

EDITOR JEFE

Dra. Cristina Macía Rodríguez

Servicio de Medicina Interna, Hospital POVISA-Grupo Rivera Salud (Vigo, España)

EDITORES ASOCIADOS

Dr. Ignacio Novo Veleiro

Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Javier Moreno Díaz

Director médico, Hospital Real Nuestra Señora de Gracia (Zaragoza, España)

COMITÉ EDITORIAL

Dra. María Teresa Alves Pérez

Grupo de Neurocomunicación, Universidad de Vigo (Vigo, España)

Dr. Javier de la Fuente Aguado

Servicio de Medicina Interna Hospital POVISA-Grupo Rivera Salud (Vigo, España)

Dr. José Antonio Díaz Peromingo

Servicio de Medicina Interna Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Jorge Óscar García Méndez

Departamento Medicina Interna-Infectología, Instituto Nacional de Cancerología (INCA) (Ciudad de México, México)

Dr. Juan Antonio Garrido Sanjuán

Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (Ferrol, España)

Dr. José Miguel García Bruñén

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España)

Dra. Alba García Villafranca

Servicio de Medicina Interna, Hospital POVISA-Grupo Rivera Salud (Vigo, España)

Dr. Carlos González Guitián

Servicio de Bibliotecología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. Manuel Lorenzo López Reboiro

Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Monforte (Monforte de Lemos, España)

Dr. Cándido Muñoz Muñoz

Servicio de Reumatología, University College London Hospital (London, England)

Dr. Lucía Ordieres Ortega

Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid, España)

Dr. Gustavo Adolfo Parra Zuluaga

Dpto. Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga-UNAB (Bucaramanga, Colombia)

Dr. Emilio Manuel Páez Guillán

Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dra. Paula Pesqueira Fontán

Servicio de Medicina Interna, Hospital Barbanza (A Coruña, España)

Dr. Ramón Rabuñal Rey

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. Juan Torres Macho

Director médico, Hospital Infanta Cristina (Madrid, España)

COMITÉ CIENTÍFICO

Dr. Luis Barreto Campos

Servicio de Medicina Interna, Universidad Nova de Lisboa (Lisboa, Portugal)

Dra. Marianne Camargo

Servicio de Medicina Interna, Mount Sinai Medical Center (NYC, Estados Unidos)

Dr. Emilio José Casariego Vales

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. Fernando Antonio De La Iglesia Martínez

Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. José Luis Díaz Díaz

Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. Pierpaolo Di Micco

Servicio de Medicina Interna, Ospedale Buon Consiglio Fatebenefratelli (Napoles, Italia)

Dra. Rita García Martínez

Departamento de Medicina, Universidad CEU San Pablo (Madrid, España)

Dr. Francisco Javier García Sánchez

Servicio de Medicina interna, Hospital Quirón-Salud (Toledo, España)

Dr. Arturo González Quintela

Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dra. Laura González Vázquez

Servicio de Medicina Interna, Hospital POVISA-Grupo Rivera Salud (Vigo, España)

Dr. José López Castro

Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Monforte (Monforte de Lemos, España)

Dr. Miguel Marcos Martín

Serv. de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Salamanca, España)

Dr. José Masferrer Serra

Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de Valdeorras (O Barco, España)

Dr. Rafael Monte Secades

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. José Domingo Pereira Andrade

Servicio de Medicina interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. Jorge Luis Torres Triana

Serv. de Medicina interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Salamanca, España)

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano

Edita: SOGAMI / ISSN: 0304-4866

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info



Índice

Summary

NÚMERO ESPECIAL DE ENFERMEDADES MINORITARIAS

28/2/2021 (Día Internacional de las Enfermedades Raras)

EDITORIALES

- S2 Las enfermedades minoritarias en Galicia. Un reto, una oportunidad y una obligación para el médico internista**
Rare Diseases in Galicia. A challenge, an opportunity and a commitment for the internist

Álvaro Hermida-Ameijeiras

<https://doi.org/10.22546/59/2512>

- S5 Las enfermedades raras en Portugal desde la perspectiva de medicina interna**
Status of Rare Diseases from the perspective of Internal Medicine in Portugal

María Teresa Cardoso

<https://doi.org/10.22546/59/2513>

ORIGINALES

- S9 Perfil de pacientes con enfermedades minoritarias en Galicia. Perspectiva desde la medicina interna.**
Clinical profile of patients with rare diseases. An approach from Internal Medicine

Alberto Rivera Gallego, Susana Rivera García, Ana Arévalo Gómez, Beatriz Buño Ramilo,

Ana María Bravo Blanco, Roi Suárez Gil, Enrique Chao Villar, Álvaro Hermida-Ameijeiras

<https://doi.org/10.22546/59/2514>

CASOS CLÍNICOS

- S15 Enfermedad de Rendu Osler Weber: presentación de un caso**
Rendu Osler Weber Disease: a case report

Ana Arévalo Gómez, Susana Rivera García, Oscar Porto Fuentes, Fernando de la Iglesia Martínez

<https://doi.org/10.22546/59/2515>

- S18 Enfermedad de Gaucher: una enfermedad multisistémica**
Gaucher Disease: a multisystemic disorder

Alberto Rivera Gallego, Rut Lorenzo Castro, Iria Villaverde Alvarez

<https://doi.org/10.22546/59/2516>

- S23 Varón de 30 años con hiperamonemia de 24 horas de evolución**
30-year-old man with Acute Hyperammonemia

Álvaro Hermida-Ameijeira, Gemma Rodríguez Carnero, Miguel Ángel Martínez Olmos

<https://doi.org/10.22546/59/2517>

- S26 Esclerosis Tuberosa: presentación de un caso clínico**
Tuberous Sclerosis: a case report

Susana Rivera García, Ana Arévalo Gómez, Fernando de la Iglesia Martínez

<https://doi.org/10.22546/59/2518>

- S30 Descripción de un caso de Fiebre Mediterránea Familiar**
Family Mediterranean Fever: a case report

Beatriz Buño Ramilo, Marcos Daniel Montero González, María de Carmen Vázquez Friol, María Dolores Rivera

Mosquera.

<https://doi.org/10.22546/59/2519>

- S33 Lipodistrofia Parcial Familiar tipo 2: a propósito de un caso**
A case report of Type 2 Familial Partial Lipodystrophy

David Araújo-Vilar, Antía Fernández-Pombo, Álvaro Hermida-Ameijeiras, Sofía Sánchez-Iglesias

<https://doi.org/10.22546/59/2521>

Las enfermedades minoritarias en Galicia. Un reto, una oportunidad y una obligación para el médico internista

Diseases in Galicia. A challenge, an opportunity
and a commitment for the internist

Álvaro Hermida-Ameijeiras

*Unidad de Enfermedades Minoritarias. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Profesor del Área de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela*

Las enfermedades raras o enfermedades minoritarias (EEMM) representan un grupo numeroso y heterogéneo de patologías de baja prevalencia (inferior a 5 casos por cada 10.000 habitantes) que se estima afectan a unos 200.000 gallegos y que presentan una base genética en el 80% de los casos, asociándose a menudo con un grado variable de discapacidad que compromete notablemente la calidad de vida de los pacientes¹. El diagnóstico precoz de estas enfermedades permite, en muchas ocasiones, establecer un tratamiento adecuado y con ello minimizar o evitar complicaciones graves con secuelas irreversibles. Sin embargo, la realidad actual pone de manifiesto que el 50% de los pacientes con enfermedades poco frecuentes han sufrido retraso en el diagnóstico, y en un 20% este retraso supera los 10 años desde la aparición de los síntomas hasta la confirmación en el diagnóstico e inicio del tratamiento. Un período lleno de incertidumbres y temores en los pacientes y sus familias, que en numerosas ocasiones son erróneamente diagnosticados de otras enfermedades más comunes y reciben tratamientos inadecuados que se suman al impacto físico, emocional y económico que ya vienen padeciendo².

Al elevado número de patologías poco prevalentes (más de 7000 descritas) y a la gran heterogeneidad de manifestaciones clínicas, hay que sumar al origen de este retraso diagnóstico el desconocimiento que rodea a la mayoría de estas entidades y la falta de circuitos de derivación de pacientes con sospecha clínica a profesionales o centros especializados. De hecho, la propia Unión Europea insta a sus países miembros a identificar expertos y crear redes de trabajo colaborativo (de diagnóstico, seguimiento y tratamientos), así como simplificar los circuitos asistenciales y garantizar una buena conexión entre la atención primaria y los especialistas en la atención a las EEMM³.

El Boletín Oficial del Estado de 7 de febrero de 2007 (Orden SCO/227/2007 de 24 de enero), en su apartado n.º 14 sobre los campos de acción

del especialista en formación en medicina interna contempla, entre otros aspectos, la atención al paciente sin diagnóstico y la atención a pacientes con enfermedades raras. Somos precisamente los especialistas en medicina interna, por nuestra propia formación integral y por el desarrollo de nuestra actividad asistencial en los hospitales, una figura central en la atención a pacientes adultos con enfermedades raras. Nuestra visión global e integradora, en colaboración estrecha con otros especialistas hospitalarios, con la red de atención primaria y también con las asociaciones de pacientes y familiares nos permite afrontar con garantías la atención a este grupo tan heterogéneo de pacientes y con una complejidad intrínseca que bien queda reflejado en el estudio de Rivera-Gallego et al.⁴

Por consiguiente, el reto del médico internista es adquirir una adecuada formación y desarrollar habilidades y competencias para situarse en el eje de un equipo multidisciplinar dedicado a la atención de los pacientes adultos con EEMM. No olvidemos que, cada vez más, muchos de estos pacientes diagnosticados en el período infantil alcanzan la edad adulta y el especialista en Medicina Interna se debería convertir en el destinatario de referencia para muchas de estas patologías coordinando la atención con el resto de agentes sociosanitarios implicados (red de atención primaria, especialistas hospitalarios, enfermería especializada, farmacia hospitalaria, trabajadores sociales, asociaciones de pacientes, nutricionistas,...).

Para lograr este reto, tanto los residentes en período formativo como los especialistas en activo, necesitamos el reconocimiento y soporte de los órganos de gestión y administración sanitaria así como el espaldarazo de nuestras sociedades científicas. En el primer caso, atendiendo a la necesidad y al consejo de la propia directiva europea a la que hacíamos mención antes, facilitando la organización estructural del sistema sanitario para que se establezcan redes de trabajo y colabora-

“el reto del médico internista es adquirir una adecuada formación y desarrollar habilidades y competencias para situarse en el eje de un equipo multidisciplinar dedicado a la atención de los pacientes adultos con EEMM”

ción estrecha entre los distintos niveles de atención sanitaria que favorezcan vías de diagnóstico rápido y mejorar la accesibilidad a las alternativas terapéuticas disponibles. Un ejemplo paradigmático de la problemática que a menudo se plantea con los pacientes adultos con EEMM, especialmente si estos no son atendidos en centros de referencia, es la accesibilidad a tratamientos de alto impacto económico, ya sea por su complejidad o por su coste. Por otra parte, la administración sanitaria debe conocer y atender de forma específica la complejidad asistencial inherente a la atención del paciente con una enfermedad rara. Tal y como ha quedado reflejado en el estudio del grupo de trabajo en EEMM de la Sociedad Gallega de Medicina Interna (SOGAMI)⁴ el elevado número de comorbilidades y la necesidad de un seguimiento más estrecho de sus patologías en coordinación con otros especialistas hospitalarios obliga al médico internista implicado a emplear un mayor tiempo de su asistencia clínica a la atención de estos pacientes y a estos, a desplazarse a los centros de atención de referencia ocasionando una inversión de tiempo y dinero que casi nunca llegan recuperar. Finalmente, los órganos de gestión sanitaria deben dotar de herramientas y de un marco normativo ajustado a los profesionales con dedicación a la atención de estos pacientes. En este sentido, es necesario implementar esfuerzos para mejorar la información disponible en el ámbito de las EEMM y los registros de enfermedades son una de esas herramientas que precisan ser implementadas con mayor razón en este tipo de enfermedades, dada su baja prevalencia. Identificar fuentes de información válidas, una adecuada incorporación y codificación de la información y una posterior evaluación de su calidad y utilización son necesarios para optimizar el uso de estos registros. Estas y otras necesidades han sido objeto de análisis y reconocimiento por parte de la administración sanitaria gallega y dos de los aspectos notables a destacar es la creación en el año 2018,

del RERGA (Registro de Pacientes con Enfermedades Raras de la Comunidad Autónoma de Galicia; Decreto 168/2018, de 20 de Diciembre) y un año después, la creación de la Comisión Gallega de las Enfermedades Raras (Decreto 150/2019 de 7 de Noviembre), “como órgano multidisciplinario que consensua y desarrolla acciones específicas en el ámbito de la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades raras”. En la composición de esta Comisión se especifica de forma explícita la incorporación del médico especialista en medicina interna entre otros.

Al margen de la administración sanitaria, otro de los agentes que deben impulsar y facilitar la participación del médico internista en la asistencia a estos pacientes, son nuestras sociedades científicas. La Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y nuestra propia Sociedad Gallega, a través de los Grupos de trabajo en Enfermedades Minoritarias debemos impulsar la participación y formación de los especialistas en Medicina Interna a través de foros, sesiones formativas y proyectos de investigación interhospitalarios entre otras actividades. Destaca en este sentido el Proyecto SEMI-Excelente, un esfuerzo de la SEMI por homogeneizar y certificar a través de diversos estándares de excelencia, la prestación de la atención sanitaria, las actividades investigadoras y docentes y el soporte organizativo y de gestión de las Unidades monográficas de Medicina Interna que atienden en este caso a pacientes con EEMM. Por otra parte, desde el grupo de trabajo en EEMM de la SOGAMI, nos proponemos entre otros objetivos, “la divulgación de los resultados asistenciales y de gestión del grupo a través de publicaciones y reuniones” así como “promover proyectos de investigación interhospitalarios”. Con este número especial de Galicia Clínica que publicamos coincidiendo con la celebración anual del Día Internacional de las Enfermedades Raras cada 28 de febrero y las publicaciones aportadas por el conjunto de compañeros de fuera y dentro

del grupo, así como la colaboración especial de la Dra. María Teresa Cardoso, médico especialista en Medicina Interna y Presidenta de la Sociedad Portuguesa de Enfermedades Metabólicas (a todos ellos expreso mi más sincera gratitud), cumplimos con el compromiso y los objetivos que adquirimos al constituir el Grupo de Trabajo, un compromiso con la Sociedad y con vosotros, compañeros.

