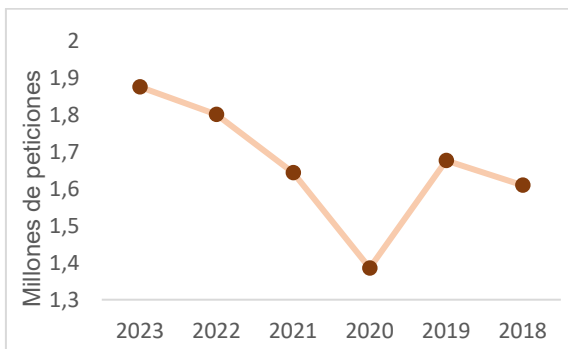


Figura 2. Evolución del crecimiento anual de la actividad del servicio (demanda total).

4.2. Adecuación de la demanda:

Los datos relativos al número de peticiones rechazadas indican que las reglas informáticas programadas están funcionando correctamente y de acuerdo con lo esperado. La determinación que parece haber experimentado una variación más significativa respecto a su tendencia temporal habitual es la vitamina D. Al ser una prueba frecuentemente solicitada y de elevado coste, las intervenciones en la gestión de su demanda y las variaciones en el indicador registrado son de especial relevancia por el mayor impacto que pueden ocasionar a nivel financiero. Por este motivo, se contacta desde la Unidad de Calidad con los facultativos responsables de la prueba, los cuales asocian el cambio a la adopción de unas condiciones de rechazo más estrictas durante el año en estudio.

4.3. Tiempo de respuesta:

El porcentaje de cumplimiento de los tiempos de respuesta relativos a las pruebas de prioridad urgente fue satisfactorio para todas las determinaciones ofertadas. Este tiempo, establecido en 1 hora, se cumplió de media en un 91 ± 4 % de los casos. Si bien se encontraron algunas excepciones, los resultados para el resto de pruebas contenidas en la cartera de servicio fueron igualmente favorables. La electroforesis de proteínas en suero mostró un porcentaje de cumplimiento de tan solo el 23%, el cual es atribuible a la jubilación de la mitad del personal responsable de esta determinación durante el semestre en estudio. También se obtuvieron resultados no conformes para la α -1-antitripsina fecal (69%) y los ácidos oxálicos (69%) y cítrico (68%) en orina de 24 horas. En estos casos, la Unidad de Calidad

contactó con los facultativos responsables de las pruebas afectadas con objeto de estudiar las causas y posibles soluciones a esta desviación. Dado el carácter no urgente de los parámetros considerados, se les propuso ampliar el tiempo de respuesta especificado (15 días) en la cartera de servicio.

4.4. Porcentaje de controles externos erróneos:

La evaluación del número de controles externos erróneos obtenidos durante el primer semestre del año 2024 fue satisfactoria. Nuestro laboratorio participó en 48 programas distintos de EQA, los cuales incluían a un total de 2423 pruebas. La aplicación del primer criterio proporcionó 151 (6,23%) incumplimientos, mientras que con el segundo se obtuvieron un total de 7 controles erróneos (0,29%). Si bien estos resultados estaban en conformidad con nuestros propios objetivos, la Unidad de Calidad contactó con los responsables de las desviaciones detectadas con objeto de estudiar y solventar los errores cometidos.

4.5. Formación:

Los resultados relativos a los indicadores de formación mostraron que el personal facultativo del servicio había dedicado un total de 64 horas a actividades de docencia durante el año 2023, con una media de $2,0 \pm 0,9$ horas por persona. Los residentes tuvieron una participación como docentes significativamente superiores a la de los adjuntos debido al carácter formativo de su contrato (Figura 3). Por otra parte, el porcentaje de asistencia a las sesiones del servicio fue muy elevado en todos los casos, con una media de $93,26 \pm 0,02$ %.

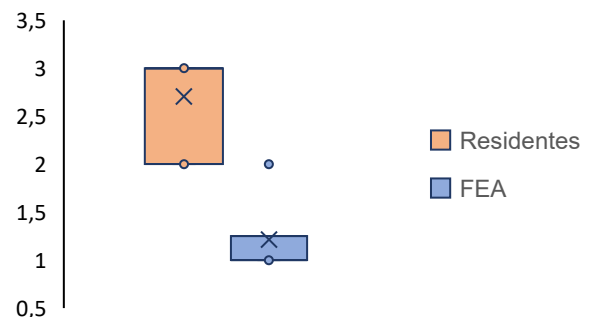


Figura 3. Número de horas dedicadas por los residentes (naranja) y adjuntos (azul) del servicio a actividades de docencia.

5. CONCLUSIÓN

Los resultados analíticos tienen un impacto directo sobre las decisiones clínicas y desempeñan un papel fundamental en la prevención, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes. Por este motivo, resulta esencial realizar una evaluación rigurosa y periódica del desempeño del laboratorio a lo largo de todas las etapas del análisis. Los indicadores de calidad han demostrado ser herramientas eficaces a la hora de lograr este objetivo. En nuestro caso, los indicadores evaluados han resultado de gran utilidad en la monitorización y control de diversos procesos e inter-

Prueba	2019	2020	2021	2022	2023	2024	
	%	%	%	%	%	%	σ
PCT	-	9,18	12,08	8,45	9,12	8,62	-0,50
NT-ProBNP	-	2,52	0,62	0	1,05	1,28	0,23
Ferritina	3,06	2,68	0,32	0,27	7,97	8,50	0,52
Transferrina	7,11	12,43	13,68	11,34	11,68	12,12	0,44
TSH	-	1,36	1,44	1,19	1,58	1,71	0,13
T4L	-	-	1,41	1,33	1,92	2,10	0,18
Vitamina B12	2,73	8,04	8,22	7,60	7,64	7,25	-0,39
Ác. Fólico	3,54	8,97	8,80	8,32	8,78	7,16	-1,62
Vitamina D	2,08	7,38	8,38	6,90	9,08	13,97	4,89
Hb Glicada	-	2,31	2,95	2,76	2,53	2,43	-0,10
Kappa libre	-	-	2,42	1,87	2,18	2,17	0,0
Lambda libre	-	-	2,28	1,84	2,01	2,17	0,16
LPA	-	-	22,21	21,91	29,15	28,71	-0,43

Tabla 3. Evolución del porcentaje de peticiones rechazadas. σ : desviación respecto al año anterior.

venciones, en la identificación de los errores asociados a las fases analítica y post-analítica y en la búsqueda de la mejora continua.

6. BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

1. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. *Am J Clin Pathol*. 2011. 136(6):829-33.
2. Asociación Española de Normalización. UNE-EN ISO15189:2023. Laboratorios clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia. Madrid: Asociación Española de Normalización.
3. Alonso-Cerezo MC, Martín JS, García Montes MA, *et al*. Appropriate utilization of clinical laboratory tests. *ClinChem Lab Med* 2009.47(12):1461-5.

4. Cámara Hernández V, González Pereira N. Decisiones Inteligentes desde el Laboratorio: de Elegir Sabiamente a No Hacer. 2ª Edición. Asociación Española de Biopatología Médica – Medicina de Laboratorio (AEBM-ML); 2021.

7. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Plebani M, Sciacovelli L, Aita A. Quality Indicators for the Total Testing Process. *Clinics in Laboratory Medicine* 2017.37(1):187-205.
- Sciacovelli L, Aita A, Padoan A, *et al*. Performance criteria and quality indicators for the post-analytical phase. *Clin Chem Lab Med* 2016. 54(7): 1169-1176.

BLOQUE VI

HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

26-LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO: LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO INTEGRADO

Autor: Álvaro García García, Irene Zamanillo Herrero.

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Linfoma, Cutáneo, HTLV.

1. INTRODUCCIÓN

La Leucemia/Linfoma T del adulto (ATLL) se trata de un síndrome linfoproliferativo T causado por la infección por el Virus Linfotrópico Humano de Células T Tipo 1 (HTLV-1), perteneciente a la familia de los retrovirus. Se trata de una infección con mayor prevalencia en mujeres y capacidad de transmisión vertical, sexual y parenteral.

La infección por este virus es endémica en el sueroeste de Japón, cuenca del Caribe, Melanesia (Papúa Nueva Guinea, regiones de Papúa y Papúa Occidental, Islas Salomón, Vanuatu, Fiji y Nueva Caledonia), África Subsahariana y Latinoamérica, donde alcanza una prevalencia de hasta el 15% de la población, estimándose la existencia de 10 millones de personas infectadas a nivel global. Únicamente un 2-5% de los portadores del virus desarrollarán ATLL. Su prevalencia fuera de estas áreas es desconocida. En España, en el periodo comprendido entre 1990-2023, se han identificado 482 casos de infección por HTLV-1, existiendo un predominio de población latinoamericana.

El virus HTLV-1 se integra en el genoma de los linfocitos T CD4 del huésped, estimulando la expansión de múltiples clones CD4 cuya replicación puede continuar durante incluso 10 años tras la primoinfección. Esta cronicidad, junto con una carga proviral persistentemente elevada en sangre periférica, condicionan el desarrollo de ATLL (Figura 1), aunque el mecanismo oncogénico exacto se encuentra en proceso de estudio.

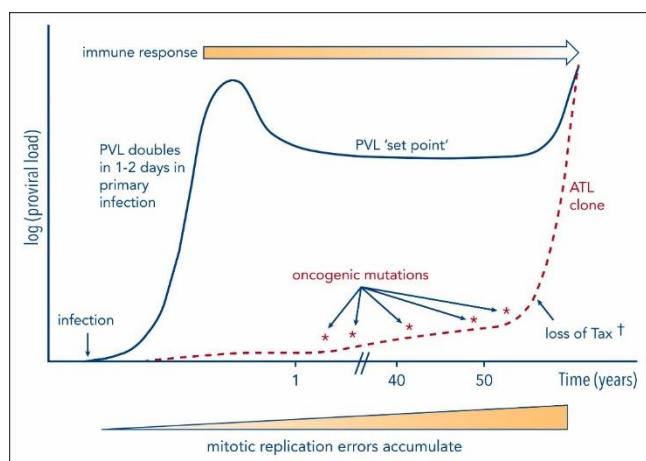


Figura 1. Cinética de la procarga viral en la infección por HTLV-1 e influencia en el desarrollo de ATLL. Tras una primera fase de rápida replicación se establece un equilibrio entre la capacidad replicativa viral y actividad inmunológica del huésped. Este equilibrio se desregula a favor de la replicación viral con el paso del tiempo y la adquisición de

mutaciones. Se ha observado que en el 40% de los casos la pérdida de la proteína Tax precede al desarrollo del linfoma, por lo que se encuentra en estudio. Tomado de: Bangham *et al.* 2023.

La ATLL es un proceso de presentación clínica heterogénea. Según la *World Health Organization* (WHO) se describen 4 variantes con diferentes manifestaciones clínicas (aguda, linfomatosa, crónica y latente) (Tabla 1). Entre los signos y síntomas que pueden objetivarse en las formas más avanzadas encontramos:

- Síndrome constitucional.
- Afectación cutánea en forma de rash eritematoso, pápulas, nódulos e, incluso, ulceración.
- Hiperleucocitosis a expensas de linfocitosis. En ocasiones acompañado por eosinofilia.
- Afectación adenopática diseminada.
- Hepatosplenomegalia.
- Hipercalcemia, con o sin lesiones líticas óseas (por elevación de PTHrP).
- Marcada elevación de lactato deshidrogenasa (LDH).

Todas las variantes clínicas pueden presentar alteraciones cutáneas heterogéneas. Es necesario comprobar la presencia de lisis tumoral e infiltración de Sistema Nervioso Central (SNC) al diagnóstico. Además, dada la afectación de la población T CD4 por el virus, se trata de pacientes con un alto grado de inmunosupresión y propensión a infecciones.

Si bien se trata de una entidad de sospecha clínica compleja de establecer y cuya confirmación diagnóstica dependerá en última instancia de una biopsia/exéresis ganglionar o de tejido afecto, a nivel de laboratorio se dispone de diferentes pruebas complementarias que pueden asistir al diagnóstico precoz de la patología:

- Frotis de sangre periférica: aunque la morfología puede ser heterogénea, en formas agudas es habitual observar linfocitos de mediano-gran tamaño con núcleos irregulares con múltiples circunvoluciones que dotan a la célula de una morfología en flor.
- Citometría de flujo: En el tejido infiltrado se puede observar un aumento de la población de linfocitos T reguladores (CD4+ CD25+ FoxP3+ CCR4+) aunque este inmunofenotipo puede solaparse parcialmente con otros linfomas T que también cursar con afectación cutánea (Micosis Fungoide, Síndrome de Sézary, Linfoma T anaplásico).

Subtipo	Portador asintomático HTLV-1	ATLL latente	ATLL crónica	ATLL aguda	ATLL linfomatosa
Serología HTLV-1	+	+	+	+	+
Integración monoclonal de provirus	-	+	+	+	+ en ganglio linfático
Recuento linfocitario	Normal	Normal	Aumentado	Aumentado	Normal
Linfocitos circulantes patológicos	<5%	≥5% o <5% si presenta lesiones cutáneas/pulmonares	≥5%	≥5%	≥5%
Calcio sérico	-	-	-	Normal o elevado	Normal o elevado
LDH	Normal	Normal o ≤1.5% LSN	Normal o <2% LSN	Normal o elevada	Normal o elevada
Afectación cutánea o pulmonar	-	+	+	+	+
Infiltración medular o esplénica	-	-	+	+	+
Infiltración extramedular (SNC, gastrointestinal, ósea)	-	-	-	+	+
Interpretación: +: positivo, -: Negativo; ATLL: Leucemia/Linfoma T del adulto; LDH: Lactato Deshidrogenasa; LSN: Límite Superior de la Normalidad; SNC: Sistema Nervioso Central					

Tabla 1: Diagnóstico y clasificación de las diferentes formas clínicas de Leucemia/Linfoma T del adulto. Adaptado de: *Cook LB et al. 2021.*

- Microbiología: En esta entidad resulta de vital relevancia la detección de serologías positivas para HTLV-1. Idealmente, se debe confirmar este resultado y, si existe disponibilidad, realizar una medición de procarga viral en el laboratorio de referencia.

La supervivencia media de las formas aguda y linfomatosa, consideradas de mayor gravedad, se encuentra entre los 6-10 meses de vida a pesar de los tratamientos disponibles actualmente, por lo que un reconocimiento precoz de la entidad podría permitir mejorar las posibilidades de supervivencia en estos pacientes. Además, dado los mecanismos de transmisión viral, es necesario el *screening* y seguimiento de familiares y contactos.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Mujer de 61 años que acude a consultas de hematología derivada de su médico de atención primaria tras detección de linfocitosis con alteraciones en frotis de sangre periférica. La paciente se había extraído analítica rutinaria en su centro de salud. Esta alteración no había estado presente en analíticas previas realizadas en nuestro centro años anteriores.

2.2. Antecedentes personales:

- Paciente sin alergias medicamentosas conocidas.
- Factores de riesgo cardiovascular: sin antecedentes de hipertensión ni diabetes mellitus. Dislipemia fluctuante en seguimiento por su médico de Atención Primaria.
- Migraña sin aura crónica en seguimiento en consultas de Neurología.
- Epigastralgia en relación con gastritis por *Helicobacter Pylori*.
- Histerectomía total con salpingooforectomía por adenomiosis y miomatosis uterina.

2.3. Antecedentes familiares:

Familiares de primer grado (padres e hijas) con historia de cefaleas persistentes, diagnosticados de migraña.

2.4. Antecedentes sociales:

Originaria de Colombia, en España desde 2001 y con último viaje a su país de origen en 2014. Vive con su familia.

2.5. Enfermedad actual:

La paciente refiere un cuadro de 2-3 meses de evolución de aparición de lesiones cutáneas pruriginosas en cara externa

de ambos codos para las que ha recibido tratamiento tópico con corticoides tópicos, sin clara mejoría. En el momento de la valoración en consultas de Hematología negaba haber presentado síndrome constitucional en los últimos meses. Como única clínica reciente, dispepsia en relación con *H. Pylori* recién diagnosticado pendiente de inicio de tratamiento erradicador. No había presentado fiebre o semiología infecciosa recientemente. Tampoco refería cambios en medicación o vacunaciones en los meses previos al cuadro actual.

2.6. Exploración física:

En la valoración inicial la paciente presentaba un buen estado general, estando consciente, orientada, normocoloreada, normoperfundida y eupneica.

La exploración cutánea reveló las siguientes lesiones:

- Pápulas lenticulares discretamente sobre elevadas, con edema local asociado, localizadas en ambos codos.
- Mácula hiperpigmentada de bordes mal delimitados sin alteraciones superficiales, localizada en región subescapular derecha.
- Pápulas foliculares en rodilla izquierda.

La exploración cardiopulmonar no reveló hallazgos significativos. A nivel abdominal no se evidenció hepatomegalia ni esplenomegalia, así como no se detectaron otras masas. En la exploración de la región cráneo-cervical se evidenció una única adenopatía submentoniana. No se evidenciaron otras adenopatías en resto de territorios accesibles a exploración (axilares, cervicales, supraclaviculares o inguinales). La exploración neurológica no mostró signos sugestivos de meningitis, afectación de pares craneales ni alteraciones en fuerza y sensibilidad.

3. INFORME DEL LABORATORIO

La analítica con la que la paciente es remitida a consultas de Hematología presentaba únicamente alteraciones en el hemograma, donde se observaba una linfocitosis de 6400 linfocitos/mL. En el frotis de sangre periférica se describía la presencia de linfocitos de mediano tamaño con alta relación núcleo/citoplasma, cromatina intermedia e irregularidades nucleares que sugerían expresión periférica de un síndrome linfoproliferativo (Figura 2), que debería ser confirmado mediante otras técnicas diagnósticas adicionales.

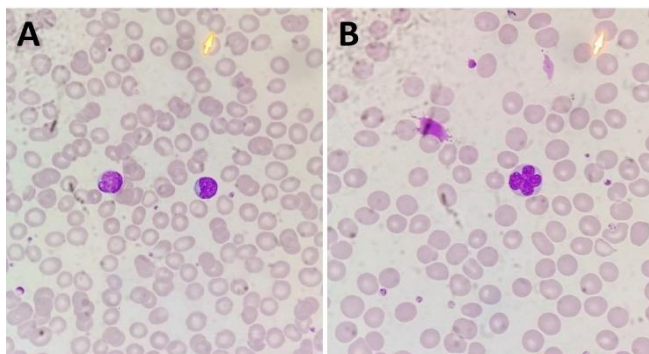


Figura 2. Extensión de sangre periférica de la paciente donde se observa presencia de linfocitos atípicos. En imagen A (izquierda) se puede observar presencia de linfocitos de

pequeño mediano tamaño. El primero, situado más a la izquierda, presenta alta relación núcleo-citoplasma, con cromatina laxa de aspecto cerebriforme y observación de un nucléolo. El segundo, situado más a la derecha, representa un linfocito normal sin alteraciones morfológicas. En la imagen B (derecha) se observa un linfocito de mediano tamaño con irregularidades nucleares que dotan al linfocito de morfología en flor (*flower shaped*) que puede estar presente en la Leucemia/Linfoma T del adulto.

En su primera valoración en consultas se complementó el estudio analítico inicial. A continuación, se resumen los resultados obtenidos:

- Hematimetría: confirmación de linfocitosis, fluctuante (en esta ocasión valor de 5000 linfocitos/mL), sin citopenias asociadas.
- Bioquímica: Sin alteraciones iónicas, con bioquímica renal y hepática no alteradas. LDH discretamente elevada con 240 UI/mL y beta-2-microglobulina elevada con valor de 2,8 mg/L. VSG no alterada.
- Coagulación: sin alteraciones significativas.
- Serologías: negativas para VIH, VHC, VHB, con IgG positiva para CMV, Epstein-Barr y toxoplasma.
- Citometría de flujo (Figura 3): Se detecta una población de linfocitos T CD4 patológicos (2096 linfocitos/mL) con inmunofenotipo CD3^{dim}, CD2^{pos}, CD5^{pos}, CD7^{neg}, CD26^{neg}, CD10^{neg}, CD279a (PD1)^{neg}, CD28^{bright}. La población presenta expresión clonal para TCR-CB1.
- Biología molecular: Se detecta clonalidad T en la muestra remitida.

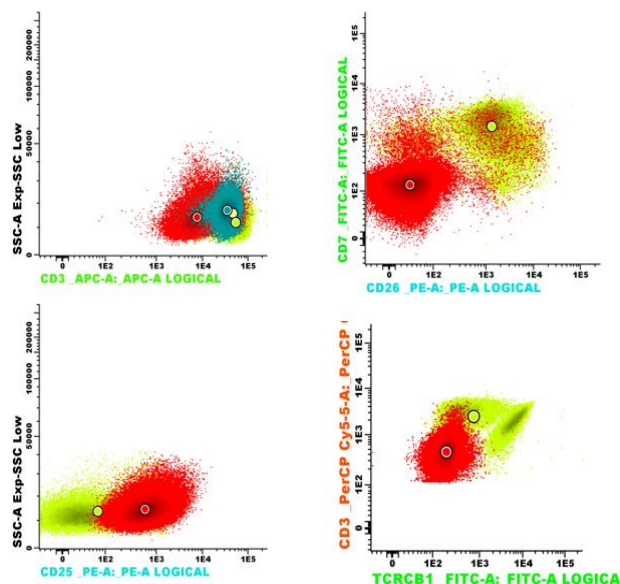


Figura 3. Estudio de citometría de flujo en sangre periférica. Se muestran las poblaciones linfocitarias T: linfocitos T CD4 (verde pistacho), linfocitos T CD8 (verde-azulado) y población T CD4 patológica (rojo). En la mitad superior de la imagen se observa la pérdida de expresión de marcadores T en la población patológica (expresión CD3 débil arriba a la izquierda; ausencia de CD7 y CD26 arriba a la derecha). En la mitad inferior se observa expresión intensa de CD25 en la población patológica (abajo izquierda) y restricción clonal de

TCR-CB1 (JOV11) (abajo derecha).

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los resultados iniciales fueron complementados con pruebas de imagen y toma de biopsia cutánea que se detallan a continuación:

- Biopsia cutánea antebrazo: Piel que en dermis papilar y reticular presenta un infiltrado linfocitario predominantemente perivascular, constituido por linfocitos de pequeño moderado tamaño, irregulares e hiper cromáticos. Con las técnicas de inmunohistoquímica se observa que las células linfocitarias expresan de forma difusa CD3, CD2, CD5 Y CD4, pierden CD7 y son negativos para CD8. Además, expresan CD30 de forma difusa.
- TC toraco-abdomino-pélvico: Aisladas imágenes ganglionares milimétricas en mesenterio en fosa ilíaca derecha y omento mayor que no alcanzan tamaño significativo.
- TC de cuello con contraste: Pequeñas adenopatías laterocervicales subcentimétricas, aumentadas en número, en el nivel IIB de modo bilateral. No se observan alteraciones morfológicas en glándulas.
- Estudio de médula ósea: Infiltración por un 31% de linfocitos atípicos de mediano tamaño con núcleo replegado y contorno irregular. Inmunofenotipo similar al observado en sangre periférica.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con las pruebas obtenidas hasta el momento se confirma la sospecha de síndrome linfoproliferativo, acotándose el diagnóstico diferencial al compartimento celular T CD4. Teniendo en cuenta la clínica cutánea de la paciente el diagnóstico diferencial planteado debería considerar:

- Linfoma T cutáneo *paniculitis like*: Se presenta como nódulos subcutáneos, con posible asociación con necrosis cutánea. No suele afectar a dermis y epidermis, pero sí se dispone alrededor de lóbulos grasos. Se trata de un proceso T CD8. Parece poco probable en nuestro caso.
- Micosis fungoide/Síndrome de Sézary: Linfoma T con afectación cutánea más frecuente en nuestro medio. Clínica cutánea variable con afectación en forma de rash y/o placas de diferente extensión corporal. En formas avanzadas (Sd. Sézary) tiene importante implicación ganglionar y de sangre periférica. Se trata de una neoplasia derivada de la célula T CD4 de pequeño-mediano tamaño, cerebriformes, e inmunofenotipo caracterizado por CD28^{bright} con pérdida de CD7 y CD26, con posibilidad de expresión parcial de CD30. A considerar como posible diagnóstico para nuestro caso.
- Linfoma T anaplásico de célula grande: Puede asociar o no mutación ALK y suele cursar con afectación ganglionar y extraganglionar (cutánea, ósea, hepática, pulmonar y/o de tejidos blandos). Curso clínico agresivo. Presenta células características de gran tamaño que facilitan su reconocimiento en biopsia y cuyo

inmunofenotipo T CD4 es positivo para CD30 superficial y citoplásmico. Parece poco probable dada la evolución clínica de la paciente.

- Linfoma cutáneo primario CD30 positivo: Segundo linfoma T cutáneo más frecuente. Afectación exclusiva cutánea en forma papular, papulo-necrótica o nodular, que afecta principalmente en extremidades. Procedente de la célula T CD4, compuesta por células de mediano-gran tamaño de aspecto cerebriforme con expresión intensa de CD30. Inmunofenotipo similar al linfoma anaplásico. A considerar, aunque menos probable.
- Linfoma T angioinmunoblástico (linfomas T *follicular helper*): Afectación cutánea, ganglionar y vascular diseminada, de curso clínico agresivo. Suele asociar hepato/esplenomegalia, hipergammaglobulinemia policlonal y lesiones cutáneas migratorias en forma de rash pruriginoso. Afectación ganglionar con escasas células tumorales y amplio trasfondo linfocitario polimorfo. Inmunofenotípicamente la población T CD4 presenta fenotipo T *helper* con positividad para al menos 2 marcadores entre CD10, CD185, CD278 y CD279 (PD1). Parece poco probable por evolución clínica e inmunofenotipo observado.
- Leucemia/linfoma T del adulto: Aunque se trata de un proceso T CD4 agresivo, presenta formas de evolución más progresiva. No es inhabitual observar en sangre periférica un infiltrado polimorfo con linfocitos en forma de flor de gran tamaño y otros linfocitos cerebriformes de menor envergadura. Inmunofenotípicamente muy similar a la micosis fungoide, con ocasional positividad para CD30 y característica expresión de CD25^{bright}. Requiere positividad serológica para HTLV1.
- Linfoma T periférico (T *Not Otherwise Specified*-NOS): Compuesto por procesos habitualmente T CD4 que no encajan en otros diagnósticos. Suelen cursar con afectación ganglionar diseminada e infiltración extranodal. Poco habitual observación de linfocitosis clonal en sangre periférica.

Con la información disponible el diagnóstico de sospecha inicialmente establecido fue una Micosis Fungoide/Síndrome de Sézary. Tras valoración conjunta por Dermatología y Hematología se propone iniciar tratamiento tópico con corticoides y fotoaféresis extracorpórea. No obstante, previo al inicio de terapia se revisaron las pruebas complementarias que quedaron pendientes, donde se observó resultado positivo para serología HTLV-1, que se confirma en segunda muestra.

Ante este resultado se ampliaron las pruebas complementarias previas:

- Citometría de flujo: Se comprueba expresión de CD25^{bright} en la población clonal.
- ELISA y Western-Blot para HTLV-1: positivo.
- Carga proviral HTLV-1: 40.76% de PBMCs.

6. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Resumiendo, las pruebas complementarias de la paciente,

tras la analítica inicial se establece un diagnóstico inicial de síndrome linfoproliferativo T con afectación cutánea, siendo el diagnóstico más probable (por frecuencia de la patología e inmunofenotipo en sangre periférica) un Síndrome de Sézary no eritodérmico E IV A (por >1000 linfocitos clonales/mL en sangre periférica). No obstante, la obtención del primer resultado positivo serológico para HTLV-1 obliga a la revisión del caso clínico.

De modo retrospectivo, la afectación cutánea no eritodérmica, con un cuadro clínico larvado y con el antecedente epidemiológico de la paciente, existen datos iniciales que no permiten descartar el diagnóstico de Leucemia/Linfoma T del adulto. Posteriormente, la ampliación del estudio por inmunofenotipo, sucesivas biopsias cutáneas realizadas en otras localizaciones anatómicas y la presencia de una elevada carga proviral en sangre periférica modifican la sospecha diagnóstica inicial de síndrome de Sézary, con el consecuente cambio en actitud terapéutica, pronóstico y necesidad de estudio de contactos inherentes al diagnóstico de Leucemia/Linfoma T del adulto en forma latente.

7. EVOLUCIÓN

Una vez establecido el diagnóstico definitivo el caso es comentado conjuntamente entre los servicios de Hematología, Dermatología y Medicina Interna (Unidad de Enfermedades Infecciosas). Teniendo en cuenta el diagnóstico en una forma indolente de la enfermedad con afectación cutánea exclusiva se decide solicitar interferón-alfa pegilado (PEG-INF) en pauta semanal y zidovudina oral (agente antiviral con efecto inhibidor de la transcriptasa inversa de retrovirus) en primera línea. Como complicaciones en relación con el tratamiento la paciente presentó dolores osteomusculares generalizados en relación con PEG-INF y clínica de dispepsia y náuseas asociadas a la zidovudina oral. Con ajuste antiemético ambulatorio la tolerancia al tratamiento ha ido mejorando tras las primeras dosis.

Actualmente, la paciente ha recibido 6 meses de tratamiento, con el que continúa, y se ha realizado una reevaluación de su enfermedad mediante seguimiento microbiológico y PET-TC con los siguientes resultados:

- Carga proviral HTLV-1: 9.01% de PBMCs.
- PET-TC: Estudio sugestivo de respuesta metabólica parcial al tratamiento, con adenopatías que han disminuido su actividad metabólica con respecto al estudio previo, aunque se mantienen con captación superior al parénquima hepático considerado como referencia (DS 4).

Por otra parte, se ha realizado estudio de contactos a los descendientes de la paciente, habiéndose objetivado transmisión vertical para uno de ellos. La identificación de portadores asintomáticos de la infección HTLV-1 permitirá asistir a los familiares en actitudes preventivas para evitar la transmisión viral y realizar un reconocimiento precoz de esta y otras complicaciones asociadas al retrovirus HTLV-1.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

La ATLL presenta manifestaciones clínicas heterogéneas. Clásicamente, ha sido considerada una entidad de curso clínico agresivo cuya aproximación terapéutica se ha basado en regímenes de poliquimioterapia. Dada la baja prevalencia de esta entidad es raro encontrar ensayos clínicos específicos para la misma, siendo frecuente su inclusión junto con otros síndromes linfoproliferativos T. Esto ha derivado en una ausencia de estandarización terapéutica en la patología, por lo que los regímenes empleados varían en su composición según regiones y disponibilidad farmacéutica. En el mundo occidental, el tratamiento de primera línea clásicamente ha consistido en esquema de poliquimioterapia como CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona), esquemas basados en etopósido (CHOEP), derivados de estos esquemas con ajuste progresivo de dosis (DA-EPOCH) o regímenes alternantes de quimioterapia (hyper-CVAD; con ciclos de ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona alternados con altas dosis de citarabina y metotrexato).

En pacientes con buena situación basal y adecuada tolerancia a la quimioterapia se ha considerado la realización de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) tras la obtención de respuesta al tratamiento de inducción. Existen datos retrospectivos del grupo japonés y de *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) que sugieren beneficio en la supervivencia global mediante el empleo de aloTPH en pacientes candidatos.