Son sin duda, estas medidas y otras adoptadas por la administración, instituciones y sociedades científicas, una oportunidad “excelente” para los médicos internistas de acreditar y mejorar la calidad de nuestra asistencia y hacer una utilización eficiente de los recursos que disponemos.

Finalmente, y por muchos de los argumentos ya esgrimidos, es preciso elaborar un programa docente y formativo que incluya la participación (rotación) de médicos residentes y que contemple la visión multidisciplinar inherente a la complejidad de estas enfermedades. Debemos tener en cuenta el carácter multisistémico de muchas de las EEMM con múltiples órganos y sistemas afectados, sin duda, un marco apropiado para el proceso de aprendizaje del residente en medicina interna. Por otro lado, el carácter crónico de la mayoría de estas patologías y la disponibilidad de nuevas alternativas terapéuticas, contribuyen al incremento de su esperanza de vida y por ello, el especialista que preste asistencia en este ámbito se enfrentará en el futuro a la aparición de nuevas comorbilidades y a la disponibilidad de nuevas estrategias de tratamiento, hoy en fase experimental o preclínica, que requieren un mayor grado de especialización. El internista con dedicación a las EEMM debe ser capaz de detectar precozmente cualquier descompensación aguda en la evolución de pacientes con un curso fluctuante de su patología de base y debe conocer y disponer de los protocolos de actuación clínica ante estos episodios, donde la actuación precoz puede suponer la diferencia entre la resolución completa del cuadro o la aparición de secuelas más o menos graves y de carácter irreversible.

La formación en el ámbito de las EEMM incluye un acercamiento permanente a los servicios clínicos centrales; en especial el laboratorio de bioquímica clínica y biología molecular así como de anatomía patológica. El abanico de pruebas de laboratorio y la interpretación de los resultados, especialmente de los estudios genéticos y la adquisición de com-

petencias en consejo genético (en un país donde la especialidad médica de Genética Clínica no ha sido aún reconocida) son otros de los campos obligados de actuación del médico internista.

La composición de las unidades monográficas en enfermedades raras debe ser multidisciplinar inequívocamente, puesto que es la mejor forma de compartir opiniones y tomar decisiones en favor del paciente con una de estas enfermedades. Y en este entorno de asistencia múltiple coordinada, intervienen en la toma de decisiones de una forma mucho más activa y decisiva que en otros ámbitos, el paciente, su entorno social y familiar así como las agrupaciones y asociaciones de pacientes. Un entorno formado e informado adecuadamente, contribuye de forma decisiva y eficiente a trasladar esa información y manejar las expectativas, además de poder tomar decisiones de manera adecuada. No olvidemos que quien convive con una enfermedad rara acaba convirtiéndose en el mejor conocedor de la misma.

Para finalizar, no podemos dejar atrás tal vez uno de los quehaceres más gratificantes del médico internista con dedicación a las EEMM y que ocupará de forma inevitable una franja de tiempo y esfuerzo cada vez mayor en el futuro próximo. La investigación clínica sobre enfermedades raras ha experimentado un incremento exponencial en los últimos años y de acuerdo a los datos del Registro Español de Ensayos Clínicos (REEC) de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS), el 18,5% de todos los ensayos clínicos registrados en nuestro país desde 2013 están focalizados en patologías poco frecuentes. Para el médico internista es esencial potenciar la investigación epidemiológica y clínica, básica y traslacional en las enfermedades raras como llave para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palau, F Enfermedades raras, un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI. *Medicina Clínica*. 2010; 134 (4): 161-168.
2. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y Centro Estatal de Referencia de Atención a personas con Enfermedades Raras y sus familias (CREER). Estudio sobre la situación de necesidades socio sanitarias de las personas con enfermedades raras en España. Estudio ENSERio (2017). Madrid. [cited January 20, 2020]. Disponible en: https://enfermedades-raras.org/images/pdf/FINAL-ENSERio_Estudio-sobre-situacion%20de-Necesidades-Sociosanitarias-Personas-con-Enfermedades-Raras-en-Espana.pdf
3. EUROPLAN Project 2012-2015. European Project for Rare Diseases National Plans (EUROPLAN). [cited January 20, 2014]. Disponible en: <http://europlanproject.eu>
4. Rivera Gallego A; Arévalo Gómez A; Rivera García S; Buño-Ramilo B; Bravo Blanco A; Suárez Gil R, et al. Perfil de pacientes con enfermedades minoritarias en Galicia. Perspectiva desde la medicina interna. *Galicia Clínica*. 2021; 82 (Supl.1): 9-14.

Las enfermedades raras en Portugal desde la perspectiva de medicina interna

Status of Rare Diseases from the perspective of Internal Medicine in Portugal

Maria Teresa Cardoso

President of Portuguese Society of Metabolic Disorders 2018-2020

Head of the Adult Metabolic Unit of University Hospital Centre São João Porto, Portuguese Reference Center for Metabolic Disorders

Head of Internal Medicine AM Unit, Department of Internal Medicine. University Hospital Centre S. João, Porto, Portugal

In Portugal, it is estimated that there are about six hundred to eight hundred thousand people with rare diseases. About 80% are of genetic origin. Usually chronic and debilitating, they have a strong family, social and health system impact. Rare diseases usually have a late diagnosis, in about 25% of patients the diagnosis is made 5 to 13 years after the first symptoms, according to the international literature¹.

Inherited metabolic diseases (IMD) are a group of rare genetic disorders resulting from an enzyme defect and/or transport proteins in metabolic pathways affecting proteins, fat, carbohydrate metabolism or impaired organelle function. More than 1000 disorder are identified². Although they are individually rare, their collective prevalence is estimated today at greater than 1:800 individuals³. Improvements in screening programs, disease awareness and diagnostic tests have led to increasing numbers of patient diagnosis and to the detection of milder or late-onset forms that present in adulthood⁴.

In Portugal we have forty years of Newborn screening. It started with PKU and congenital hypothyroidism in 1979 and expanded to 24 inherited metabolic disorders in 2004. The Cystic Fibrosis screening was integrated in 2018, making a total of 26 pathologies screened. The National Plan for Early Diagnosis (PNDP) created in 1979 has a national coverage rate close to 100%. Since 1993 over 99% of newborns has been screened. The average time to start treatment was 10 days. These are important indicators, it is a highly efficient program at European level⁵.

Since the beginning of the Program, more than 2,132 patients have been diagnosed. If we consider the 26 diseases screened in our country, we find a global incidence of 1: 1,122 newborns. Although the 24 inherited metabolic diseases screened are rare diseases, as a whole have an incidence of 1: 2296, near 1: 2,000 people, according to Orphanet in Europe. Analyzing the incidence at birth of screened IMD, the disease most

frequently identified is MCAD deficiency (the most common disorder of fatty acid oxidation), followed by Phenylketonuria (aminoacidopathy), which is in accordance with the epidemiological data available in other countries⁵.

The National Institute of Health Ricardo Jorge where screening is done, carried out biochemical/enzymatic and molecular confirmation of the pathologies screened in the identified cases. This Laboratory Unit is also dedicated to the investigation and diagnosis, at national level, of many Rare Diseases namely Inherited Metabolic Diseases. Currently, it provides Next Generation Sequencing (NGS) and genetic panels for the molecular diagnosis of inherited diseases of metabolism.

The expansion of the newborn screening plan in 2004 required the creation of Treatment Centers. Thus, in 2005, the definition of Inborn Errors of Metabolism was published in the Republic Diary, the definition of dietary products for therapeutic purposes, the conditions of 100% co-payment as well as the Treatment Centers responsible for their prescription. Ten treatment Centers for Inherited Metabolic Disorders were created three in Porto, two in Lisbon, two in Coimbra and three in Madeira and the Açores⁶.

In 2008 the National Plan for Rare Diseases was approved and Inherited Metabolic Diseases were considered priority intervention area.

The process of recognition by the Ministry of Health of Reference Centers in IMD began in 2014, with the Treatment Centers evolving to five Reference Centers officially recognized in 2016 after application, two in Porto, two in Lisbon, one in Coimbra, currently integrated into the European Reference Network MetaBERN⁷.

Talking about evolution, nowadays 50% of patients with inherited metabolic diseases are adults, according to the Scientific report from Board annual meeting 2018 MetabERN and the percentage of patients diagnosed as adults represents more than 40%, an expanding population⁸. Several factors

contribute to these numbers: the expansion of newborn screening increases the diagnosis in affected parents, improved metabolic and genetic diagnostic detect milder adult forms of disease and increasing survival to adulthood⁹. This progress in IMD made them pass from a limited predominantly pediatric group of intractable and often fatal diseases, to a large group of diseases with chronic evolution reaching adulthood with increasing treatment solutions.

In Portugal the first Metabolic Unit started in 1975 in Lisbon, followed by Porto in 1984 and Coimbra in 1995. Initially Pediatric Units, the introduction of metabolic adult physicians mainly specialists in Internal Medicine, started in 2003 in Porto followed by the remaining centers. The introduction of an Organized Transition consultation came later, although it started since the adult team joined the centers in 2003 (graphic 1).

With the creation of Reference Centers in 2016, it was necessary to establish the criteria for referral of patients. Clinical norms were approved by DGS (Direção Geral de Saúde) about Diagnostic Approach and Referral Criteria for Inherited Metabolic Disorders in Pediatric Age and in Adult. This norm states indications for diagnostic evaluation according the presentation symptoms at the different ages, the familiar history, the newborn screening, indicates ways of referral, to where they should be referred, ways of articulation at different levels

of health care, clinical information needed, action plan (flow chart) and responsibilities¹⁰.

To Ensure that in emergency situations, healthcare professionals have access to the clinical information of the person with a rare disease, a Card of the Person with Rare Disease (CPDR) implementation program was started in 2014.

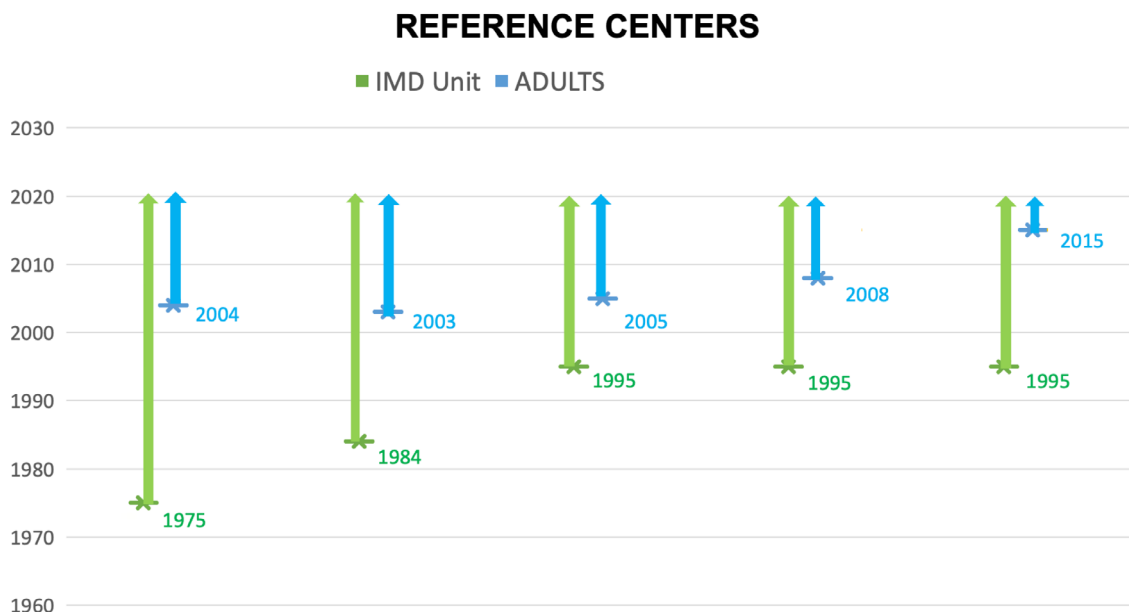
It is a digital card developed by DGS in an accessible format at different levels of health care to improve continuity of care and favor quick referral for reference center. The request is of the exclusive competence of the attending physician at public or private hospitals through the Electronic Health Record Platform with access in the citizen site of the National Health Service Portal¹¹.

To provides the rare patient with all information about genetic tests, reference centers, orphan drugs, access to education and social support the DGS published The Support Information for Persons with Rare Disease 2019¹².

All these actions are integrated into the new strategy, The Integrated Strategy for Rare Diseases 2015-2020 which replaced the National Program for rare Diseases 2008 because its scope of action went beyond the health sector. The new strategy is now based on intersectoral and interinstitutional cooperation and implemented by an Inter-ministerial Commission¹.

The main objectives are to ensure that in an integrated manner, the rebalancing of priorities in the global approach to rare diseases bring together

Figure 1. Inherited metabolic disorders (IMD) in Portugal.



the contribution of skills and resources from all relevant sectors.

The Integrated Strategy for Rare Diseases is supported by the following concepts: The delay in the diagnosis of rare diseases means that timely intervention opportunities may be lost. Rare diseases may be identified in all medical specialties. It is necessary to be aware of the possibility of diagnosing a rare disease in a patient. It is important to recognize and to refer the patient to highly specialized centers. Reference Centers with multidisciplinary teams with advanced scientific and clinical competences allow patients to benefit from new treatments, knowledge and research. It is important that all medical and multi-professional specialties have access to knowledge on rare diseases¹.