No obstante, debido a comorbilidades o inadecuada tolerancia al tratamiento de inducción no todo paciente es candidato a terapia con aloTPH. Además, existe controversia sobre el uso de estrategias agresivas de tratamiento en todas las formas clínicas de esta entidad. Por este motivo se han explorado regímenes terapéuticos alternativos con quimioterapia oral, anticuerpos monoclonales como mogamulizumab (anti-CCR4) o brentuximab-vedotina (anti-CD30), e incluso estrategias de control de la replicación viral mediante antirretrovirales.

En pacientes con formas crónicas o latentes con sintomatología leve-moderada, la estrategia con antirretrovirales ha sido considerada como opción terapéutica en primera línea. Para ello se han empleado diferentes antirretrovirales como zidovudina, tenofovir o raltegravir. La combinación con más experiencia actualmente consiste en zidovudina con interferón-alfa (ZDV/IFN- α), que actúa inhibiendo la expresión de genes virales, actividad de transcriptasa inversa viral y estimulando la apoptosis celular. Diferentes metanálisis sugieren que esta estrategia aporta beneficios en términos de supervivencia global. No obstante, se trata de un abordaje no exento de efectos adversos (principalmente digestivos) que pueden comprometer la adherencia terapéutica. Además, tampoco está establecida claramente la duración del tratamiento, siendo actualmente una terapia indefinida, ni hay acuerdo en la existencia de un momento óptimo para disminuir dosis de los fármacos recibidos. Es necesario por ello la realización de estudios prospectivos que resuelvan estas cuestiones pendientes.

9. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: *Lymphoid Neoplasms. Leukemia.* 2022.36(7):1720-1748.
- Bangham CRM. HTLV-1 persistence and the oncogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2023.11;141(19):2299-2306.
- Cook LB, Phillips AA. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2021. 28;137(4):459-470.
- Freedman AS, Aster JC, Suzuki R. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of adult T cell leukemia-lymphoma [monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2022 [citado 30 jul 2024]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
- MA. Canales, M. Coronado. F. De la Cruz, *et al.* Guía de GELTAMO para el diagnóstico y tratamiento de los linfomas T [Internet]. España (SP): Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea). Editorial Treelogy Medical Marketing S.L. 2017 [revised 2017; cited 2024 Jul 30]. Disponible en: https://www.geltamo.com/images/stories/recursos/2016/Guía%20LCTP_v4_final.pdf.
- Recommendations for Counseling Persons Infected with Human T-Lymphotropic Virus, Types I and II * [Internet]. www.cdc.gov. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00021234.html>.
- Shafiee A, Seighali N, Taherzadeh-Ghahfarokhi N, *et al.* Zidovudine and Interferon Alfa based regimens for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL): a systematic review and meta-analysis. *Virology J.* 2023. 7;20(1):118.
- Shah UA, Shah N, Qiao B, *et al.* Epidemiology and survival trend of adult T-cell leukemia/lymphoma in the United States. *Cancer.* 2020. 1;126(3):567-574.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition. Lyon. 2017.
- Tierens A. Mature T-Cell Neoplasm and Natural Killer-Cell Malignancies. En: Porwit A, Béné MC. Multiparameter Flow Cytometry in the Diagnosis of Hematologic Malignancies. 2ª edición. St Ives (Reino Unido). Cambridge University Press. 2018. p. 140-160.

27-PACIENTE VARÓN DE 67 AÑOS CON FIEBRE DE LARGA DURACIÓN

Autor: María del Valle Romero Real¹, Esther Carolina Tamayo Hernández¹, Rafael Colmenares Gil²

¹Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Fiebre, Pancitopenia.

1. INTRODUCCIÓN

La fiebre de origen desconocido (FOD) se define como una temperatura superior a 38.3°C con una duración mínima de tres semanas y que no es el resultado de una enfermedad transitoria y autolimitada o de un trastorno con síntomas o signos de localización claros.

Entre las causas que incluyen la fiebre de etiología desconocida se encuentran los procesos infecciosos, las alteraciones del tejido conectivo, neoplasias u otras causas que incluyen las reacciones medicamentosas, la embolia pulmonar recurrente, la sarcoidosis o enfermedad intestinal inflamatoria, entre otras. En aproximadamente el 10% de los adultos con FOD no es posible hallar el origen del cuadro febril.¹

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1 Motivo de consulta:

Varón de 67 años que acude al Servicio de Urgencias por malestar general y fiebre de larga duración.

2.2 Antecedentes personales:

Entre los antecedentes personales, destacan:

- Diabetes Mellitus tipo II mal controlada, aunque sin complicaciones asociadas. (último valor de Hb1Ac: DCCT: 8,1%, IFCC 65,0 mmol/mol).
- Cirrosis hepática alcohólica con hipertensión portal y esplenomegalia en seguimiento por Digestivo.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve.
- Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) con lesiones de calota con dos focos esclerosos inespecíficos, estables y sin signos de malignidad, en seguimiento por Medicina Interna.
- Tuberculosis latente en 2022 sin instauración de tratamiento en contexto de hepatopatía.

2.3 Antecedentes familiares:

El paciente no presenta antecedentes familiares de interés.

2.4 Enfermedad actual:

El paciente acude al Servicio de Urgencias el 15/02/2024 por presentar una clínica de 3 semanas de evolución caracterizada por malestar general, astenia y palidez cutánea, acompañada de fiebre de 39°C con tiritona, sin tos, expectoración o disnea. Menciona además pérdida de peso, deterioro generalizado, distimia e hiporexia. Admite hábito

enólico y mala nutrición. No refiere viajes recientes ni contacto con animales ni presencia de picaduras, aunque sí contacto estrecho con medio rural.

El 07/02/2024 fue valorado por su médico de atención primaria por tira de orina patológica, para lo cual requirió tratamiento con cefuroxima durante 7 días. En el momento actual niega sintomatología infecciosa urinaria o digestiva.

2.5 Exploración inicial:

A su llegada a Urgencias impresiona regular estado general con palidez cutánea. La medición de las constantes arrojó los siguientes resultados:

- Constantes: temperatura 39,4°C, tensión arterial 101/51 mmHg, frecuencia cardiaca 88 lat/min, frecuencia respiratoria 20 resp/min, glucemia capilar 94 mg/dL.
- Exploración torácica: auscultación cardiaca rítmica, sin soplos, y auscultación pulmonar con murmullo vesicular sin ruidos sobreañadidos.
- Exploración abdominal: abdomen blando y depresible, globuloso, con abundante panículo adiposo, sin masas ni megalias. Sin dolor a la palpación.
- Exploración física: destacan signos de sequedad mucosa junto a costra en fosa nasal izquierda y hematoma en brazo derecho.

3. INFORME DEL LABORATORIO

En el análisis de sangre de Urgencias, el hemograma muestra hematíes 2,74 xmill/ μ L [4,20-5,60], hemoglobina 8,2 g/dL [13,0-16,8], hematocrito 23,8% [39,1-49,7], hemoglobina corpuscular media (HCM) 30,1 pg [27,5-33,5], volumen corpuscular medio (VCM) 86,7 fL [82,5-97,9], concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) 34,7 g/dL [32,6-35,0], RDW 16,6% [12,0-14,6], Plaquetas 15 x1000/ μ L [140-450], volumen plaquetar medio (VPM) 8,7 fL [7,3-11,3], Leucocitos 1,4 x1000/ μ L [4,0-11,3], con neutrófilos 0,9 x1000/ μ L [1,8-7,4] y amplitud de distribución monocitaria (MDW) 37,75. En el estudio de coagulación, se observa coagulopatía con actividad de protrombina (AP) 38% [75-140] y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) 45s [26-39] con consumo de fibrinógeno (107 mg/dL [200-450]).

En cuanto a las pruebas bioquímicas, destaca hiponatremia moderada, 122 mEq/L [136-145], con función renal conservada, elevación de enzimas citolíticas (ALT 71 U/L [5-45], AST 396 U/L [5-33], LDH 1484 U/L [1335-225],

hipertrigliceridemia de 302 mg/dL [50-200] y elevación de reactantes de fase aguda (PCR 19,01 mg/dL [0,10-0,50] y PCT 34 ng/mL [0.0-0.50]). Estudio de sistemático y sedimento de orina, negativo.

Ante la pancitopenia observada, se amplía frotis de sangre periférica donde se observan ligeros rasgos displásicos en la serie granulocítica en forma de defectos de la segmentación de los neutrófilos (pseudo-Pelger), sin rasgos displásicos para el resto de series hematopoyéticas, y sin presencia de blastos.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como se adelantaba en la introducción, el origen de la fiebre de etiología desconocida puede ser: infeccioso (22-36%), neoplásico (7-20%), enfermedades inflamatorias (16-24%), otras causas (8-21%) como fiebre medicamentosa, síndromes hereditarios o causas endocrinológicas:

- Origen infeccioso (22-36%): micobacterias (TB), bacteriano (abscesos abdominales, endocarditis bacterianas, osteomielitis, brucelosis, fiebre Q), vírica (CMV, VEB, VIH), protozoos (paludismo, toxoplasmosis, leishmaniasis).
- Origen inflamatorio (16-24%): arteritis de células gigantes, enfermedades de Still del adulto, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa/poliangeitis microscópica, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido, gota, pseudogota, enfermedad de Behcet, sarcoidosis, síndrome de Felty, arteritis de Takayasu, enfermedad de Kikuchi, etc.
- Origen neoplásico (7-20%): linfoma, carcinoma de células renales, trastorno mieloproliferativo, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, cáncer de mama, hígado, páncreas o colon, mixoma auricular, metástasis en cerebro o hígado o histiocitosis maligna.
- Otras causas (8-21%): cirrosis, fiebre medicamentosa, tiroiditis, enfermedad de Crohn, embolia pulmonar, síndrome hipotalámico, síndromes de fiebre periódica familiar, neutropenia cíclica, fiebre facticia.¹

En el caso del paciente a estudio, en función a los hallazgos referidos hasta el momento, la principal sospecha diagnóstica es origen infeccioso vs origen hematológico.

5. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La fiebre de origen desconocido en el paciente junto con los hallazgos en las pruebas de laboratorio (MDW 37,75, PCR 19,01 mg/dL, PCT 34,00 ng/mL) hace que se amplíe estudio microbiológico para descartar etiología infecciosa. Asimismo, se solicita estudio de perfil férrico, factores madurativos (ácido fólico y vitamina B12), CD25 soluble y aspirado y biopsia de médula ósea, para despistaje de hemopatía.

Se realizaron hemocultivos, estudio de virus respiratorios (influenza A y B, sincicial, metapneumovirus, parainfluenza, SARS-Cov-2, rinovirus y adenovirus) en exudado nasofaríngeo y serologías para VHB, VHC, VIH, VEB, *Treponema Pallidum*, CMV, Toxoplasma, Varicela-Zoster,

HV1, HV2 e interferón MTB específico, con resultado positivo para VHB correspondiente a infección reciente pasada (HBsAg (-), Anti-Hbc (+), Anti-HBs (+)) e infección pasada no reciente de VEB (IgG anti-VEB (+)). Los hemocultivos realizados y exudados fueron negativos y el interferón gamma resultó indeterminado.

Asimismo, se completa estudio con pruebas de imagen: TC body, para orientar foco infeccioso menos aparente o malignidad, en el que destaca hepatoesplenomegalia con esplenomegalia mayor que en estudios previos; ecografía abdominal, donde no se observa ascitis, y radiografía de tórax, sin encontrarse consolidaciones pulmonares.

En los parámetros bioquímicos ampliados, se objetiva hiperferritinemia de 118870 ng/mL [30-400] y CD25 soluble 2539 U/mL [43-287]. Estos hallazgos en conjunción con la fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenia y, como criterios clínicos de apoyo, hipoalbuminemia, hiponatremia y transaminasemia hacen que se sospeche de linfocitosis hemofagocítica (HLH), cumpliéndose 6/8 de los criterios diagnósticos de acuerdo a los criterios del *Study Group of the Histiocyte Society* 2004 recogidos en la Tabla 1. El criterio 7/8 se incorpora con el estudio citológico de aspirado de médula ósea. En él, se objetiva una muestra hiper celular con representación de todos los estadios madurativos de todas las series hematopoyéticas, con aumento de células plasmáticas, así como imágenes de hemofagocitosis en contexto reactivo, sin signos de malignidad. En este contexto, el estudio de inmunofenotipo mediante citometría de flujo reveló una población linfocitaria CD8 citotóxica con un 50% de coexpresión de CD38 y HLA-DR que se ha relacionado con casos de síndrome hemofagocítico.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de HLH. Adaptado de la Ref. 2

1. Diagnóstico molecular consistente con HLH
2. Criterios diagnósticos para HLH (5/8 criterios)
a. Criterio diagnóstico inicial
<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre - Esplenomegalia - Pancitopenia (afectando dos o más líneas en sangre periférica con hemoglobina < 10g/dL, plaquetas <100x10⁹/L y neutrófilos < 1.0x10⁹/L) - Hipertrigliceridemia (triglicéridos > 265 mg/dL) e hipofibrinogenia (fibrinógeno ≤ 1,5 g/dL) - Hemofagocitosis en médula ósea o nódulos linfáticos o bazo sin evidencia de malignidad.
b. Criterio de nuevo diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> - Ferritina ≥ 500 µg/dL. - Actividad de células NK disminuida o ausente. - CD25 soluble (receptor de interleucina-2 soluble) ≥ 2400 U/mL.

Las imágenes de hemofagocitosis recogidas en la Figura 1 encontradas en la citología de médula ósea estaban acompañadas, a su vez, de imágenes de microorganismos

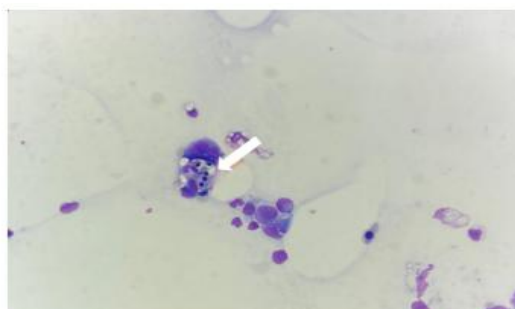
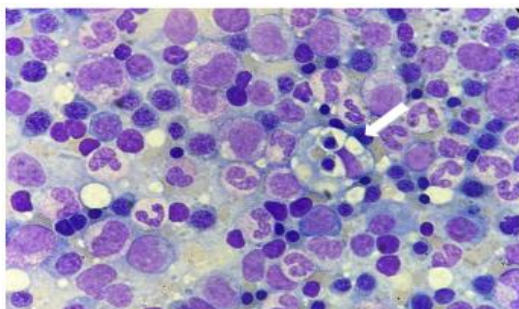


Figura 1. Imágenes de hemofagocitosis en aspirado de médula ósea. x1000 aumentos.

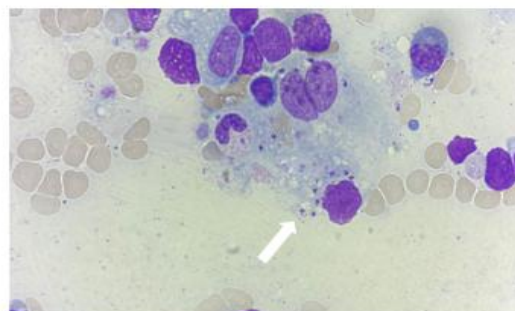
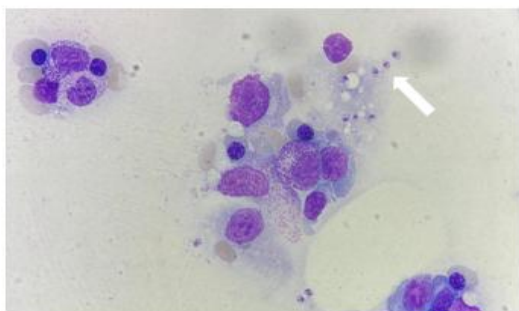


Figura 2. Imágenes sugestivas de parasitación por *Leishmania* en aspirado de médula. x1000 aumentos.

con forma elongada o “panecillo” con núcleo excéntrico sugestivas de parasitación por *Leishmania spp.* Este hallazgo se evidenció asimismo en el estudio histopatológico de la biopsia osteomedular y quedó confirmado mediante estudio molecular por PCR en médula ósea con un resultado positivo para *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum*.

6. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Se diagnostica así al paciente de linfohistiocitosis hemofagocítica (criterios HLH-2004 8/9) con afectación en forma de proceso febril, esplenomegalia, pancitopenia, coagulopatía y alteración de perfil hepático, secundaria a leishmaniasis visceral confirmada mediante PCR en BMO con 10 copias/mL para *L. donovani* y 1 copia/mL de *L. infantum*.

7. EVOLUCIÓN

A su ingreso, se realiza transfusión de hematíes, plaquetas y plasma fresco congelado ante anemia moderada, trombopenia severa y coagulopatía. Asimismo, se inicia cobertura antibiótica de forma empírica con piperacilina-tazobactam en contexto de proceso febril con PCT de 39 ng/ml, a la espera de resultados microbiológicos y metamizol por persistencia de fiebre tras administración de paracetamol.

Durante los primeros siete días de ingreso, mantuvo regular estado general, con picos febriles diarios e intensa sensación distérmica y pancitopenia severa, que precisaron de soporte transfusional de hematíes y plaquetas casi diario. Una vez conocido el diagnóstico, se instauró tratamiento antiinflamatorio con dexametasona (20 mg/día durante 16 días), Anfotericina B (300mg/24h durante 10 días), y antimonial pentavalente. También recibió tratamiento con

vitamina K, fibrinógeno e IgG, así como con calcio, vitamina D y septrin profiláctico durante todo el tratamiento con dexametasona.

Al alta, se consigue mejora progresiva de la pancitopenia (hemoglobina 13,1 g/dL, 104 x1000/ μ L plaquetas y 15,7x1000/ μ L leucocitos), disminución de la hiperferritinemia desde 118870 ng/mL a 4521 ng/mL y resolución de la hipertrigliceridemia (triglicéridos 70 mg/dL) y la coagulopatía (fibrinógeno 194 mg/dL). En cuanto al perfil hepático, mantuvo discreta alteración con GGT de 86 U/L y bilirrubina total 1,2 mg/dL probablemente en contexto de la hepatopatía crónica previa.

Parámetro analítico	Al ingreso (14/02)	Al alta (08/03)
Hemoglobina (g/dL)	5,6	13,1
Plaquetas x1000 (/ μ L)	16	104
Leucocitosx1000(/ μ L)	1,2	15,7
Fibrinógeno (mg/dL)	83	194
Ferritina (ng/mL)	118870	4521
Triglicéridos (mg/dL)	302	60
PCR (mg/dL)	19,01	0,11
PCT (ng/mL)	34,00	-

Tabla 2. Comparación de parámetros analíticos al ingreso y al alta.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

La leishmaniasis es una infección parasitaria causada por al menos 20 especies diferentes de protozoos flagelados de los géneros *Leishmania* y *Endotrypanum*, que son transmitidos por la picadura de hembras de los géneros *Phlebotomus* (Europa, Asia, África) o *Lutzomyia* (América), siendo el huésped y reservorio los mamíferos (animal o humano), en función de la especie. Esta entidad es endémica de climas tropicales o subtropicales, incluyendo países de la cuenca mediterránea, y puede cursar con manifestaciones cutáneas, mucocutáneas o viscerales.

Las leishmaniasis se consideran enfermedades zoonóticas, a excepción de las leishmaniasis antroponóticas causadas por *L. donovani* y *L. tropica*. Dentro del complejo *L. donovani*, *L. infantum* es la leishmaniasis principalmente encontrada en España, pudiendo causar tanto lesiones cutáneas como viscerales y siendo sus principales reservorios el perro, el ratón, la rata, tejón, comadreja, conejo o liebre.

En el caso de este paciente, las técnicas moleculares en biopsia de médula ósea detectaron 10 copias/mL para *L. donovani* y 1 copia/mL de *L. infantum*. Como se observa, en un único foco pueden coexistir varias especies de *Leishmania spp.*, produciendo formas clínicas aparentemente idénticas pero producidas en diferentes ciclos epidemiológicos, lo cual pone de manifiesto la necesidad de la identificación exacta de los parásitos.

8.1 Epidemiología:

Se calcula una prevalencia mundial de 12 millones de casos y se cree que la incidencia anual oscila entre 600.000-1.000.000 de nuevos casos para las leishmaniasis cutáneas y 50.000-90.000 nuevos casos para las leishmaniasis viscerales. En España, la mayor incidencia se da en el litoral mediterráneo y en la meseta central, siendo los casos descritos de declaración obligatoria en España desde 2015 a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Los datos recogidos en el último informe

epidemiológico correspondientes a 2022 recogen un total de 304 casos notificados, de los que 297 (98,0%) fueron confirmados y 6 probables. De ellos, 291 fueron casos autóctonos y 13 casos importados.

8.2. Ciclo de vida:

El principal mecanismo de transmisión es el vectorial por picadura de dípteros, pero existen otros mecanismos secundarios como la transmisión vertical, la vía sexual, la transfusión sanguínea, el uso compartido de jeringuillas y los trasplantes de órganos.

El ciclo de transmisión (Figura 3) se inicia cuando la hembra del flebótomo succiona sangre de un vertebrado en la que se encuentran las formas intracelulares y no flageladas de leishmania, conocidas como amastigotes. Éstos se multiplican y transforman en el tubo digestivo del mosquito a la forma móvil y flagelada o promastigote. Los promastigotes pasan al aparato bucal del insecto o probóscide para su posterior inoculación a otro hospedador, en un ciclo que tiene una duración de 4 a 20 días.

La infección del huésped vertebrado ocurre por inyección de los promastigotes, normalmente en las horas nocturnas de actividad del flebótomo. Estas formas flageladas del parásito son fagocitadas por los macrófagos donde maduran a amastigotes y sufren replicación binaria. Los amastigotes se multiplican y desarrollan dentro del sistema retículo-endotelial del huésped, causando formas asintomáticas o sintomáticas de la enfermedad de acuerdo a los factores inmunitarios del paciente y la especie del parásito.

8.3. Presentación clínica:

Las manifestaciones clínicas son diversas y dependen tanto del estado inmunológico del individuo afecto como de la especie causante de la infección. Las formas más leves se caracterizan por lesiones cutáneas localizadas que pueden resolverse espontáneamente; sin embargo, las formas más graves cursan con afectación visceral y pueden resultar mortales sin un diagnóstico y tratamiento adecuado.

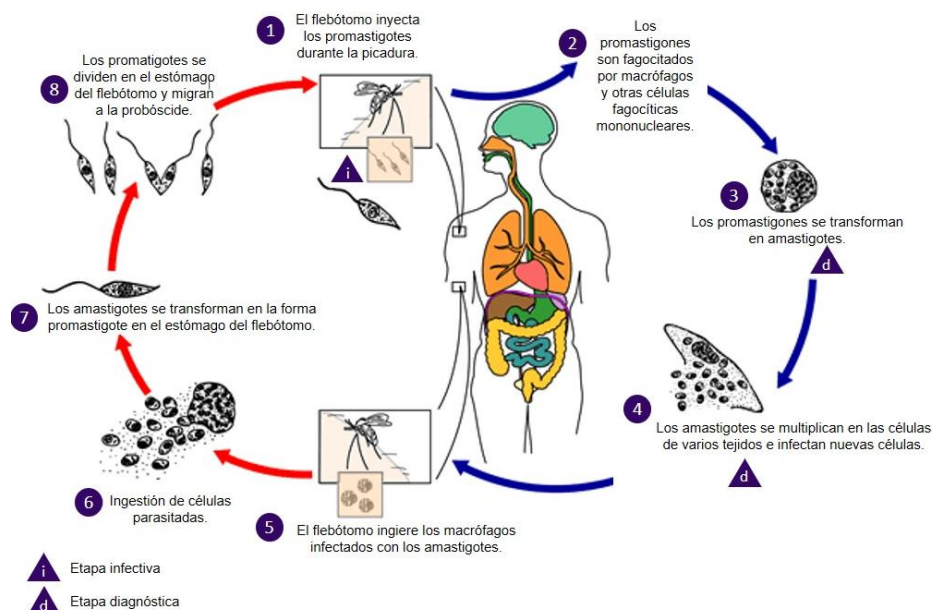


Figura 3. Ciclo de vida de *Leishmania spp.* Adaptado de CDC, 2017.⁷

La leishmaniasis visceral, también conocida como kala-azar es la forma más letal de *Leishmania spp* y es provocada más frecuentemente por *L. infantum* en el área Mediterránea. Los hallazgos típicos incluyen fiebre regular prolongada, esplenomegalia y pérdida de peso. Posteriormente, aparece hepatomegalia, adenopatías en regiones inguinales y cervicales, progresión a caquexia y, como consecuencia de la trombopenia, se puede producir sangrado de las mucosas.

La asociación entre la Leishmania visceral y la Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) está descrita en la bibliografía, especialmente en niños y principalmente en aquellas zonas donde la parasitosis es endémica. La etiopatogenia de esta asociación está ocasionada por la intensa activación que reciben los monocitos y macrófagos por parte de las citosinas producidas por los linfocitos T en respuesta a la infección. Esta activación se pone de manifiesto con la elevación de CD25 (receptor de IL-2), glicoproteína cuya activación es un sello distintivo de la hiperactivación inmunológica y la tormenta de citosinas. Asimismo, también es característica la elevación de ferritina que actúa como reactante de fase aguda.

Las manifestaciones de ambas entidades producen un solapamiento de síntomas (fiebre, visceromegalias, pancitopenia), lo cual dificulta y retrasa con frecuencia el diagnóstico. En este caso, los síntomas incluían fiebre de largo duración, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y pérdida de peso.

8.4. Diagnóstico:

Un diagnóstico rápido y certero es importante para prevenir cuadros severos y para ello es importante las presentaciones clínicas y la información epidemiológica recabada del paciente. En cuanto al diagnóstico de laboratorio de leishmaniasis, este se basa en la aplicación conjunta de métodos directos e indirectos que, en el caso de la LV implican la visualización del parásito en el frotis de sangre periférica o en el aspirado de médula ósea, el cultivo del microorganismo de una biopsia o aspirado, las pruebas serológicas y la detección del ADN del parásito mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN).

8.5. Tratamiento:

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la Leishmaniasis visceral son los antimoniales pentavalentes, la anfotericina B y la anfotericina B liposomal que serán elegidos en función de forma de la enfermedad, las afecciones comórbidas, la especie del parásito y la ubicación geográfica.

La anfotericina B liposomal es un antibiótico poliélico que altera la membrana celular del parásito a través de la inhibición de la síntesis de ergosterol. Por su parte, en el caso de los antimoniales pentavalentes el mecanismo de acción exacto sigue siendo poco conocido, aunque entre los posibles mecanismos se encuentra la inhibición de la tripanotión reductasa parasitaria por el antimonio trivalente (es decir, la forma reducida de SbV), la inhibición directa de

la glucólisis y la activación de la respuesta inmunitaria del huésped.

Por su parte, el tratamiento para la hemofagocitosis tiene como objetivo general la supresión y control de la hiperinflamación e hipercitocinemia, así como la eliminación de células activadas e infectadas. Las diferentes modalidades de tratamiento incluyen corticoides, inmunosupresores, citostáticos, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales y agentes anticitocinas.

En el caso descrito, se empleó tratamiento antiinflamatorio con dexametasona para el control del síndrome hemofagocítico y anfotericina B y antimonial pentavalente para la leishmaniasis visceral.

8.6. Pronóstico:

Meses o años después de la infección primaria de leishmaniasis visceral pueden producirse reactivaciones. Los factores desencadenantes parecen ser nutricionales e inmunogenéticos y en estos casos suelen tener implicaciones dermatológicas, por lo que se habla de leishmaniasis dérmica post kala-azar.

En este caso, en el momento actual, el paciente se encuentra estable en seguimiento por sus antecedentes previos, tras recaída e ingreso por síndrome febril agudo de probable etiología respiratoria, con descarte de recaída de leishmaniasis visceral o síndrome hemofagocítico.

9. BIBLIOGRAFÍA ESPECÍFICA

1. Haidar, Ghady; Singh, Nina. Fever of unknown origin. *N Engl J Med*. 2022. 386:463-477.
2. La Rosée, Paul; Horne, Anna Carin *et al*. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019. 133 (23): 2465–2477.
3. Mathison, Blaine A; Bradley, Benjamin T. Review of the Clinical Presentation, Pathology, Diagnosis, and Treatment of Leishmaniasis. *Laboratory Medicine*. 2022. 54(4):363-371.
4. Mann, Sarah; Frasca, Katherine; Scherrer, Sara *et al*. A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. *Curr Trop Med Rep*. 2021. 8(2): 121–132.
5. Protocolo de vigilancia de la leishmaniasis. Red de vigilancia epidemiológica de la Comunidad de Madrid. Enfermedades de Declaración Obligatoria. 2023.
6. Informe epidemiológico sobre la situación de la leishmaniasis en España. Año 2022 Resultados de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
7. Center for Disease Control and Prevention. Leishmaniasis. Laboratory identification of Parasites of Public Health Concerns. 2017. <<https://www.https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/>> (Acceso 21/08/2024).

28-ESQUISTOCITOS EN EL FROTIS: UN RETO PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Autor: Ana Cuervo Fonseca*, Antonio García Sánchez*. Rafael Colmenares Gil.

*Ambos autores han colaborado de forma equitativa en la redacción del texto.

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Anemia, Hemólisis, Cáncer.

1. INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica microangiopática (AHMA) se caracteriza por una destrucción prematura del hematíe secundaria a lesiones de microangiopatía trombótica (MAT). Diferentes estímulos producen disfunción y daño endotelial condicionando la aparición de microtrombos en la microcirculación, con consumo plaquetario y daño mecánico del eritrocito. Según la intensidad del cuadro puede asociar trombocitopenia y/o isquemia de órgano diana.

Existen MAT tanto hereditarias como adquiridas, incluyendo respuestas de inflamación exageradas a estímulos infecciosos, disregulaciones del complemento, hipertensión arterial mal controlada o toxicidad farmacológica. En el contexto del paciente oncológico, además debemos considerar la MAT asociada a cáncer.

El diagnóstico de la AHMA parte de una sospecha clínica inicial y se confirma ante la evidencia analítica de anemia regenerativa con datos de hemólisis (reticulocitosis, elevación de LDH y bilirrubina, consumo de haptoglobina) y presencia de esquistocitos >1/campo en la extensión de sangre periférica (FSP).

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1 Motivo de consulta:

Mujer de 34 años, caucásica, gestante de 6 semanas, que consulta por cuadro de 2 semanas de evolución de astenia, disnea de mínimos esfuerzos y palpitations; así como ictericia cutáneo-mucosa y coluria.

2.2 Antecedentes personales:

La paciente presenta los siguientes antecedentes personales:

- Alergia al paracetamol.
- No hábitos tóxicos.
- Hipotiroidismo primario autoinmune en tratamiento con levotiroxina.
- Migraña ocasional en tratamiento con dextetoprofeno y rizatriptán.
- Embarazo ectópico hace 6 meses manejado con metotrexato.
- Viaje a Kenia, Egipto y Maldivas hace 9 meses. Quimioprofilaxis frente a malaria con atovaquone/proguanil. Vacunación contra hepatitis A y fiebre amarilla.