This strategy is based on care coordination, epidemiological information, basic, clinical and translational research, national and international cooperation and social integration to obtain the earliest diagnosis and treatment access for rare diseases.

Inborn errors of metabolism integrated into this large group of rare diseases, are currently one of the hottest topics in medicine. The number of therapies approved for IMD for the past two decades has grown exponentially. ERT has greatly improved the morbidity and mortality associated with many lysosomal storage disorders. Some IMD can now be expected to have a good prognosis with appropriate management and early diagnosis is a prerequisite for effective treatment.

The Orphan drugs used to treat these rare diseases, are so rare, that the cost of developing and placing on the market will not be recovered by the expected sales. The accessibility of a certain orphan medicinal product in a certain country depends on the strategy of the laboratory and the decision taken by national health authorities concerning reimbursement. It is mandatory to highlight the importance of convergence of stakeholders in the orphan drug industry to discuss and interact with government, hospitals, clinicians, pharmaceuticals, biopharmaceuticals, non-profit organizations and orphan drug developers. Increase the knowledge on IMD, improve communication and cross-border collaboration between the various research centers, the institutions and the patients continue to be a priority.

In Portugal spending on orphan drugs during 2019 increased by 35 million euros, about 13% of National Health System hospital drug expenses. Lysosomal Diseases (DLS) was one of the areas with the greatest spending increase. It has been

observed an increase in orphan drugs costs in DLS, by 31%¹³.

Lysosomal disease prevalence in newborns in Portugal is 25 / 100,000 live births. In the last few years, several enzyme substitution and substrate reduction therapies have been developed. They are very costly and reimbursed by Portuguese National Health System¹⁴.

The need to regulate the administration of therapies led to the creation in 1993, (with the beginning of the enzymatic treatment of Gaucher disease) of a Coordinating Committee for The Treatment of Lysosomal Diseases.

It is an interinstitutional commission with the participation of The National Institute of Health Ricardo Jorge (INSA), the Reference Centers in DHM e DLS, the Central Administration of the Portuguese Health System (ACSS), the Directorate-General for Health (DGS) and the National Authority for Medicines and Health Products (INFARMED).

Its activity consists essentially in the definition of criteria for the initiating and suspension of treatment, monitoring of clinical evolution and the need for dose adjustment or treatment change, registration of the number of patients treated, by hospital, by pathology and therapy and elaboration of evaluation and follow-up protocols, as well as circuits of requests and patient information sheets¹⁴.

According the last Portuguese annual report the number of patients with lysosomal disorders undergoing treatment was 276, with an 8% increase in the number of lysosomal patients treated in the last year¹⁴.

IMDs emerge as a challenging group of diseases in the adult health care system. There are increasing number of adult patients, demonstrating the need for metabolic adult physicians aware of these diseases and their high phenotype variability.

Existing adult metabolic specialists (AMS) come from many different backgrounds, mainly from Internal Medicine specialty. Continuous care for adult IMD patients with uninterrupted good metabolic treatment throughout childhood and adolescence is a new and challenging reality. Especially a coordinated transition in a specialized outpatient clinic in a cooperation of the pediatrics and internal medicine departments is very important.

In order to meet this growing demand, programs of formal training in adult IMD are needed. Formal training and postgraduate education is not available in the majority of countries⁶. In Portugal, there is a post-graduate training Ciclo de Estudos especiais in Hereditary Metabolic Diseases approved by the Minister of Health in 2007 with a 2 years du-

ration aimed especially at Pediatricians and Internists. It is organized by the Pediatrics Department of the Reference Center for Hereditary Diseases of Metabolism at CHUS João and by the Faculty of Medicine of Porto University. The Portuguese Society of Metabolic Disorders has an important role in stimulating and support research and training in this field providing access to several annual grants that include an important Research Support Grant, several Clinical Internships for adult physicians and pediatricians and ShortTerm Scholarships.

Diagnosis of inborn errors of metabolism has undergone a major evolution. The Newborn screening originally intended for early-onset treatable disorders evolves into expanded screening programs with the use of tandem mass spectrometry increasing the number of diseases that can be detected. The era of biochemistry evolves into the era of omics, genomics and metabolomics. The diagnosis of late-onset or adult variants, particularly for the lysosomal storage disorders and of variants of uncertain significance that are potentially pathogenic raises several questions. There are still open questions about who will need treatment, when it should start, which affected individuals will need pre-symptomatic treatment, what its cost-benefit and who may never become symptomatic¹⁵.

Treatment of inborn errors of metabolism also undergone a great evolution, in most of the 20th century was largely aimed at reducing abnormal metabolites, in the 21st century have become aimed at more directly correcting the underlying metabolic defect through chaperonins, enzyme replacement therapy, therapeutic mRNA, gene therapy, microbiome manipulation, organ and cell transplantation.

A larger group of diseases with increasing treatment solutions, with chronic evolution reaching to adulthood take the place of a limited group of intractable and often fatal diseases, predominantly pediatric.

Now we have greater organizational capacity, new diagnostic and therapeutic strategies with parallel cost expansion and budget cuts. How to deal with the expanding costs of Inherited metabolic diseases, with the expanding diagnostic capacity and the expanding news therapies for expanding rare patients?

The perception that all this evolution has already brought benefits to knowledge and indirectly to the entire world population, is an important though when we consider costs.

BIBLIOGRAFÍA

1. Direção Geral de Saúde. Integrated Strategy for Rare Diseases 2015-2020, DGS 27th of February 2015 Disponible en: <http://www.orpha.net/national/data/PT-PT/www/uploads/INTEGRATED-STRATEGY-FOR-RARE-DISEASES.pdf>
2. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med*. 2018;21(1):102–6.
3. Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: Review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(6):142–62.
4. Lee PJ, Lachmann RH. Acute presentations of inherited metabolic disease in adulthood. *Clin Med (Lond)*. 2008;8(6):621–4.
5. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Relatório 2018 – [cited April14, 2019]. Disponible em: <http://www.insa.min-saude.pt/programa-nacional-de-diagnostico-precoce-%E2%94%80-relatorio-2018/>
6. Saúde - Gabinete do Ministro. Diário da República n.º 35/2008 Despacho n.º 4326/2008., Série II Disponible em: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/3484130/details/normal?jp=true>
7. Saúde - Gabinete do Ministro. Diário da República n.º 50/2016. Despacho n.º 3653/2016, Série II. Disponible em: <https://dre.pt/home/-/dre/73847696/details/maximized>
8. Sirrs S, Hollak C, Merkel M, Sechi A, Glamuzina E, Janssen MC, et al. The Frequencies of Different Inborn Errors of Metabolism in Adult Metabolic Centres: Report from the SSIEM Adult Metabolic Physicians Group. *JIMD Rep*. 2016;27:85–91.
9. Sechi A, Fabbro E, Langeveld M, Tullio A, Lachmann R, Mochel F, the SSIEM Adult Physicians Metabolic Group. Education and training in adult metabolic medicine: Results of an international survey *JIMD Rep*. 2019; 49:63–69
10. Direção Geral de Saúde. Abordagem Diagnóstica e Critérios de Referenciação de Doenças Hereditárias do Metabolismo em Idade Pediátrica e no Adulto. Norma da DGS 012/ 2017. [cited April14, 2019]. Disponible em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0122017-de-12072017-pdf.aspx>
11. Direção Geral de Saúde. Cartão da Pessoa com Doença Rara (CPDR). Noma DGS 001/2018 [cited December09, 2018]. Disponible em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0012018-de-09012018-pdf.aspx>
12. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. Informação de apoio à pessoa com doença rara 2019, DGS July 2018. [cited June18, 2020]. Disponible em: https://www.spp.pt/UserFiles/file/Seccoes_Reumatologia/Informacao-de-Apoio-a-Pessoa-com-Doenca-Rara.pdf
13. Autoridade Nacional do medicamento e produtos de saúde. Monitorização de consumo de medicamentos em meio hospitalar, *Infarmed*. [cited October, 2019]. Disponible em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3082402/outubro/426b611a-6a60-6421-1936-452a664e7e70?version=1.0>
14. Leão Teles E, Oliveira A, Pereira C, Martins E, Duarte H, Rodrigues J, et al. Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga. Relatório de atividades 2018. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, IP) [cited January, 2020]. Disponible em: <http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/02/RelatorioCCTDLS2018.pdf>
15. Georgianne L A. Inborn errors of metabolism in the 21st century: past to present. *Ann Transl Med* 2018;6(24):467

Perfil de pacientes con enfermedades minoritarias en Galicia. Perspectiva desde la medicina interna

*Clinical profile of patients with rare diseases.
An approach from Internal Medicine*

Alberto Rivera Gallego¹, Susana Rivera García², Ana Arévalo Gómez², Beatriz Buño Ramilo³, Ana María Bravo Blanco⁴, Roi Suárez Gil⁵, Enrique Chao Villar⁶, Álvaro Hermida-Ameijeiras⁶

¹Servicio de Medicina Interna. Xerencia Xestión Integrada área de Vigo. ²Servicio de Medicina Interna. Xerencia Xestión Integrada área de A Coruña y Cee. ³Servicio de Medicina Interna. Xerencia Xestión Integrada área de Ferrol. ⁴Servicio de Medicina Interna. Xerencia Xestión Integrada área de Ourense, Verín y O Barco de Valdeorras. ⁵Servicio de Medicina Interna. Xerencia Xestión Integrada área de Lugo, A Mariña y Monforte de Lemos. ⁶CSUR Enfermedades Metabólicas Hereditarias de Santiago de Compostela. Servicio de Medicina Interna. Xerencia Xestión Integrada área de Santiago de Compostela y Barbanza. Área de Medicina. Universidade de Santiago de Compostela.

RESUMEN

Objetivos: Las enfermedades minoritarias constituyen un grupo heterogéneo de patologías de baja prevalencia, con un origen genético en la mayoría de los casos y frecuentemente asociadas a un retraso en su diagnóstico y notable morbi-mortalidad. Conocer las características clínicas y el grado de complejidad asistencial de los pacientes con enfermedades minoritarias que acuden a las consultas de medicina interna en Galicia podría facilitar una atención más eficaz y eficiente.

Material y métodos: Estudio epidemiológico, transversal y multicéntrico en pacientes con enfermedad de baja prevalencia ≥ 18 años atendidos en las consultas y unidades específicas de medicina interna en Galicia hasta el 31 de Diciembre de 2020. Se obtuvieron de cada centro el número de pacientes atendidos según la patología, la media en años desde la aparición de los síntomas, número de comorbilidades, número de visitas anuales al centro y a otros especialistas, número de tratamientos (incluidos aquellos de alto impacto económico), grado de deterioro cognitivo y estimación del nivel de dependencia.

Resultados: Se analizaron los indicadores de seis centros correspondientes a seis áreas sanitarias de Galicia, representando a un total de 324 pacientes, con una edad media de $41,3 \pm 15,8$ años. Los tres principales grupos de patologías atendidas fueron por este orden las enfermedades genéticas raras, los errores innatos del metabolismo y las enfermedades neurológicas raras. El retraso medio en el diagnóstico fue de $4,8 \pm 7,9$ años y un 34,17% de los pacientes tardaron 5 o más años en tener una confirmación diagnóstica. Este grupo de mayor retraso diagnóstico presenta menor puntuación en la escala de dependencia de Barthel y 1,75 veces mayor utilización de recursos sanitarios (consultas a medicina interna y otras especialidades). El 11,75% de los pacientes presentan un nivel de dependencia severa o total y el 9,9%, un bajo coeficiente intelectual.

Conclusiones: Los pacientes con enfermedades minoritarias atendidos en los servicios de medicina interna en Galicia presentan a pesar de su baja media de edad, una elevada complejidad asistencial derivada del número de comorbilidades, asistencias a consultas, la necesidad de ingresos hospitalarios y la polifarmacia. Complejidad que guarda relación estrecha con el retraso en el diagnóstico.

Palabras Clave: Enfermedades raras, enfermedades minoritarias, retraso diagnóstico, gestión de la atención, índice de Barthel, comorbilidades.

INTRODUCCIÓN

Bajo la denominación de enfermedades minoritarias, huérfanas o raras (EEMM), se agrupan más de 7000 entidades nosológicas con una gran heterogeneidad clínica que comparten algunos aspectos en común. Todas ellas tienen una prevalencia inferior a un caso por cada 2.000 habitantes (el equivalente a un 7% de la población mundial afectada y

ABSTRACT

Objectives: Rare diseases (RD) constitute a heterogeneous group of low prevalence conditions, with genetic origin in most cases and frequently associated with a delay in their diagnosis and notable morbidity and mortality. Knowing the clinical profile and the complexity degree of patients with RD who attend internal medicine units in Galicia could facilitate more effective and efficient care settings.

Methods: Epidemiological, cross-sectional and multicenter study in patients with low prevalence diseases ≥ 18 years attending the outpatients departments and specific units of internal medicine in Galicia up to December 31, 2020. Data were collected on the number of patients treated regarding their condition at each center, the average age at disease onset, number of comorbidities, number of annual visits to the center and other specialists, number of treatments (including those with a high economic impact), degree of cognitive impairment and assessment of the degree of autonomy.

Results: We analyzed data from six participating centers (from six health areas of Galicia), representing a total of 324 patients, with a mean age of 41.3 ± 15.8 years. The three main groups of pathologies treated were, in this order, rare genetic diseases, innate errors of metabolism and rare neurological diseases. The mean delay in diagnosis was 4.8 ± 7.9 years and 34.17% of patients took 5 or more years to have a diagnostic confirmation. This group with the longest diagnostic delay has a lower score on the Barthel dependency scale and 1.75 times greater use of health resources (consultations with internal medicine and other specialties). 11.75% of the patients present a level of severe or total dependence and 9.9%, a low IQ.

Conclusions: Despite their low average age, patients with minority diseases treated in internal medicine services present a high complexity of care derived from the number of comorbidities, visits to consultations, the need for hospital admissions and polypharmacy. Complexity that is closely related to the delay in diagnosis.

Keywords: Rare Disease, Minority Diseases, diagnosis delay, healthcare management, Barthel Index, comorbidities

alrededor de 3 millones de españoles, 200.000 en la comunidad gallega)^{1,2}. En más del 80% de los casos, el origen es genético y en muchas ocasiones se asocian a una evolución crónica severa, provocando múltiples deficiencias motoras, sensoriales y cognitivas así como elevada morbimortalidad. Es precisamente la baja prevalencia sumada a la falta de conocimientos médico-científicos sobre estas enfermedades

lo que ocasiona una importante demora en su diagnóstico y su abordaje asistencial, estimado en un tiempo medio de 5 a 10 años^{2,3}. Período este en el que los pacientes se ven obligados a frecuentar numerosas especialidades médicas y se acompaña de un elevado coste económico y emocional para el paciente y la familia⁴. Por otro lado, también la baja prevalencia de estas enfermedades es una de las principales causas que limita las opciones terapéuticas junto con la falta de inversión y el elevado coste de los medicamentos “huérfanos” (término acuñado para designar al medicamento destinado a la prevención, diagnóstico o tratamiento de las EEMM)⁵. Es importante destacar que los pacientes con EEMM presentan habitualmente numerosas comorbilidades para los que reciben medicamentos convencionales y que contribuye a incrementar el gasto farmacéutico de cada familia (que puede alcanzar de media los 350€ mensuales, un 25% de los ingresos familiares) sin que existan, muchas veces, políticas sociales que amparen este impacto socio-familiar^{6,7}.

Uno de los principales retos en la atención clínica a los pacientes con EEMM es la existencia de estructuras asistenciales coordinadas y especializadas capaces de garantizar la continuidad de la atención sanitaria de la edad pediátrica a la adulta, estabilizar el curso clínico de la enfermedad y al mismo tiempo detectar cualquier cambio que sugiera la progresión o descompensación de la misma. Con este fin se promueve la creación de equipos multidisciplinares en los que el médico internista se ha convertido en el eje central para coordinar la atención al paciente adulto con EEMM⁸. Tal y como se recoge en el programa formativo de la especialidad (Orden SCO/227/2007 de 24 de enero), la atención al paciente con EEMM es uno de los campos de acción del especialista en formación de medicina interna y por tanto no solo ha de trabajar en equipo en colaboración con otros especialistas hospitalarios y con el médico de familia sino que puede participar activamente en labores asistenciales e investigadoras^{5,8}.

El objetivo principal del presente estudio es analizar el perfil y grado de complejidad asistencial de los pacientes adultos con EEMM atendidos de forma regular por los servicios de medicina interna en las consultas específicas, unidades y centros de referencia para Enfermedades Minoritarias en Galicia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo a través del Grupo de trabajo en Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Gallega de Medicina Interna, en el que se recogieron distintos indicadores asistenciales de las consultas y unidades específicas en los principales centros hospitalarios de Galicia hasta el 31 de Diciembre de 2020.

Los datos recogidos representan a una población de estudio de 324 pacientes atendidos en las consultas monográficas de medicina interna en las Gerencias de Gestión Integrada de A Coruña, Ferrol, Lugo, Santiago, Ourense y Vigo.

Se recogieron de cada unidad o consulta, los siguientes indicadores asistenciales; número de pacientes atendidos, distribución por patología, edad, sexo, media en años en el retraso diagnóstico (desde la aparición de los síntomas), número de comorbilidades, número de visitas a otros especialistas, número de tratamientos (incluidos aquellos de “alto impacto económico”), número de familiares afectados por la misma condición y grado de deterioro cognitivo de los pacientes en base al coeficiente intelectual (calculado mediante la escala Wechsler).

Si bien no existen clasificaciones validadas para las EEMM, se utilizó para las diferentes entidades recogidas en nuestro estudio, una clasificación jerárquica ampliamente extendida que establece ORPHANET (consorcio europeo coordinado por el Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM) y que permite tener una visión de conjunto según las dolencias que provocan⁹.

En aquellos casos en los que estaba disponible, se recogieron los valores de funcionalidad en la realización de las actividades de la vida diaria, estimados mediante el Índice de Barthel (IB), asignando una puntuación total de 100 para la máxima independencia y de 0 la de máxima dependencia. Se consideró como paciente autónomo aquel que obtuvo 100 puntos de 100, dependiente leve aquel que obtuvo un puntaje mayor a 60, dependiente severo aquel que puntuó entre más de 30 y menos de 60 y dependiente total, aquel que registra menos de 30 puntos¹⁰.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas fueron expresadas como valor absoluto y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron como media y su correspondiente desviación estándar. En el análisis estadístico se utilizó la técnica Chi cuadrado con la corrección de Yates cuando fue preciso, en la comparación de las variables cualitativas. En la comparación de dos variables cuantitativas se utilizó el test T de Student, previa comprobación de normalidad. El test de ANOVA se empleó para el análisis de variables con más de 2 categorías (nivel de dependencia). Se ajustó un modelo de regresión logística explicativo con el objetivo de estimar el efecto que el nivel de dependencia tiene en relación con los diferentes índices de complejidad asistencial. El nivel de significación estadística fue $p < 0,05$. En el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS 25.

RESULTADOS

La media de edad de los pacientes atendidos se sitúa en 41,3 \pm 15,8 años) y un 60,4% de mujeres. Las principales EEMM atendidas en los servicios de medicina interna de Galicia a través de sus consultas y unidades específicas son la Fenilcetonuria (n: 40); la enfermedad de Fabry (n: 21), la enfermedad de Rendu-Osler-Weber (n: 20), la Esclerosis Tuberosa (n: 16) y la enfermedad de Gaucher (n: 10). La distribución de las diferentes entidades en base a la clasificación para las EEMM que establece ORPHANET, se representa en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de las EEMM atendidas en las Unidades y consultas monográficas de medicina interna de acuerdo a la clasificación establecida por ORPHANET9.

Enfermedades genéticas raras	245	75,6%
Errores innatos del metabolismo	161	49,7%
Enfermedades neurológicas raras	139	42,9%
Anomalías raras del desarrollo durante la embriogénesis	93	28,7%
Enfermedades dermatológicas raras	89	27,5%
Enfermedades renales raras	86	26,5%
Enfermedades raras del sistema circulatorio	71	21,9%
Enfermedades raras oftalmológicas	66	20,4%
Enfermedades raras hepáticas	44	13,6%
Enfermedades raras cardíacas	33	10,2%
Enfermedades neoplásicas raras	33	10,2%
Enfermedades raras respiratorias	28	8,6%
Enfermedades raras del sistema óseo	25	7,7%
Enfermedades raras sistémicas y reumatológicas	17	5,2%
Enfermedades gastrointestinales raras	11	3,4%
Enfermedades raras otorrinolaringológicas	5	1,5%
Trastornos por efectos tóxicos raros	5	1,5%
Enfermedades endocrinas raras	5	1,5%
Trastornos teratológicos raros	5	1,5%
Enfermedades raras que requieren cirugía abdominal	4	1,2%
Enfermedades raras que requieren cirugía torácica	3	0,9%
Enfermedades raras que requieren cirugía maxilofacial	3	0,9%
Trastornos raros que inducen infertilidad	2	0,6%
Trastornos raros ginecológicos y obstétricos	2	0,6%

Las enfermedades están recogidas en tantas clasificaciones como sean necesarias para su descripción, dependiendo de su naturaleza.

Se estima un retraso medio en el diagnóstico de $4,8 \pm 7,9$ años y destaca el hecho de que un 34,17% de los pacientes tardaron 5 o más años en ser diagnosticados desde la aparición de sus síntomas. El principal punto de derivación de los pacientes procede por este orden; de los servicios pediátricos, atención primaria, medicina interna y estudios genéticos familiares.

Respecto a los diversos índices de complejidad asistencial en la muestra a estudio, cabe resaltar pese a la corta edad media de los pacientes atendidos, el elevado número de comorbilidades (2,6 de media), con un 31,5% de pacientes que presentaron 3 o más comorbilidades. Del mismo modo, un total de 80 pacientes (24,6%) acudieron a más de 3 consultas con otras especialidades médico-quirúrgicas en el último año y 65 pacientes (20%) precisaron 3 o más consultas en el propio servicio de medicina interna. En el último año, un 12,4% de la población precisó ingreso hospitalario por causa de su proceso de base al menos una vez, y 20 pacientes precisaron ingresar 2 o más veces (6,2%).

El número medio de fármacos por paciente es de 2,5 (excluyendo cualquier tipo de suplemento alimentario) y 53 (16,4%) de nuestros pacientes reciben 5 o más fármacos diarios, de los cuales 28 de ellos reciben tratamientos de alto impacto económico (8,65% de los pacientes atendidos).

Un total de 32 pacientes presenta deterioro del nivel intelectual estimado mediante la escala Wechsler ($CI < 80$), lo que equivale a un 9,9% de la población a estudio. La estratificación de la muestra en base al grado de dependencia (estimado mediante el índice de Barthel) se recoge en el gráfico 1.

En la tabla 2 se representa el análisis univariado de las variables clínicas e índices de complejidad asistencial que se relacionan con el nivel de dependencia agrupado en 4 categorías: autónomo, dependencia leve, dependencia

Tabla 2. Análisis univariado. Relación de las variables clínicas e índices de complejidad asistencial en función del grado de dependencia.

	Autónomo	Leve	Severa	Total	Sig (p)
Edad (años)	39,3	41,55	33,57	33	0,19
Edad al diagnóstico (años)	25,62	28	28,43	20,13	0,554
Retraso diagnóstico (años)	5	5,73	12,43	7,88	0,002
Comorbilidades (n)	2,26	4,18	4,86	3,63	0,001
Especialistas (n)	1,81	3,18	4,29	2,63	0,009
Consultas año (n)	1,68	1,91	3,14	2	0,017
Ingresos hospitalarios año (n)	0,46	0,9	1,43	0,75	<0,01
Fármacos (n)	2,09	3,64	4,43	3,63	0,001

n: número

severa y dependencia total. Las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las categorías de estudio fueron el retraso en el diagnóstico, el número de comorbilidades, número de consultas al año, número de ingresos hospitalarios en el último año, número de fármacos por cada paciente y el número de especialistas al que acude cada paciente. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad de los pacientes o el momento del diagnóstico.

En el análisis multivariante los individuos con un retraso en el diagnóstico igual o mayor a 5 años presentaron 1,75 veces más de riesgo de realizar una mayor utilización de recursos.

La tasa de prevalencia en el número de comorbilidades, ingresos hospitalarios en el último año y número de fármacos fue superior entre aquellos pacientes en nuestra muestra que aglutinan un mayor retraso diagnóstico (5 años o superior) con respecto a los que se diagnosticaron antes, sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, la edad al diagnóstico, el número de consultas ambulatorias anuales así como el número de especialidades médicas visitadas, sí resultaron significativamente superiores en el grupo con mayor retraso diagnóstico (Tabla 3).

De igual modo, los pacientes con menor puntuación en la escala de dependencia de Barthel, fueron los que presentaron mayor retraso en el diagnóstico (la media de años fue de 5; 5,73; 12,43 y 7,88 para los pacientes con plena autonomía, dependencia leve, severa o dependencia total, respectivamente; nivel de significación $p: 0,02$). En la figura 2 se representa la distribución porcentual comparativa del grado de dependencia en el grupo de pacientes con mayor o menor retraso diagnóstico.

DISCUSIÓN

Las EEMM se asocian a una elevada complejidad debido fundamentalmente a su baja prevalencia, su cronicidad y a su comorbilidad. Existen más de 7.000 EEMM reconocidas y aunque la afectación de cada una de ellas incluye a pocos afectados, el total de todas, supone una población de más de 200.000 personas en nuestra comunidad^{1,2}. En muchas ocasiones la confirmación diagnóstica llega tras un largo periplo, de paso por diferentes consultas y especialistas durante

el cual va aumentando su afectación física, psicológica y social^{2,11}. Aunque la mayoría son genéticas y están presentes al nacimiento, no se manifiestan hasta edades posteriores.

Los pacientes de nuestra muestra representan al colectivo de pacientes con EEMM atendidos en las consultas monográficas y Unidades de referencia para enfermedades de baja prevalencia en una muestra amplia de los servicios de medicina interna en nuestra Comunidad. Un 75,6% de las patologías atendidas tienen una base genética lo que coincide con los datos aportados por otros organismos¹².

El retraso en alcanzar un diagnóstico definitivo conlleva consecuencias tanto más graves cuanto mayor sea el tiempo transcurrido y llegando a distintos grados de discapacidad hasta la muerte, y no podemos olvidar debido a la elevada carga genética asociada a estas patologías, que la falta de un diagnóstico impide realizar un adecuado consejo genético y por tanto incrementa la posibilidad de que nazcan más recién nacidos aquejados de la misma enfermedad¹³. En los pacientes de nuestra muestra, el retraso medio en el diagnóstico es de $4,8 \pm 7,9$ años y más de un tercio de ellos alcanzaron una confirmación diagnóstica al cabo de 5 o más años, un retraso prácticamente idéntico al reportado recientemente por otros autores¹⁴. Un análisis por grupos de la población de nuestras consultas, refleja que el mayor retardo diagnóstico se asocia significativamente con un mayor impacto clínico (mayor grado de dependencia estimada mediante el índice de Barthel) y mayor consumo de recursos sanitarios (en particular mayor número de visitas a nuestras unidades anualmente y un mayor número de especialidades médico-quirúrgicas visitadas por año). Amplios análisis retrospectivos recientemente publicados evidencian que los pacientes con EEMM tienen un 52% más de probabilidades de ser derivados a otro especialista que los pacientes comunes¹⁵.

Los motivos que subyacen al retraso diagnóstico en las EEMM son diversos y acumulativos. Un diagnóstico tardío puede ocurrir porque el paciente no consultó lo suficientemente temprano, o porque los síntomas son inespecíficos o poco comunes. Un retraso también puede ocurrir porque el conocimiento científico es todavía limitado, o porque todas las pruebas complementarias no arrojan ningún resultado concluyente. Pero también los sistemas de salud contribuyen

Tabla 3. Tasa de prevalencia en recursos clínicos y asistenciales utilizados en relación con el grado de retraso en el diagnóstico.