2.3 Antecedentes familiares:

Entre los antecedentes familiares de la paciente destacan:

- Hermana con linfoma T cutáneo.
- Dos tías maternas con cáncer de mama, a los 32 y los 55 años.

2.4 Enfermedad actual:

La paciente acude a Urgencias por cuadro progresivo de dos semanas de evolución con astenia intensa, disnea de mínimos esfuerzos y episodios recortados de palpitations. Asimismo, presenta ictericia mucocutánea y orinas de aspecto colúrico. No ha presentado fiebre ni clínica a otros niveles.

La paciente se halla en seguimiento desde hace dos meses por Digestivo en centro privado por hallazgo de elevación de transaminasas en analítica. Última valoración hace un mes con realización de ecografía abdominal sin alteraciones y hallazgo analítico de hemoglobina (Hb) de 10 g/dL (anemización de 4 puntos respecto a previas) y bilirrubina total de 1,8 mg/dL.

No tiene mascotas, niega contacto habitual con animales. Niega consumo de tóxicos. No cambios recientes en medicación habitual, ni consumo de productos de herbolario.

Durante su estancia en Urgencias se solicita test de embarazo con resultado positivo y se realiza ecografía transvaginal que confirma gestación en curso de unas 6 semanas de evolución, acorde a fecha de última regla.

2.5. Exploración física:

Paciente hemodinámicamente estable y afebril a su llegada al servicio de Urgencias. Buen estado general, eupneica en reposo, normohidratada y normoperfundida.

- Constantes vitales: T^a 37°C, TA 114/74, FC 100 lpm, SpO₂ 100% (basal).
- Piel y faneras: Tinte icterico cutáneo, ictericia conjuntival.
- Exploración cabeza, cuello y miembros superiores: No lesiones en cavidad oral. No adenopatías cervicales, supraclaviculares ni axilares.
- Exploración torácica: Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado, sin sobreañadidos. Auscultación cardíaca rítmica, sin soplos ni extratonos.
- Exploración abdominal: Abdomen blando y depresible, sin dolor a la palpación, no signos de peritonismo. No megalias palpables. Blumberg y Murphy negativos.

- Ruidos hidroaéreos presentes de características normales.
- Exploración miembros inferiores: No edemas ni signos de trombosis venosa profunda. Pulsos pedios conservados.

3. INFORME DEL LABORATORIO

La analítica inicial en Urgencias muestra en el hemograma anemia de 6,9 g/dL con 1,74 millones/ μ L de hematíes, y hematocrito del 20,5%; de características macrocítica (117,9 fL), levemente hiperocrómica (39,7 pg) y regenerativa (397,2x1000/ μ L reticulocitos que suponen un 22,8%, con IPR de 5,2). La paciente no presentaba otras citopenias, con 190000 plaquetas/ μ L, 8000 leucocitos/ μ L y 5500 neutrófilos/ μ L.

A nivel bioquímico, destaca la presencia de datos de hemólisis, con aumento de LDH (1776 U/L) y bilirrubina indirecta (Brb 4,3 mg/dL con Brb directa de 1,22 mg/dL). El resto del perfil hepático muestra una alteración de tipo mixto con ALT 57 U/L, AST 117 U/L, GGT 146 U/L y FA de 157 U/L. Asimismo, se objetiva elevación leve de PCR de 4,8 mg/dL. La paciente no presenta alteraciones hidroelectrolíticas ni de la función renal.

Ante hallazgos compatibles con anemia hemolítica, se realiza frotis de sangre periférica que muestra una serie roja con marcada anisopoiquilocitosis, presencia de esferocitos, 4-5 esquistocitos por campo, intensa policromasia y 5 eritroblastos por cada 100 células nucleadas. Asimismo, 5% de mielema sin presencia de blastos ni otras alteraciones de serie blanca o plaquetar (Figura 1).

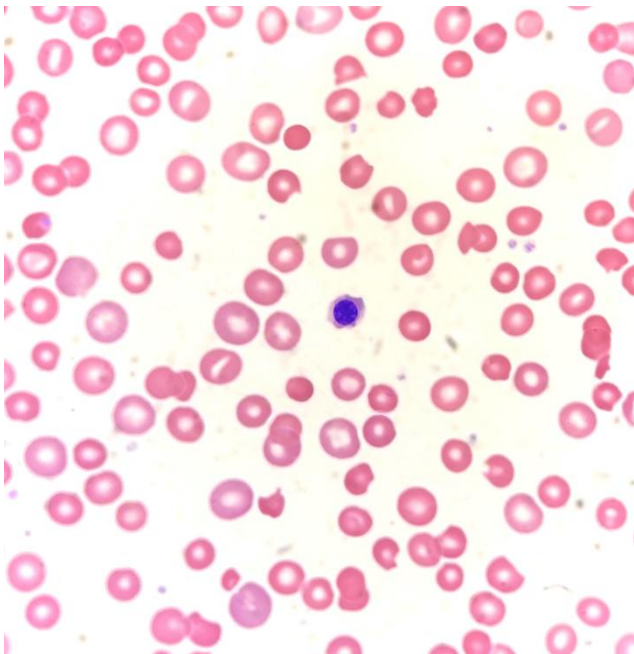


Figura 1. Frotis de sangre periférica con presencia de esquistocitos, fragmentocitos y esferocitos. Se observa a su vez un eritroblasto policromatófilo (centro).

Se solicitan a su vez pruebas pretransfusionales con determinación de grupo 0 RhD positivo; así como test de Coombs directo poliespecífico con resultado negativo.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La paciente ingresa en planta de Hematología para completar estudio y tratamiento, con diagnóstico de anemia hemolítica Coombs directo negativo de etiología probablemente microangiopática como primera posibilidad. Los resultados de las pruebas de laboratorio solicitadas durante el ingreso, orientadas al diagnóstico diferencial de anemias hemolíticas, se resumen en la Tabla 1.

Se solicitaron serologías de virus hepatotropos, VIH, VEB, CMV, *Mycoplasma spp.*, Parvovirus B19 y *Leishmania spp.*, sin evidenciarse infección activa y con únicos hallazgos de IgG positiva para VHA y Parvovirus B19. Por el antecedente de viaje a zonas tropicales el último año, se realizó despistaje de *Plasmodium spp.* con resultados de gota gruesa y antígeno (ICT) negativos. Asimismo, los hemocultivos en frío para despistaje de *Clostridium spp.*, estudio de heces y urocultivo resultaron estériles.

Como única alteración de las pruebas realizadas, se objetiva elevación de marcadores tumorales, a destacar Ca 15.3, con estrecha relación con cáncer de mama. En este contexto, se realizan pruebas radiodiagnósticas encaminadas al diagnóstico y estadiaje de la posible enfermedad neoplásica, con hallazgo de afectación tumoral metastásica hepática y ósea. Las pruebas de imagen realizadas durante el ingreso se resumen en la Tabla 2.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

El diagnóstico definitivo se alcanza con la realización de biopsia de aguja gruesa (BAG) hepática con hallazgos compatibles con metástasis de carcinoma ductal de mama RE 100%, RP 10% y HER2 negativo, MIB-1 45%. Asimismo, se realiza estudio de médula ósea que descarta infiltración por tumor sólido.

Por otro lado, a la exploración mamaria la paciente presentaba un nódulo subcentimétrico en mama derecha, con características radiológicas compatibles con baja sospecha de malignidad (BIRADS-3). Dado el contexto de la paciente, se realiza PAAF con hallazgo de fibroadenoma.

Ante diagnóstico, se traslada la paciente a cargo de Oncología Médica, completándose estudio de extensión con realización de PET-TAC que evidencia afectación tumoral adenopática, pulmonar, hepática, suprarrenal y ósea. Se trata por tanto de un carcinoma de mama metastásico primario oculto con fenotipo luminal B, HER2 negativo.

En cuanto a la anemia, habiéndose descartado otras causas, se puede asumir como diagnóstico de exclusión que se trata de un cuadro paraneoplásico de anemia hemolítica microangiopática asociada a cáncer metastásico.

6. EVOLUCIÓN

Ante deterioro progresivo del perfil hepático, la paciente inicia durante ingreso en Oncología Médica tratamiento de 1L con poliquimioterapia metronómica con minicooper myocet; previa realización de interrupción del embarazo mediante legrado. Actualmente, la paciente se halla en mantenimiento

Prueba	Muestra	Resultado
Bioquímica	Sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Otros datos de hemólisis: Haptoglobina <5,83 mg/dL, hemopexina 10 mg/dL. • Perfil férrico: Hierro 303 µg/dL, ferritina 945 ng/mL, transferrina 246 mg/dL, saturación transferrina 87,3%, TIBC 347 µg/dL. • Vitaminas y minerales: Vitamina B12: 1388 pg/mL. Ácido fólico 13.8 ng/mL. • Metabolismo del cobre: ceruloplasmina 43 mg/dL. • Perfil lipídico: Sin alteraciones. • Perfil tiroideo: TSH 11,3 µIU/mL, T3 1,75 pg/mL, T4 1,17 ng/mL.
Coagulación	Sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Hemostasia básica: Sin alteraciones. • Anticoagulante lúpico: Negativo.
Análisis de orina	Orina	Sin alteraciones.
Estudio proteínas	Sangre	<ul style="list-style-type: none"> • EEF + IF: Sin pico monoclonal. • Inmunoglobulinas: IgG 1215 mg/dL, IgA 497 mg/dL, IgM 83 mg/dL.
	Orina 24h	Sin proteinuria.
Coombs directo poliespecífico	Sangre	Negativo.
Crioaglutininas	Sangre	Test de Donath Landsteiner negativo.
ADAMTS13	Sangre	Actividad ADAMTS13 en rango.
Autoinmunidad	Sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Panel anticuerpos no órgano-específicos: Negativo. • C3 y C4 normal. • Factor reumatoide: 10 UI/ml. VSG: 20 mm. • Anticuerpos anti membrana basal glomerular: Negativos. • Anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo (p-ANCA, c-ANCA): Negativos. • Anticuerpos antifosfolípido (anti B2 GPI y anticardiolipina): Negativos. • Anticuerpos hepáticos (anti-mitocondriales, anti-LKM1, anti-LC1, anti nucleoproteína SP100 y GP210): Negativos.
Citometría de Flujo	Sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Poblaciones linfocitarias: Sin alteraciones. • Estudio HPN: Sin alteraciones compatibles con HPN.
Estudio hemoglobinas (HPLC)	Sangre	Sin alteraciones: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina fetal 1%. • Hemoglobina A2 3%. • Hemoglobina S 0%.
Marcadores tumorales	Sangre	CEA: 382 ng/mL, Ca 15.3: 1955 U/mL, Ca 125: 283 U/mL, Enolasa: 92,5 ng/mL, Ca 19.9: 19,4 U/mL.

Tabla 1. Resultados de las pruebas de laboratorio solicitadas durante el ingreso, orientadas al diagnóstico diferencial de las anemias hemolíticas. THS: hormona estimulante de tiroides; T3L: triyodotironina libre; T4L: tiroxina libre; EEF: electroforesis; IF: inmunofijación; ADAMTS13: pruebas de escisión del factor de Von Willebrand; VSG: velocidad de sedimentación globular; P-ANCA: anticuerpos anti mieloperoxidasa; C-ANCA: anticuerpos anti proteinasa 3; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; CEA: antígeno carcinoembrionario.

Prueba	Resultado
Ecografía de abdomen	Hepatomegalia (lóbulo hepático derecho de 19cm), con parénquima heterogéneo, sin evidencia de lesiones focales. No dilatación de vía biliar intra o extrahepática.
RNM abdominopélvica	Afectación hepática de aspecto tumoral con incontables lesiones distribuidas de forma difusa por ambos lóbulos y con tendencia a la confluencia en el lado derecho, ocupando su práctica totalidad. No se evidencian lesiones a otros niveles.
RMN Tórax	Poco valorable. Sin claras adenomegalias torácicas ni derrame pleural o pericárdico.
TAC Tórax	Varias lesiones líticas sospechosas de metástasis en cuerpos vertebrales y una en esternón. Micronódulos pulmonares bilaterales inespecíficos.
RNM mama	Nódulo sugerente de benignidad en cuadrante superior interno de mama derecha BI-RADS 3.
Ecografía mama	Nódulo en cuadrante superointerno derecho de baja sospecha.

Tabla 2. Resultado de las pruebas de imagen realizadas durante el ingreso. RNM: Resonancia nuclear magnética. BI-RADS: *Breast Image Reporting Data System*.

con letrozol, goserelina y ribociclib, tras objetivarse en último PET-TAC respuesta metabólica parcial.

Respecto a la evolución de la anemia, desde el inicio, se adopta una estrategia transfusional restrictiva, en función de la sintomatología de la paciente y con escaso rendimiento transfusional, manteniendo cifras de entre 5-7 g/dL de Hb durante todo el ingreso. Finalmente, se objetiva, progresiva mejoría tras el inicio de prednisona a bajas dosis y tratamiento quimioterápico, manteniendo en la actualidad la paciente cifras normales de 13 g/dL, sin necesidad de transfusiones.

Por último, destacar que, ante presencia de antecedentes familiares, se realiza estudio genético de cáncer de mama y ovario hereditario, hallándose la presencia de duplicación del exón 11 del gen *PALB2* en heterocigosis, considerada como probablemente patogénica.

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el estudio inicial de toda anemia es importante determinar su clasificación en base al VCM (microcítica, normocítica o macrocítica) y distinguir aquellas hiporregenerativas (origen central) de las regenerativas (origen periférico). Para ello se emplea la hematimetría y el recuento de reticulocitos, tanto absoluto como relativo (índice de producción reticulocitaria - IPR):

En caso de IPR <1 o reticulocitos <50x10³/L estaremos ante una anemia hiporregenerativa; en caso de IPR >2 o reticulocitos >125x10³/L ante una regenerativa. En el caso descrito nos encontramos ante una anemia regenerativa macrocítica (reticulocitosis).

Existen dos principales causas de anemia regenerativa: anemia hemolítica (AH) y anemia posthemorrágica aguda. En nuestro caso, se puede descartar ésta última (ausencia de datos de sangrado).

Las AH se pueden clasificar atendiendo a diferentes criterios: según su origen (adquiridas o congénitas), su etiopatogenia (corpusculares - alteraciones intrínsecas del hematíe; extracorpúsculares - causas externas), la fisiopatología de la hemólisis (intravasculares - destrucción predominante dentro de la circulación sanguínea; extravasculares - a cargo del sistema mononuclear fagocítico) y su patocronía (agudas o crónicas). El criterio clasificatorio más empleado es el etiopatogénico (Tabla 3).

Una historia clínica y exploración física completas resultan imprescindibles para el diagnóstico. Las AH cursan habitualmente con síndrome hemolítico: aumento de bilirrubina total (a expensas de bilirrubina indirecta), incremento de LDH, disminución de haptoglobina y, en caso de hemólisis intravascular grave, hemosiderinuria con o sin hemoglobinuria (traducida en coluria). Otros aspectos a valorar son: tiempo de evolución, antecedentes familiares y/o personales de anemia o ictericia, antecedentes perinatales o exposición a desencadenantes (infecciones, fármacos, etc.).

En nuestro caso hablamos de un cuadro subagudo sugestivo de hemólisis de predominio intravascular (ausencia de datos clínicos de hemólisis crónica y/o extravascular como esplenomegalia o úlceras en miembros inferiores), sin antecedentes personales o familiares relevantes.

El estudio de la morfología eritrocitaria mediante FSP es fundamental. Aparte de macrocitosis y policromatofilia por reticulocitosis, la presencia o ausencia de anomalías morfológicas del hematíe puede orientar el diagnóstico

Anemias hemolíticas corpusculares	Anemias hemolíticas extracorpúsculares
<ul style="list-style-type: none"> • Membranopatías: con alteración de la morfología (esferocitosis hereditaria y otras), HPN. • Enzimopatías: enzimas eritrocitarias (G6PDH, PK y otras), porfirias. • Hemoglobinopatías: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estructurales (alteración cualitativa): síndromes falciformes, hemoglobinas inestables y otras. ▪ Alteraciones cuantitativas (síndromes talasémicos): talasemias, persistencia hereditaria de Hb fetal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Causas inmunes: isoanticuerpos (aloinmune - postransfusional, enfermedad hemolítica del recién nacido), autoanticuerpos (autoinmune: por anticuerpos calientes/fríos, HPF), por fármacos. • Causas mecánicas: macroangiopatías (valvulopatías, prótesis valvulares / vasculares), microangiopatías, hemoglobinuria de la marcha, cambios bruscos de osmolaridad. • Tóxicos: plomo, cobre, arsénico (químicos), venenos de serpiente o araña (animales), oxidantes (dapsona y otros). • Agentes infecciosos: bacterianos (<i>Clostridium perfringens</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> y otros), parásitos (paludismo, bartonellosis, babesiosis). • Hiperesplenismo • Hepatopatía avanzada (acantocitosis), hepatitis alcohólica aguda (síndrome de Zieve).

Tabla 3. Causas de anemia hemolítica. G6PDH: Glucosa-6-fostato deshidrogenasa; PK: Piruvato quinasa; Hb: Hemoglobina; HPF: Hemoglobinuria paroxística 'a frigore'. Elaboración propia

En nuestro caso, objetivamos anisopiquilocitosis con policromasia a expensas de reticulocitosis, esferocitosis y esquistocitosis (4-5/campo). La esferocitosis es la anomalía morfológica más frecuente en AH (acota poco el diagnóstico diferencial), mientras la esquistocitosis sugiere una AH extracorpúscular mecánica.

En este punto, buscamos descartar los procesos más habituales asociados a esferocitosis, la inmensa mayoría adquiridos y de causa extracorpúscular. La prueba de antiglobulina directa (PAD) poliespecífica (test de Coombs directo) permite detectar anticuerpos fijados al hematíe y, de ser negativa como en nuestro caso, descartar razonablemente una AH inmune.

Las pruebas microbiológicas (serologías frente a virus relacionados, *Mycoplasma pneumoniae*; hemocultivos; gota gruesa por viaje reciente) permiten descartar las principales causas infecciosas de AH. La ausencia de esplenomegalia va en contra de la existencia de hiperesplenismo o hemólisis extravascular crónica. No hay datos de hepatopatía avanzada ni antecedente de enolismo. Otras posibilidades más infrecuentes se pueden valorar inicialmente con pruebas más específicas: la HPN (única causa adquirida intracorpúscular de hemólisis) mediante citometría de flujo o, entre las AH intracorpúsculares congénitas, la esferocitosis hereditaria con el test de EMA o las hemoglobinopatías mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Sin embargo, ante una paciente con AH con esquistocitosis y PAD negativa debemos pensar en una forma extracorpúscular mecánica y, entre ellas, en una MAT por ser enfermedades graves con elevada morbimortalidad en ausencia de tratamiento.

En las MAT se produce un daño endotelial en arteriolas y capilares que conduce a un estado protrombótico local con

formación de microtrombos plaquetarios y oclusión vascular. Esto puede derivar en trombopenia por consumo, AHMA por fragmentación de los hematíes a su paso por la microcirculación afecta y daño orgánico por isquemia tisular.

Existen dos grupos de MAT: secundarias a otros procesos (más frecuentes) y primarias (Tabla 4).

El espectro clínico en las MAT es muy amplio, desde formas agudas a crónicas, de intensidad dispar, con aparición de fiebre, astenia, semiología de daño orgánico variable (renal, hepático, tubo digestivo y/o cerebral), y/o clínica secundaria al proceso etiológico de base. La afectación renal, muchas veces grave, es típica en distintos tipos de MAT primaria. La homeostasia básica no suele presentar alteraciones, a diferencia de la coagulación intravascular diseminada (que también cursa con AHMA).

El diagnóstico definitivo de MAT es histológico, generalmente mediante biopsia renal, pero en la práctica clínica, por su potencial gravedad y rápida evolución, es necesario establecer un diagnóstico de sospecha y orientación etiológica precoces para iniciar medidas de soporte en las primeras horas. En nuestro caso, debe establecerse la sospecha de MAT pese a la ausencia de trombopenia.

Entre las MAT primarias, la PTT suele debutar en edad adulta y cursar con trombopenia grave, afectación renal variable pero limitada y clínica neurológica en >50% de casos. Se emplea el score PLASMIC para estimar el riesgo y decidir cursar la determinación de niveles de ADAMTS13 e iniciar tratamiento empírico. En nuestro caso, pese a un score PLASMIC=2 (bajo riesgo) se determinaron los niveles de ADAMTS13 con resultado normal. SHU y MATc son poco probables en ausencia de deterioro de función renal, no existiendo documentación de antecedente infeccioso (SHU) ni consumo de complemento (MATc).

MAT primarias	MAT secundarias
<ul style="list-style-type: none"> • Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT): formas congénitas y adquiridas. • Síndrome hemolítico urémico típico (SHU) • MAT mediada por complemento (MATc): formas congénitas o adquiridas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis bacteriana o fúngica. • Infecciones víricas (VIH, Influenza A). • Neoplasias diseminadas (tanto de órgano sólido como hematológicas). • Conectivopatías. Síndrome antifosfolípido (SAF). • Trasplante (de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos).. • HTA maligna, síndrome de HELLP.

Tabla 4. Principales tipos de microangiopatía trombótica. Elaboración propia

Respecto a las MAT secundarias no documentamos exposición a fármacos habitualmente relacionados (quinina, interferón β , quimioterápicos o inmunosupresores entre otros), datos clínico-analíticos de sepsis, aislamientos microbiológicos, datos sugestivos de conectivopatía (estudio negativo), elevación de presión arterial, criterios de síndrome de HELLP o antecedentes personales de trasplante. Tampoco hay datos de trombosis ni sospecha de CID.

Sin embargo, en las pruebas de imagen realizadas se objetiva hepatomegalia a expensas de ocupación por múltiples lesiones hepáticas sugestivas de malignidad, con presencia de elevación del marcador CA 15.3 en sangre periférica y posterior hallazgo de afectación ganglionar, pulmonar, suprarrenal y ósea en estudio de extensión con PET-TC, con confirmación histológica mediante BAG hepática de carcinoma ductal de mama metastásico de primario oculto fenotipo luminal B, por tanto, una neoplasia avanzada (estadio IV).

La orientación etiológica definitiva se establece como posible MAT asociada a cáncer.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

La MATac es una entidad de incidencia desconocida que suele presentarse en estadios avanzados de la enfermedad, aunque puede ser su manifestación inicial. Series de estudios *post-mortem* estiman una prevalencia de 1-3% de hallazgos de MAT en autopsias de pacientes oncológicos, lo que sugiere infraestimación.

Se piensa que existen tres subgrupos de MAT asociada a cáncer: paraneoplásica (MATp), asociada a toxicidad por citostáticos y asociada a trasplante de progenitores hematopoyéticos (descartables las dos últimas en nuestro caso). El espectro clínico es superponible al resto de MAT y requiere una elevada sospecha clínica para su diagnóstico.

8.1. MAT asociada a cáncer activo (paraneoplásica):

Esta entidad se asocia fundamentalmente a neoplasias gástricas, de mama y pulmón, especialmente adenocarcinomas. Implica múltiples procesos que comparten

como resultado común el desarrollo de lesiones de MAT: microangiopatía neoplásica, daño endotelial, activación de la inflamación y la coagulación e hipoxia tisular. Existen casos de MATp secundarios a disregulación de la vía alternativa del complemento en respuesta a infecciones (SHU 'like'). Otros cursan con déficit objetivable de actividad de ADAMTS13 (PTT 'like' favoreciendo los microtrombos plaquetarios. El desarrollo de microembolismos tumorales se ha asociado a MATp en contexto de daño renal e HTA mal controlada. Asimismo, algunos subtipos de cáncer pueden producir un exceso de trombina que desemboque en CID.

8.2. Opciones de tratamiento:

El tratamiento de la MATp se reduce prácticamente al manejo de la enfermedad neoplásica subyacente, especialmente con terapia dirigida. Recambios plasmáticos, esteroides o inmunosupresores no han demostrado beneficio clínico. Solo en algunos casos de afectación pulmonar se ha descrito utilidad del empleo de Imatinib o Ramucirumab. Se permite soporte transfusional a dinteles habituales.

9. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Hernández-García MT, Lakhwani S. Anemia: generalidades. 1.^a ed. 2022. Manual Práctico de Hematología 2022.
- Masias C, Vasu S, Cataland SR. *None of the above: thrombotic microangiopathy beyond TTP and HUS*. Blood. 2017 May 25;129(21):2857-2863. doi: 10.1182/blood-2016-11-743104.
- Posado-Domínguez L, Chamorro AJ, Del Barco-Morillo E, Martín-Galache M, Bueno-Sacristán D, et al. *Cancer-Associated Thrombotic Microangiopathy: Literature Review and Report of Five Cases*. Life (Basel). 2024 Jul 10;14(7):865.
- Thomas MR, Scully M. *How I treat microangiopathic hemolytic anemia in patients with cancer*. Blood. 2021 Mar 11;137(10):1310-1317.
- Vorobev A, Bitsadze V, Yagubova F, Khizroeva J, Solopova A, et al. *The Phenomenon of Thrombotic Microangiopathy in Cancer Patients*. Int J Mol Sci. 2024 Aug 21;25(16):9055.

29-DIÁTESIS HEMORRÁGICA EN PACIENTE CON ALTERACIÓN DE PRUEBAS CRUZADAS

Autor: Miguel Navarro Sánchez*, Alberto Blanco Sánchez*. Nerea Castro-Quismondo.

*Ambos autores han participado por igual.

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Macroglobulia de Waldenström, Síndrome de Hiperviscosidad, Paraproteína.

1. INTRODUCCIÓN

La evaluación del paciente con hemorragia exige una evaluación exhaustiva y sistemática de los factores precipitantes de la misma. A través de una anamnesis y exploración clínica completas y con la ayuda de una analítica básica se puede orientar el diagnóstico en la mayoría de casos, ahorrando pruebas costosas así como visitas innecesarias al especialista.

Un sangrado inapropiado o excesivo puede depender exclusivamente de factores locales (lesiones sangrantes), de una alteración de la hemostasia, o de la conjunción de ambas. En el segundo caso, se habla de diátesis hemorrágica, definida como una susceptibilidad incrementada al sangrado. Las causas pueden ser hereditarias (como la enfermedad de von Willebrand) o adquiridas. En cualquier caso, es fundamental una anamnesis que incluya antecedentes familiares, medicación concomitante, así como escalas que ayudan a discriminar si realmente existe un sangrado excesivo (como la ISTH-BAT).

La presencia de síntomas y signos atípicos adicionales al sangrado pueden orientar la sospecha clínica hacia trastornos sistémicos previamente inadvertidos. Por ejemplo, la conjunción de gingivorragia, petequias y alteraciones cutáneas o del pelo han de hacer pensar en un déficit de vitamina C. La presencia de escleróticas azules, alteraciones óseas y hemorragia deben orientar hacia una osteogénesis imperfecta. La coexistencia de macroglosia, síndrome de túnel del carpo, cardiopatía o síndrome nefrótico han de orientar hacia una amiloidosis sistémica. En otras ocasiones, ciertas alteraciones analíticas no son vinculadas directamente con un riesgo hemorrágico, como la trombocitosis extrema ($>1000 \times 10^9/L$) que de hecho genera diátesis hemorrágica por consumo de factor de von Willebrand. O en ciertas ocasiones, un mero aumento aislado de las proteínas totales en sangre secundario a una gammapatía monoclonal puede pasar inadvertido.

El papel del laboratorio clínico resulta fundamental en caso de alteraciones no esperadas o artefactos analíticos. En tales situaciones, la integración de los datos clínicos y analíticos y una adecuada cooperación con el médico clínico pueden ser cruciales para llegar a un diagnóstico definitivo.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1 Motivo de consulta:

Se trata de un varón de 53 años que acude a Urgencias en

junio de 2023 por rectorragia y epistaxis.

2.2. Antecedentes personales:

Como antecedentes personales, estaba diagnosticado de un Síndrome del cromosoma X frágil condicionante de retraso psicomotor moderado, de hemorroides internas y externas, no complicadas, así como de un pólipo hiperplásico en colonoscopia de febrero de 2023. Se había realizado esta prueba a raíz de un cuadro de rectorragia en noviembre de 2022, valorado en otro centro. Como medicación habitual, tomaba quetiapina, clonazepam y haloperidol a demanda.

2.3. Enfermedad actual:

A la anamnesis, realizada con su familiar, refería un primer episodio de rectorragia hacía dos días, agregándose esa misma noche epistaxis. Refería, además, astenia de dos meses de evolución, sin otros síntomas de síndrome constitucional. Negaba fiebre o síntomas de otro tipo.

2.4. Exploración física:

En cuanto a la exploración física, el paciente se encontraba hemodinámicamente estable, afebril y eupneico. No destacaba ninguna alteración y, concretamente, el tacto rectal fue negativo para hemorragia digestiva.

3. INFORME DE LABORATORIO

En la analítica sanguínea destaca una anemia normocítica normocrómica (hemoglobina 9,4 g/dL, VCM 90 fL, HCM 30 pg), sin otras citopenias, sin alteraciones del perfil hepático ni renal. Se detectó una hiperproteinemia (10,8 g/dL), con albuminemia en rango y sin alteraciones en los tiempos de coagulación ni hipofibrinogenemia.

Se solicitan pruebas cruzadas para eventual transfusión, obteniéndose un grupo 0+ sin discrepancia AB0, pero con un escrutinio de anticuerpos irregulares positivo (Figura 1), con Coombs directo poliespecífico y autocontrol negativos. Se descarta el antecedente de transfusiones previas y se realiza un estudio de anticuerpos irregulares en panel de 11 células, obteniendo aglutinación homogénea en todas ellas (panaglutinina).

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El paciente es evaluado por Hematología, encontrando a la palpación adenopatías laterocervicales, supraclaviculares, axilares de hasta 4 centímetros, rodaderas y de consistencia elástica. No se palpa hepatoesplenomegalia.



Figura 1. Escrutinio de anticuerpos irregulares que muestra aglutinación en ambas celdas.

Se revisan analíticas sanguíneas previas (procedentes de otro centro) destacando una hiperproteïnemia de 10,9 g/dL ya presente en noviembre de 2022.

Ante estos hallazgos se amplía el estudio con frotis de sangre periférica y electroforesis, que se realizan de forma urgente. El frotis revela aglutinación de hematíes en patrón de pilas de monedas (fenómeno de *rouleaux*) así como una población de linfocitos monomorfos de pequeño tamaño y de aspecto linfoplasmocitoide (núcleo excéntrico, basofilia citoplasmática) (Figura 2). Se realiza un estudio de inmunofenotipo de sangre periférica mediante citometría de flujo, identificando una población linfoide B clonal negativa para CD5 y CD10. Se realiza un Coombs monoespecífico, detectándose positividad para IgM (Figura 3).

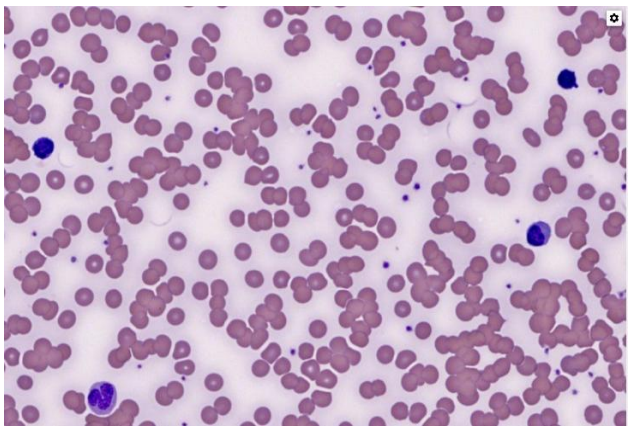


Figura 2. Frotis de sangre periférica que muestra fenómeno de *rouleaux* y linfocitos monomorfos de pequeño tamaño.

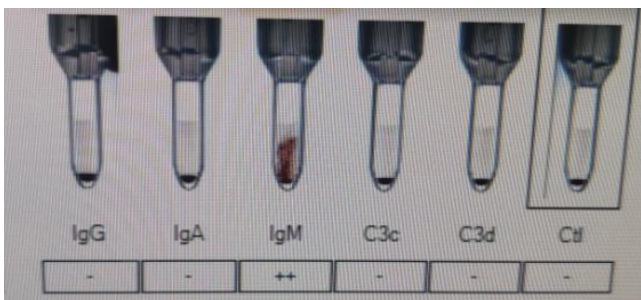


Figura 3. Panel de Coombs monoespecífico que muestra positividad para IgM.

Se realiza, además, un fondo de ojo con hemorragias retinianas superficiales y tortuosidad vascular marcada.

En cuanto al estudio de proteínas, se detecta un pico monoclonal de 9,25 g/dL (Figura 4), identificándose en la inmunofijación una paraproteína IgM Kappa. Los niveles de inmunoglobulinas eran: IgG 215 mg/dL, IgM 12706 mg/dL.

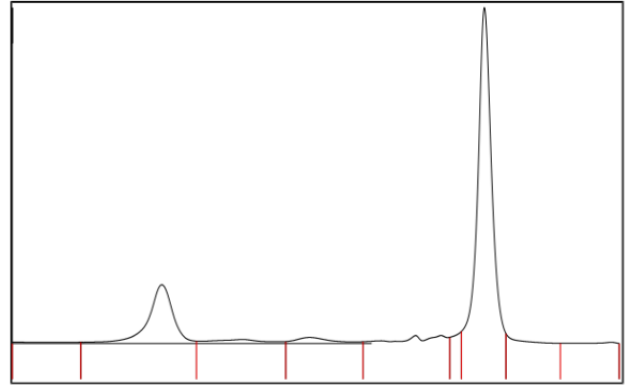


Figura 4. Electroforesis sanguínea que muestra un pico monoclonal.

Se amplía el estudio de coagulación, con factor de von Willebrand (FvW) antigénico del 40%, FvW cofactor de ristocetina del 33% y factor VIII del 47%.

Se realiza una biopsia de médula ósea que muestra una infiltración por un 35% de linfocitos B atípicos y células plasmáticas con expresión de IgM y restricción de cadenas ligeras kappa.

Posteriormente, se obtendrían los resultados de biología molecular, con PCR positiva para la mutación *MYD88 L265P* (sin mutación de *CXCR4* por NGS).

La TC toraco-abdomino-pélvica revela múltiples adenopatías supra e infradiaphragmáticas así como hepatoesplenomegalia.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

- Macroglobulinemia de Waldenström.
- Síndrome de hiperviscosidad secundario a lo previo.
- Enfermedad de von Willebrand adquirida secundaria a lo previo.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Alteración congénita de la coagulación sin alteración analítica de vías intrínseca ni extrínseca: sin embargo, no contaba con antecedentes familiares ni personales previos de hemorragia:
 - Enfermedad de von Willebrand.
 - Trombopatía.
 - Enfermedad del tejido conectivo.
 - Déficit del factor XIII.
- Alteración adquirida de la coagulación, sin alteración analítica de vías intrínseca ni extrínseca:
 - Enfermedad de von Willebrand adquirida.

7. EVOLUCIÓN

El paciente se somete a 2 sesiones de plasmaféresis, logrando una reducción de las proteínas totales a 9,7 g/dL y de IgM a 5657 mg/dL y sin nuevos episodios de sangrado. Inicia tratamiento oncoespecífico con zanubrutinib. Se optó por este inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton (BTK) por su forma de administración oral, ya que el paciente manifestó gran intolerancia al ingreso, con una previsible mala adherencia a quimioterapia intravenosa que requiriese estancias en hospital de día.

Pese a la buena tolerancia al fármaco, la enfermedad muestra refractariedad con aumento de la paraproteína, por lo que se suspende a los 3 meses y se inicia 2ª línea con quimioterapia. Se administran dos ciclos de bendamustina ante la magnitud del componente M (7,44 g/dL), seguido de un esquema con ciclofosfamida y dexametasona orales. Tras 4 ciclos, se decide profundizar la respuesta iniciando rituximab al haber alcanzado respuesta parcial (RP) con pico M de 3,36 g/dL. Actualmente, el paciente continúa seguimiento sin tratamiento y se mantiene en RP.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

El linfoma linfoplasmocítico (LPL) es una neoplasia linfoide de bajo grado caracterizada por la proliferación clonal de linfocitos pequeños, linfoplasmocitos y células plasmáticas típicamente en médula ósea (MO), ganglios linfáticos y bazo. Las células tumorales proceden de linfocitos maduros post-centro germinal, encontrándose los linfoplasmocitos en un estadio intermedio de maduración entre linfocito B y célula plasmática. Las células clonales producen típicamente inmunoglobulina monoclonal de subtipo IgM, a veces detectable en sangre. Cuando se da esta circunstancia (independientemente de la cuantía de la paraproteína) e infiltración de la MO, se establece el diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström (MW).

La presentación clínica de la enfermedad es variable y depende tanto de la propia masa tumoral como de la proteína monoclonal. La proliferación neoplásica puede ocasionar síndrome constitucional, síntomas derivados de las organomegalias (adenopatías, hepatoesplenomegalia) o citopenias por infiltración de la MO. Rara vez se produce infiltración a nivel del sistema nervioso central en lo que se conoce como síndrome de Bing-Neel. La proteína monoclonal IgM en sangre puede producir cuadros de amiloidosis sistémica, neuropatía periférica, vasculitis, anemia hemolítica o síndrome de hiperviscosidad, el cual normalmente ocurre con niveles de IgM superiores a 3-4 g/dL. Las manifestaciones clínicas de este último síndrome son sangrados a distintos niveles (epistaxis, gingivorragia, hemorragias retinianas), visión borrosa y síntomas neurológicos inespecíficos como confusión, acúfenos y cefalea. En caso de sospecha, se deberían solicitar un fondo de ojo, un frotis de sangre periférica, así como pruebas no disponibles de urgencia (electroforesis para cuantificación del componente M, inmunofijación para su identificación, niveles de inmunoglobulinas y, eventualmente, la cuantificación del factor de von Willebrand en caso de manifestaciones hemorrágicas). En algunos casos, la MW es

diagnosticada antes de que genere síntomas, lo que se conoce como MW quiescente.

El diagnóstico de la enfermedad es clínico-patológico y requiere la demostración de una población linfoplasmocitoide clonal (biopsia de médula ósea con análisis citomorfológico, inmunofenotípico y de biología molecular y citogenética) y la detección de la IgM monoclonal en suero mediante estudio de proteínas séricas. En casos dudosos, la detección de mutaciones en el gen *MYD88*, en especial la L265P, no son imprescindibles ni patognomónicas, pero pueden ayudar a diferenciarlo de neoplasias similares como el linfoma de la zona marginal. Estas mutaciones pueden ser detectadas mediante secuenciación del gen y, en el caso de la L265P, mediante PCR (detectable incluso en sangre periférica).

En cuanto al manejo terapéutico de la MW, ésta se tratará en casos sintomáticos o cuando exista síndrome de hiperviscosidad o amiloidosis concomitantes. La primera línea de tratamiento se basa en combinaciones de anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) con agentes quimioterápicos como bendamustina o ciclofosfamida. Es otra opción iniciar inhibidores de la tirosina kinasa de Bruton como lbrutinib o Zanubrutinib en pacientes no candidatos a quimioterapia, con la ventaja de ser tratamientos orales y generalmente bien tolerados. Las recaídas generalmente se tratan con inhibidores de BTK en caso de que no los haya recibido en primera línea, que se usan de manera indefinida hasta la recaída.

Por otro lado, el síndrome de von Willebrand adquirido (SVWA) es una causa de diátesis hemorrágica adquirida poco frecuente, que engloba diferentes etiologías que tienen en común una alteración en el funcionamiento o en la cuantificación del factor de von Willebrand (FVW). Se manifiesta típicamente con sangrados mucocutáneos y gastrointestinales. Las etiologías subyacentes son heterogéneas y ocasionan la enfermedad mediante diferentes mecanismos fisiopatológicos: la formación de autoanticuerpos contra el FVW, adsorción del FVW por superficies celulares o aumento de la proteólisis del FVW por alteraciones del flujo sanguíneo, entre otras. Entre las entidades clínicas más frecuentes a las que se asocia, se encuentran los síndromes linfoproliferativos, gammapatías monoclonales (entre ellas, la MW) y neoplasias mieloproliferativas crónicas, tumores sólidos, uso de circuitos de circulación extracorpórea o de asistencia ventricular, estenosis aórtica o enfermedades autoinmunes. En pacientes con MW, se estima que hasta un 6% desarrolla un cuadro compatible con SVWA.

El diagnóstico del SVWA se basa en las mismas pruebas de laboratorio que para la enfermedad de von Willebrand, comenzando por el estudio básico de hemostasia, en el que el TTPa puede estar elevado, lo que se asocia a niveles bajos de factor VIII. Es característica una disminución de la agregación plaquetaria inducida por ristocetina y prolongación del tiempo de obturación (PFA-100). El diagnóstico se confirmará mediante la cuantificación del FVW (FVW:AG) y de la actividad del mismo (FVW:RCO).

Respecto al manejo de cualquier SVWA es primordial el tratamiento de la causa subyacente, en este caso de la gammapatía y del síndrome de hiperviscosidad mediante

plasmaféresis. En caso de sangrados clínicamente relevantes, puede plantearse el uso de desmopresina (DDAVP) para aumentar discretamente los niveles de FVW en sangre, ácido tranexámico como tratamiento de soporte, concentrados de FVW y FVIII y factor VII recombinante activado (rFVIIa), si existe sangrado grave. Es importante tener en cuenta que determinados tratamientos, como el rituximab, pueden provocar un aumento temporal de la paraproteína, por lo que estaría contraindicado en caso de un componente M >3g/dL.

9. CONCLUSIONES

El hallazgo de un proteinograma alterado con la detección de un componente monoclonal IgM obliga a descartar una gammapatía monoclonal subyacente. En este sentido, es crucial el estudio de proteínas mediante electroforesis e inmunofijación para identificar la naturaleza de la paraproteína.

El síndrome de hiperviscosidad es una complicación potencialmente grave de las gammapatías monoclonales que cursan con niveles elevados de paraproteína, en especial IgM. Se trata de una urgencia que requiere iniciar tratamiento precoz con recambio plasmático terapéutico y tratamiento oncoespecífico de la neoplasia subyacente.

El síndrome de von Willebrand adquirido es una entidad infrecuente, pero debe sospecharse en casos de diátesis hemorrágica adquirida en concomitancia de neoplasias linfoides, mieloproflerativas crónicas, tumores sólidos, circuitos de circulación extracorpórea, etc. El tratamiento es el de la enfermedad de base y el de soporte para controlar la tendencia al sangrado.

Escenarios clínicos como el que se ha expuesto anteriormente suponen un reto tanto en cuanto requieren de gran comunicación entre distintas áreas (laboratorio de hemostasia, laboratorio de proteínas, hematología clínica, área de aféresis terapéutica, área de diagnóstico hematológico) para un adecuado manejo diagnóstico y terapéutico de estos pacientes.

10. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Brysland SA, Maqbool MG, Talaulikar D, Gardiner EE. Bleeding Propensity in Waldenström Macroglobulinemia: Potential Causes and Evaluation. *Thromb Haemost.* noviembre de 2022;122(11):1843-57.

- Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2016;175(1):77-86.
- Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2019;134(23):2022-2035.
- Fasulo MR, Biguzzi E, Abbattista M, et al. The ISTH Bleeding Assessment Tool and the risk of future bleeding. *J Thromb Haemost.* 2018;16(1):125-130.
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica.* 2020;105(8):2032-2037.
- Gertz MA. Acute hyperviscosity: syndromes and management. *Blood.* 2018;132(13):1379-1385.
- Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer.* 2004;101(11):2593-2598.
- Ondrejka SL, Lin JJ, Warden DW, Durkin L, Cook JR, Hsi ED. MYD88 L265P somatic mutation: its usefulness in the differential diagnosis of bone marrow involvement by B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol.* 2013;140(3):387-394.
- Rathnam K Venkat, Robert A Redd, Amyah C. Harris, et al. Risk of Bleeding in Essential Thrombocythemia Patients with Extreme Thrombocytosis. *Blood Adv* 2024.
- Saldanha A, Veiga ME, Okazaki E, Rothschild C, Martinez G, Rocha V, et al. Acquired von willebrand syndrome secondary to monoclonal gammopathy of undetermined significance: long-term remission after treatment with bortezomib. *J Thromb Thrombolysis.* mayo de 2023;55(4):770-4.
- Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood.* 2011;117(25):6777-6785.
- Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeders, bleeding rates, and bleeding score. *J Thromb Haemost.* 2013;11 Suppl 1:142-150.

30-PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Autor: Irene Zamanillo Herreros, Álvaro García García.

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Anemia hemolítica, Esferocitosis, Membranopatía.

1. INTRODUCCIÓN

Las anemias hemolíticas son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la destrucción prematura de los glóbulos rojos. Pueden presentarse de forma aguda o crónica y dan lugar a una anemia regenerativa, típicamente normocítica o macrocítica, con elevación de datos de hemólisis, como la LDH o la bilirrubina.

Se pueden clasificar en función de diversos factores:

Según el lugar primordial de destrucción de los eritrocitos pueden ser extravasculares, si la hemólisis se produce principalmente en el sistema reticuloendotelial o intravascular, si es en el interior de los vasos sanguíneos. La hemólisis intravascular cursará habitualmente con síntomas derivados de la aparición de hemoglobina libre en el plasma, como presencia de hemoglobinuria y consumo de haptoglobina.

Si la hemólisis se debe a defectos en el propio hematíe se considera una anemia hemolítica intracorpúscular, mientras que las hemólisis debidas a alteraciones externas al eritrocito son llamadas extracorpúsculares.

Finalmente, se pueden clasificar en congénitas o adquiridas en función de la naturaleza de la enfermedad.

Desde el punto de vista clínico, resulta fundamental la rapidez de instauración del cuadro, ya que las hemólisis agudas darán lugar a astenia intensa, disnea, palpitations, ictericia y, en ocasiones, hematuria. La hemólisis crónica presenta mucha mejor tolerancia hasta niveles bajos de hemoglobina, pero puede asociar problemas de distinta índole como sobrecarga férrica, formación de cálculos biliares, hematopoyesis extramedular, trombosis y otra sintomatología derivada del consumo de óxido nítrico.

Este cuadro de anemia hemolítica es común a múltiples patologías muy diversas y con tratamientos específicos, por lo que un diagnóstico preciso resulta de gran importancia. En el estudio de estas patologías cobran especial importancia las distintas pruebas de laboratorio, que deben solicitarse de forma secuencial y dirigidas por la historia clínica y resultados anteriores de los pacientes.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1 Motivo de consulta:

Mujer de 38 años que ingresa por cuadro febril con clínica de infección respiratoria asociada y datos de neumonía bilateral en la radiografía de tórax. En los estudios microbiológicos solicitados se obtiene un resultado positivo para gripe A en

la PCR de exudado nasofaríngeo y antigenuria de neumococo positiva. Con el diagnóstico de infección por gripe A y sobreinfección bacteriana por neumococo se inicia tratamiento con oseltamivir y antibiótico con buena evolución desde el punto de vista respiratorio.

Durante el ingreso, presenta como complicación episodio de anemia con una hemoglobina nadir de 7 g/dL. Es una anemia regenerativa con reticulocitos elevados (410.000/ μ L), sin datos de sangrado y en la analítica presenta además datos de hemólisis con elevación de LDH y bilirrubina. Desde el punto de vista clínico, la paciente refiere datos compatibles con síndrome anémico, con astenia marcada, palpitations y dolores musculares en miembros inferiores con el esfuerzo. A la anamnesis, niega orinas oscuras, dolor lumbar u otra sintomatología asociada.

Se realiza estudio analítico extenso (ver apartado correspondiente). Así mismo, se solicita ecografía abdominal que muestra esplenomegalia de 19 cm, así como leve hepatomegalia de 15,5 cm con datos de esteatosis difusa.

2.2 Antecedentes personales:

Entre los antecedentes personales, destacan:

- Colitis ulcerosa diagnosticada a los 14 años de edad, en seguimiento por Digestivo. Hasta el momento había recibido tratamiento con mesalazina y tras un nuevo brote en 2018 se modificó el tratamiento, iniciándose corticoterapia y azatioprina.
- Colangitis esclerosante primaria diagnosticada en 2003. En el estudio inicial presentaba datos compatibles con cirrosis hepática secundaria.
- Trasplante hepático ortotópico en 2013 debido a progresión de cirrosis. Se inició tratamiento inmunosupresor.
- Pancreatitis aguda en 2008 secundaria a coledocolitiasis que precisó CPRE con esfinterotomía y extracción de cálculos.
- Hipotiroidismo autoinmune primario en tratamiento sustitutivo con levotiroxina.
- Episodios previos de anemia hemolítica Coombs directo negativa, en estudio por Hematología.

2.3 Antecedentes familiares:

La paciente no presenta antecedentes familiares de interés.

2.4 Enfermedad actual:

La paciente presenta un cuadro sugestivo de síndrome anémico, con astenia generalizada, palpitations y dolores

musculares en miembros inferiores que se manifiestan con el esfuerzo.

A la anamnesis dirigida no se encuentran datos de insuficiencia cardíaca asociada (no presenta ortopnea, disnea paroxística nocturna, disminución del ritmo de diuresis o aumento de edemas en miembros inferiores). Se interroga sobre datos sugestivos de hemólisis intravascular, ya que no refiere hemoglobinuria.

La paciente ha presentado episodios similares de las mismas características, con recuperación espontánea con tratamiento de soporte.

2.5 Exploración física:

A su llegada a Urgencias, la paciente se encuentra con regular estado general, afebril y con tendencia a la hipotensión (TA 95/75 mmHg), taicárdica a 115 lpm y con saturación basal de oxígeno del 95%. Se mantiene consciente y orientada, bien perfundida e hidratada pero taquipneica en reposo. Presenta, además, coloración ictericia de piel y mucosas que refiere crónica en relación con patología hepática. La auscultación cardíaca era rítmica, sin soplos ni extratonos, y a la auscultación pulmonar presentaba crepitantes basales bilaterales. En miembros inferiores no tenía edemas ni datos de trombosis venosa profunda.

Tras evidenciar deterioro analítico y profundización de la anemia, se reexplora a la paciente: En este momento se encuentra afebril, con normosaturación y eupneica en reposo y bien perfundida. Mantiene ictericia de piel y mucosas y a la exploración abdominal destaca esplenomegalia de 4 traveses de dedo, no dolorosa y sin signos de irritación peritoneal.

3. INFORME DE LABORATORIO

Como se ha comentado previamente, durante el ingreso la paciente presentó un deterioro analítico con caída de sus niveles basales de hemoglobina.

La evolución analítica de la paciente queda reflejada en la Tabla 1.

Se trataba de una anemia normocítica normocrómica con elevación de reticulocitos (regenerativa). El diagnóstico que se debe plantear en este escenario es de sangrado agudo vs hemólisis. El sangrado agudo se puede descartar mediante la historia clínica y la exploración física, y nuestra paciente no mostraba ningún dato de la misma. La sospecha de hemólisis se establece con la alteración de ciertos parámetros de laboratorio, como son la LDH y la bilirrubina, ambos de los cuales se encontraban elevados en nuestra paciente (LDH 322 U/L y bilirrubina 4,4 mg/dL).

Con el objetivo de profundizar en el estudio, se puede solicitar:

- Hemoglobina directa e indirecta: La hiperbilirrubinemia relacionada con la hemólisis será de predominio indirecto. La hiperbilirrubinemia directa se relaciona principalmente con enfermedades hepáticas y de vesícula o vía biliar. Nuestra paciente presentaba de forma basal una bilirrubina elevada en relación con el trasplante hepático, alrededor de 3 mg/dL, en esta ocasión se elevó a 4,4 mg/dL con una bilirrubina directa de 1,21 mg/dL. Por tanto, presentaba predominio de bilirrubina indirecta, aunque esto puede estar artefactado por la enfermedad hepática concomitante que disminuya el metabolismo de la bilirrubina.

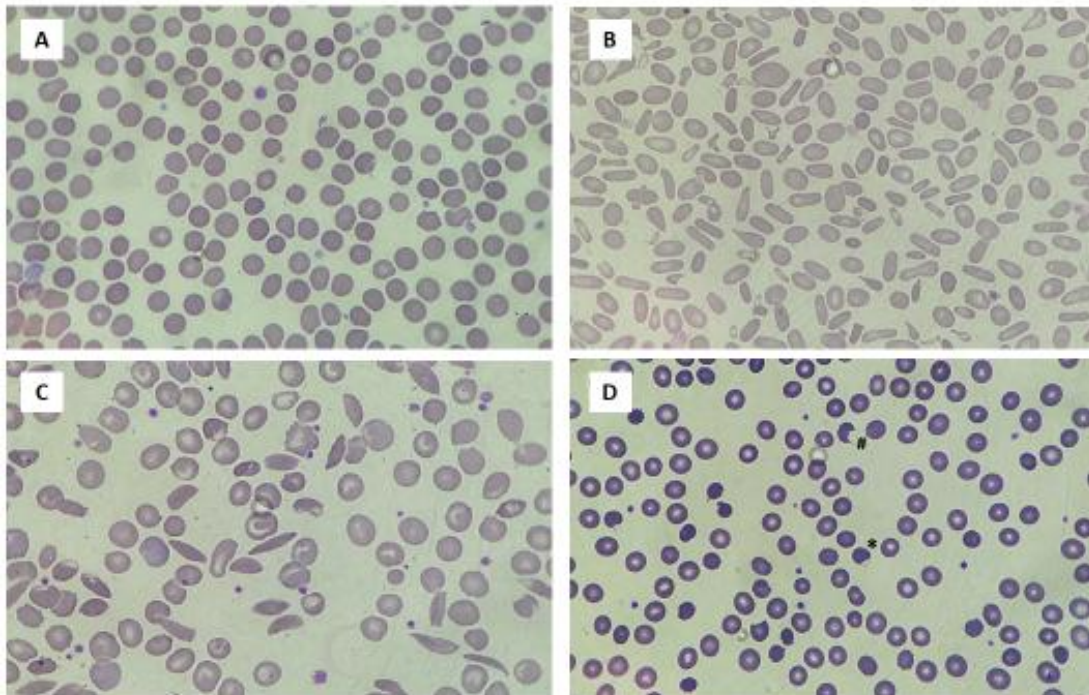


Figura 1. Alteraciones morfológicas típicas en el frotis de sangre periférica en distintas patologías con afectación de la serie roja. A: Esferocitosis hereditaria con presencia de frecuentes esferocitos. B: Eliptocitosis hereditaria con abundantes esferocitos. C: Presencia de células falciformes en paciente con anemia drepanocítica. D: Presencia de esquistocitos (#) y excentrocitos (*) en paciente con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Elaboración propia.

Enfermedad	Etiología	Pruebas complementarias útiles en el diagnóstico
<p>Membranopatías:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esferocitosis hereditaria - Eliptocitosis hereditaria - Piroptocitosis hereditaria - Ovalocitosis del sudeste asiático - Xerocitosis hereditaria 	<p>Mutaciones en genes que codifican para proteínas integrales de la membrana del hematíe, por lo que afectan a la deformabilidad y producen alteraciones morfológicas.</p> <p>También mutaciones en genes que codifican para proteínas transportadoras, produciendo alteración en el contenido de agua del hematíe.</p>	<p>Morfología característica en FSP.</p> <p>Test de resistencia globular osmótica alterado.</p> <p>EMA alterado.</p> <p>Esplenomegalia frecuente.</p> <p>Distribución geográfica en zonas endémicas de malaria.</p> <p>Mutaciones en el panel de anemias-aplasias.</p>
<p>Enzimopatías:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Déficit de G6PDH - Déficit de PK 	<p>Mutaciones en genes que codifican para enzimas implicadas en el metabolismo del hematíe.</p>	<p>Alteraciones en FSP.</p> <p>Disminución de la actividad enzimática.</p> <p>Mutaciones en el panel de anemias-aplasias.</p>
<p>Hemoglobinopatías:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Talasemia alfa o beta - Anemia falciforme 	<p>Mutaciones en genes que codifican para genes de las cadenas de hemoglobina.</p>	<p>Cromatografía líquida o electroforesis de hemoglobinas.</p> <p>Estudio molecular.</p>
<p>Anemia hemolítica autoinmune</p>	<p>Presencia de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de membrana del hematíe.</p>	<p>Coombs directo positivo.</p>
<p>Hemoglobinuria paroxística nocturna</p>	<p>Enfermedad clonal. Da lugar a células hematológicas con pérdida de proteínas de membrana que protegen frente a la acción del complemento.</p>	<p>Estudio mediante citometría de flujo.</p>
<p>Microangiopatías trombóticas</p>	<p>Hemólisis mecánica por obstrucción de la microcirculación.</p>	<p>Esquistocitos en frotis de sangre periférica.</p> <p>Clínica neurológica acompañante en PTT. Disminución de niveles de ADAMTS 13 y presencia de anticuerpos contra la proteína.</p> <p>Fracaso renal agudo y diarrea acompañante en SHU. Infección por <i>E. coli</i> o alteraciones genéticas en factores del complemento.</p>
<p>Hemólisis inducida por fármacos</p>	<p>Formación de inmunocomplejos, formación de haptenos o autoanticuerpos dependientes de fármacos.</p>	<p>Historia clínica de exposición a fármacos relacionados (penicilinas, cefalosporinas, metildopa, fludarabina, ocaliplatino).</p>

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de anemias hemolíticas. Abreviaturas: FSP: Frotis de sangre periférica. G6PDH: Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. PK: Piruvato Kinasa. PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica. SHU: Síndrome hemolítico urémico. Elaboración propia.

- Haptoglobina: clásicamente se encuentra descendida cuando el origen de la hemólisis es intravascular, ya que la haptoglobina secuestra la hemoglobina libre del plasma para así disminuir su toxicidad y aumentar su eliminación hepática. Sin embargo, se puede encontrar disminuida en otras situaciones como enfermedades renales (aumento de eliminación a través del riñón) o hepáticas (disminución de su síntesis). La haptoglobina en nuestra paciente fue de 67,50 mg/dL [35-152], es decir, dentro de la normalidad.
- Hemoglobinuria: la hemólisis intravascular suele cursar con hemoglobinuria, mientras que en la extravascular no vamos a encontrar esta alteración. En un sistemático y sedimento de orina la hemoglobinuria se puede detectar como positividad a sangre en el sistemático sin detección de hematíes en el sedimento.

Con todos estos datos, podemos concluir que en este caso nos encontramos ante una anemia hemolítica extravascular.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

A continuación, se exponen las pruebas complementarias realizadas:

- Frotis de sangre periférica: el examen de sangre periférica bajo el microscopio óptico aporta gran información en el estudio de las anemias. El frotis debe ser siempre uno de los estudios de primera línea en el diagnóstico de anemias de origen desconocido. Permite detectar la presencia de una microangiopatía trombótica (presencia de esquistocitos) u orientar al diagnóstico hacia ciertas anemias hemolíticas congénitas. En la mayoría de las membranopatías se demuestra una alteración morfológica predominante (esferocitos en la esferocitosis, eliptocitos en la eliptocitosis o estomatocitos en la estomatocitosis) y las enzimopatías también pueden mostrar alteraciones en el frotis (por ejemplo, presencia de *bite cells* en el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). Resulta importante destacar que también podemos encontrar esferocitos en el caso de AHA por lo que debe integrarse el caso clínico completo. Algunas de estas alteraciones se encuentran representadas en la Figura 1.
- Coombs directo: es la prueba de cribado para la detección de anemia hemolítica de origen autoinmune, en nuestro caso con resultado negativo.
- Test de resistencia globular osmótica: consiste en someter a los eritrocitos a soluciones con distintas concentraciones y determinar la capacidad de deformabilidad del eritrocito. Suele verse alterado en membranopatías.
- Test de la 5'-eosín-maleimida: se encuentra alterada en esferocitosis hereditaria y otras membranopatías. En el caso de nuestra paciente el resultado fue positivo.
- Estudio de hemoglobinas: permite la detección de variantes de hemoglobina y se ve alterada en talasemias y anemia falciforme. Resultado normal en este caso.
- Cuantificación de la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: el déficit de esta enzima puede producir

episodios hemolíticos tras exposición a estrés oxidativo. En nuestro caso, el resultado se encontraba dentro de la normalidad.

- Estudio de citometría de flujo para la detección de clon HPN: La hemoglobinuria paroxística nocturna se puede presentar en forma de brote hemolítico, habitualmente de origen intravascular por lo que la hemólisis suele ir acompañada de hemoglobinuria. El estudio que permite su diagnóstico es la citometría de flujo, al detectar poblaciones celulares con disminución de ciertas proteínas de membrana y, por tanto, expuestas a la acción del complemento. El estudio fue también negativo en nuestro caso.
- Ecografía abdominal: útil para la detección de esplenomegalia, muy frecuente sobre todo en membranopatías. Nuestra paciente presentaba una importante esplenomegalia de 19 cm.
- Panel NGS de anemias-aplasias: permite la detección de mutaciones en genes implicados en patología de serie eritroide de base genética y permite confirmar el diagnóstico de membranopatías y enzimopatías.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Integrando los resultados obtenidos hasta el momento, nuestra primera sospecha sería la de una esferocitosis hereditaria u otra membranopatía.

A esta sospecha contribuyen la presencia de esferocitos en el frotis, con un Coombs directo negativo y esplenomegalia en las pruebas de imagen abdominal.

Sin embargo, estas alteraciones podrían encontrarse justificadas por una anemia hemolítica autoinmune en una paciente con antecedentes de hepatopatía crónica, lo cual podría justificar la esplenomegalia.

La presencia de Coombs directo negativo no descarta completamente la presencia de una anemia hemolítica autoinmune, ya que hasta un 3-11% se debe a la presencia de autoanticuerpos de baja afinidad que no son detectables en el Coombs o por la presencia de autoanticuerpos de tipo IgA o IgM que no fijan complemento y, por tanto, no son detectados en la prueba de Coombs clásica.

Para el diagnóstico de confirmación se realiza el test de 5'-eosín-maleimida (EMA). El EMA es un colorante fluorescente con capacidad para unirse a la Banda 3, un complejo proteico de la membrana celular de los hematíes. Mediante citometría de flujo se puede detectar una disminución en la intensidad de fluorescencia, que revela una disminución en el contenido de esta proteína en la membrana de los eritrocitos. El resultado del EMA de nuestra paciente se encuentra ilustrado en la Figura 2.