Variables	< 5 años	≥ 5 años	Sig (p)
Edad al diagnóstico; años (DS)	19,46 (21,1)	33,02 (19,1)	< 0,01
Especialistas; n (DS)	1,62 (1,1)	2,78 (1,7)	< 0,01
Comorbilidades; n (DS)	2,33 (2,17)	3,33 (2,39)	0,317
Consultas año; n (DS)	1,5 (1,1)	2,16 (1,3)	0,008
Ingresos hospitalarios; n (DS)	0,43 (1,53)	0,54 (1,34)	0,446
Fármacos; n (DS)	2,08 (2,8)	3,04 (3,3)	0,055

n: número; DS: desviación estándar

Fig. 1. Distribución porcentual de la población a estudio en función del grado de dependencia (estimado mediante puntuación obtenida en el índice de Barthel).

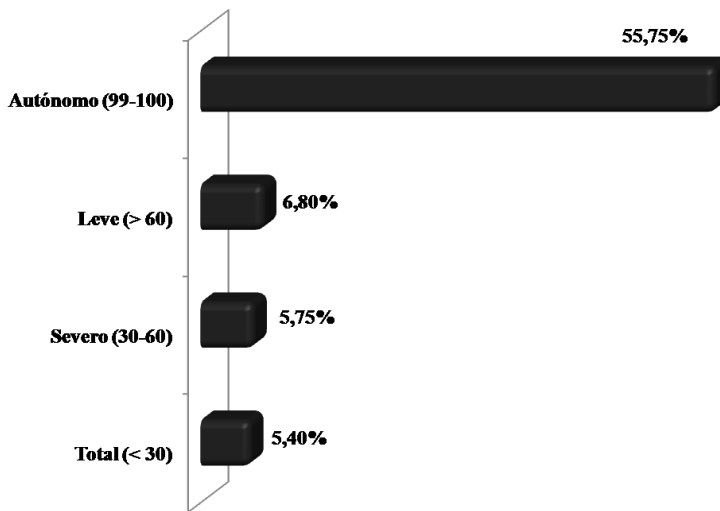
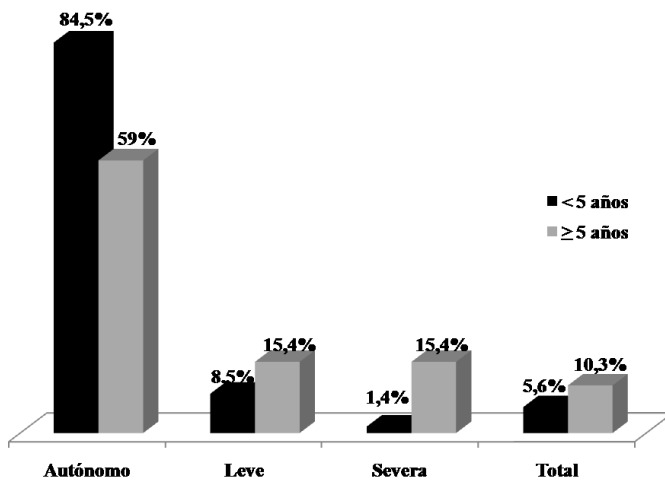


Fig. 2. Distribución porcentual comparativa del grado de dependencia (estimado mediante puntuación obtenida en el índice de Barthel) en la muestra estudiada en función del retraso diagnóstico



a los retrasos en el diagnóstico incluyendo; falta de conocimiento y experiencia de los profesionales de la salud en EEMM, dificultades para derivar pacientes a centros de referencia, falta de centros especializados o demasiado alejados o acceso limitado a servicios de genómica¹³.

En los últimos años se ha implantado en la práctica totalidad de los sistemas autonómicos de salud, los denominados grupos de morbilidad ajustados (GMA) dentro de las estrategias de atención a pacientes con enfermedades crónicas en atención primaria, una herramienta similar a los grupos de riesgo clínicos (CRG) en los que la unidad de análisis no son el evento sino el individuo y que siguiendo una metodología de

case-mix, agrupa a los pacientes en categorías según su nivel de riesgo, teniendo en cuenta para ello la presencia de comorbilidades y la complejidad (resultante de valorar el riesgo de ingreso hospitalario, mortalidad, visitas a atención primaria/especializada y gasto en farmacia para cada código diagnóstico)¹⁶. Los pacientes de nuestra serie presentan a pesar de su corta media de edad, una elevada complejidad asistencial derivada del número de comorbilidades asociadas, las asistencias a consultas con otras especialidades médico-quirúrgicas o en el propio servicio de medicina interna, la necesidad de ingreso hospitalario y el número medio de fármacos por paciente. Esta complejidad, tal y como ha quedado demostrado, guarda relación estrecha también con el retraso en el diagnóstico.

Finalmente, un porcentaje superior al 11% de nuestros pacientes presenta un nivel de dependencia severa o total y cerca de un 10%, un coeficiente intelectual por debajo de 80 en la escala de Wechsler. La discapacidad física o intelectual más o menos grave es una característica común a muchas EEMM y comprometen notablemente la calidad de vida de los pacientes. Se da la circunstancia de que los pacientes con mayor grado de discapacidad/dependencia son precisamente los que han de soportar unos costes más elevados y una peor calidad de vida relacionada con la salud¹⁷.

Sin duda, el carácter multicéntrico de nuestro estudio ofrece una amplia visión del perfil de pacientes atendidos en las unidades y consultas monográficas de EEMM en los servicios de medicina interna de Galicia. A pesar de la heterogeneidad de las patologías atendidas, el elevado número de variables analizadas, permite concluir fehacientemente el alto índice de complejidad asistencial asociado a este tipo de pacientes así como la importancia de un diagnóstico precoz en su pronóstico clínico y funcional. La inclusión en esta serie de los pacientes atendidos regularmente en una unidad de referencia (CSUR) para enfermedades metabólicas hereditarias puede suponer a priori un sesgo en la selección de los pacientes, sin embargo, los hallazgos encontrados en el cómputo global del estudio son similares a los publicados con anterioridad en series más extensas de pacientes por lo que consideramos una muestra extrapolable a lo que suceda en otros servicios de medicina interna con atención a EEMM. Somos conscientes que muchos pacientes con patologías de baja prevalencia son atendidos regularmente por compañeros internistas al margen de las unidades incluidas en este estudio (consultas de enfermedades autoinmunes, hepatología, etc) y por tanto no están recogidos en nuestra serie, pero creemos que sí están representados en tanto en cuanto, todas las EEMM comparten aspectos comunes que sí han sido analizados en este trabajo.

En definitiva, este es el primer estudio que analiza el perfil clínico de los pacientes con EEMM atendidos en unidades específicas de medicina interna de Galicia. El incremento en la prevalencia de este tipo de enfermedades en los

últimos años de la mano del mayor conocimiento de las mismas y los programas de cribado, el desarrollo de las técnicas diagnósticas (la biología molecular y diagnóstico genético en particular) y la disponibilidad de nuevas alternativas terapéuticas para algunas de ellas hace prever una mayor volumen de estos pacientes en edad adulta en el futuro inmediato, lo que nos obliga a continuar profundizando en el conocimiento e investigación y asumir cuando menos, la función coordinadora del control de estos pacientes en un entorno multidisciplinar.

Financiación

La realización del presente estudio no ha sido financiado ni subvencionado por organismo público o entidad privada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés al respecto del presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Federación Española de Enfermedades Raras [Internet]. [citado 26 de abril de 2020]. Disponible en: <https://enfermedades-raras.org/index.php/component/content/article?id=1318:resumen-informe-de-la-ponencia-del-senado>.
2. Datos en cifras sobre Enfermedades Raras I FEDER [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: <https://enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras/enfermedades-raras-en-cifras>.
3. Puente-Ferreras A, Barahona-Gomariz MJ, Fernández-Lozano MP. Las enfermedades raras: naturaleza, características e intervención biopsicosocial. *Rare Diseases: Nature, Characteristics and Biopsychosocial Intervention*. 2011; 11(1):11-23.
4. Gracia D. Las enfermedades raras, un reto histórico. *Eidon*. 2017 Jun; 47:1-2.
5. J.M. Grau, F. Cardellach. Enfermedades raras y el especialista en Medicina Interna. *Med Clin*. 2010 Apr;134(12):540-541.
6. Huete García A. Necesidades socio-sanitarias de la población con enfermedades raras que acude a las oficinas de farmacia en España. *Pharm Care Espana*. 2015 Nov; 17(6):745-54.
7. Datos en cifras sobre Enfermedades Raras I FEDER [Internet]. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en: <https://enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras/enfermedades-raras-en-cifras>.
8. Cardellach, F. y Ribes, A. (2018). Medicina interna y enfermedades raras. Transición niño-adulto. *Arbor*. 2018 Jul-Sep; 194 (789): a460.
9. INSERM, Orphanet. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. [citado 23 de abril de 2019]. Disponible en línea en: <https://www.orphanet>
10. Linertová R, Valcárcel-Nazco C, Posada-De-la-Paz M, López-Bastida J, Serrano-Aguilar P and BURQOL-RD Research Network. Disability evaluation in patients with rare diseases in Spain: the importance of being in accord. *BURQOL-RD Rare Dis Orphan Drugs* 2016, 3 (1): 5-10.
11. García, M., Verde, M. P., Sueiro, J., Rosado, A., & Sorlí, J. V. Abordando las Enfermedades Raras desde la consulta de Atención Primaria: si se quiere, se puede. *Revista Clínica de Medicina de Familia* 2013 Feb; 6 (1): 32-36.
12. EURORDIS. The Voice of 12,000 Patients. [citado 27 de abril de 2020]. Disponible en línea en: https://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf
13. Hazal P-E, Chalandon A-S, Aymé S, Deleuze C. Diagnostic delay in rare diseases: a documented list of (296) rare diseases for which delayed diagnosis would be especially detrimental, based on the French situation. 2020 DOI: 10.21203/rs.3.rs-32308/v1 (preprint).
14. Yan X, He S, Dong D. Determining How Far an Adult Rare Disease Patient Needs to Travel for a Definitive Diagnosis: A Cross-Sectional Examination of the 2018 National Rare Disease Survey in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Mar; 17(5).
15. Jo A, Larson S, Carek P, Peabody MR, Peterson LE, Mainous AG. Prevalence and practice for rare diseases in primary care: a national cross-sectional study in the USA. *BMJ Open*. 2019 Apr;9(4):e027248.
16. González González AI, Miquel Gómez AM, Rodríguez Morales D, Hernández Pascual M, Sánchez Perruca L, Mediavilla Herrera I; Grupo de Trabajo GMA y Grupo de Estratificación del Servicio Madrileño de Salud. Concordancia y utilidad de un sistema de estratificación para la toma de decisiones clínicas [Concordance and usefulness of a stratification system for clinical decision making]. *Aten Primaria*. 2017 Apr;49(4):240-247.
17. López Bastida, J, Linertová R, Serrano-Aguilar P, Hens Pérez M, Posada-De-la-Paz M, Oliva Moreno J. Los costes socioeconómicos y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades raras en España. *Revista Española de Discapacidad*. 2012 Mar; 1 (1): 251.

Enfermedad de Rendu Osler Weber: presentación de un caso

Rendu Osler Weber Disease: a case report

Ana Arévalo Gómez, Susana Rivera García, Oscar Porto Fuentes, Fernando de la Iglesia Martínez

Unidad de Enfermedades Minoritarias. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

RESUMEN

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria o Enfermedad de Rendu-Osler-Weber, es una entidad infradiagnosticada y el retraso diagnóstico es frecuente, lo que va a dificultar el screening y tratamiento preventivo de los pacientes y de sus familiares afectos. Presentamos el caso de una paciente que debutó con una complicación grave de la enfermedad, a pesar de lo cual el diagnóstico de la enfermedad no se realizó hasta pasados 10 años.

Palabras clave: Síndrome de Rendu Osler Weber, malformaciones arterio-venosas, telangiectasia hemorrágica hereditaria; epistaxis.

INTRODUCCIÓN

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH) o Enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una enfermedad minoritaria de herencia autosómica dominante caracterizada por epistaxis espontáneas y recurrentes, telangiectasias múltiples mucocutáneas en sitios característicos y en ocasiones telangiectasias gastrointestinales y malformaciones arteriovenosas (MAV) pulmonares, hepáticas, cerebrales y/o espinales¹⁻³. Conlleva una morbimortalidad importante y puede asociar complicaciones graves algunas de las cuales pueden ser prevenibles con un diagnóstico precoz y un seguimiento multidisciplinar adecuado, del que no siempre disponen. Presentamos el caso de una paciente que debutó con una complicación grave de la enfermedad, a pesar de lo cual el diagnóstico de la enfermedad no se realizó hasta pasados 10 años.

CASO CLÍNICO

Mujer de 54 años que ingresa en 2004 por cefalea y vómitos. Refería epistaxis frecuentes desde la infancia y migrañas desde los 20 años que trataba con Hemicraneal®. No refería otros antecedentes médico quirúrgicos de interés, ni alergias ni hábitos tóxicos, ni recibía otros tratamientos.

Relataba cuadro de aproximadamente 15 días de evolución de cefalea holocraneal progresiva diferente a su migraña habitual, con escasa respuesta a analgésicos y que aumentaba en intensidad con maniobras vagales. Asociaba visión borrosa progresiva y el día del ingreso vómitos sin fiebre, dolor abdominal ni vómitos. Negaba rinorrea, otalgia u otorrea. No refería síndrome general ni otra sintomatología por aparatos.

A la exploración física presentaba un buen estado general, presión arterial de 130/70 mmHg y Tª de 37°C. La auscultación cardiopulmonar y la exploración de cabeza y cuello, otorrinolaringológica (ORL) y abdominal eran normales así como la exploración neurológica. No se palpaban adenopatías a ningún nivel ni nódulos mamarios.