Dado que las proteínas de membrana y del citoesqueleto se encuentran íntimamente relacionadas unas con otras, alteraciones en otras proteínas también darán lugar a una disminución de la Banda 3.

El EMA es el test de cribado más utilizado para la detección de esferocitosis hereditaria, con una sensibilidad y especificidad alrededor del 90-95%.

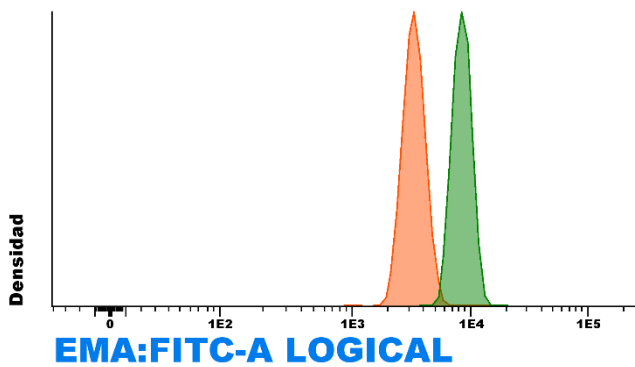


Figura 2. Test de 5-eosín-maleimida realizado mediante citometría de flujo. Se puede apreciar el déficit de expresión de 5-eosín maleimida en la paciente (representada en naranja) en comparación con un control sano (representado en verde).

Finalmente, en los últimos años se ha extendido el estudio molecular de las mutaciones relacionadas con membranopatías mediante técnicas de *Next Generation Sequencing* o NGS, que permiten el estudio de una gran cantidad de genes candidatos simultáneamente. Sin embargo, en ocasiones su interpretación es dificultosa, ya que existe una gran cantidad de polimorfismos en estos genes y es frecuente encontrar variantes de difícil interpretación o significado incierto, con dudosa implicación en la patología del paciente en cuestión.

Las variantes bien descritas sí que permiten, sin embargo, confirmar la patología y abren el interesante campo de correlacionar genotipo con fenotipo.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se encuentra reflejado en la Tabla 1. Dada la edad de la paciente el diagnóstico diferencial debe incluir tanto anemias hemolíticas congénitas como adquiridas.

7. EVOLUCIÓN

La paciente evolucionó favorablemente del cuadro infeccioso bajo tratamiento antibiótico y con oseltamivir, observándose una recuperación periférica de la anemia en los días siguientes al ingreso.

Posteriormente al alta, la paciente fue valorada en consultas de Hematología, donde se explicó el diagnóstico alcanzado finalmente.

La principal opción terapéutica para los pacientes con esferocitosis hereditaria es la esplenectomía, que mejora la anemia al disminuir la destrucción de los hematíes por el sistema mononuclear-fagocítico en el bazo. Sin embargo, la esplenectomía no está exenta de riesgos, ya que puede producir un aumento del riesgo trombótico (siempre se debe prestar atención a una adecuada profilaxis antitrombótica) y un aumento del riesgo de infección por bacterias encapsuladas (meningococo, *Haemophilus* y neumococo). Por ello, se recomienda en caso de permitirlo la situación

clínica del paciente, realizar una vacunación adecuada previamente a la esplenectomía.

Por otro lado, dado que la mayoría de las mutaciones que originan la enfermedad se transmiten de forma autosómica dominante, se recomienda estudio a familiares de primer grado.

Nuestra paciente se encuentra actualmente en proceso de vacunación por parte de Medicina Preventiva y valoración por parte de Cirugía General de cara a una futura esplenectomía.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

La esferocitosis hereditaria (EH) es la membranopatía más frecuente, y tiene una prevalencia aproximada de 1/2000 a 1/5000 nacimientos. Se debe a una alteración en las proteínas de membrana de los hematíes, lo que deriva en pérdida de elasticidad y la adquisición de la típica forma de “esferocito”. Los esferocitos son células más frágiles que los hematíes convencionales, de modo su vida media se ve acortada por una prematura destrucción en la microcirculación esplénica por el sistema mononuclear fagocítico, dando así lugar a una anemia hemolítica extravascular.

Las alteraciones en las proteínas de membrana se deben a mutaciones en los genes que las codifican. El 75% de las esferocitosis hereditarias se heredan de forma autosómica dominante, existiendo un 20% de alteraciones de herencia autosómica recesiva y únicamente un 5% de casos con mutaciones “*de novo*”. Algunos de los genes que se han encontrado implicados en la enfermedad son *ANK1* (codificante para la ankirina), *SPTA1* (codificante para la espectrina) y *SCLA1* (relacionado con defectos en la Banda 3).

Esta variedad genética se traduce en una gran variedad fenotípica de la enfermedad, de modo que habrá casos graves cuyo diagnóstico se produce habitualmente en la infancia, con esplenomegalia masiva, anemia grave, ictericia y alteraciones en el crecimiento derivadas de la anemia. Sin embargo, también existen casos leves que pueden pasar desapercibidos hasta la edad adulta, por lo que ante una anemia hemolítica esta entidad siempre debe formar parte del diagnóstico diferencial, independientemente de la edad del paciente.

El diagnóstico se basa en la combinación de estudios clínicos y de laboratorio. El frotis de sangre periférica es una prueba fundamental que puede levantar sospechas sobre la enfermedad y siempre debe ser una prueba de primer nivel en el estudio de una anemia hemolítica de causa desconocida. Las pruebas más específicas como el EMA o la fragilidad osmótica pueden confirmar la sospecha y, finalmente, el estudio de mutaciones nos permite identificar la alteración genética responsable, aunque estas no siempre se correlacionan con la gravedad del cuadro clínico ya que existen múltiples factores modificadores de la enfermedad.

El manejo de la esferocitosis hereditaria varía según la gravedad de los síntomas. En casos leves, el tratamiento

consistirá en la suplementación de ácido fólico y controles periódicos de ferritina para vigilar la sobrecarga férrica.

En los casos graves que se presentan en el periodo neonatal se debe controlar la ictericia, ya que puede tener consecuencias deletéreas en este periodo de vida. Para ello se aplican distintas técnicas en función del nivel de hiperbilirrubinemia, que pueden incluir la fototerapia y hasta la exanguinotransfusión. Las transfusiones están indicadas en casos con anemia grave sintomática. No existe un nivel de hemoglobina por debajo del cual esté universalmente indicada la transfusión, y su indicación debe hacerse siempre de forma individualizada.

La esplenectomía se encuentra indicada en los casos más graves ya que, si bien no corrige el defecto genético subyacente, mejora considerablemente la hemólisis y los niveles de hemoglobina al retirar el principal sitio de destrucción de hematíes. Por lo general, se recomienda esperar hasta los seis años de edad, y se debe prestar atención a la vacunación frente a patógenos encapsulados previa a la misma. En edad pediátrica se recomienda además profilaxis antibiótica en pacientes esplenectomizados.

El resto del tratamiento consistirá en dar soporte para las distintas complicaciones que pueden surgir, como la colecistectomía en pacientes con cólicos biliares secundarios a cálculos o el tratamiento de la sobrecarga férrica.

Debemos recordar que, al ser una enfermedad de base genética, se encuentra indicado el estudio de familiares, que deben ser evaluados en busca de datos compatibles con la enfermedad.

Como avances en los últimos años cabe destacar, con la generalización de la secuenciación masiva, una mayor comprensión de las bases genéticas de la enfermedad, lo que permite un mejor diagnóstico y estratificación pronóstica mediante la correlación genotipo-fenotipo.

En resumen, la esferocitosis hereditaria es una enfermedad genética que, aunque incurable, tiene opciones de manejo efectivo. El diagnóstico precoz y una adecuada atención médica pueden mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Con el continuo avance en la investigación genética, se espera que en los próximos años se desarrollen nuevos enfoques terapéuticos que optimicen el tratamiento y reduzcan las complicaciones a largo plazo.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, *et al.* General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update. *Br J Haematol.* 2012. 156(1):37-49. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08921.x. Epub 2011 Nov 5. PMID: 22055020.
- Noronha SA. Acquired and Congenital Hemolytic Anemia. *Pediatr Rev.* 2016. 37(6):235-46. doi: 10.1542/pir.2015-0053. PMID: 27252179.
- Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2018. 15;98(6):354-361. PMID: 30215915.
- Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de Hematología Clínica. 7ª edición. 2022. ISBN: 978-84-09-38822-6.
- Tole S, Dhir P, Pugi J, *et al.* Genotype-phenotype correlation in children with hereditary spherocytosis. *Br J Haematol.* 2020 Nov;191(3):486-496. doi: 10.1111/bjh.16750. Epub 2020. PMID: 32436265.
- Wu Y, Liao L, Lin F. The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. *J Clin Lab Anal.* 2021 Dec;35(12):e24034. doi: 10.1002/jcla.24034. Epub 2021. PMID: 34689357; PMCID: PMC8649336.

31-OFTALMOPLEJÍA EN PACIENTE CON LESIONES LÍTICA

Autor: Esther Carolina Tamayo Hernández¹, Paula Sánchez Llorca², Rafael Colmenares Gil²

¹Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Médula ósea, Mieloptisis, Infiltración.

1. INTRODUCCIÓN

La oftalmoplejía es una condición médica que se caracteriza por la debilidad o parálisis en alguno de los músculos encargados de los movimientos oculares.

Según su origen, se clasifica en oftalmoplejía internuclear y oftalmoplejía externa. La oftalmoplejía internuclear se caracteriza por la paresia en la aducción ocular homolateral pero no en la convergencia. En este caso, la lesión se produce a nivel del fascículo longitudinal medial del tronco encefálico (FLM) que se encarga de controlar la abducción de un ojo con la aducción de otro. Así, la oftalmoplejía internuclear en adultos jóvenes suele ser causa de esclerosis múltiple por lo que presenta un patrón bilateral, mientras que en adultos mayores suele tener su origen en un accidente cerebrovascular, por lo que tiene expresión unilateral. Otras causas menos frecuentes son la sífilis terciaria, la enfermedad de Lyme, traumatismos craneoencefálicos, tumores o trastornos nutricionales como la encefalopatía de Wernicke por déficit de vitamina B1.

Por otra parte, en la oftalmoplejía externa los músculos afectados son los extraoculares que se encargan del movimiento del globo ocular. En este caso, la lesión se produce en uno o más de los nervios craneales III, IV y VI que inervan los músculos externos del ojo. Ya sea unilateral o bilateral, puede presentarse acompañada de otros síntomas como son la visión doble (diplopía) y el estrabismo. Puede deberse a procesos infecciosos, vasculares, inflamatorios, traumáticos, neoplásicos o también degenerativos.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1 Motivo de consulta:

Mujer de 60 años que acude a Urgencias por inflamación palpebral, sobre todo por la mañana. Refiere ojo rojo en ocasiones. No refiere pérdida de visión, niega visión doble, no dolor ocular. En la anamnesis niega dolores óseos agudos. No síndrome constitucional. No clínica cardiorrespiratoria, gastrointestinal o urinaria. No disminución de la diuresis o coluria. Tampoco presenta edemas en miembros inferiores.

2.2 Antecedentes personales:

- Hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina.
- Trastorno ansioso-depresivo en tratamiento con fluoxetina.
- Fumadora de dos paquetes a la semana.

2.3 Antecedentes familiares:

La paciente no presenta antecedentes familiares de interés.

2.4 Enfermedad actual:

Oftalmoplejía del ojo derecho a estudio.

2.5 Exploración física:

- La paciente muestra un buen estado general. Bien hidratada y perfundida. Consciente, orientada, colaboradora.
- Eupneica.
- Ligera exoftalmia en el ojo derecho. Hiperemia conjuntival.
- AC: Rítmica, no soplos.
- AP: murmullo ventricular conservado, sin ruidos sobreañadidos.
- ABD: Ruidos hidroaéreos normales. Blando, depresible, no doloroso. No se observan masas ni megalias.
- No se palpan adenopatías cervicales, axilares ni inguinales.
- Se palpa una zona indurada mal definida en la zona supraareolar de mama derecha.
- No hay edemas en miembros inferiores.

3. INFORME DEL LABORATORIO

En su bioquímica urgente destaca elevación de creatinina 1,39 mg/dL con filtrado glomerular de 41 mL/min/1,73m², calcio 9,5 mg/dL, ácido úrico 6,9 mg/dL fosfatasa alcalina 126 U/L y LDH 306 U/L. En lo que respecta al hemograma destaca anemia normocítica normocrómica con hemoglobina de 9,6 g/dL, VCM 89,7 fL y CHCM 33,5 g/dL.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Se le realiza un TAC sin contraste, en el que se observan múltiples lesiones osteolíticas en calota craneal que sugieren mieloma múltiple como primera posibilidad.

Además, se evidencia tejido de partes blandas en región intraorbitaria derecha, que podría estar en relación con afectación en contexto de posible mieloma múltiple o inflamación orbitaria idiopática. La enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática (EIO) constituye un trastorno poco frecuente que se caracteriza por la existencia de lesiones orbitarias inflamatorias que no son de carácter infeccioso ni neoplásico. Aunque la etiología de esta entidad es

desconocida, distintos estudios de casos controles han sugerido a las enfermedades autoinmunes así como ciertos fármacos (litio, quimioterápicos y bifosfonatos) como posibles factores desencadenantes.

Sin embargo, no hay signos de sangrado ni de patología intracraneal aguda.

Tras la realización del TAC, la paciente presenta tres de los cuatro signos clásicos del CRAB (Tabla 1) asociados al mieloma múltiple: por un lado, la elevación de creatinina 1,39 mg/dL. Por otro lado, la anemia normocrómica normocítica que podría deberse a la disminución de eritropoyetina en contexto de insuficiencia renal y, finalmente, la existencia de las lesiones observadas en la región intraorbitaria derecha, que podrían ser correspondientes con lesiones líticas típicas del mieloma múltiple. Sin embargo, no existe hipercalcemia, pues la paciente presenta una concentración de calcio en plasma de 9,5 mg/dL.

Hipercalcemia (C)	Ca>11,5 mg/dL o niveles de Ca>1 mg/dL sobre el límite superior del intervalo.
Insuficiencia renal (R)	Creatinina>2 mg/dL, filtrado glomerular < 40mL/min o elevación de la misma sin causa atribuible.
Anemia (A)	Hemoglobina <10 g/dL.
Lesiones óseas (B)	Lesiones líticas, osteopenia severa o fracturas.

Tabla 1. Signos “CRAB” en el diagnóstico del mieloma múltiple. Adaptado de Doroteo *et al.*,2015.

5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante la sospecha de mieloma múltiple, se solicitan inmunoglobulinas en suero y cadenas ligeras libres, obteniéndose los siguientes resultados (Tabla 2):

Parámetro	Resultado	Intervalo de referencia
Inmunoglobulina G	726 mg/dL	700 - 1600
Inmunoglobulina A	167 mg/dL	70 - 400
Inmunoglobulina M	101 mg/dL	40 – 230
Kappa libre	16,9 mg/L	3,3 – 19,4
Lambda libre	17,6 mg/L	5,7 – 26,3
Índice Kappa/Lambda Libre	0,96	0,26 – 1,65
Diferencia entre CLL k/L	0,62 mg/L	<= 50,00

Tabla 2. Resultados de inmunoglobulinas y cadenas ligeras libres en suero de la paciente.

También se amplía un perfil electroforético en suero e inmunofijación, sin observarse componente monoclonal.

Dado que no se disponía en ese momento de los resultados del estudio de proteínas y, ante el daño orgánico que presentaba la paciente, se le solicita un aspirado de médula ósea para completar el estudio.

Junto con el estudio de médula rutinariamente se realiza una extensión de sangre periférica. En la fórmula manual del frotis de la paciente se obtuvo el siguiente recuento (Tabla 3):

Población	Recuento
Neutrófilos segmentados	67%
Linfocitos	30%
Monocitos	2%
Eosinófilos	1%
Eritroblastos	5 eritroblastos por cada 100 células nucleadas

Tabla 3. Fórmula manual obtenida del recuento en frotis de sangre periférica de la paciente.

A nivel de la serie roja, se observa anisopoiquilocitosis con dacriocitos como forma predominante y 5 eritroblastos por cada 100 células nucleadas. La serie blanca no presenta alteraciones significativas, pues los neutrófilos muestran una adecuada segmentación y granulación y los linfocitos tienen aspecto maduro y polimorfo. Finalmente, las plaquetas presentan granulación y tamaño normal, sin observarse agregados.

El aspirado de médula fue seco, por lo que se lleva a cabo el estudio de la médula mediante impronta. La impronta es una preparación en la que se obtiene una capa unicelular por contacto directo del cilindro óseo sobre el portaobjetos.

En la impronta de cilindro óseo se observan células de aspecto no hematopoyético que, en ocasiones, forman nidos. (Figura 1) No se observan células plasmáticas atípicas, por lo que, se descarta finalmente el mieloma múltiple.

Sin embargo, la existencia de dacriocitos en sangre periférica suele asociarse a mielofibrosis primaria pero también aparecen en infiltraciones de la médula ósea, por lo que ese hallazgo junto con la observación de células no hematopoyéticas en médula y la aparición de eritroblastos en sangre periférica sugieren la infiltración medular por tumor sólido.

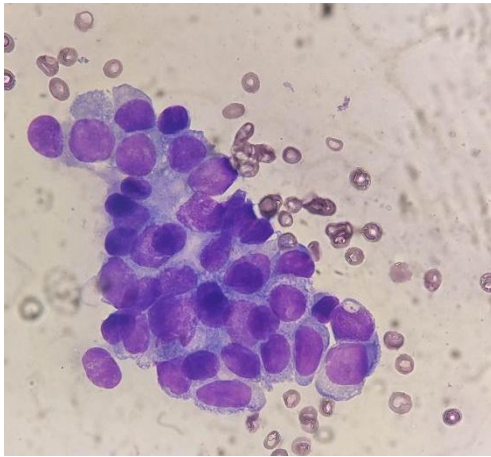


Figura 1. Nidos celulares de células no hematopoyéticas en médula ósea en microscopio óptico a 40x.

6. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Dados los hallazgos de infiltración medular y la zona indurada mal definida en la mama derecha que se describió en la exploración, se establece el cáncer de mama metastásico como primera posibilidad y se solicitan marcadores tumorales en suero (Tabla 4):

Marcador	Resultado	Intervalo de referencia
Alfa-FP	2,32 ng/mL	<7,00
CEA	14,80 ng/mL	0.00-5,00
Ca 15.3	278,00 U/mL	0.00-28,50
Ca 125	40,00 U/mL	0.00-35,00
Ca 19.9	10,70 U/mL	0.00-34,00
Enolasa (NSE)	23,50 ng/mL	0.00-16,30

Tabla 4. Valores de marcadores tumorales en suero de la paciente.

La elevación del antígeno carcinoembrionario (CEA) y la marcada elevación del Ca 15.3, casi diez veces por encima del límite alto en el intervalo de referencia sin que existan condiciones clínicas en la paciente que se hayan asociado a falsos positivos en dichos marcadores (anemia megaloblástica en el caso del Ca 15.3 y hepatopatías, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn para el antígeno carcinoembrionario), sugieren de nuevo el carcinoma de mama como primera posibilidad.

Por tanto, se le solicita una mamografía y ecografía bilateral, en las que destaca un nódulo sólido palpable en mama derecha, espiculado, con mala transmisión del sonido, con un tamaño aproximado de 27 x 17 mm, que condiciona retracción de la piel, criterios de elevada sospecha (BI-RADS 5). Por otro lado, en la axila derecha se observan tres adenopatías con engrosamiento cortical focal de 4 mm, sospechosas de etiología metastásica.

Se realiza biopsia tanto del nódulo mamario como de las

adenopatías que se remiten al Servicio de Anatomía Patológica.

De la biopsia con aguja gruesa realizada sobre el nódulo de la mama derecha se obtuvieron cuatro cilindros de tejido mamario con carcinoma ductal infiltrante de grado 2, con un 2% de infiltración linfocitaria. Sin embargo, no se observa invasión linfovascular ni perineural. También se confirma la metástasis del carcinoma en el ganglio, en la médula ósea y en la región intraorbitaria del ojo derecho.

Finalmente, en la inmunohistoquímica sobre el tumor primario se evidenció expresión de las siguientes proteínas:

- Receptores de estrógenos (RE): 99% (+++/+++).
- Receptores de progesterona (RP): 99% (+++/+++).
- Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2): grado 1 (negativo).
- Índice de proliferación celular (MIB1): 12 %.

Las pruebas moleculares junto con la inmunohistoquímica de los receptores de progesterona (RP), receptores de estrógenos (RE), el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el índice de proliferación celular (MIB1), entre otros marcadores, permiten seleccionar el enfoque terapéutico más adecuado en cada caso.

7. EVOLUCIÓN

Tras establecerse el diagnóstico definitivo de carcinoma ductal infiltrante grado 2 de MD cT2 N1 M1 estadio IV (metástasis líticas óseas, órbita derecha, pulmonar con sospecha de linfangitis carcinomatosa), se ha de valorar el tratamiento.

Al tratarse de un tumor con receptores de hormonas positivos, como el estrógeno estimula el crecimiento celular, lograr una disminución de los niveles de estrógenos puede ayudar a desacelerar el crecimiento de la neoplasia. Para ello, desde Oncología Médica se selecciona el tratamiento con letrozol, un inhibidor de la aromatasa. Los inhibidores de la aromatasa son fármacos que bloquean el paso de testosterona a estradiol y de la androstenediona en estrona. En el caso de las mujeres postmenopáusicas, como nuestra paciente, la mayoría de los estrógenos se producen por acción de la aromatasa en los tejidos periféricos del cuerpo y no en el ovario. Así, el bloqueo de la aromatasa produce una reducción de la producción de estrógenos y, por tanto, una menor proliferación tumoral.

En combinación con el letrozol, se le pautó palbociclib, cuyo uso está indicado en pacientes con tumores positivos para el receptor de estrógenos y negativos para el receptor HER2. El palbociclib actúa inhibiendo las quinasas dependientes de ciclinas, CDK4 y CDK6 que están involucradas en la proliferación celular de tumores con receptores de hormonas positivos.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

Recibe el nombre de mieloptosis la infiltración de la médula ósea por células no hematopoyéticas, lo que resulta en diferentes grados de anemia, trombocitopenia y neutropenia.

La médula ósea constituye una localización relativamente común de metástasis para ciertos tumores malignos. Se ha descrito que los tumores que con mayor frecuencia infiltran a la médula ósea son el cáncer de pulmón, mama, próstata, tiroides y el carcinoma de células claras de riñón.

Estas metástasis son 40 veces más frecuentes que los tumores óseos primarios del esqueleto y el 65% de ellas se localizan en la columna vertebral. Aunque la principal vía de diseminación de las células cancerosas a la médula es la hematogena, también puede producirse diseminación directa o por el líquido cefalorraquídeo. En el caso de la vía hematogena, las células tumorales alcanzan la médula ósea por medio del plexo venoso paravertebral de Batson que, por la presión retrógrada que presenta, permite la diseminación de las células metastásicas.

El hallazgo de mieloptisis en pacientes con cáncer se asocia a un pronóstico desfavorable, pues para cuando se manifiestan las alteraciones en sangre periférica las células cancerosas suelen haber desplazado a más del 60% de las células hematopoyéticas medulares. Por tanto, las manifestaciones en sangre periférica se hacen evidentes cuando el grado de infiltración medular es notable.

Así, conocer la participación de médula ósea en cualquier neoplasia, puede ser de utilidad en la clasificación y estadiaje facilitando elección de tratamiento. El aspirado de médula ósea es un método útil para detectar presencia de infiltración de manera provisional a la realización de la biopsia por Anatomía Patológica.

9. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Clínica Universidad de Navarra. Oftalmoplejía externa [Internet]. 2023 [consultado 26 de julio de 2024]. Disponible en: cun.es/diccionario.
- Doroteo R. Mieloma múltiple: una enfermedad subestimada. Tópicos selectos de laboratorio, vol 59, 2015.
- Garbayo AJ, Villafranca E, De Blas A, Tejero A, Eslava E, Manterola A, Romero P, Martínez M. Enfermedad metastásica ósea. Diagnóstico y tratamiento. Anales del Sistema Sanitario Navarra Vol 27, 2004.
- Luján M, Cardona A, Yepes A, Revéiz L, Brugés R, Otero J. "Mieloptisis. Viejos aspectos, nuevos conceptos. Acta Médica Colombiana. Bogotá. Vol. 34, No. 04, Oct.-Dic. 2009, 169-175.
- Rubin M. Oftalmoplejía internuclear. MDCMM New York Presbyterian Hospital-Cornell Medical Center, 2023.
- Salazar H, Henning H, Sucre C, Vivas L, Otero A. Biopsia de médula ósea: alternativa diagnóstica de tumores sólidos no conocidos. Revista Venezolana de Oncología, vol. 35, núm. 4, pp. 232-239, 2023.
- Vilanova JC, Luna A. Infiltración de la médula ósea, mieloma múltiple y enfermedad metastásica. Elsevier, Revista de radiología. Vol 58, 2016, pp 81-93.
- Witt D, Jaque I, Sepúlveda M. Enfermedad metastásica de la columna vertebral. Revista Médica Clínica Las Condes. vol 31, 2020 pp 460-471.

32-ANTICUERPOS ONCONEURONALES EN LOS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Autor: Francisco Javier Manzano Lista, Belén Ontañón Nasarre, Jon Sánchez Munárriz.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Cáncer, Onconeuronales, Inmunidad.

1. INTRODUCCIÓN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son efectos remotos del cáncer con una patogénesis inmunomediada. El diagnóstico de SNP puede ser difícil y requiere una cuidadosa exclusión de la afectación directa del sistema nervioso por el cáncer, como la metástasis cerebral o la meningitis carcinomatosa, y la afectación indirecta causada por coagulopatía, neurotoxicidad relacionada con el tratamiento, problemas metabólicos o infecciones. Los SNP se desarrollan en aproximadamente 1 de cada 300 pacientes con cáncer. Se han realizado pocos estudios epidemiológicos basados en la población en el campo de los SNP. Sin embargo, la incidencia declarada varía de 1,6 a 8,9 por millón de personas/años, lo que sugiere que el infradiagnóstico y la infranotificación siguen siendo cuestiones relevantes. Es probable que el uso cada vez mayor de inhibidores de puntos de control inmunitarios en la práctica oncológica conduzca a una mayor frecuencia de síndromes similares.

Los SNP pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso desde la corteza cerebral hasta la unión neuromuscular y el músculo. Los síntomas pueden estar relacionados con una alteración aislada de un área del sistema nervioso (encefalitis límbica) o únicamente con un tipo celular (células de Purkinje del cerebelo), aunque también pueden afectar a múltiples niveles del sistema nervioso. Los SNP no tienen una clínica específica, y cuadros idénticos pueden manifestarse en pacientes que no tienen ni desarrollarán cáncer.

Muchos de estos SNP se asocian a mecanismos inmunológicos y a una respuesta inmunológica frente a antígenos compartidos por el tumor y tejido neuronal, y la detección serológica de los anticuerpos específicos puede facilitar su diagnóstico. Por lo que, ante la sospecha de un SNP debemos realizar el estudio de los anticuerpos onconeuronales.

El tumor expresa proteínas normalmente restringidas a las neuronas y se produce una reacción inmune contra epítomos compartidos como un «efecto secundario» del sistema inmunológico para intentar reducir el tumor. El antígeno tumoral es idéntico al antígeno neuronal, lo que desencadena una respuesta autoinmune que puede controlar el crecimiento tumoral de forma parcial, o en algunos casos, incluso puede llegar a destruir por completo el tumor. Hay evidencia clínica de que la inmunidad antitumoral que se genera en estos síndromes puede eliminar las células neoplásicas.

Los anticuerpos son importantes para guiar la búsqueda de un tumor subyacente. En el contexto de SNP, se pueden considerar 3 grupos de anticuerpos según la frecuencia de asociación con el cáncer, independientemente de su eventual efecto patógeno. El primer grupo incluye anticuerpos que ocurren con mucha frecuencia (>70%) en pacientes con un cáncer subyacente (Tabla 1). En los criterios de SNP de 2004, estos anticuerpos se definieron como anticuerpos onconeuronales (AcO) para enfatizar el vínculo entre el cáncer y el cerebro. El segundo grupo de anticuerpos ocurre en asociación con el cáncer en el 30%-70% de los casos (Tabla 2). Finalmente, el tercer grupo de anticuerpos tiene una asociación mucho menor (<30%), o ausente, con el cáncer (Tabla 3). En los casos de SNP sin anticuerpos, la participación de un tumor es más difícil de demostrar, ya que puede ser casual y no está ligada de forma patognomónica. Los tumores asociados con mayor frecuencia con el SNP, independientemente del estado de anticuerpos, son: cáncer de pulmón de células pequeñas (CMP), cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico y linfomas.

Aunque el SNP se puede diagnosticar sin pruebas de anticuerpos neuronales (por ejemplo, el neuroblastoma pediátrico), la demostración de AcO es de extraordinaria ayuda en el diagnóstico de SNP, y estos anticuerpos se han convertido en biomarcadores muy importantes de SNP.

Los métodos de detección *gold standar* incluyen inmunohistoquímica/inmunofluorescencia del tejido cerebral de roedores (IHC/IF) acompañados de estudios confirmatorios utilizando inmunoblot con proteínas recombinantes (para la mayoría de los anticuerpos dirigidos a antígenos intracelulares) o ensayos basados en células (CBA, para anticuerpos contra la superficie celular o proteínas sinápticas) (Figura 1). La inmunohistoquímica cerebral no es útil para 2 anticuerpos (tipo P/Q VGCC, anticuerpos receptores de glicina), y la utilidad de la inmunohistoquímica tisular no está clara para el anticuerpo SOX1. Las recomendaciones para las pruebas de anticuerpos se muestran en la Tabla 4.

La sensibilidad y especificidad para el análisis de suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) varían entre diferentes anticuerpos; por lo tanto, se recomienda realizar pruebas de anticuerpos en ambas muestras. Los estudios de laboratorio que utilizan CBA con suero solo tienen problemas similares de resultados falsos positivos y negativos. Para toda la sospecha de encefalitis autoinmune o paraneoplásica asociada con anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal, la detección en LCR debería ser obligatoria para

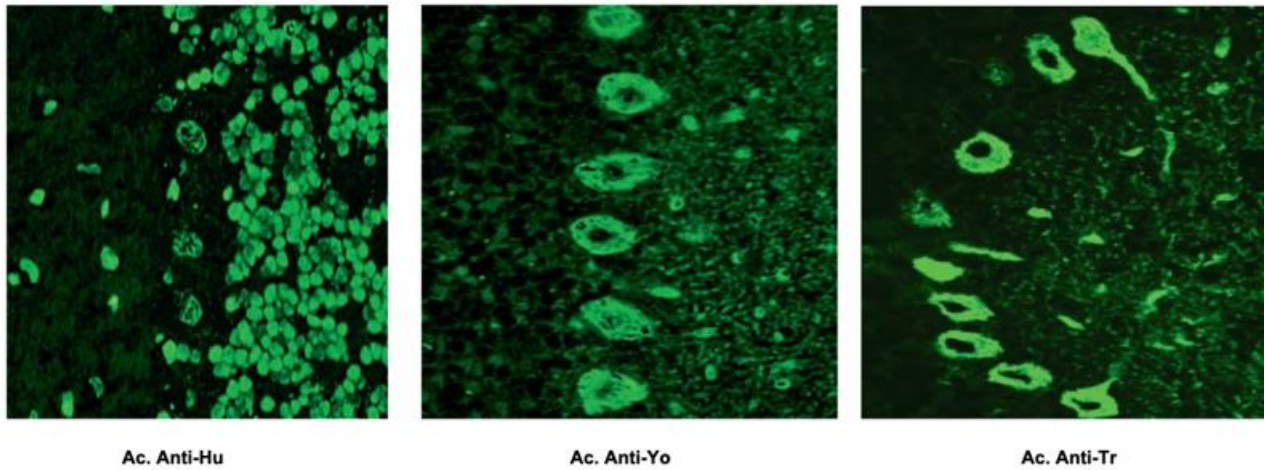


Figura 1. Ejemplos de Inmunofluorescencia directa (IFI) combinado con inmunoblot de algunos anticuerpos onconeuronales.

Anticuerpos onconeuronales de ALTO RIESGO (70% de asociación con cáncer)			
Anticuerpo	Fenotipo neurológico	Frecuencia de cáncer (%)	Tumores asociados
HU (ANNA-1)	Neuropatía sensorial, pseudo-obstrucción crónica intestinal, encefalomiелitis, encefalitis límbica.	85	CMP>CNMP, tumores neuroendocrinos, neuroblastoma.
CV2/CRMP5	Encefalomiелitis, neuropatía sensorial.	>80	CMP y timoma.
SOX1	Síndrome de Eaton-Lambert, síndrome cerebeloso.	>90	CMP.
PCA2 (MAP1B)	Neuropatía censo-motora, encefalomiелitis.	80	CMP, CNMP y cáncer de mama.
Anfifisina	Polirradiculopatía, neuropatía sensorial, encefalomiелitis, síndrome de persona rígida.	80	CMP y cáncer de mama.
Ri (ANNA-2)	Síndrome cerebeloso, mioclonías y opistótonos.	>70	Cáncer de mama, cáncer de pulmón.
Yo (PCA-1)	Síndrome cerebeloso.	>90	Ovario y cáncer de mama.
Ma2	Encefalitis límbica, diencefalitis.	>75	Testicular y CNMP.
Tr (DNER)	Síndrome cerebeloso.	90	Linfoma de Hodgkin.
KHL11	Síndrome cerebeloso.	80	Cáncer testicular.

Tabla 1. Anticuerpos onconeuronales de ALTO riesgo. Abreviaturas: ANNA: *antineuronal nuclear antibody*; CRMP5: *collapsin response-mediator protein 5*; DNER: *delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor*; KLHL11: *Kelch-like protein 11*; MAP1B: *microtubule-associated protein 1B*; CNMP: cáncer de pulmón no microcítico; CMP: cáncer de pulmón microcítico; PCA: *Purkinje cell antibody*.

Anticuerpos onconeuronales de RIESGO INTERMEDIO (30-70% de asociación con cáncer)			
Anticuerpo	Anticuerpo	Frecuencia de cáncer (%)	Anticuerpo
AMPAR	Encefalitis límbica.	>50	CMP y timoma maligno.
GABA _B R	Encefalitis límbica.	>50	CMP.
MGLUR5	Encefalitis.	50	Linfoma de Hogdkin.
P/Q VGCC	Encefalitis.	50	CMP.
NMDAR	Encefalitis anti-NMDAR.	38	Ovario y teratomas extraováricos.
CASPR2	Síndrome de Morvan.	50	Timoma maligno.

Tabla 2. Anticuerpos onconeuronales de riesgo INTERMEDIO. Abreviaturas: AMPAR: *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*; GABA_BR: *gamma-aminobutyric acid-b receptor*; mGluR5: *metabotropic glutamate receptor type 5*; NMDAR: *NMDA receptor*; CMP: cáncer de pulmón microcítico; VGCC: *voltage-gated calcium channel*.

Anticuerpos onconeuronales de BAJO RIESGO (<30% de asociación con cáncer)			
Anticuerpo	Anticuerpo	Frecuencia de cáncer (%)	Anticuerpo
Mglur1	Ataxia cerebelosa.	30	Frecuente en hematológicos.
GABA _A R	Encefalitis.	<30	Timoma maligno.
CASPR2	Síndrome de Morvan, encefalitis límbica.	<30	Timoma maligno.
GFAP	Meningoencefalitis.	20	Teratomas ováricos y adenocarcinomas.
GAD65	Encefalitis límbica, síndromes paraneoplásicos, ataxia cerebelosa.	<15	CMP, tumores neuroendocrinos y timomas malignos.
LGI1	Encefalitis límbica.	<10	Tumores neuroendocrinos y timomas malignos.
DPPX	Encefalitis, progresiva encefalomiелitis con rigidez y mioclono.	<10	Neoplasias de células B.
GlyR	Encefalitis límbica, progresiva encefalomiелitis con rigidez y mioclono.	<10	Timoma maligno y Linfoma de Hodgkin.
AQP4	Adenocarcinomas.	<5	Adenocarcinomas.
MOG	Anticuerpo anti-MOG.	5 casos reportados	Teratomas ováricos.

Tabla 3. Anticuerpos onconeuronales de BAJO riesgo. Abreviaturas: AQP4: *aquaporin 4*; CASPR2: *contactin-associated protein-like 2*; DPPX: *dipeptidyl peptidase-like protein*; GABA_AR: *gamma-aminobutyric-acid-A receptor*; GAD: *glutamic acid decarboxylase*; GFAP: *glial fibrillary acidic protein*; GlyR: *glycine receptor*; LGI1: *leucine-rich glioma-inactivated protein 1*; mGluR1: *metabotropic glutamate receptor type 1*; MOG: *myelin oligodendrocyte glycoprotein*.

Recomendaciones para las medidas de anticuerpos onconeuronales en SNP
Analizar el suero y el LCR para la determinación de anticuerpos. Esto es especialmente importante en el caso de anticuerpos contra antígenos de superficie.
Las pruebas indiscriminadas y desenfocadas aumentan las posibilidades de resultados falsos positivos y falsos negativos.
Descartar los anticuerpos IgM o IgA neuronales como biomarcadores diagnósticos, actualmente, sólo los anticuerpos IgG tienen importancia diagnóstica.
Los anticuerpos contra antígenos de superficie positivos en suero pero negativos en LCR deben reevaluarse en laboratorio de referencia, sobre todo si el paciente presenta fenotipos de riesgo alto o intermedio.
Asegurarse de que los resultados positivos de los blots de línea comerciales se confirman mediante inmunohistoquímica cerebral; esto es especialmente importante si sólo se analiza el suero, el título de anticuerpos es bajo y/o el resultado es discordante con el fenotipo clínico.
Evaluar críticamente los resultados positivos de los paneles de anticuerpos que sean incongruentes con el fenotipo neurológico y/o el cáncer del paciente (p. ej., anticuerpos Yo positivos en un paciente varón con convulsiones) y buscar pruebas expertas adicionales.
El suero y el LCR de los pacientes con alta sospecha de SNP, pero con anticuerpos neurales negativos, deben volver a examinarse en laboratorios de investigación. Lo ideal sería que todas las muestras se analizaran en entornos de investigación experimentados.

Tabla 4. Recomendación la medida de anticuerpos onconeuronales. Ig: inmunoglobulinas; SNP: síndromes neuronales paraneoplásico.

evitar errores. Los pacientes con anticuerpos de superficie neuronal detectados solo en suero (LCR negativo) deben ser reexaminados en un laboratorio de investigación o con IHC/IF de tejido confirmatorio antes de considerar un diagnóstico definitivo. Por otro lado, algunos anticuerpos (por ejemplo, contra LGI1) se detectan mejor en el suero, con el LCR mostrando una menor sensibilidad. A pesar de las técnicas estándar de oro indicadas mencionadas anteriormente (brain IHC/IF y CBA), muy pocos laboratorios utilizan ambas técnicas.

Los kits comerciales que prueban múltiples anticuerpos pueden ser útiles. Sin embargo, a menudo, los kits detectan anticuerpos de valor clínico limitado para el diagnóstico de SNP junto con anticuerpos con asociaciones clínicas y de cáncer bien conocidas que han sido validadas en diferentes centros especializados. Por otro lado, los resultados inesperados de anticuerpos basados en el tipo de fenotipo neurológico, tumor o la edad y el sexo del paciente deben generar preocupación por los resultados falsos positivos y ser reevaluados con estudios adicionales, preferiblemente en laboratorios de investigación.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Varón de 69 años, acude al Servicio de Urgencias por cuadro desde hace 24 horas de alteración conductual, mordedura de lengua, disartria y desorientación.

2.2. Antecedentes personales:

- FRCV: hipertensión arterial de difícil control, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia.
- Esteatohepatitis no alcohólica (EHGNA).

- Tumor metastásico de origen desconocido.

2.3. Antecedentes familiares:

Sin interés

2.4. Enfermedad actual:

Varón de 69 años con los antecedentes médicos descritos anteriormente y dependiente total para las actividades básicas diarias, es llevado al servicio de Urgencias, por alteración conductual, disartria y desorientación de más de 24 horas de evolución.

2.5. Exploración física:

A su llegada a la Urgencia el paciente presenta lenguaje poco fluente, no nomina objetos complejos, no repite, no obedece órdenes semicomplejas y al poco de su llegada al hospital comienza con crisis tónico-clónicas que precisan tratamiento con levetiracetam, diazepam y tiamina, acompañadas de periodo post-crítico con Glasgow 3, anisocoria D>I y deterioro del gradiente respiratorio en contexto de brocoaspiración durante la crisis. Con diagnóstico inicial de estatus epiléptico de causa incierta se ingresa en UCI.

3. INFORME DEL LABORATORIO

- Bioquímica, hemograma y sistemático de orina sin alteraciones patológicas.
- Cultivos sin actividad antimicrobiana.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- **Electroencefalograma (EEG):** normal (resolución tras el estatus).

- **CT tórax:** adenopatía indeterminada en tronco celiaco. Derrame pleural bilateral y atelectasia completa de ambos lóbulos inferiores en contexto de infección respiratoria.
- **RM CRANEAL (SIN CONTRASTE):** dentro de los límites normales.
- **LCR (2 muestras diferidas):** pleocitosis leve de predominio mononuclear con leve hiperproteíorraquia.
- **Determinación de AcO en LCR y suero):** positivos frente a GABA_bR y SOX-1 en LCR y suero.
- **PET-TC:** Captación patológica de adenopatía retroperitoneal. Se realiza PAAF en ganglio linfático objetivando carcinoma pulmonar maligno de células pequeñas o microcítico (CMP) que, al estudio inmunohistoquímico, expresa un fenotipo epitelial neuroendocrino concordante con metástasis de CMP.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Encefalitis inmunomediada autoinmune paraneoplásica con positividad para anticuerpos antiGABA_bR y antiSOX1, y hallazgo de adenopatía retroperitoneal con captación patológica en PET-TC. Debut con estatus epiléptico.

Cáncer de origen desconocido neuroendocrino de alto grado (estadio IV). Adenopatías hipermetabólicas en tronco celiaco.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de SNP requiere la exclusión razonable de causas alternativas que a veces son mucho más frecuentes. El diagnóstico diferencial del SNP es amplio, ya que incluye infecciones, enfermedades no paraneoplásicas autoinmunes, tumores, trastornos neurodegenerativos y trastornos tóxicos/metabólicos. La mayoría de estos diagnósticos alternativos son epidemiológicamente más frecuentes que el SNP, y algunos de ellos son tratables; por lo tanto, existe una necesidad importante de identificarlos fácilmente. El diagnóstico diferencial debe basarse en la presentación clínica y las características demográficas del paciente. Después de eso, se proponen 3 niveles de certeza diagnóstica: SNP posible, probable y definido (Tabla 5).

7. EVOLUCIÓN

Ingreso prolongado a cargo de neurología de 5 meses de duración.

Inicialmente, ingresa por estatus epiléptico requiriendo su ingreso en UCI, desarrollando complicaciones de enfermo crítico (*weaning* prolongado, neumonía, insuficiencia respiratoria y tromboembolismo pulmonar venoso).

En el estudio, diagnóstico de una encefalitis inmunomediada asociada a Ac anti-SOX1 y GABA_bR. Se realiza estudio para búsqueda de tumor primario, ganglio linfático (región próxima a tronco celiaco) con tumor maligno de células pequeñas con fenotipo epitelial neuroendocrino (carcinoma de células

pequeñas). Recuperación lenta progresiva, es dado de alta a centro de rehabilitación y derivación a Neuro-Oncología.

SCORE de evidencia de síndrome neurológico paraneoplásico	
	Puntos
Nivel clínico	
• Fenotipo de alto riesgo	3
• Fenotipo de riesgo intermedio	2
• Fenotipo, epidemiológicamente, no asociado con cáncer	0
Nivel laboratorio	
• Anticuerpo onconeuronal de ALTO riesgo	3
• Anticuerpo onconeuronal de riesgo INTERMEDIO	2
• Anticuerpo onconeuronal de BAJO riesgo	0
Cáncer	
• Encontrado, consistenten con el fenotipo y (si está presente) anticuerpo, o no consistente pero expresión de antígeno demostrada	4
• No encontrado (o no consistente) pero seguimiento <2	1
• No encontrado y seguimiento ≥ 2	0
Nivel de diagnóstico	
• Definitivo > 8	
• Probable 6-7	
• Posible 4-5	
• No síndrome neurológico paraneoplásico <3	

Tabla 5. Score para la certeza de síndromes neurológicos paraneoplásicos.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

La presencia de AcO apoya el diagnóstico en un SNP compatible; no obstante, solo están presentes en aproximadamente un 50% de los casos, por lo que su ausencia no descarta el diagnóstico. No hay una correspondencia directa entre el título de anticuerpos y la evolución clínica del SNP. Cada anticuerpo se relaciona con síndromes o tumores particulares, aunque no todos tienen la misma relevancia clínica, destaquemos algunos casos:

- **Anticuerpos contra los antígenos intracelulares:** son casi siempre detectados en suero, pero en ocasiones, cuando esto no es así, pueden ser detectados en LCR. Sin embargo, los anticuerpos contra proteínas de superficie o sinápticas asociados a encefalitis con frecuencia solamente son detectables en LCR; así, por ejemplo, en aproximadamente un 15% de los pacientes con encefalitis por anticuerpos antirreceptor NMDA, los anticuerpos no son detectables en suero pero sí en LCR.
- **AcO pueden estar presentes en pacientes con cáncer pero sin SNP generalmente en títulos bajos:** anticuerpos anti-Hu (20%) y anti-CV2 (10%) se detectan en pacientes con CPCP sin clínica neurológica y en otras ocasiones, pueden detectarse varios AcO en pacientes con SNP, como por ejemplo, también CPCP en donde se pueden detectar anticuerpos anti-Hu, anti-CCDV, anti-CV2 y Zic4. La presencia de clínica combinada

puede dificultar la caracterización de dos o más síndromes concomitantes y la detección de anticuerpos puede ayudar al diagnóstico.

- **AcO con variable especificidad en cuanto al síndrome asociado:** es el caso del anticuerpo anti-Yo, muy específico para la degeneración cerebelosa pero el anti-Hu y el anti-CV2 se pueden asociar a diferentes síndromes. En este contexto, se debe considerar que diferentes anticuerpos se pueden asociar con el mismo síndrome paraneoplásico y que el mismo anticuerpo se puede asociar con diferentes síndromes.
- **Anticuerpos se pueden detectar tanto en la forma paraneoplásica como en la no paraneoplásica del SNP:** son marcadores del síndrome, pero no orientan necesariamente a la presencia de un tumor oculto. Entre estos, tenemos los anticuerpos anti-CCDV, anti-CPDV, antirreceptor de acetilcolina. La presencia, por ejemplo, de anti-CCDV en un paciente con un LEMS no predice necesariamente la existencia de un CPCP.
- **AcO asociados a un mismo SNP:** en el síndrome de la persona rígida, la presencia de anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico (GAD) raramente se asocia a cáncer, pero la presencia de anticuerpos antififisina indica habitualmente un tumor subyacente.

Por último, mencionar que raramente aparecen AcO en individuos sanos; no obstante, su presencia obliga a la búsqueda de un tumor oculto.

Los anticuerpos anti-SOX1 o anti-glia nuclear (AGNA) difieren de otros anticuerpos paraneoplásicos en que no son específicos, ya que pueden darse en síndromes neurológicos o en tumores de una forma aislada.

El antígeno SOX1 se ha identificado en los núcleos de las células gliales de Bergmann (Figura 2) del cerebelo adulto y la presencia de anticuerpos anti-SOX1, de forma aislada, no parece ser específica de cáncer, no obstante, en asociación con otros AcO como los *voltage-gated calcium channel* (VCGG) predicen la presencia de un CMP.

En el caso de los anticuerpos anti-GABA_BR se han asociado a patrones convulsivos y de deterioro cognitivo y, algunos, están asociados a un tumor subyacente, generalmente CMP.

En su identificación por inmunofluorescencia (IFI) se observa un patrón de fluorescencia en la zona molecular del hipocampo y del cerebelo (Figura 2).

Los diagnósticos de los SNP, en ocasiones, están dificultados cuando los anticuerpos resultan negativos. En ese caso, y para hacer un diagnóstico diferencial con otros procesos que pueden dar clínica similar como metástasis, infiltración leptomeníngea, efecto tóxico de los diferentes tratamientos, etc. es precisa la realización de otras pruebas de neuroimagen, neurofisiología y análisis en el LCR.

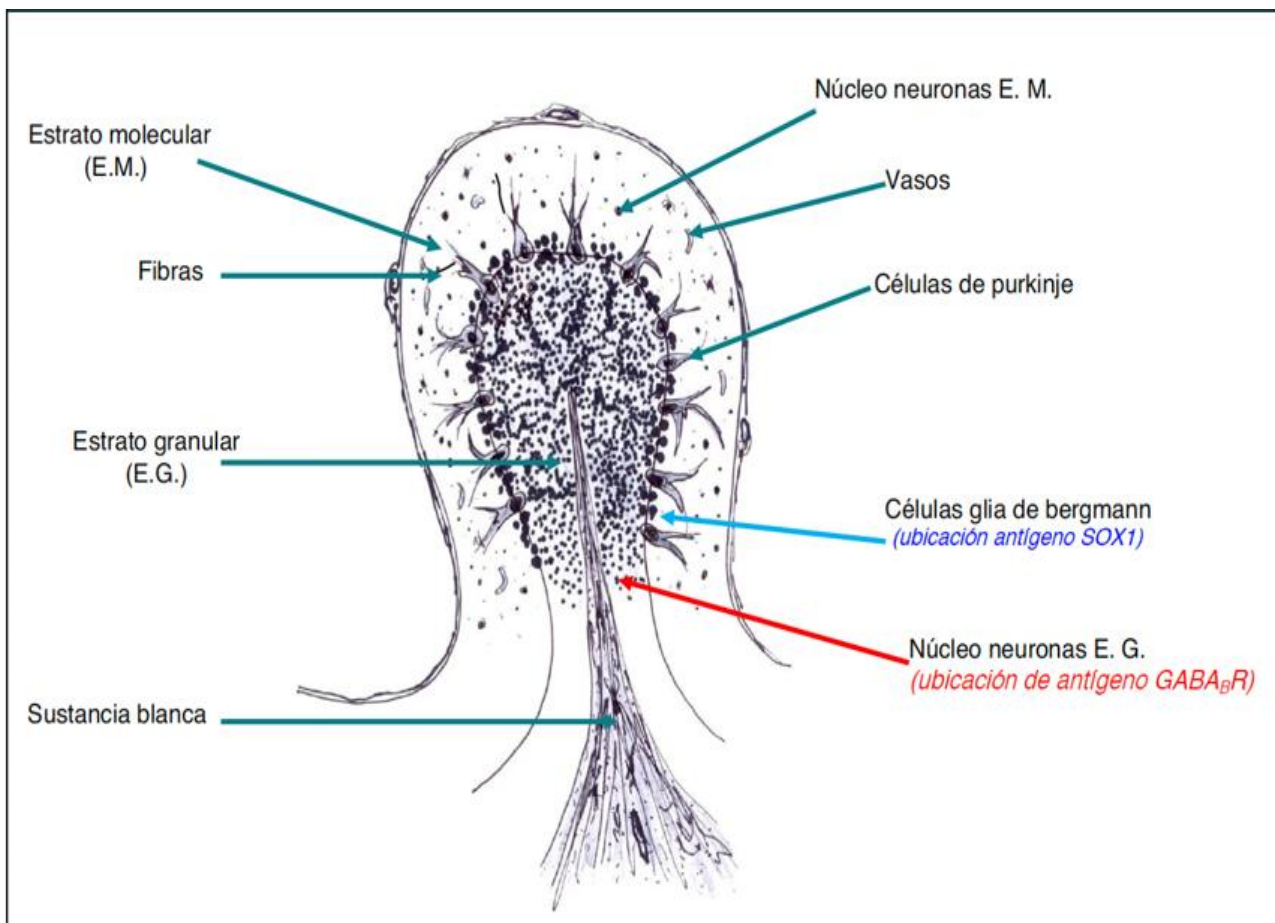


Figura 2. Esquema de la corteza cerebelosa. Adaptado de Carrasco et al. 2014. Abreviatura: EM: estrato molecular; EG: estrato granular.

9. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med.* 2003. 349(3):1543-1554.
- Dubey D, Lennon VA, Gadoth A, *et al.* Autoimmune CRMP5 neuropathy phenotype and outcome defined from 105 cases. *Neurology.* 2018. 90(2):e103-e110.
- Dubey D, Pittcock SJ, Kelly CR, *et al.* Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis: autoimmune Encephalitis. *Ann Neurol.* 2018. 83(1):166-177.
- Gaig C, Graus F, Compta Y, *et al.* Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology.* 2017. 88:1736.
- Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol.* 2009. 5431-9.
- Gresa-Arribas N, Planaguma J, Petit-Pedrol M, *et al.* Human neurexin-3 α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology.* 2016. 86:2235.
- Hébert J, Riche B, Vogrig A, *et al.* Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitis in France. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020. 7(6):e883.
- Hoftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, *et al.* Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology.* 2015. 84(24): 2403-2412.
- Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2007. 2(1):22.
- Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009. 80:412-6.
- Iizuka T, Sakai F, Ide T, *et al.* Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology.* 2008.70:504.
- Inrani SR, Alexander S, Waters P, *et al.* Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain.* 2010.133:2734.
- Lancaster E, Lai M, Peng X, *et al.* Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: Case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.* 2010. 9:67-76.
- Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, *et al.* Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology.* 2013. 81:1637.
- Li Y, Jammoul A, Mente K, *et al.* Clinical experience of seropositive ganglionic acetylcholine receptor antibody in a tertiary neurology referral center. *Muscle Nerve.* 2015. 52(3):386-391.
- Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Demographic, clinical, and immunologic features of 389 children with opsoclonus-myoclonus syndrome: a cross-sectional study. *Front Neurol.* 2017. 8:468.
- Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, *et al.* Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain.* 2003.126:1409.
- Sillevs Smitt P, Kinoshita A, de Leeuw B. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med.* 2000. 342:21.
- Simard C, Vogrig A, Joubert B, *et al.* Clinical spectrum and diagnostic pitfalls of neurologic syndromes with Ri antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020. 7(3):e699.
- Thompson J, Bi M, Murchison AG, *et al.* The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain.* 2018. 141:348.
- Vogrig A, Bernardini A, Gigli GL, *et al.* Stroke-like presentation of paraneoplastic cerebellar degeneration: a single-center experience and review of the literature. *Cerebellum.* 2019.18(5):976-982.
- Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, *et al.* Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol.* 2019. 267(1):26-35.
- Vural B, Chen LC, Saip P, *et al.* Frequency of SOX Group B (SOX1, 2, 3) and ZIC2 antibodies in Turkish patients with small cell lung carcinoma and their correlation with clinical parameters. *Cancer.* 2005.103:2575-83.

33-DESAFÍOS EN LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA: DETECCIÓN DE UN ANTI-FYA OCULTO TRAS UN PANEL DE ANTICUERPOS IRREGULARES SOSPECHOSO

Autor: María Sánchez Tabernero, Denis Zafrá Torres.

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Inmunoematología, Escrutinio, Aloadsorción.

1. INTRODUCCIÓN

La detección de anticuerpos en el contexto de las pruebas pretransfusionales es un aspecto crítico para garantizar la seguridad y eficacia de las transfusiones de sangre. Los anticuerpos antieritrocitarios pueden clasificarse en autoanticuerpos, que se dirigen contra antígenos eritrocitarios propios y aloanticuerpos, que reaccionan frente a antígenos ajenos. Estos últimos no son de origen natural, sino que se generan al exponerse a antígenos. Una vez que estos anticuerpos se forman, permanecen en el organismo y, en muchos casos, pueden desencadenar reacciones hemolíticas graves si entran en contacto nuevamente con el antígeno correspondiente. Su relevancia radica en la capacidad para causar reacciones hemolíticas en pacientes transfundidos, así como enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN).

Las pruebas pretransfusionales incluyen la determinación del grupo hemático y sérico ABO, el grupo hemático RhD y el escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI). En caso de incompatibilidad entre grupo sérico y hemático se debe profundizar el estudio, y en caso de EAI positivo se debe realizar identificación de anticuerpos irregulares (IAI), así como un autocontrol para determinar si los hematíes autólogos son reactivos o no. La existencia de un EAI positivo exige también la realización de una prueba cruzada para determinar si el suero del paciente reacciona contra los hematíes del donante. En ocasiones pueden coexistir varios anticuerpos irregulares, lo cual dificulta la identificación de estos; en estos casos es preciso realizar técnicas más complejas.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Mujer de 82 años, parcialmente dependiente para las actividades basales de la vida diaria que acude al servicio de Urgencias en febrero del año 2024 por cuadro de rectorragia activa abundante sin otra clínica digestiva asociada ni otros datos de síndrome constitucional, con anemia microcítica secundaria (hemoglobina de 7,1 g/dL) que condiciona clínica de angina estable de mínimos esfuerzos. Es valorada por Cardiología recomendando completar estudio con ecocardiograma transtorácico (ETT) durante el ingreso. Se transfunden dos concentrados de hematíes y se procede al ingreso en planta de Medicina Interna para optimización de la situación clínica.

2.2. Antecedentes personales:

Entre los antecedentes personales, destacan:

- HTA en tratamiento farmacológico.
- DM2 en tratamiento con sulfonilurea e insulina glargina.
- Dislipemia en tratamiento con estatinas.
- Hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo con levotiroxina.
- Anemia ferropénica relacionada con pérdidas crónicas digestivas por hemorroides internas. Valorada en 2020 por Servicio de Digestivo, pero la paciente rechaza estudio endoscópico. En tratamiento con ferroterapia oral.
- Cardiopatía isquémica tipo angina estable con prueba de esfuerzo eléctricamente positiva realizándose coronariografía en 2011 en la que se detectan lesiones significativas en CD y DA sobre las que se implantan sendos stents (sin complicaciones posteriores).
- Enfermedad renal crónica en probable relación con nefropatía diabética +/- nefroangioesclerosis con creatinina basal en torno a 1,3-1,4 mg/dL.

2.3. Antecedentes familiares:

La paciente no presenta antecedentes familiares de interés.

2.4. Enfermedad actual:

La paciente presenta un cuadro de rectorragia franca que requiere transfusión de 2 concentrados de hematíes (CH) con adecuado rendimiento, así como ferroterapia intravenosa (1g de hierro carboximaltosa). Asocia de forma secundaria angina de mínimos esfuerzos con deterioro agudo que mejora tras recuperación de cifras de hemoglobina (Hb). En el ETT realizado de forma programada se evidencia estenosis aórtica de características degenerativas.

Durante el ingreso en Medicina Interna la paciente presenta un empeoramiento clínico en relación con bacteriemia de foco intraabdominal secundaria a colecistitis aguda litiasica que precisa ingreso en Servicio de Medicina Intensiva (UVI polivalente) para inicio de soporte vasoactivo y colecistostomía percutánea para drenaje. Además, se realiza coronariografía que evidencia enfermedad coronaria de arteria descendente anterior que requiere angioplastia con doble antiagregación. En contexto de la coronariografía la paciente presenta un *shock* hemorrágico secundario a

hematoma retroperitoneal que precisa resucitación con 3 CH y 1 pool de plaquetas.

2.5. Exploración física:

A su llegada a Urgencias la paciente muestra aceptable estado general y se encuentra normocoloreada, normoperfundida y normohidratada. Está consciente y orientada en persona, tiempo y espacio. Eupneica en reposo.

La medición de las constantes arrojó los siguientes resultados:

- Afebril.
- Tensión sistólica 142 mmHg.
- Tensión diastólica 45 mmHg.
- Frecuencia cardíaca 68 latidos/min.
- Saturación O₂ basal 97 %.

A su ingreso en Medicina Interna la paciente continúa presentando aceptable estado general, con una auscultación pulmonar que muestra murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos y una auscultación cardíaca rítmica sin soplos audibles. El abdomen es blando, no doloroso, sin datos de irritación peritoneal y con ruidos hidroaéreos normales conservados. Las extremidades inferiores no muestran edema ni datos de trombosis venosa profunda y la exploración neurológica es anodina.

3. INFORME DE LABORATORIO

En este caso clínico nos centraremos en los estudios realizados en banco de sangre:

- 12/02/2024: grupo 0 positivo con EAI negativo. Se transfunden 3CH y 1 pool de plaquetas.
- 17/02/2024: grupo 0 positivo con EAI positivo en Hemantígeno comercial II (2+) y Hemantígeno I (negativo). Se realiza autocontrol (2+), Coombs directo (2+) y panel para IAI.
 - Panel LISS/Coombs: 3+ para 9 de las 11 células: compatible con aloanticuerpo anti-c.
 - Panel en Papaína: 4+ para las mismas 9 células, potenciando el resultado de LISS/Coombs: esto apoya el resultado inicial de aloanticuerpo anti-c.
- Los días 17-18/02/2024 tras la identificación de aloanticuerpo anti-c, se realiza prueba cruzada (PC) con dos bolsas 0+ (c-, E-, K-); las bolsas son compatibles y se procede a transfusión de 2CH sin incidencias.
- El 20/02/2024: solicitan 4CH por *shock* hemorrágico y se realiza de nuevo estudio pretransfusional: grupo 0+ con EAI positivo en Hemantígenos I (3+) y II (4+). Se realiza autocontrol (2+), Coombs directo (2+) y nuevo panel para IAI (Figura 1):
 - Panel LISS/Coombs: 3+ para 9 de las 11 células (compatible con anti-c ya conocido) y además 3+ en la primera célula, lo cual no estaba presente en panel previo.
 - Panel Papaína: 4+ para las células positivas en anti-c y negativización en la primera célula.