ABSTRACT

Hereditary hemorrhagic telangiectasia or Rendu Osler disease is an underdiagnosed condition with long diagnostic delay time which will make difficult the screening and early treatment of patients and affected family members. We report a case of a patient diagnosed 10 years lapsing from initial onset of severe complications of the disease.

Keywords: Osler Weber Rendu syndrome, arteriovenous malformations, hereditary hemorrhagic telangiectasia, epistaxis.

En los estudios complementarios realizados inicialmente destacaba una leve leucocitosis de 13200 x10⁶/L con 72% de polimorfonucleares y ferropenia con sangre oculta en heces negativa, siendo el resto de parámetros analíticos (incluido función renal, hepática e iones) normales. La velocidad de sedimentación globular era de 20 mm. Los hemocultivos y la serología de VIH fueron negativos

En la radiografía de tórax se apreciaba una imagen de aspecto nodular en hemitórax izquierdo y en el TC craneal una lesión occipito-cortical derecha con significativo edema perilesional (Imagen 1).

Con sospecha de enfermedad tumoral metastásica de probable origen pulmonar se solicitó una tomografía (TC) toracoabdominal en la que se apreciaron imágenes nodulares suges-

Imagen 1. TC craneal con contraste. Lesión ocupante de espacio con efecto masa ubicada en la región occipito-cortical derecha. Se aprecia la lesión con centro hipodenso y bordes con realce en forma anular (flecha negra).

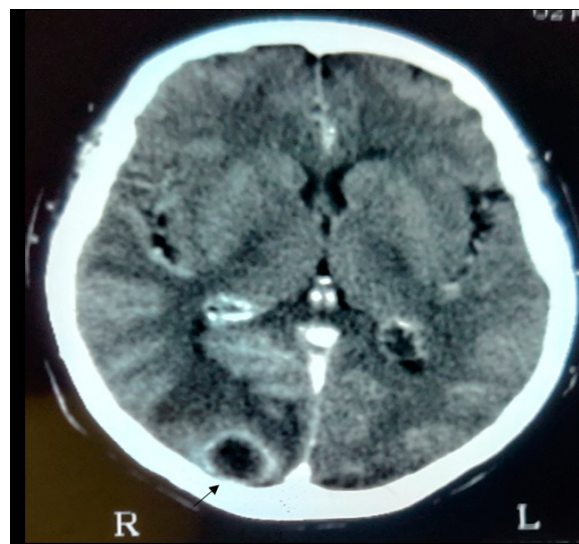


Imagen 2. TC torácico. Se aprecian imágenes nodulares sugestivas de fistulas arteriovenosas en LSI como único hallazgo (flecha blanca).



tivas de fistulas arteriovenosas en lóbulo superior izquierdo (LSI) como único hallazgo (Imagen 2), y una resonancia nuclear magnética (RM) cerebral que evidenciaba la lesión ya conocida en lóbulo occipital derecho a nivel corticosubcortical, sugestiva de absceso. A pesar de tratamiento antibiótico con ceftriaxona y metronidazol la lesión no se resolvió, siendo preciso drenaje quirúrgico obteniéndose material purulento (sin crecimiento microbiano tras antibioterapia prolongada). La evolución posterior fue favorable con resolución de la clínica y de la lesión cerebral.

La paciente rechazó la corrección de las malformaciones arterio-venosas (MAV) pulmonares y ocho años más tarde ingresó en Medicina Interna por infección respiratoria objetivándose anemia ferropénica. En la anamnesis dirigida relata epistaxis de repetición, sin otro foco de sangrado. En la exploración física se aprecian múltiples telangiectasias en piel a nivel de cara y tórax además de labios, lengua, paladar y pulpejos de dedos. Relata que su hijo y nieto presentan también epistaxis de repetición, por lo que se diagnostica de THH en base a los criterios de Curaçao (epistaxis recurrentes espontáneas, telangiectasias cutáneo-mucosas, antecedentes familiares de primer grado afectos y MAV pulmonares).

Se remite a la consulta de enfermedades minoritarias para seguimiento. Precisó esclerosis con etoxiesclerol por persistencia de epistaxis recurrentes y anemización a pesar de medidas tópicas, con mejoría significativa de los sangrados y de la anemia. No presentó otras complicaciones.

Se realizó TC torácico de control que mostró una nueva MAV en lóbulo superior derecho (LSD) pero la paciente continua rechazando embolización. Se le indicó profilaxis antibiótica en caso de procedimientos que supusiesen riesgo de bacteriemia para minimizar el riesgo de un nuevo absceso, entre otras medidas. No se identificaron MAV hepáticas ni se describían a nivel del sistema nervioso central (SNC) en la RM cerebral realizada en 2004.

DISCUSIÓN

La THH es una enfermedad genética autosómica dominante con una prevalencia aproximada de 1/5000-1/8000¹⁻³. En el 97% de los pacientes se identifica una mutación en el gen ENG (THH tipo 1), en el gen ACVRL1 (THH tipo 2) o en el SMAD4 (síndrome de superposición con poliposis colónica juvenil)^{2,3}. Dichos genes codifican proteínas de la pared celular cuyas alteraciones dan lugar a un crecimiento vascular anómalo. La afectación vascular se sitúa tanto a nivel de la microvasculatura en forma de telangiectasias en piel, mucosa nasal y gastrointestinal como en forma de malformaciones vasculares en vasos de mayor tamaño.

Aunque de penetrancia y expresividad variable, la mayoría de los pacientes presentan múltiples telangiectasias mucocutáneas de forma característica en lugares atípicos (labios, lengua, mucosa bucal y pulpejos de los dedos) que se desarrollan con la edad y que deben alertar de la posibilidad de la enfermedad². Las epistaxis recurrentes están presentes en más del 90 % de los casos y pueden comenzar en la infancia pudiendo dar lugar a anemia ferropénica y precisar tratamiento con hierro oral o iv o incluso transfusiones sanguíneas periódicas (se recomienda a todos los adultos y niños realización de analítica con hemograma y ferrocínica)¹. Suelen cursar en clusters y precipitarse por alcohol, picantes, o comidas ricas en salicilatos entre otros que se recomienda evitar, así como emplear tratamientos preventivos tópicos como la humidificación nasal y los sprays nasales salinos. Si fuese preciso puede emplearse ácido tranexámico oral o considerar tratamientos ablativos como láser, ablación por radiofrecuencia, electrocirugía o escleroterapia (evitar la cauterización)^{1,2}. También se emplean inyecciones submucosas intranasales de bevacizumab con resultados variables⁴. Si ello fracasa podrían considerarse tratamientos sistémicos como el tamoxifeno⁵, agentes antiangiogénicos sistémicos como bevacizumab iv, o tratamientos como la talidomida⁶ o el raloxifeno⁷ (aunque con efectos secundarios adversos frecuentes y experiencia limitada). En casos extremos podría recurrirse a la septodermoplastia o cierre de narinas^{1,2}.

Los sangrados digestivos secundarios a MAV (generalmente localizadas a nivel gastroduodenal) están presentes en cerca de 1/3 de los pacientes y suelen aparecer a partir de los 40 años, precisando electrocoagulación endoscópica con argón. No es habitual un sangrado grave recurrente, pero pueden precisar tratamientos sistémicos^{1,2}.

Algunos pacientes asocian MAV, generalmente múltiples, que pueden estar presentes en la infancia o la pubertad. Las más frecuentes se localizan a nivel pulmonar (50%), la mayoría asintomáticas (ocasionalmente hipoxemia y policitemia) pero 1/3 pueden tener cianosis o acropaquias. Las complicaciones derivadas de ellas pueden ser migrañas o accidentes cerebrovasculares por embolismos paradójicos y en un 6-8% de los casos abscesos cerebrales por émbolos sépticos^{1,3,8-9}. En todos los pacientes debe hacerse despistaje de las mismas, mediante ecocardiograma con contraste (en caso de sugerir

un shunt extracardiaco debe confirmarse mediante TC con contraste). Estas MAV deben tratarse generalmente mediante embolización, en caso de ser sintomáticas, o en asintomáticas con un diámetro de la arteria nutricia $\geq 2\text{mm}^{10}$ ya que ha demostrado reducir la morbimortalidad¹¹. Debe aconsejarse evitar bucear, mantener una buena higiene dental y profilaxis antibiótica para procedimientos con riesgo de bacteriemia¹⁻³. La THH puede cursar con hipertensión pulmonar bien por incremento del flujo pulmonar secundario a MAV y/o anemia o bien por Hipertensión arterial pulmonar primaria. El riesgo de tromboembolismo venoso está aumentado y no está contraindicado la profilaxis o tratamiento con anticoagulantes¹⁻³. La clínica y pronóstico de las MAV cerebrales (afectan a un 10% de los pacientes) dependen del tipo y localización de la lesión. Con frecuencia son múltiples y silentes. Dado que las MAV cerebrales asintomáticas no está demostrado que deban tratarse, asociando incluso su tratamiento un mayor riesgo de sangrado¹², muchos países solo realizan screening de las mismas mediante RM con contraste en pacientes sintomáticos. Las MAV hepáticas están presentes en $>2/3$ de los casos y generalmente son también asintomáticas (aunque pueden producir insuficiencia cardíaca por alto gasto cardíaco, hipertensión portal o isquemia biliar). Se aconseja su screening a todos los pacientes mediante ecografía doppler, TC o RM con contraste. En caso de complicaciones graves el tratamiento de elección es el trasplante hepático, y si este no es posible podría emplearse bevacizumab iv. Debe evitarse la embolización de las lesiones por el riesgo elevado de complicaciones^{1,13}. El diagnóstico de la enfermedad se realiza en base a los criterios de Curaçao (Tabla 1) aunque en la actualidad se aconseja la confirmación por estudio genético¹⁻³.

Tabla1. Diagnóstico definido: ≥ 3 criterios presentes, posible si 2 criterios e improbable si < 2 criterios.

Criterios de Curaçao
Epistaxis: recurrente y espontánea
Telangiectasias múltiples en sitios característicos: labios, cavidad oral, dedos, nariz
Lesiones viscerales comotelangiectasias gastrointestinales, MAV pulmonares, hepáticas, cerebrales o espinales
Historia Familiar: 1 familiar de primer grado con THH según estos criterios

A pesar de la historia de sangrados recurrentes desde la infancia con ferropenia secundaria y las telangiectasias de localización característica, el diagnóstico de la enfermedad en nuestra paciente pasó desapercibido incluso cuando debutó con un absceso cerebral en el contexto de una MAV pulmonar. El diagnóstico precoz podría haber evitado la complicación que presentó y que pudo ser fatal. Recibió cauterización de lesiones nasales en diversas ocasiones pero no fue hasta

el diagnóstico que se le aplicó el tratamiento local adecuado que consiguió una mejoría de las epistaxis y de su calidad de vida. A raíz de su diagnóstico se confirmó la enfermedad en su hijo y nieto.

LA THH es una entidad infradiagnosticada y el retraso diagnóstico es frecuente, como se manifiesta en nuestro caso clínico, lo que va a dificultar el screening y tratamiento preventivo del paciente y de sus familiares afectos. Es por ello que un manejo y seguimiento adecuado de la enfermedad puede modificar su expectativa de vida^{3,14} pudiendo evitar complicaciones graves como la que presentó nuestra paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020 Dec; 173 (12): 989-1001.
2. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011 Feb; 48 (2):73-87.
3. Sholvin C, Bamford K, Sabba C, et al. European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HTT). *OrphanetJ Rare Dis.* 2018;13:136.
4. Karnezis TT, Davidson TM. Efficacy of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *Laryngoscope.* Mar 2011; 121:636.
5. Yaniv E, Preis M, Shevro J, et al. Anti-estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia- a long- term clinical trial. *Rhinology.* 2011 Jun;49:214.
6. Harrison L, Kundra A, Jervis P. The use of thalidomide therapy for refractory epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: systematic review. *J Laryngol Otol.* 2018 Oct; 132:866.
7. Albiñana V, Bernabeu-Herrero ME, Zarrabeitia R, et al. Estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HTT): Effects of raloxifene on Endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. *Thromb Haemost.* 2010 Mar;103:525
8. Boother EJ, Brownlow S, Tighe HC, et al. Cerebral Abscess Associated With Odontogenic Bacteriemias, Hypoxemia, and IronLoading in Immunocompetent Patients With Right-to-Left Shunting Trough Pulmonary Arteriovenous Malformations. *Cin Infec Ds.* 2017 Aug; 65:595.
9. Post MC, Letteboer TG, Mager JJ, et al. A pulmonary right-to-left shunt in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia is associated with an increased prevalence of migraine. *Chest.* 2005 Oct;128:2485.
10. Chick JFB, Reddy SN, Pyeritz RE, Trerotola SO. A Survey of Pulmonary Arteriovenous Malformation screening, Management, and Follow-Up in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Centers of Excellence. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017 Jul;40:1003.
11. Hsu CC, Kwan GN, Evans-Barns H, van Driel ML. Embolisation for pulmonary arteriovenous malformation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan;1(1):CD008017.
12. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre non-blinded, randomised trial. *Lancet.* 2014 Nov; 383:614.
13. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016 Jan; 64:179.
14. Kjeldsen A, Aagaard KS, Topping PM, et al. 20-year follow-up study of Danish HHT patients-survival and causes of death. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Nov;11: 157.

Enfermedad de Gaucher: una enfermedad multisistémica

Gaucher Disease: a multisystemic disorder

Alberto Rivera Gallego, Rut Lorenzo Castro, Iria Villaverde Álvarez

Unidad de Enfermedades Minoritarias Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Vigo

RESUMEN

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo raro debido a la ausencia de la enzima glucocerebrosidasa, produciéndose acumulación de glucocerebrósidos en el sistema retículo endotelial. Se manifiesta por hepatoesplenomegalia, alteraciones hemáticas, neurológicas y óseas. Presentamos el caso de una paciente de 19 años de edad que ingresa por dolor abdominal generalizado, cansancio y debilidad, encontrándose hallazgos concordantes con una afectación infiltrativa en vertebras y ambas diáfisis femorales junto con necrosis avascular de ambas cabezas femorales. Se evidenciaron niveles de β glucosidasa disminuidos, y en el estudio genético se encontró la mutación p.Asn409Ser en homocigosis. La terapia de reemplazo enzimático logró normalización de cifras hematológicas al cabo de 6 meses y de tamaño de bazo e hígado al cabo de 1 año.

Palabras clave: enfermedad de Gaucher, Glucocerebrosidasa, Enfermedad de Depósito Lisosomal, esplenomegalia, trombocitopenia, Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE).

ABSTRACT

Gaucher disease is a rare autosomal recessive disorder due to the absence of the enzyme glucocerebrosidase, causing accumulation of glucocerebrosides in the reticulum endothelial system. It is manifested by hematologic abnormalities, hepatoesplenomegaly, and neurological and bone manifestations. We present the case of a 19-year-old patient who was admitted due to generalized abdominal pain, fatigue and weakness, along with infiltrative involvement in vertebrae and both femoral diaphyses together with avascular necrosis of both femoral heads. Decreased levels of β -glucosidase were evidenced, and the genetic study found the p.Asn409Ser mutation in homozygosity. Enzyme replacement therapy achieved normalization of hematological figures after 6 months and of spleen and liver size after 1 year.

Keywords: Gaucher disease (GD), lysosomal storage disorder, glucocerebrosidase, splenomegaly; thrombocytopenia, Enzyme Replacement Therapy (ERT).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher (EG), transmitida de forma autosómica recesiva, es el más común de los trastornos de depósito lisosomal. Está causada por mutaciones en el gen GBA1, cuyo resultado es una deficiencia en la actividad de la glucocerebrosidasa (GCasa) acumulándose su sustrato, la glucosilceramida en los lisosomas de los macrófagos (células de Gaucher), fundamentalmente en el bazo, hígado y médula ósea. Como consecuencia resaltar la presencia de citopenias, organomegalias y alteraciones óseas. El diagnóstico se basa en la medición de la actividad enzimática y el estudio genético. Los tratamientos aprobados hasta la fecha son el reemplazamiento enzimático (TRE) o la reducción de sustrato (TRS)¹.

Se reporta el caso de una paciente con EG tipo 1 que se presenta con esplenomegalia masiva y citopenias.

CASO CLÍNICO

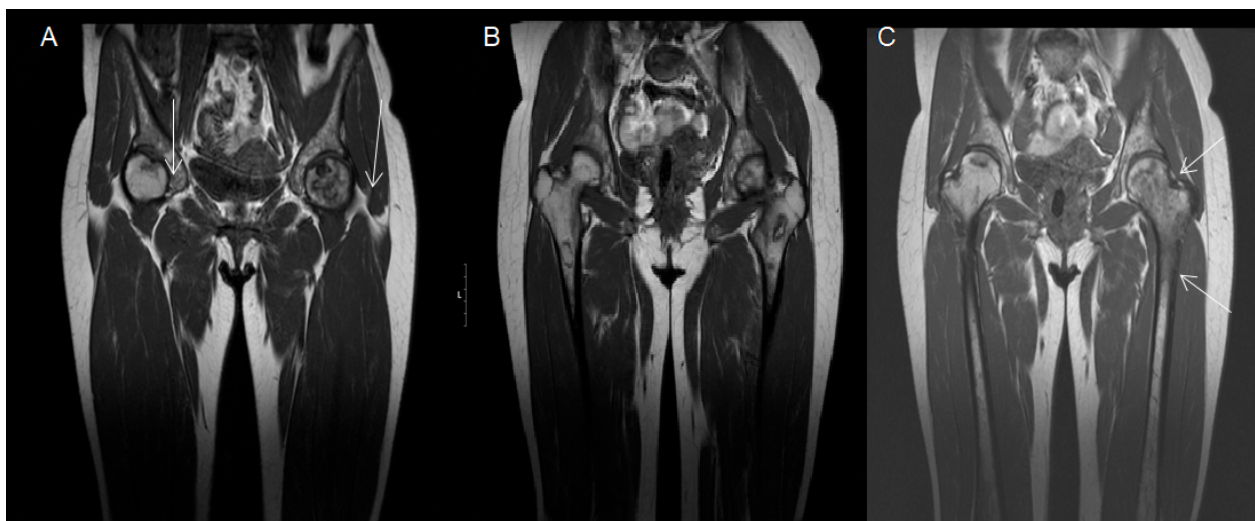
Se trata de una paciente de 19 años que ingresa por dolor abdominal generalizado, cansancio y debilidad. Raza caucásica y padres sin consanguinidad. No refería antecedentes familiares de interés, incluidos sus padres y un hermano.

El embarazo fue normal y a término. Diagnosticada de una Enfermedad de Perthes bilateral a los 9 años que se manejó mediante tratamiento conservador, por el resto el desarrollo psicomotor fue normal. No refería historia de hemorragia anormal, ni tampoco fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso o dolores óseos.

En el examen físico destacaba palidez cutánea y hemorragia conjuntival en cuadrante inferior de ojo derecho. Tenía

esplenomegalia de 5 traveses por debajo de reborde costal no dolorosa y una hepatomegalia leve de 1 través que era lisa y sin reflujo hepato-yugular. No adenomegalias. El resto de la exploración física, incluyendo neurológica, fue normal. Los análisis de laboratorio revelaron citopenias (hemoglobina 9.2 g/dl, glóbulos blancos 1.94 mil/mm³ y plaquetas 79000/mm³). El resto de la analítica fue normal incluyendo proteinograma e inmunofijación, autoinmunidad, cultivos de sangre y orina, serologías y Mantoux. La ecografía abdominal fue informada como bazo de diámetro longitudinal de 20 cm e hígado aumentado de tamaño, ambos con ecoestructura normal, sin evidenciarse otras alteraciones. En la tomografía computerizada (TC) toraco-abdominal se objetivó hepatomegalia de 19 cm y esplenomegalia de 20.5 cm sin otras alteraciones relevantes. Se realizó biopsia de médula ósea que reveló acúmulos nodulares de forma difusa de células de aspecto histiocitario, con amplios eosinófilos fibrilares, PAS positivos y con depósitos focales de hemosiderina en un fondo de células normales de linaje eritroide, mielóide y megacariocítico. En la resonancia magnética (RM) ósea se encontraron hallazgos concordantes con una afectación infiltrativa en vertebras y ambas diáfisis femorales, además de imágenes sugestivas de infartos óseos a nivel de región intertrocantérea y cuello de fémur izquierdo, junto con necrosis avascular de ambas cabezas femorales (figura 1). Se evidenciaron niveles de GCasa disminuidos y en el estudio genético se encontró la mutación p.Asn409Ser en homocigosis. El diagnóstico final fue EG tipo 1. Se inició TRE presentando normalización de cifras hematológicas al cabo de 6 meses y de tamaño de bazo e hígado al cabo de 1 año.

Figura 1. Focos de osteonecrosis en ambas cabezas femorales (A), infarto óseo en región intertrocanterea de fémur izquierdo (B), infiltración de la médula ósea (C).



DISCUSIÓN

La prevalencia aproximada de la EG al nacimiento se calcula 1/40.000 (en la población general) a 1/850 (en judíos Askenazi)². Actualmente, se han descrito más de 300 mutaciones responsables en el gen de la glucocerebrosidasa humana (cromosoma 1q22), algunos muy comunes, como la mutación p.Asn409Ser y p.Leu483Pro³. Aunque existen correlaciones genotipo-fenotipo, en un individuo concreto el genotipo no predice el pronóstico².

Las mutaciones en el gen GBA1 conducen a una acumulación de glucosilceramida en los lisosomas de las células del sistema retículo-endotelial, especialmente en los macrófagos, provocando su transformación en las denominadas células Gaucher (CG). Estas formas celulares son un fenotipo de macrófago activado con propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y de reparación de tejido, con un perfil de enzimas lisosomales (incluyendo la chitotriosidasa) y citoquinas y quimioquinas (incluyendo IL-1 beta, IL-6, TNFalpha, IL-10, IL-18 y CCL18) que le confiere un carácter sistémico a la EG⁴. Las CG infiltran el tejido hepático, esplénico, médula ósea y otros órganos ocasionando organomegalia y fragilidad ósea (incremento de la reabsorción trabecular, aparición de áreas de adelgazamiento cortical y áreas líticas óseas). Esta expansión ósea promueve la compresión extrínseca de los vasos intraóseos que, combinado con una modificación del microambiente espinal y anomalías de los glóbulos rojos, dan lugar a una isquemia ósea causando infartos y osteonecrosis. La presentación de la EG es muy heterogénea, variando desde la forma asintomática a la letal. Aunque clásicamente se diferencian tres fenotipos y una forma fetal, se considera un continuo entre estos diferentes tipos, basado en la presencia e intensidad de las manifestaciones neurológicas^{5,6}.

La EG Tipo 1 es la más común (95% de los casos), con una mediana de edad de aparición de los primeros síntomas de 15 años (0-77 años) y una mediana de edad al diagnóstico de 22

años (0-84 años)⁷. Su presentación clínica varía desde formas asintomáticas hasta formas muy severas. La afectación de cada órgano es muy variable y su evolución clínica son muy variables, incluso entre los miembros de una misma familia.

La esplenomegalia se presenta en más del 90% de los pacientes. Es el principal mecanismo de las citopenias dominada por la trombopenia. Se puede añadir el infarto esplénico, aunque su rotura es excepcional. Hasta un 60-80% de los casos se asocia con hepatomegalia⁷. Se pueden encontrar lesiones focales en bazo o hígado, llamadas gaucheromas. El daño óseo se observa hasta en el 80% de los casos (infarto óseo, osteonecrosis aséptica, osteoporosis, retraso del crecimiento, deformación en matraz de Erlenmeyer). Las ubicaciones preferentes son la columna vertebral, la pelvis y las extremidades inferiores. Estos eventos pueden ser asintomáticos o paucisintomáticos, siendo necesario una investigación sistemática mediante pruebas de imagen⁸. La astenia es común en estos pacientes. De manera excepcional, está descrita la afectación cutánea (pigmentación amarillo-marrón en la cara y las tibias), pulmonar (neumonía intersticial, hipertensión pulmonar), neuropatía periférica, afectación cardíaca (pericarditis constrictiva), digestiva (enteropatía exudativa, cólicos), ocular (manchas blancas, vasculitis retiniana) y renal (síndrome nefrótico, insuficiencia renal). En mujeres es más común el retraso en la menarquia, la menorragia y complicaciones relacionadas con el embarazo⁹.

La EG Tipo 2 es una forma más rara, que generalmente comienza a los 3-6 meses de edad con hepatosplenomegalia y deterioro neurológico. Son muy sugestivos de la enfermedad la combinación de rigidez del cuello y opistótonos, signos bulbares (incluyendo trastornos de la deglución) y parálisis horizontal de la mirada⁴. El curso es desfavorable y la muerte ocurre antes del tercer año de vida principalmente debido a una afectación pulmonar infiltrativa o por apnea central.

La EG tipo 3, representa menos del 5% de casos. La expre-

Tabla 1. Objetivos a corto y largo plazo (modificado de Biegstraaten, M, et al 2018).

	Corto plazo	Largo plazo
Anemia	<p>Eliminar dependencia de transfusiones de sangre</p> <p>Aumentar los niveles de HGB en un plazo de 12 a 24 meses a valores normales para edad y sexo</p>	Mantener niveles normales de HGB
Tendencia al sangrado	<p>Aumentar el recuento plaquetario lo suficiente como para prevenir el sangrado quirúrgico, obstétrico y espontáneo</p> <p>En pacientes con esplenectomía - normalización del recuento plaquetario al 1 año de tratamiento</p> <p>En pacientes con bazo intacto: lograr el recuento plaquetario de $\geq 100.000/\text{mm}^3$ al tercer 3 año de tratamiento</p>	Mantener el recuento plaquetario $\geq 100.000/\text{mm}^3$
Hueso	<p>Disminuir el dolor óseo no relacionado con enfermedad ósea irreversible a los 1 ó 2 años</p> <p>Disminuir la afectación de la médula ósea, medida por un score</p> <p>Aumentar la densidad mineral ósea (DMO) a los 2 años en adultos en pacientes con una puntuación T inferior a -2,5 al diagnóstico</p> <p>Mantener una movilidad normal o, si está afectada al diagnóstico, mejorar la movilidad</p> <p>Normalizar el crecimiento dentro de los 2 años posteriores al inicio del tratamiento</p>	<p>Prevenir las complicaciones óseas</p> <p>Prevenir la osteopenia/osteoporosis (medida por DEXA)</p> <p>Prevenir el uso crónico de analgésicos</p> <p>Alcanzar una masa esquelética máxima normal o ideal en niños</p>
Vísceras	<p>Evitar la esplenectomía</p> <p>Alivio de síntomas secundarios a la esplenomegalia</p> <p>Eliminar el hipersplenismo</p> <p>Disminución del volumen esplénico entre <2 a 8 veces dependiendo del volumen inicial entre 1-2 años</p> <p>Reducción del volumen hepático a 1-1.5 veces lo normal dentro de los 1-2 años</p>	<p>Mantener el volumen del bazo de < 2 a 8 veces lo normal</p> <p>Mantener un volumen normal o cerca de lo normal del hígado</p> <p>Prevenir la fibrosis hepática, la cirrosis y la hipertensión portal</p>
Bienestar	<p>Mejorar las puntuaciones iniciales de un score validado de calidad de vida en un plazo de 2 a 3 años, dependiendo de la carga de enfermedad</p> <p>Reducir la fatiga (no relacionada con la anemia) medida por un score validado</p> <p>Mejorar o restaurar la función física para llevar a cabo actividades normales</p>	<p>Mantener una buena calidad de vida medida por un score validado</p> <p>Mantener una participación normal en actividades</p> <p>Minimizar las cargas psicosociales del tratamiento de por vida</p> <p>Lograr un inicio normal de la pubertad</p> <p>Normalizar la esperanza de vida</p>
Complicaciones pulmonares		Prevenir o mejorar la enfermedad pulmonar, la hipertensión pulmonar y el síndrome hepatopulmonar
Embarazo y parto		Prevenir las complicaciones relacionadas con la GD durante el embarazo y el parto

sión clínica es muy heterogénea, con un inicio, en general, antes de los 2 años. Además de los trastornos del tipo 1 se añaden signos neurológicos (oftalmoplegia horizontal supranuclear, síndrome cerebeloso y encefalopatía progresiva asociada a una epilepsia mioclónica, mioclonia no epiléptica, espasticidad, trastornos del comportamiento o incluso demencia). La clínica neurológica puede ocurrir varios años antes de otras manifestaciones clínicas⁴

Entre las anomalías de laboratorio en la EG se encuentran la trombopenia es frecuente (90% de los casos) y de diversos grados (<60 G/L en el 26% de los casos)¹⁰. La trombopatía, frecuentemente asociada con esta trombopenia puede agravar la sintomatología hemorrágica en estos pacientes. La anemia suele ser moderada (56% casos) y puede haber leucopenia, aunque no frecuente.