- Dada la sospecha de nueva aloinmunización frente a otro antígeno se profundiza en el estudio con técnicas más complejas.
- Por un lado, se envía muestra de la paciente al Centro de Transfusiones de la Comunidad de Madrid (CTCM) para estudio de genotipo: 0+: C+ c- E- e+ K- Fya- Fyb+ Jka+ Jkb+ M+ N+ S- s+.
- Se selecciona una bolsa de fenotipo conocido para aloadsorción en técnica en PEG: 0 negativo C- c+ E- e+ K- Kpb+ Fya- Fyb+ Jka+ Jkb- M+ S- s+.
- Esta técnica permite la retirada del aloanticuerpo contra un antígeno con una relativa alta incidencia poblacional, esto dificulta la identificación de otros anticuerpos por interferencias con el panel de células comerciales.
- Se procede a primera aloadsorción en PEG con la bolsa mencionada (especial importancia de c+ para retirar del suero los aloanticuerpos anti-c que impiden determinar el posible nuevo aloanticuerpo). Tras la primera aloadsorción no se logra un lavado adecuado, por lo que se procede a segunda aloadsorción que se muestra en la imagen. Es compatible con aloanticuerpo anti-Fya.
- Se cruzan bolsas c- y Fya- sin aglutinación (compatibles), por lo que se procede a transfusiones sin incidencias.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los resultados arrojados en las pruebas de laboratorio quedan reflejados en la Tabla 1.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Los resultados reflejados en la Tabla 1 permiten identificar en la paciente aloinmunización con anticuerpos anti-c y anti-Fya. Esto supone que se debe respetar su fenotipo de cara a futuras transfusiones.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En situaciones con un EAI positivo se debe sospechar la presencia de un aloanticuerpo y proceder a realizar IAI, Coombs directo y autocontrol. En caso de presentar un resultado que impide identificar el aloanticuerpo, como en la segunda IAI que se presenta en nuestra paciente, existen cuatro posibilidades fundamentales:

- Anemia hemolítica autoinmune u otra condición en la que existe autorreactividad eritrocitaria. En estos casos también encontraremos Coombs directo positivo y autocontrol positivo. Se debe realizar adsorción-PEG, ya que hasta en un 20-40% de los pacientes con autoanticuerpo hay uno o varios aloanticuerpos enmascarados, especialmente si previamente han recibido varias transfusiones. Es importante mencionar que la mayoría de autoanticuerpos se presentan como panaglutininas y se debe fenotipar extendido a estos pacientes. Si el receptor no ha sido transfundido en los últimos 3 meses se debe realizar autoadsorbido, pero si ha sido transfundido se debe realizar aloadsorbido (con

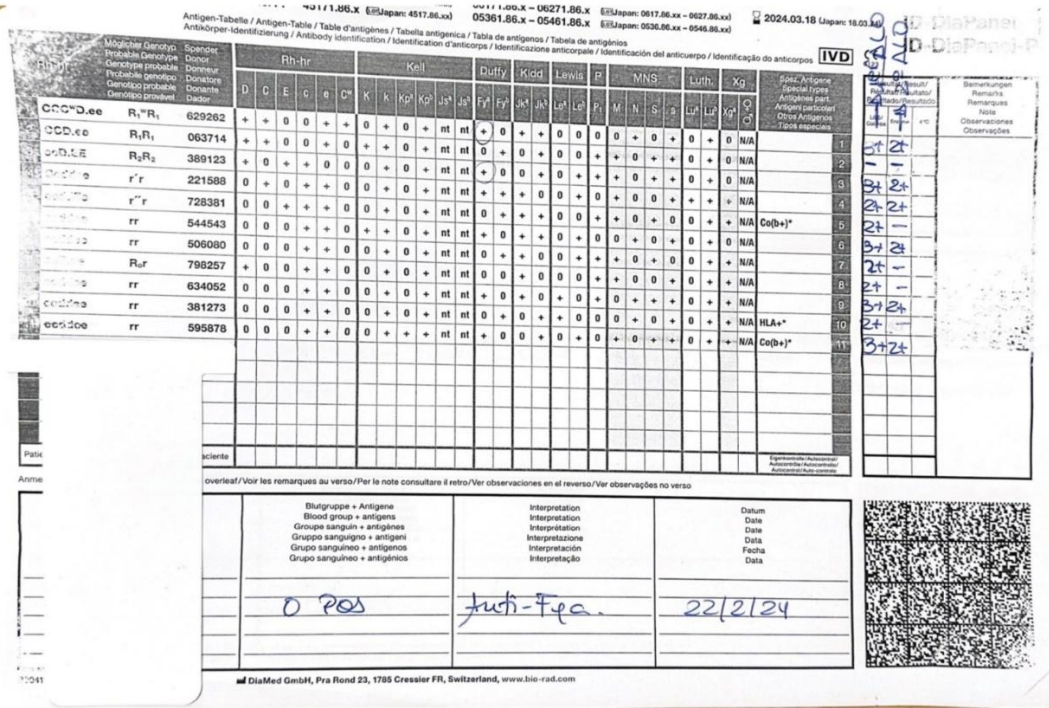


Figura 1. Panel realizado tras 2 aloadsorciones.

Fecha	Prueba	Resultado
12/02/2024	Grupo	0 positivo
	EAI	Negativo
17/02/2024	Grupo	0 positivo
	EAI	Positivo (2+): hemantígeno II
	Autocontrol	Positivo (2+)
	Coombs directo	Positivo (2+)
	IAI	LISS/Coombs: anti-c Papaína: anti-c (se potencia)
20/02/2024	Grupo	0 positivo
	EAI	Positivo: hemantígeno I (3+) y hemantígeno II (4+).
	Autocontrol	Positivo (2+)
	Coombs directo	Positivo (2+)
	IAI	LISS/Coombs: 3+ para 9 células Papaína: 4+ en células compatible con anti-c.
	Genotipado CTCM	0 positivo C+ c- E- e+ K- Fya- Fyb+ Jka+ Jkb+ M+ N+ S- s+
	Aloadsorción-PEG	LISS/Coombs: anti-Fy ^a Papaína: anti-Fy ^a (negativiza)

Tabla 1. Resultados de laboratorio

hematíes del banco), ya que los hematíes circulantes son una mezcla de autólogos y alogénicos y corremos el riesgo de absorber un aloanticuerpo clínicamente significativo junto con el autoanticuerpo.

- Presencia de más de un aloanticuerpo que impide la correcta identificación. Se puede producir solapamiento en la lectura del panel, por lo que para estudiar de forma correcta la presencia de aloanticuerpos (como es el caso de nuestra paciente), se debe realizar aloadsorción con hematíes que presenten el antígeno del aloanticuerpo ya conocido. En nuestro caso, se realizó con hematíes c+ dado que ya conocíamos la presencia de anti-c. De esta forma, se obtiene un sobrenadante de plasma sin el anticuerpo adsorbido y se puede enfrentar el plasma nuevamente a un panel de 11 células, identificándose de forma correcta el nuevo aloanticuerpo, en nuestro caso anti-Fya.
- Antígenos específicos que solo pueden ser identificados mediante adsorción por hematíes portadores del mismo (p.e. anti-G). Se debe realizar aloadsorción.
- Antígenos con expresión debilitada. En ocasiones es preciso realizar aloadsorción de un anticuerpo específico y luego realizar elución para comprobar su especificidad.

7. EVOLUCIÓN

Se expone la evolución por problemas:

- *Shock* séptico por colecistitis aguda (control de foco con colecistectomía) que precisa ingreso en UCI: resuelta con antibioterapia oral y colecistectomía programada ambulatoria.
- Insuficiencia respiratoria en contexto de IAMSEST con intervención coronaria percutánea: mantiene doble antiagregación sin nuevos sangrados ni episodios de angina inestable.
- *Shock* hemorrágico secundario a hematoma retroperitoneal en contexto de anticoagulación y antiagregación: resuelto tras suspensión de anticoagulación y terapia transfusional.
- Anemia ferropénica moderada-grave en relación con pérdidas digestivas (hemorroides internas conocidas): resuelta con ferroterapia y terapia transfusional.
- Fracaso renal agudo sobre enfermedad renal crónica conocida: resuelto tras la mejoría de los anteriores problemas.

La paciente fue dada de alta con seguimiento en consultas por parte de Medicina Interna, Cardiología y Cirugía general.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

El sistema Duffy (Fy) está constituido por cinco antígenos: Fya, Fyb, Fy3, Fy5 y Fy6, localizados en una glicoproteína codificada por el gen Duffy que se localiza en el cromosoma 1. Los antígenos Fya y Fyb son los más comunes en las etnias asiática y caucásica, combinándose entre ellos y dando lugar a tres posibles fenotipos (en la raza negra existe también Fy(a-b-)). El anticuerpo anti-Fya es hasta veinte veces más común que anti-Fyb, y el resto de posibles anticuerpos de este sistema son extremadamente poco comunes. Los anticuerpos son de tipo IgG1 y en ocasiones fijadores de complemento; se relacionan con reacciones transfusionales hemolíticas inmediatas y retardadas de carácter moderado y EHRN también moderadas o graves. Dada su importancia clínica, es de crucial importancia respetar el fenotipo de cara a futuras transfusiones en paciente portadoras de aloanticuerpo anti-Fya.

Respecto a la técnica de adsorción, como se ha mencionado previamente, se realiza en primer lugar una adsorción y se comprueba si se ha eliminado el anticuerpo; en ocasiones es preciso realizar la técnica más de una vez (máximo tres), como en el caso de nuestra paciente, que precisó dos aloadsorciones. El PEG es un polímetro neutro, soluble en agua, que potencia las reacciones antígeno-anticuerpo mediante la eliminación de agua, ya que de esta forma aumenta la concentración de anticuerpo. La utilización de PEG es preferible a otras técnicas dado que precisa menor contenido de hematíes diana para la fijación de anticuerpos a su membrana, no obstante, presenta ciertas limitaciones respecto a anticuerpos del tipo IgM (anti-AB0 y Lewis fundamentalmente) ya que disminuye la fuerza de la reacción.

9. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- 5th Handbook of Transfusion Medicine. United Kingdom Blood Services. Editor: Dr Derek Norfolk.
- Cortés Buelvas A, Muñiz Díaz E, León de González G. Inmunohematología básica y aplicada. 1. ed. Cali, Colombia; 2019.
- Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. Official Journal of the British Blood Transfusion Society.
- Prococolo interno elaborado en el servicio de transfusión: técnicas especiales de inmunohematología actualizado a fecha enero 2024
- Technical Manual of the American Association of Blood Banks (AABB) 20th Ed 2020.

BLOQUE VII

MICROBIOLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS

34-EMERGENCIA CLÍNICA POR FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO

Autor: Sara Peral García¹, Nadia Ivanna Loscocco², Llanos Salar Vidal³.

¹Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

²Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Palabras clave: Crimea Congo, Fiebre hemorrágica.

1. INTRODUCCIÓN

Las fiebres hemorrágicas víricas (FHV) constituyen un grupo de enfermedades causadas por virus pertenecientes a diversas familias. Estas patologías se caracterizan por la presencia de reservorios específicos, una distribución geográfica definida y modos de transmisión particulares, lo que les confiere gran relevancia en el ámbito de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes.

El curso clínico de las FHV varía según el agente causal, pero todas comparten la capacidad de inducir un síndrome de fiebre hemorrágica aguda. Este síndrome se caracteriza por:

- Fiebre elevada.
- Afectación multisistémica.
- Aumento de la permeabilidad vascular con manifestaciones hemorrágicas.

En casos graves, la progresión clínica puede ser rápida, llevando a un desenlace fatal. Los hallazgos de laboratorio asociados a las FHV incluyen:

- Trombocitopenia.
- Leucopenia (excepto en la fiebre de Lassa, en la que es común observar leucocitosis).
- Anemia o hemoconcentración.
- Elevación de enzimas hepáticas.
- Alteraciones en los parámetros de coagulación.
- Proteinuria y hematuria.
- Oliguria y azoemia.

En aproximadamente un 40-80% de los casos, las FHV pueden presentarse como cuadros clínicos banales, lo que dificulta su diagnóstico temprano y manejo adecuado.

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es una enfermedad febril de etiología viral, potencialmente mortal, que puede cursar con manifestaciones hemorrágicas significativas. Es causada por un virus perteneciente a la especie *Orthonairovirus haemorrhagiae*, género *Orthonairovirus*, familia *Nairoviridae* y orden *Bunyavirales*.

La FHCC es una arbovirosis, ya que su transmisión primaria ocurre a través de artrópodos vectores, en particular las garrapatas duras del género *Ixodoidea*. Aunque el virus ha sido identificado en múltiples especies de garrapatas, el principal vector reconocido es la garrapata *Hyalomma*

marginatum, una especie con distribución geográfica amplia que incluye regiones de África, Europa del Este y Asia.

La relevancia de esta enfermedad radica no solo en su elevada mortalidad en casos graves, sino también en su capacidad para propagarse en contextos zoonóticos y por transmisión directa en humanos mediante contacto con fluidos corporales o tejidos infectados, especialmente en entornos hospitalarios.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Se trata de un paciente varón de 74 años que consulta en el servicio de Urgencias debido a malestar general y fiebre de 39°C, de 24 horas de evolución. Como antecedente relevante, refiere la extracción de una garrapata del tórax el 16 de julio de 2024 mientras se encontraba en Buenasbodas, provincia de Toledo. Según indica, la extracción se realizó con pinzas, aunque parte del artrópodo quedó incrustado y fue retirado posteriormente. Tras este evento, se le pautó tratamiento con amoxicilina. El paciente niega contacto con animales domésticos, de granja o roedores.

A partir del 19 de julio, inicia un cuadro caracterizado por fiebre elevada, escalofríos, cefalea, artromialgias, somnolencia, vómitos y deposiciones líquidas abundantes no hemorrágicas. Además, observa la aparición de lesiones cutáneas puntiformes localizadas en el abdomen y la región lumbar. Debido a la evolución del cuadro, acude a Urgencias, donde es evaluado y se decide su ingreso hospitalario.

2.2. Exploración física:

En la exploración física al ingreso, destaca una leve palidez generalizada junto con signos de deshidratación mucocutánea. Se identifica el punto de picadura en la región paraesternal derecha, sin signos de sobreinfección. Además, se observa un rash puntiforme en la región lumbar. Entre las pruebas complementarias realizadas, un electrocardiograma muestra alteraciones inespecíficas de la repolarización, mientras que la radiografía de tórax no evidencia infiltrados agudos ni hallazgos patológicos (Figura 1).

3. INFORME DE LABORATORIO

La analítica inicial revela fracaso renal agudo, trombocitopenia severa y acidosis metabólica, con un pH de 7,24 y bicarbonato de 22 mmol/L. Ante estos hallazgos, se

inicia tratamiento empírico con ceftriaxona y doxiciclina.

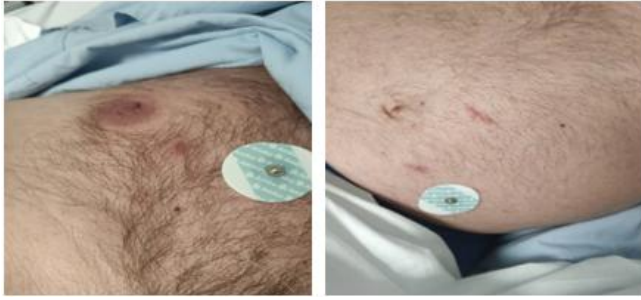


Figura 1. Lesión cutánea en la región paraeseternal derecha correspondiente al punto de picadura de la garrapata y lesiones puntiformes localizadas en la región abdominal y lumbar del paciente.

Posteriormente, el paciente presenta un empeoramiento clínico, con progresión de la trombocitopenia, desarrollo de coagulopatía y agravamiento del fracaso renal agudo. Además, se identifica una hepatitis aguda, evidenciada por hipertransaminasemia y elevación progresiva de LDH (Tabla 1).

Dado el antecedente de picadura de garrapata, se activa el protocolo de fiebre hemorrágica viral. Se extraen muestras serológicas ampliadas y se contacta con el Centro Nacional de Microbiología y el Responsable del Sistema de Alerta Epidemiológica de la Comunidad de Madrid, quienes clasifican el caso como posible fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. Durante el manejo inicial, se administran plaquetas, plasma fresco congelado y fibrinógeno. Asimismo, se solicita una ecografía abdominal y serologías para fiebre botanosa, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y SARS-CoV-2, las cuales resultan negativas.

Los hemocultivos realizados muestran la presencia de cocos grampositivos, por lo que se inicia tratamiento con daptomicina. Sin embargo, este antibiótico es suspendido tras identificarse *Staphylococcus hominis* como probable contaminante.

El paciente permanece bajo tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y doxiciclina mientras se esperan los resultados definitivos de las pruebas de detección específicas para fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

4. EVOLUCIÓN

El día 21 de julio se confirma el diagnóstico de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo tras informe de PCR positiva realizada en el Centro Nacional de Microbiología, por lo que se traslada al paciente a la Unidad de Alta Vigilancia Epidemiológica del Hospital Carlos III.

A pesar de las medidas terapéuticas y el manejo multidisciplinario, el paciente presenta un deterioro progresivo de su estado clínico y posterior fallecimiento.

5. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es una enfermedad zoonótica de importancia internacional. Fue descrita por primera vez en 1944, durante un brote en la península de Crimea que afectó a tropas soviéticas expuestas a picaduras de garrapatas del género *Hyalomma*. Años después, en 1969, se demostró que el agente de la FHCC era idéntico a un virus previamente aislado en el Congo Belga en 1956, razón por la cual ambos nombres quedaron asociados a la enfermedad.

Parámetros	Valores de referencia	21/7	20/7 (2)	20/07 (1)	19/07
Leucocitos (μL)	4000-11000	8350	10180	4300	-
Plaquetas (μL)	150000-450000	18000	19000	119000	-
TTPA (s)	25-35	65	62	-	55
Quick (%)	70-130	55	56	-	60
Fibrinógeno (mg/dL)	200-400	153	163	-	336
GOT (AST) (U/L)	5-40	781	-	-	-
GPT (ALT) (U/L)	5-40	314	45	-	-
LDH (U/L)	120-240	1214	-	-	-
PCR (mg/dL)	< 0,5	10	-	13	-
Glucosa (mg/dL)	70-100	62	64	80	-
Creatinina (mg/dL)	0,7-1,2	2,99	2,40	2,23	-

Tabla 1. Resumen de parámetros clínicos, hematológicos, de coagulación y bioquímicos obtenidos durante la evolución del caso.

El reservorio principal del virus lo constituyen las garrapatas, especialmente *Hyalomma marginatum*, que además actúan como su vector primario. Estas garrapatas están ampliamente distribuidas en regiones de África, Asia y Europa, incluyendo áreas del sur de España, lo que subraya la importancia epidemiológica de la FHCC en nuestro entorno. Aunque los pequeños roedores también son un reservorio importante, los grandes mamíferos, como ganado bovino y ovino, desempeñan un papel clave en el mantenimiento de las poblaciones de garrapatas infectadas. Asimismo, las aves migratorias contribuyen a la dispersión geográfica de este vector, lo que facilita la propagación del virus a nuevas áreas.

La transmisión del virus al ser humano ocurre predominantemente a través de la picadura de garrapatas infectadas. Sin embargo, otras vías de contagio incluyen el contacto directo con tejidos, sangre o fluidos corporales de animales infectados, la ingesta de carne o leche no pasteurizada, y la exposición en entornos sanitarios al manipular fluidos de pacientes infectados.

La presentación clínica de la FHCC varía ampliamente. La mayoría de las infecciones en humanos son leves o subclínicas, caracterizadas por fiebre, cefalea, cansancio y mialgias, síntomas que generalmente se autolimitan en pocos días. No obstante, en aproximadamente un 20% de los casos, los pacientes desarrollan el cuadro completo de fiebre hemorrágica, una condición potencialmente letal. Este cuadro se caracteriza por fiebre alta, manifestaciones hemorrágicas, disfunción hepática y renal, y un estado de hipovolemia grave que puede evolucionar hacia el *shock* y la muerte si no se manejan adecuadamente.

El diagnóstico temprano de la FHCC es esencial, aunque puede resultar difícil debido a la inespecificidad de los síntomas iniciales. La sospecha clínica debe basarse en antecedentes epidemiológicos, como la exposición a garrapatas o el contacto con animales en regiones endémicas. Las pruebas de laboratorio iniciales suelen mostrar trombocitopenia, prolongación de los tiempos de coagulación y elevación de transaminasas hepáticas.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la detección del virus o su material genético, empleando técnicas como la PCR, que es altamente sensible y específica durante los primeros días de enfermedad. Sin embargo, es importante tener en cuenta que un resultado negativo no excluye el diagnóstico, especialmente si la prueba se realiza fuera del periodo de viremia.

La viremia alcanza su pico durante los primeros nueve días tras la aparición de los síntomas. Este periodo es clave para el diagnóstico, ya que permite la detección del ARN viral mediante PCR. En cuanto a la respuesta inmunológica, los anticuerpos IgM comienzan a ser detectables entre los días 7 y 14 del inicio de los síntomas y persisten hasta aproximadamente cuatro meses. Por su parte, los anticuerpos IgG aparecen desde la segunda semana de la enfermedad y pueden mantenerse durante años, otorgando inmunidad prolongada. Los marcadores de laboratorio también ofrecen información relevante. Las plaquetas experimentan un descenso marcado desde las primeras fases, llegando a niveles críticos en casos graves

(<20000/mm³). Por otro lado, los leucocitos presentan inicialmente una disminución (leucopenia), seguida de un incremento reactivo en las etapas finales de la enfermedad. Las transaminasas (GOT y GPT) suelen elevarse desde las primeras fases, indicando daño hepático, especialmente durante el periodo hemorrágico (Figura 2).

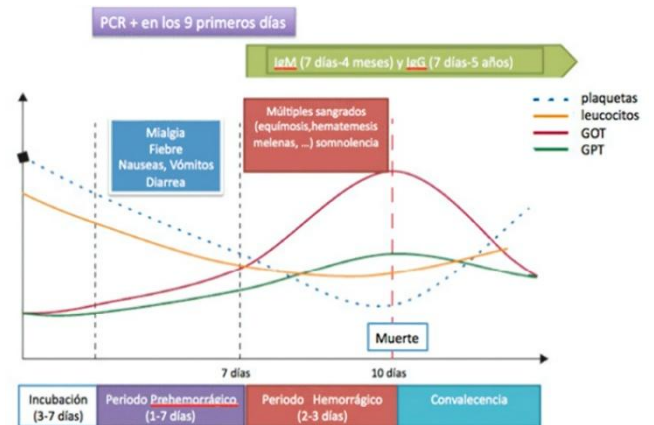


Figura 2. Manifestaciones clínicas y hallazgos comunes de laboratorio en el curso de la Fiebre hemorrágica de Crimea Congo. Tomado de Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica (SEIMC).

La FHCC comparte muchas características clínicas con otras enfermedades transmitidas por garrapatas, lo que puede dificultar su diagnóstico diferencial. Entre las entidades que deben considerarse están:

- Fiebre botonosa mediterránea (causada por *Rickettsia conorii*).
- Anaplasmosis humana.
- Babesiosis.
- Enfermedad de Lyme (causada por *Borrelia burgdorferi*).
- TIBOLA/DEBONEL, asociado a *Rickettsia slovacae* o *Rickettsia rioja*.

En los últimos años, la FHCC ha ganado relevancia en Europa debido a la expansión de las poblaciones de *Hyalomma marginatum*. España es un país especialmente vulnerable, dada la presencia confirmada del vector en diversas regiones, así como la identificación de casos autóctonos en años recientes (Figura 3). Estos hallazgos han llevado a las autoridades sanitarias a establecer protocolos específicos para la identificación, manejo y control de posibles brotes.

En contextos hospitalarios, el riesgo de transmisión nosocomial es significativo. El manejo de pacientes con FHCC requiere estrictas medidas de bioseguridad:

- Aislamiento del paciente:
 - Ingreso en unidades de aislamiento de alto nivel, si están disponibles.
 - Uso de habitaciones individuales con presión negativa, si es posible.
- Equipo de protección individual (EPI):
 - Uso obligatorio de guantes, bata impermeable, mascarilla FFP3 y protección ocular.

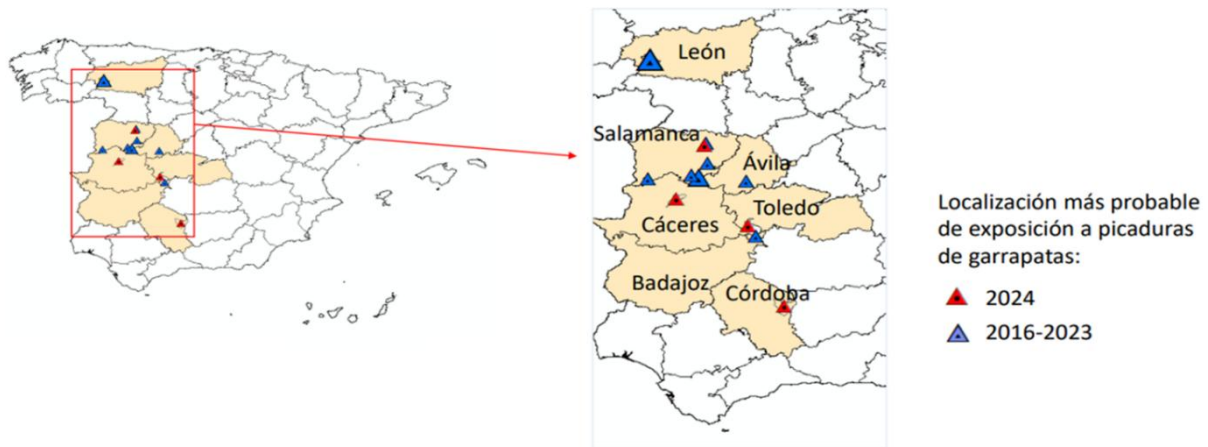


Figura 3. Casos humanos confirmados de fiebre hemorrágica de Crimea Congo en España entre 2016 y 2024. Elaborado por el Centro Coordinador de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad, con datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y los Servicios de vigilancia de las Comunidades autónomas.

- Cambio inmediato de EPI si se produce contaminación o exposición accidental.
- Manejo de muestras biológicas:
 - Las muestras deben recogerse en recipientes sellados, correctamente etiquetados, y transportarse en contenedores a prueba de fugas.
 - Evitar el transporte innecesario por el hospital y prohibir el uso de sistemas de tubos neumáticos.
 - Las pruebas de laboratorio deben limitarse a las imprescindibles, priorizando sistemas “point-of-care” (POCT) para reducir la manipulación de las muestras.
- Capacitación del personal sanitaria:
 - Todos los profesionales involucrados deben recibir formación en protocolos de bioseguridad.
 - Se recomienda notificar inmediatamente cualquier sospecha al facultativo de guardia y al laboratorio para minimizar el riesgo de exposición accidental.

El tratamiento de la FHCC es principalmente de soporte, dirigido a mantener la estabilidad hemodinámica del paciente y a corregir las alteraciones de la coagulación. En casos graves, se recomienda el uso de plasma fresco congelado, plaquetas y fibrinógeno para controlar las manifestaciones hemorrágicas.

La ribavirina, un antiviral de amplio espectro, ha mostrado eficacia en ciertos estudios, aunque su uso sigue siendo objeto de debate y generalmente se reserva para pacientes con enfermedad grave. Dado el riesgo de coinfección con otros patógenos transmitidos por garrapatas, como *Rickettsia* o *Anaplasma*, se suele considerar la administración concomitante de doxiciclina.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Appannanavar SB, Mishra B. An update on Crimean Congo Hemorrhagic Fever. *J Glob Infect Dis.* 2011.3(3):285–92.
- Bossi P, Tegnell A, Baka A, *et al.* Bichat guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses

and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. *Euro Surveill.* 2004. 9(12):pii=504.

- Brouqui P, Parola P, Fournier PE, *et al* Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS ImmunolMedMicrobiol.* 2007. 49(1):2–12.
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. CIBERESP. Informe epidemiológico sobre la situación de la fiebre exantemática mediterránea en España. Año 2022 [Internet]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20AZ/Fiebre_Exantem%C3%A1tica_Mediterr%C3%A1nea/INFORME_RENAVE_FEM%202022.pdf
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en España. Años 2016 a 2023 [Internet]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20AZ/Fiebre_Hemorr%C3%A1gica_Crimea_Congo/INFORME_RENAVE_FHCC%202016-2023_final.pdf
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la fiebre transmitida por garrapatas en España. Año 2022 [Internet]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20AZ/Fiebre_Recurrente_Transmitida_Garrapatas/INFORME_RENAVE_FRTG%202022.pdf
- Cicculi V, Maitre A, Ayhan N, *et al.* Lack of evidence for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks collected from animals, Corsica, France. *Emerg Infect Dis.* 2022. 28:1035–8. doi: 10.3201/eid2805.211996.
- Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo [Internet]. Disponible en: http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/crimean_congo_hemorrhagic_fever-es.pdf

- Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo [Internet]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/es>.
- Geographic Distribution Crimean-Congo virus [Internet]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vhf/crimeancongo/index.html>.
- Grech-Angelini S, Lancelot R, Ferraris O, *et al.* Crimean-Congo haemorrhagic fever virus antibodies among livestock on Corsica, France, 2014–2016. *Emerg Infect Dis.* 2020. 26:1041–4. doi: 10.3201/eid2605.191465.
- Lorenzo Juanes HM, Carbonell C, Sendra BF, *et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever, Spain, 2013–2021. *Emerg Infect Dis.* 2023. 29:252–9. doi: 10.3201/eid2902.220677.
- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Conocimientos básicos sobre fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. [Internet]. 2016. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2016-conocimientos_basicos_fiebre_hemorragica_crimea-congo.pdf.

35-DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL DENGUE

Autor: Nadia Ivanna Loscocco¹, Sara Peral García², Llanos Salar Vidal³.

¹Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

²Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Palabras clave: Dengue, Fiebre hemorrágica.

1. INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad infecciosa viral causada por el virus del dengue que pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*. Este virus se transmite principalmente a los humanos a través de la picadura de mosquitos del género *Aedes*, siendo *Aedes aegypti* el principal vector globalmente reconocido. No obstante, en los últimos años, *Aedes albopictus*, conocido como el mosquito tigre, ha ganado relevancia como vector del dengue, y se ha identificado como responsable de la transmisión autóctona en diversas regiones del mundo.

El virus del dengue se presenta en cinco serotipos distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 y DENV-5. Estos serotipos muestran una homología aproximada del 65% en la secuencia de aminoácidos de sus proteínas estructurales. Cada serotipo puede causar infecciones de manera independiente, sin embargo, la exposición a un serotipo confiere inmunidad homóloga de por vida, sin protección cruzada completa entre ellos.

De los cinco serotipos, los serotipos DENV-2 y DENV-3 han sido asociados con un mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad, tales como el dengue hemorrágico y el síndrome de *shock* por dengue. Este fenómeno se ha vinculado al proceso en el cual la presencia de anticuerpos preexistentes, derivados de una infección anterior por un serotipo distinto, puede potenciar la replicación viral y aumentar la severidad de la enfermedad en una reinfección con otro serotipo.

El dengue también exhibe una significativa variabilidad genética, con más de 20 genotipos descritos hasta la fecha. Esta diversidad genética, tanto a nivel de serotipos como de genotipos, complica el diagnóstico molecular y la caracterización filogenética del virus. Asimismo, esta heterogeneidad contribuye al fenómeno de reinfección, lo cual es un factor de riesgo importante para el desarrollo de formas clínicas más graves de la enfermedad.

En los últimos años, se ha sugerido la existencia de un quinto serotipo del dengue (DENV-5), que fue identificado por primera vez en Malasia. Este serotipo pertenece a un nuevo grupo dentro de la especie *Dengue virus*. Aunque aún está en fase de estudio, el descubrimiento de este serotipo ha generado preocupaciones debido a que su existencia podría aumentar la complejidad de los brotes y la gestión de la enfermedad, especialmente si genera reacciones inmunológicas atípicas en las personas previamente infectadas por otros serotipos.

La expansión de *Aedes albopictus* ha facilitado la circulación del virus en áreas previamente no endémicas, incluyendo algunas regiones del Mediterráneo español, como las Islas Baleares, así como zonas del interior y norte de España. Este fenómeno ha sido impulsado por factores como el cambio climático y la urbanización, que favorecen la proliferación de estos mosquitos.

La expansión geográfica de los vectores ha convertido al dengue en un reto creciente para la salud pública, especialmente en países no endémicos, como España, donde la transmisión local del virus representa una amenaza emergente. Este cambio en los patrones epidemiológicos exige un enfoque renovado en la vigilancia, control de vectores y estrategias de prevención, con el fin de mitigar los riesgos asociados a la transmisión autóctona y prevenir futuros brotes.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

Se trata de una mujer de 43 años, sin antecedentes médicos relevantes, que ingresa al servicio de Urgencias por un cuadro de síndrome febril con 48 horas de evolución. Al momento de la evaluación, la paciente se encuentra hemodinámicamente estable. En la exploración física destaca la presencia de una erupción cutánea eritematosa y artromialgias difusas.

La paciente refiere haber regresado hace una semana de un viaje a la región de Iguazú (Argentina), donde estuvo expuesta a picaduras de mosquitos, lo que sugiere un posible vínculo con enfermedades transmitidas por vectores. No presenta antecedentes de enfermedades crónicas ni de hospitalizaciones previas, y no refiere contacto con personas que hayan presentado síntomas similares.

3. INFORME DE LABORATORIO

La analítica de laboratorio realizada en el servicio de urgencias revela una discreta linfopenia ($3,09 \times 10^3/\mu\text{L}$, valor de referencia [VR]: $3,5-12 \times 10^3/\mu\text{L}$), acompañada de una plaquetopenia significativa ($58 \times 10^3/\mu\text{L}$, VR: $>150 \times 10^3/\mu\text{L}$). El frotis de sangre periférica confirma la trombocitopenia, sin evidencias de displasia celular, y presencia de linfocitos con fenotipo activado.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, se observa una elevación de las transaminasas hepáticas, indicativa de un daño hepático leve: GPT 172 UI/L (VR: <35 UI/L), GOT 214 UI/L (VR: <32 UI/L) y LDH 320 UI/L (VR: <250 UI/L). Además,

los reactantes de fase aguda están elevados, destacando la ferritina con un valor de 6598 ng/mL (VR: 13-150 ng/mL), lo que sugiere un proceso inflamatorio activo o síndrome de liberación de citoquinas. La proteína C reactiva (PCR) también se encuentra elevada, alcanzando los 0,6 mg/dL (límite de referencia: <0,5 mg/dL), lo que refuerza la presencia de una respuesta inflamatoria aguda.

Se llevaron a cabo diversas pruebas para la detección de antigénica de virus respiratorios mediante técnicas de inmunofluorescencia, cuyos resultados fueron negativos. Además, se realizaron serologías para los virus de la hepatitis B (VHB), C (VHC), VIH y Epstein-Barr, todas con resultados negativos.

La detección de antígeno de *Plasmodium* mediante inmunocromatografía de membrana también resultó negativa. Por otro lado, se efectuaron pruebas serológicas y de detección por PCR para los virus del Zika, Chikungunya, y Dengue. Solo resultó positiva la IgM para Dengue, lo que sugiere una infección reciente del virus.

4. EVOLUCIÓN

La paciente experimentó una evolución favorable, con una mejora progresiva tanto de los parámetros clínicos como de los valores analíticos. Las transaminasas hepáticas, los reactantes de fase aguda y la plaquetopenia mostraron una tendencia a la normalización durante el seguimiento, lo que sugiere una respuesta terapéutica adecuada y un proceso de recuperación del cuadro infeccioso. Esta mejoría en los parámetros analíticos, en concordancia con la resolución clínica, refuerza la hipótesis de una recuperación eficaz y sin complicaciones mayores, evidenciando una adecuada resolución del proceso inflamatorio y la regresión de las alteraciones hepáticas y hematológicas asociadas.

5. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

En las últimas décadas, el dengue ha mostrado un aumento significativo en su incidencia a nivel mundial, posicionándose como una de las arbovirosis más prevalentes en zonas tropicales y subtropicales. Este incremento ha sido impulsado por una serie de factores interrelacionados, entre los que se destacan los cambios en la distribución geográfica de los vectores, principalmente los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, los cuales han ampliado su hábitat a regiones que previamente no sufrían brotes de dengue. Este fenómeno ha sido particularmente evidente en países de América Latina, Asia y África, que han visto un notable aumento de casos en años recientes.

Un factor relevante que contribuye a la propagación del dengue es el fenómeno de El Niño, que en 2023 produjo un aumento de las temperaturas, las precipitaciones y la humedad, creando condiciones óptimas para la proliferación de los mosquitos vectores. Además, el cambio climático global ha alterado los patrones meteorológicos, promoviendo la expansión de estos vectores a nuevas áreas geográficas, lo que genera un escenario favorable para la propagación del virus. De este modo, el aumento de la temperatura ambiental, junto con las lluvias estacionales, favorece la proliferación de

criaderos de mosquitos, incrementando así la incidencia de la enfermedad.

La transmisión del virus dengue a los humanos ocurre principalmente a través de la picadura de mosquitos que se infectan al picar a personas con infección activa. La fase de viremia en los pacientes infectados es un factor crucial para la propagación del mismo, ya que los mosquitos se convierten en vectores de la enfermedad una vez que ingieren sangre infectada. La transmisión del dengue puede ocurrir durante el periodo presintomático, lo que complica el control de la propagación de la enfermedad. Además, la transmisión puede continuar durante 2 días posterior de la resolución de la fiebre, lo que amplía la ventana en la que un paciente puede infectar a los mosquitos.

El riesgo de transmisión depende en gran medida de la carga viral del paciente, cuanto mayor viremia mayor será la probabilidad de que un mosquito se infecte durante la picadura. Este fenómeno aumenta significativamente la probabilidad de transmisión del virus en áreas endémicas, donde los vectores están presentes en altas concentraciones.

La viremia en la mayoría de los casos dura entre 4 y 5 días después del inicio de los síntomas, aunque en algunos individuos la viremia puede extenderse hasta 12 días, especialmente en casos graves o en personas inmunocomprometidas. Durante este periodo, los pacientes continúan siendo potenciales fuentes de infección para los mosquitos, lo que resalta la importancia de las estrategias de control vectorial durante la fase inicial de la enfermedad.

Además de la transmisión vectorial, se han documentado casos de transmisión vertical del virus del dengue, aunque esta modalidad es relativamente rara. La transmisión de madre a hijo generalmente ocurre durante el embarazo, con mayor probabilidad de ocurrir en el primer o segundo trimestre. Los recién nacidos expuestos al virus del dengue pueden enfrentar varias complicaciones, que incluyen:

- Prematuridad.
- Bajo peso al nacer (insuficiencia ponderal).
- Sufrimiento fetal, que puede estar relacionado con alteraciones placentarias o la respuesta inflamatoria materna.

Aunque la tasa de transmisión vertical es baja, las complicaciones asociadas en el neonato pueden ser graves, por lo que se debe considerar un manejo prenatal adecuado en áreas endémicas de dengue.

El dengue presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas que van desde formas asintomáticas o leves hasta formas graves y potencialmente mortales. La mayoría de los casos son asintomáticos o se presentan con síntomas leves, con una prevalencia estimada entre el 40% y el 80%, lo que conlleva que muchos de estos pacientes sean erróneamente diagnosticados con otras infecciones virales o bacterianas de presentación febril similar, lo cual contribuye al retraso diagnóstico.

La fase aguda del dengue se caracteriza por la aparición de síntomas típicos que comienzan entre 4 a 10 días después de la exposición al virus, con una duración variable de 2 a 7

días. Los síntomas más frecuentes durante esta fase incluyen:

- Fiebre elevada: La fiebre, frecuentemente superior a 38,5°C, es uno de los signos cardinales de la infección.
- Cefalea intensa: El dolor de cabeza de tipo pulsátil, especialmente en la región frontal, es una de las molestias más reportadas.
- Dolor retro ocular: Característico del dengue, el dolor detrás de los ojos es un síntoma distintivo que a menudo se asocia con la cefalea.
- Mialgias y artralgias generalizadas: La "sensación de dolor óseo" es común, con dolor generalizado en los músculos y las articulaciones.
- Náuseas y vómitos: Frecuentemente presentes, especialmente en casos moderados, y a menudo acompañan el malestar general.
- Linfadenopatías: Los ganglios linfáticos pueden estar aumentados de tamaño, reflejando la respuesta inmune ante la infección.
- Rash cutáneo: Una erupción maculo papulosa, que típicamente aparece alrededor del tercer o cuarto día de fiebre, suele ser de distribución centrípeta, comenzando en el tronco y extendiéndose hacia las extremidades.

Las manifestaciones hemorrágicas que incluyen epistaxis, hemorragias gingivales, petequias y equimosis, suelen aparecer después de la fase febril y son indicativas de un daño endotelial y de alteraciones en la hemostasia. Estas manifestaciones están asociadas a una trombocitopenia significativa y a alteraciones en los parámetros de coagulación, como el alargamiento del tiempo de protrombina y la disminución de los niveles de fibrinógeno.

El dengue hemorrágico se caracteriza por una combinación de trombocitopenia severa, hemorragias espontáneas y extravasación de plasma, lo que lleva a un *shock* hipovolémico. La trombocitopenia es un hallazgo temprano, mientras que las hemorragias espontáneas son indicativas de un deterioro progresivo.

La presencia de estas manifestaciones hemorrágicas, junto con un cuadro de *shock*, es un hallazgo diagnóstico fundamental para identificar la progresión a dengue hemorrágico o síndrome de *shock* por dengue. El *shock* en estos casos está relacionado con una pérdida de volumen plasmático debido a la extravasación de líquidos, que se produce por un aumento de la permeabilidad vascular, un fenómeno que agrava el pronóstico de los pacientes.

El dengue sigue siendo un desafío importante de salud pública, especialmente en áreas endémicas, debido a la complejidad de su diagnóstico y la amplia variabilidad clínica de la enfermedad. Si bien la mayoría de los casos cursan con síntomas leves o son asintomáticos, la identificación temprana de los casos graves es fundamental para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas. La mejora en las estrategias de diagnóstico, la vigilancia epidemiológica y el manejo adecuado de los pacientes con dengue son esenciales para el control eficaz de la enfermedad.

El diagnóstico de dengue puede abordarse a través de métodos directos e indirectos. El diagnóstico directo se realiza mediante la detección del virus en la sangre del paciente. Las pruebas de diagnóstico directo incluyen el cultivo viral, la detección del antígeno NS1 y la detección del genoma viral mediante PCR. La ventaja de estas pruebas es que proporcionan un diagnóstico definitivo de la infección por dengue, pero su ventana temporal es limitada a la fase aguda de la enfermedad, generalmente en los primeros 7 días después de la aparición de los síntomas, cuando el virus está presente en altas concentraciones en la sangre del paciente.

- RT-PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real) es el método más preciso y sensible para la detección molecular del virus. Los protocolos de RT-PCR en tiempo real emplean sondas fluorescentes y son altamente específicos y sensibles, permitiendo la identificación rápida del virus. La variabilidad genética del dengue, sin embargo, puede resultar en la aparición de cepas circulantes que no siempre son detectadas por métodos establecidos.
- El antígeno NS1, una glicoproteína no estructural del virus, se libera de las células infectadas durante la fase temprana de la infección y puede detectarse en la sangre del paciente. No obstante, la sensibilidad de esta prueba es menor en infecciones por dengue serotipo 2 y en los casos de infección secundaria, por lo que un resultado negativo no debe descartar la enfermedad.

Por otro lado, las pruebas de diagnóstico indirecto se basan en la detección de anticuerpos específicos producidos por el sistema inmunológico en respuesta a la infección. Se pueden detectar anticuerpos IgM (indicativos de una infección reciente) y anticuerpos IgG (que indican una infección pasada o una respuesta inmunológica adquirida). Las pruebas serológicas como ELISA, CLIA (quimioluminiscencia) o IFI (inmunofluorescencia indirecta) son útiles para este tipo de diagnóstico. Sin embargo, estas pruebas pueden presentar reacciones cruzadas con otros flavivirus, lo que limita su especificidad (Figura 1).

Durante la fase virémica, que dura aproximadamente 7 días desde el inicio de los síntomas, es crucial realizar un diagnóstico temprano. El antígeno NS1 puede detectarse en esta fase, aunque su sensibilidad es menor que la de la RT-PCR. Los anticuerpos IgM pueden ser detectados a partir del tercer día de la enfermedad, mientras que los anticuerpos IgG suelen comenzar a aparecer al final de la primera semana y son casi siempre positivos a los 15 días. Sin embargo, si solo se detecta IgM positiva, el caso debe considerarse probable y es necesario repetir las pruebas en una muestra posterior para evaluar la seroconversión de IgG y confirmar el diagnóstico (Figura 2).

El patrón de marcadores de infección varía dependiendo de si se trata de un dengue primario o secundario. En el dengue primario, los anticuerpos IgM son típicamente elevados y los anticuerpos IgG se desarrollan más tarde. En el dengue secundario, la presencia de anticuerpos IgG frente al serotipo previamente infectante y los anticuerpos IgM más bajos ayudan a diferenciar esta forma clínica de la primaria.

El diagnóstico diferencial es fundamental en viajeros con síndrome febril procedentes de zonas endémicas, ya que los síntomas del dengue son inespecíficos y pueden solaparse con otras arbovirosis como Zika o Chikungunya. Además, las

pruebas serológicas deben realizarse con cautela, excluyendo otras infecciones por flavivirus que puedan presentar reacciones cruzadas, como el virus del *West Nile* o la fiebre amarilla

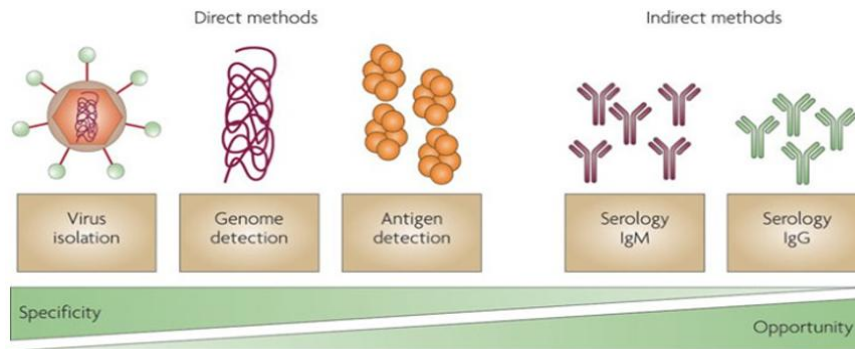


Figura 1. Comparación de los métodos de laboratorio para el diagnóstico de infecciones por dengue. Tomado de Peeling RW *et al.*

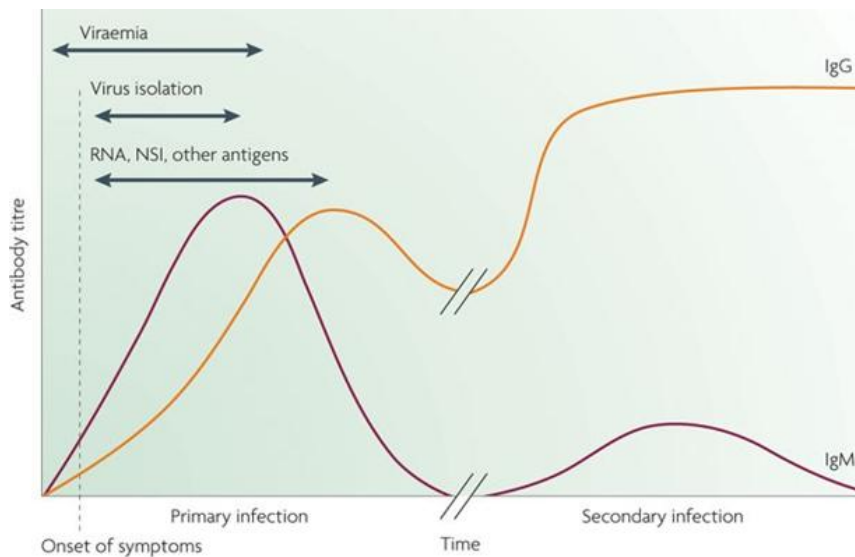


Figura 2. Principales marcadores diagnósticos de la infección por dengue. Tomado de Peeling RW *et al.*

6. BIBLIOGRAFÍA

- Bhatt, S., *et al.*, The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013. 496(7446): p. 504–507.
- Brady, O.J., *et al.*, Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2012. 6(8): p. e1760.
- Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2015 Jan 31;385(9966):453-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60572-9. Epub 2014 Sep 14. PMID: 25230594.
- Herencia. Libro: "Dengue Fever". DOI: 10.5772/intechopen.80519. DOI: 10.5772/intechopen.73901. ISBN: 978-1-78985-000-0. eBook (PDF) ISBN: 978-1-83881-761-9.
- Huits R, Soentjens P, Maniewski-Kelner U, *et al.* Clinical Utility of the Nonstructural 1 Antigen Rapid Diagnostic Test in the Management of Dengue in Returning Travelers With Fever. *Open Forum Infect Dis*. 2017;9(4):ofw273.
- Laboratory tests used in the diagnostic and research of dengue virus: present and future. Juan Samuel Sulca.
- Miguel Julián Martínez Yoldi, *et al.* Procedimientos en Microbiología Clínica, Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Diagnóstico microbiológico de las principales arbovirosis importadas y autóctonas. 2020.
- Peeling, R., Artsob, H., Pelegrino, J. *et al.* Evaluation of diagnostic tests: dengue. *Nat Rev Microbiol* 8 (Suppl 12), S30–S37 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2459>
- Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen V, *et al.* *N Engl J Med*. 2012. 366(15):1423-32.
- Villamil-Gómez WE, González-Camargo O, Rodríguez-Ayubi J, Zapata-Serpa D, *et al.* Dengue, chikungunya and Zika infection in a patient from Colombia. *J Infect Public Health*. 2016. 9(5):684-6.
- Waggoner, J.J., *et al.*, Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 2016. 63(12): p. 1584-1590

36-HONGOS DERMATOFITOS EN ORINA, ¿INFECCIÓN O CONTAMINACIÓN? A PROPÓSITO DE UN CASO

Autor: Alba Fernández del Pozo, Cecilia Cueto-Felgueroso Ojeda.

Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Palabras clave: Hongos, Dermatomitos, Orina, Levadura, Tiña.

1. INTRODUCCIÓN

El hallazgo de hongos en el sedimento urinario habitualmente se asocia con contaminación, sobre todo en el caso de mujeres con vaginitis candidiásica, pero en pacientes con ciertas comorbilidades como inmunodeprimidos, VIH, trasplantados o diabéticos, con mucha frecuencia constituyen el agente etiológico responsable de la infección urinaria.

Habitualmente la forma en la que los observamos al microscopio suele ser la levaduriforme, en este caso se presentan de forma aislada, ovoide, a veces en estado de gemación. También, aunque menos frecuentemente, pueden aparecer formando hifas o filamentos, en cuyo caso observaremos ramificaciones.

El microscopio óptico permite identificar las distintas estructuras, sin embargo, el microscopio de contraste de fases permite discernir de manera objetiva y clara estos elementos debido a la birrefringencia que presentan tanto en la forma ovoide, cuando aparecen de forma aislada, como cuando están en su estado de gemación presentado ramificaciones. Así mismo, los distintos *softwares* de los equipos analíticos utilizados en el análisis de la orina, son capaces de identificar y clasificar satisfactoriamente estas estructuras.

Es, por lo tanto, tarea del analista clínico, el saber reconocer bien que patrones presentan los hongos en orina y discernir, con la ayuda del resto de pruebas del sistemático y sedimento urinarios, cuando estamos ante una posible contaminación y cuando estamos frente a una verdadera infección fúngica.

2. BREVE HISTORIA CLÍNICA

2.1. Motivo de consulta:

Mujer de 63 años que acude a Urgencias por un cuadro de dolor lumbar de unas horas de evolución, en principio no relacionado con caídas ni traumatismos. La paciente refiere haber tenido episodios previos de infección del tracto urinario (ITU), aunque indica que no con tanta intensidad.

Como antecedentes en relación a patología renal la paciente fue intervenida en 2019 con resección transuretral (RTU) de una neoplasia de vejiga y tratada con mitomicina postoperatoria.

Actualmente, se encuentra en seguimiento por Dermatología por el hallazgo de una serie de erosiones en el dorso de las manos y los pies de probable etiología fúngica.

2.2. Antecedentes personales:

Entre los antecedentes personales, únicamente destacan episodios y diagnóstico de asma relacionados con alergia al epitelio animal, en concreto a perros y gatos (aunque comenta que convive con varias mascotas).

La paciente no presenta hipertensión arterial crónica, dislipemias o diabetes mellitus.

2.3. Antecedentes familiares:

En relación a la clínica urinaria, la paciente refiere varios casos de ingresos en la familia por infecciones de orina complicadas e incluso evolución en pielonefritis.

En relación a la clínica dermatológica, la paciente refiere tener madre y hermana con ictiosis (conjunto de trastornos de la piel cuyos síntomas incluyen piel seca con picor y apariencia escamosa, áspera y roja), así como una tía materna con síndrome de Ehlers-Danlos (grupo de trastornos genéticos hereditarios relacionados con un defecto en la síntesis de colágeno) que generalmente se caracteriza por la hipermovilidad de las articulaciones e hiperelasticidad.

2.4. Exploración física:

A su llegada al box de Urgencias, la paciente muestra un aceptable estado general, consciente, orientada en las tres esferas, alerta y eupneica en reposo, sin embargo, aunque evidencia estar bien nutrida se observa deshidratación, con coloración anormal-amarillenta de piel y mucosas.

Se le midieron las constantes vitales, arrojando los siguientes resultados:

- Tensión sistólica 108 mmHg.
- Tensión diastólica 69 mmHg.
- Fiebre de 38,2°C.
- Frecuencia cardíaca 95 latidos/min.
- Saturación oxígeno basal 96%.

Se muestra algo decaída y relata urgencia miccional, así como dolor y picor en la micción de varios días de evolución. También comenta haber tenido episodios de mareo sin llegar a perder la conciencia, pero no lo relaciona con cambio postural o ejercicio intenso.

3. INFORME DE LABORATORIO

En el laboratorio de análisis clínicos se le realiza analítica de control con perfil renal y hepático sin alteraciones relevantes, así como hemograma básico en el que se observa una ligera anemia con hemoglobina de 12 mg/dL.

Se realizó también un análisis de sistemático y sedimento urinarios cuyos resultados fueron los siguientes (Tabla 1):

SISTEMÁTICO	
Glucosa	Negativo
Proteínas	Negativo
Bilirrubina	Negativo
Urobilinógeno	0.2
pH	5.5
Densidad	1025
Cetonas	Negativo
Sangre	+ 2
Leucocitos	Indicios
Nitritos	Positivo
SEDIMENTO	
Hematíes	200 por campo
Leucocitos	20 por campo
Bacteriuria	Moderada
Cristales de oxalato cálcico dihidratado	Escasos

Tabla 1. Resultado analítico del sistemático y sedimento urinario.

Además, se observó al microscopio tanto óptico como de contraste de fases unas estructuras compatibles con alguna especie de hongo no habitual en orina, en forma de macroconidias tabicadas



Figura 1. Macroconidias tabicadas. Microscopio óptico.



Figura 2. Macroconidias tabicadas. Microscopio de contraste de fases.

4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Como pruebas complementarias, se solicita al servicio de Microbiología el estudio de las lesiones en el dorso de manos y pies.

Para ello se realizó un raspado cutáneo con la finalidad de observarlo al microscopio, previa agregación de hidróxido de potasio (KOH) para examinar el portaobjetos bajo el microscopio. El KOH habitualmente ayuda a disolver el material celular; sin embargo, en este caso los resultados no fueron esclarecedores.

5. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Ante la ausencia de resultados confirmatorios en el raspado de las lesiones, se realizó una toma de muestras tanto de las uñas como del cuero cabelludo y se realizó un cultivo para detectar si existía proliferación de hongos, obteniéndose a las 3 semanas un resultado positivo: se cultiva *Microsporum canis*, agente causal de la tiña.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la tiña incluye varias condiciones que pueden presentar síntomas similares, como lesiones redondeadas, eritematosas, y escamosas. Algunas de las principales entidades que deben considerarse son dermatitis atópica, psoriasis, eccema numular (presenta lesiones redondas o en forma de monedas), pitiriasis rosada de Gibert, lupus eritematoso cutáneo, dermatitis seborreica, reacciones alérgicas o irritativas ó infecciones bacterianas (impétigo).

7. EVOLUCIÓN

Tras la identificación del agente causal de las lesiones dermatológicas de la paciente se pauta la aplicación de soluciones tópicas de clotrimazol una vez al día y el lavado con champús que contengan miconazol o sulfuro de selenio para el cuero cabelludo una vez por semana durante tres semanas.

Además, se recomienda evitar el contacto con los posibles animales transmisores de la enfermedad (perros y gatos) susceptibles de originar el brote, así como su revisión y tratamiento.

8. ACTUALIZACIÓN SOBRE EL TEMA

Los dermatofitos son hongos que infectan la piel, el cabello y las uñas, causando diversas enfermedades dermatológicas como tiña o dermatofitosis. Se dividen en tres géneros principales según su preferencia de hospedador y su aspecto:

Trichophyton: Este es el grupo más grande y diverso. Afecta principalmente la piel, el cabello y las uñas. Algunas especies comunes incluyen *Trichophyton rubrum* (causa tiña en pies y uñas) y *Trichophyton mentagrophytes* (causa tiña en piel y cuero cabelludo).

Microsporum: Generalmente infectan el cabello y la piel. Un ejemplo común es *Microsporum canis* que causa tiña en animales y puede ser transmitido a los humanos.

Epidermophyton: Este género afecta principalmente la piel y las uñas, sin involucrar tanto el cabello. *Epidermophyton floccosum* es el patógeno más común de este grupo, causando infecciones como tiña en los pies y en la ingle.

Estos hongos son queratinofílicos, es decir, tienen la capacidad de descomponer la queratina, proteína presente en la piel, el cabello y las uñas, lo que les permite colonizar estas áreas.

La tiña se puede presentar de diferentes formas, dependiendo de la zona afectada. Algunas de las formas más comunes incluyen:

- Tiña corporal: Afecta la piel del cuerpo, causando manchas rojas, redondas y escamosas, que pueden picar.
- Tiña del cuero cabelludo (tinea capitis): Afecta el cuero cabelludo, provocando pérdida de cabello en áreas localizadas, picazón y caspa.
- Tiña inguinal (tiña de la ingle): Aparece en la zona de la ingle, generalmente en personas que sudan mucho o están expuestas a ambientes húmedos.
- Tiña pedis (pie de atleta): Afecta los pies, especialmente entre los dedos, causando enrojecimiento, picazón y descamación de la piel.
- Tiña ungueal: Afecta las uñas, haciéndolas gruesas, descoloridas y quebradizas.

La tiña se transmite de persona a persona a través del contacto directo con la piel infectada o al compartir objetos como toallas, ropa o zapatos. También puede encontrarse en lugares públicos como gimnasios, piscinas o vestuarios.

El tratamiento generalmente consiste en cremas antifúngicas o, en casos más graves, medicamentos orales. Es importante tratar la tiña a tiempo para evitar que se propague o cause complicaciones.

El abordaje desde el laboratorio de microbiología se realiza mediante la realización de un raspado cutáneo, prueba orientada a obtener muestras de la piel o de las lesiones cutáneas con el fin de detectar la presencia de hongos. Para ello es necesario realizar:

- Preparación del área: se limpia y desinfecta la zona de la piel donde se va a tomar la muestra. Esto se hace con alcohol al 70% o con un antiséptico adecuado, para evitar contaminaciones externas.
- Selección de la lesión o área de interés: se elige un área que muestre signos claros de infección, como pápulas, úlceras, costras o áreas con eritema. En algunos casos, se raspa directamente sobre lesiones, mientras que en otros se puede raspar la piel sana para obtener una muestra.
- Raspado: utilizando un instrumento estéril como una espátula de metal, una cuchilla o un hisopo estéril, se realiza un raspado suave sobre la superficie de la piel o la lesión. El objetivo es recoger células de la epidermis,

exudado de la herida, o cualquier material que pueda contener microorganismos.

- Transporte de la muestra: el material obtenido se coloca en un medio de transporte estéril, como un tubo con solución salina.
- Análisis en el laboratorio: la muestra se analiza en el laboratorio de microbiología, donde se puede aplicar un examen directo al microscopio con la muestra o bien cultivar en diferentes medios específicos como Sabouraud en nuestro caso, o someterlo a otras pruebas de diagnóstico, como tinciones o técnicas moleculares.

9. CONCLUSIONES

El conocimiento de los elementos que aparecen en el sedimento urinario es clave para realizar un buen análisis de orina.

No todas las estructuras fúngicas que encontramos en el sedimento urinario son responsables de la clínica miccional. Es importante saber diferenciar las formas levaduriformes, así como las filamentosas y ser conocedores de que existen otras como las macroconidias que aparecen como estructuras tabicadas. Estas se observan microscópicamente en los distintos géneros de hongos dermatofitos (*Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*) responsables de la infección fúngica dermatológica conocida como tiña.

Una visión clínica completa del paciente, junto con un adecuado análisis del sistemático y sedimento urinario es determinante para saber si estamos ante una infección urinaria real o ante una contaminación como en nuestro caso clínico.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Aimoldina A, Smagulova A, Batpenova G, *et al.* Mycological Profile and Associated Factors Among Patients with Dermatophytosis in Astana, Kazakhstan. *J Fungi* (Basel). 2025. 16;11(1):65.
- Diongue K, Diallo MA, Diop A, *et al.* A Five-Year (2015-2019) Trend Study Among Patients Attending the Aristide Le Dantec University Hospital in Dakar, Senegal. *Mycoses*. 2025. 68(1):e70030.
- Molina de Diego A. Aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las dermatofitosis [Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of dermatophytosis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011. 3:33-9.
- Rebollo N, López-Barcenas AP, Arenas R. Tiña de la cabeza [Tinea capitis]. *Actas Dermosifiliogr*. 2008. 99(2):91-100.
- Sun D, Lu J, Liu T, *et al.* Wood's lamp for early detection of *Microsporum Canis* tinea capitis in children. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2024 Dec 3;51:104428
- Tamimi P, Fattahi M, Firooz A, *et al.* Recalcitrant dermatophyte infections: identification and risk factors. *Int J Dermatol*. 2024.