Es común la elevación de la ferritina (85%), mientras que el hierro y el índice de saturación de transferrina son normales. Existe una elevación de enzimas lisosomales en plasma, incluyendo la enzima convertidora de angiotensina, la fosfatasa ácida resistente a tartrato y la hexosaminidasa. La hipergammaglobulinemia policlonal común (25-91%), pudiendo presentarse uno o varios picos monoclonales (1-35%), generalmente clasificada como de significado incierto¹¹.

Actualmente, los biomarcadores más útiles en el seguimiento de pacientes con EG son la quitotriosidasa, CCL18 y la glucosilesfingosina. La quitotriosidasa, producida por las células de Gaucher se puede utilizar como marcador pronóstico y de eficacia; sin embargo, un 6% de la población no la produce y alrededor del 30% produce poco. El CCL18 se produce en los macrófagos y células dendríticas, presenta una cinética similar a la quitotriosidasa, asociándose niveles altos con un pronóstico más grave. La sensibilidad y especificidad de la glucosilesfingosina (Lyso GL1) parecen ser superiores, correlacionándose con la hepatomegalia, esplenomegalia, esplenectomía y el tipo de tratamiento¹².

La ecografía abdominal, por su disponibilidad, sigue siendo ampliamente utilizada como primera línea. La RM abdominal es el examen de elección para evaluar las dimensiones y morfología de bazo e hígado¹³ así como el daño óseo. Cuantifica el grado de infiltración ósea, evalúa el alcance de las lesiones, su temporalidad y la reducción del grado de infiltración durante la enfermedad¹⁴. Las radiografías óseas son útiles para el diagnóstico y el seguimiento de lesiones sintomáticas, la osteonecrosis y la valoración de fracturas, artrosis y osteosíntesis. La densitometría ósea puede detectar osteopenia o una osteoporosis, común en EG⁸. Otros exámenes útiles son la TC torácica, pruebas de función respiratoria, el ecocardiograma, el electroencefalograma y la electrooculografía en casos de EG tipo 2/3.

Entre las complicaciones asociadas a la EG se encuentran:

- Parkinson. En pacientes con EG de tipo 1 el riesgo de Enfermedad de Parkinson (EP) aumenta de 6 a 17 veces en comparación con la población general, siendo de inicio más precoz. Al mismo tiempo, existe una fuerte asociación entre

las mutaciones del gen GBA y EP, especialmente la mutación p.Leu483Pro⁴.

- Neoplasias. Parece existir un incremento en la incidencia de linfomas, hepatocarcinoma, melanoma y cáncer de páncreas⁴.
- Mieloma múltiple. Su incidencia está aumentada, con un riesgo relativo estimado de 37.5-51.5 comparado con la población general⁶.

Diagnóstico

La EG debe sospecharse en individuos con la combinación de afectación del sistema nervioso central, óseo, hematológico y otros hallazgos clínicos. El diagnóstico se establece mediante la demostración de un déficit (menor al 15%) de GCase en leucocitos de sangre periférica (u otras células nucleadas) o la identificación de variantes patógenas en GBA en las pruebas genéticas³.

Se ha desarrollado un test ultramicrofluorométrico para el diagnóstico de EG a partir de sangre seca en papel filtrante que facilita el diagnóstico⁴.

Tratamiento

El seguimiento de los pacientes con tratamiento lo establece un documento de consenso, publicado por un grupo de trabajo europeo, con los objetivos a corto y largo plazo¹⁵ (Tabla 1). Asimismo, existe un nuevo sistema de puntuación de gravedad de la enfermedad (DS3), utilizado para valorar los resultados de salud a largo plazo de las personas con EG¹⁶.

Existen dos opciones aprobadas para el tratamiento en la EG: tratamiento de reemplazamiento enzimático (TRE) y de reducción de sustrato (TRS). Otros tratamientos (las chaperonas y la terapia génica) están en investigación^{6,17}.

1. Tratamiento de Reemplazamiento Enzimático (TRE)¹⁷.

Existen tres preparaciones enzimáticas: imiglucerasa (Cerezyme[®]), velaglucerasa alfa (VPRIV[®]) y taliglucerasa alfa (Elelyso[®]) (esta última no aprobada en Europa). Se ha demostrado que el TRE es eficaz en revertir las alteraciones de la afectación hematológica y visceral (hígado/bazo). Las manifestaciones neurológicas así como las somáticas crónicas parecen responder poco al tratamiento, pudiendo persistir la trombocitopenia en individuos con esplenomegalia residual y/o la presencia de nódulos esplénicos. En la mayoría de los individuos, el tratamiento se inicia con una dosis entre 15-60 unidades/kg de peso corporal administrado por vía intravenosa cada dos semanas. Esta dosis se incrementa o disminuye en función de la consecución de objetivos⁷. El TRE es bien tolerado. Aproximadamente 10%-15% y un 1% de los individuos desarrollan anticuerpos contra la imiglucerasa y velaglucerasa respectivamente, permaneciendo asintomáticos en la mayoría de los casos. Los efectos adversos (p. ej., prurito, urticaria) se controlan relativamente bien con premedicación mediante antihistamínicos. Individuos con signos de EG tipo 2 y aquellos con hidrops fetalís no son candidatos apropiados para trasplante de médula ósea, TRE o TRS. Los pacientes con EG tipo 3 parecen obtener algún beneficio de la TRE, aunque el

pronóstico a largo plazo aún está por definir para este grupo heterogéneo. El TRE parece reducir el riesgo de aborto espontáneo y las complicaciones durante el parto y el puerperio, sin presentar efectos sobre el feto ni niños lactantes⁹.

2. Terapia de reducción de sustrato (TRS).

Tiene como objetivo restaurar la homeostasis metabólica limitando la cantidad de precursor de sustrato sintetizado (y eventualmente sujeto a catabolismo); pudiendo ser procesado de manera eficaz por la enzima mutada con actividad hidrolítica residual. El Miglustat es el primer agente oral en pacientes con EG leve a moderada para quienes la TRE no es una opción terapéutica⁶. Eliglustat, inhibidor de la glucosilceramidasintetasa, ha demostrado mejoría o estabilización de las cifras de hemoglobina y plaquetas y de los volúmenes de bazo e hígado así como de los parámetros óseos en pacientes naive. Está aprobado a una dosis de 84 mg dos veces al día para metabolizadores rápidos o intermedios y de 84 mg una vez al día para metabolizadores lentos y para los pacientes que toman ciertos medicamentos metabolizados por la vía del citocromo P450 (CYP) 2D6. Los efectos secundarios de eliglustat fueron generalmente leves o moderados y transitorios, incluyendo dispepsia, cefalea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, artralgias entre los más frecuentes¹⁸.

Aunque la terapia de reemplazo enzimático (TRE) ha cambiado la historia natural de la EG, pueden requerir asociación de otro tipo de tratamientos como analgesia, terapia para la osteoporosis, cirugía de reemplazo articular, transfusión de productos sanguíneos, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*. 2017 Mar;22(2):65-73
- Mistry PK, Belmatou N, vom Dahl S, Giugliani R. Understanding the natural history of Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2015 Jul;90 Suppl 1:S6-11
- Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, Tayebi N, Sidransky E. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet*. 2000 Jun;66(6):1777-86
- Stirmemann J, Belmatou N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, Levade T, Astudillo L, Serratrice J, Brassier A, Rose C, Billette de Villemeur T, Berger MG. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 17;18(2):441
- Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab*. 2004 Sep-Oct;83(1-2):6-15
- Gary SE, Ryan E, Steward AM, Sidransky E. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018 Mar;13(2):107-118.
- Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004 Oct;41:4-14
- Hughes D, Mikosch P, Belmatou N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, Kindmark A, Mistry P, Poll L, Weinreb N, Deegan P. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res*. 2019 Jun;34(6):996-1013
- Zimran A, Morris E, Mengel E, Kaplan P, Belmatou N, Hughes DA, Malinova V, Heitner R, Sobreira E, Mrsi M, Granovsky-Grisaru S, Amato D, vom Dahl S. The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood Cells Mol Dis*. 2009 Nov-Dec;43(3):264-88.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ, Zimran A. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 9;160(18):2835-43.
- Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. 2000 Jul 27 [updated 2018 Jun 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301446./
- Revel-Vilk S, Fuller M, Zimran A. Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 28;21(19):7159
- Razek AAKA, Abdalla A, Barakat T, El-Taher H, Ali K. Assessment of the liver and spleen in children with Gaucher disease type I with diffusion-weighted MR imaging. *Blood Cells Mol Dis*. 2018 Feb;68:139-142
- Andrade-Campos M, Valero E, Roca M, Giraldo P; Spanish group on Gaucher Disease. The utility of magnetic resonance imaging for bone involvement in Gaucher disease. Assessing more than bone crises. *Blood Cells Mol Dis*. 2018 Feb;68:126-134.
- Biegstraaten M, Cox TM, Belmatou N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2018 Feb;68:203-208
- Ganz ML, Stern S, Ward A, Nalysnyk L, Selzer M, Hamed A, Weinreb N. A new framework for evaluating the health impacts of treatment for Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Feb 20;12(1):38
- Revel-Vilk S, Szer J, Mehta A, Zimran A. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. *Br J Haematol*. 2018 Aug;182(4):467-480
- Belmatou N, Di Rocco M, Fraga C, Giraldo P, Hughes D, Lukina E, Maison-Blanche P, Merkel M, Niederau C, Pckinger U, Richter J, Stulnig TM, Vom Dahl S, Cox TM. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med*. 2017 Jan;37:25-32.

Varón de 30 años con hiperamonemia de 24 horas de evolución

30-year-old man with Acute Hyperammonemia

Álvaro Hermida-Ameijeiras¹, Gemma Rodríguez Carnero², Miguel Ángel Martínez²

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. ¹Servicio Medicina Interna. Estructura Organizativa de Gestión Integrada de Santiago. Área de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición. Estructura Organizativa de Gestión Integrada de Santiago

RESUMEN

La hiperamonemia es una de las complicaciones agudas más graves que se puede presentar en diversos trastornos congénitos del metabolismo como los defectos en el ciclo de la urea, las acidemias orgánicas o en las alteraciones en la oxidación de los ácidos grasos. Su reconocimiento y tratamiento es una emergencia clínica, dado que el efecto neurotóxico es directamente proporcional al tiempo de exposición a niveles elevados de amonio.

Presentamos el caso clínico de un paciente de 30 años con deterioro del nivel de consciencia y elevación del amonio plasmático de 24 horas de evolución.

Palabras clave: amonio, hiperamonemia, defectos de oxidación de ácidos grasos; hipoglicemia hipocetósica.

ABSTRACT

Hyperammonemia is one of the most severe acute complication that can occur in various congenital metabolic conditions such as the urea cycle disorders, organic acidemias or fatty acids oxidation defects. The prompt recognition and treatment is a clinical emergency, since the neurotoxic effect is directly proportional to the time of exposure to high levels of ammonia.

We report the clinical case of a 30-year-old patient with a decreased level of consciousness and a 24-hour evolution of high plasma ammonia.

Keywords: Ammonia, hyperammonemia, fatty acid oxidation defects, hypoketotic hypoglycemia.

CASO CLÍNICO

Varón de 30 años que acude a Urgencias por deterioro del estado general secundario a ayuno, náuseas y vómitos de 24 horas de evolución.

Paciente sin hábitos tóxicos ni antecedentes alérgicos medicamentosos que refiere episodios de "migrañas" desde los 4 años de edad (aunque de mayor intensidad y más invalidantes desde los 25). Hasta la fecha había requerido tres ingresos hospitalarios previos (a los 5, 12 y 27 años) con un cortejo sintomático similar, en el que predominan los vómitos, la cefalea, somnolencia y desconexión medioambiental y que en su día se interpretaron como encefalitis vírica (tratado con aciclovir parenteral) en un caso y cefalea migrañosa en los otros dos, respectivamente. En ninguno de los ingresos citados, los estudios de neuroimagen objetivaron patología craneoencefálica evidenciable.

En la actualidad trabaja como fotógrafo y esporádicamente como camarero y el único tratamiento activo es un suplemento oral de vitamina B12 y ácido fólico.

El paciente relata a su llegada al Servicio de Urgencias que hace una semana comenzó con diarrea líquida con más de tres deposiciones diarias exentas de moco, pus o sangre y acompañadas de vómitos alimentarios. En los últimos tres días, además ha presentado rinorrea purulenta asociada a salvadas de estornudos y tos con escasa expectoración. Por este motivo, el paciente se ha postrado en cama y disminuido la ingesta de sólidos y líquidos. La pareja con la que convive, lo trae a Urgencias alarmada por la creciente somnolencia y cefalea hemicraneal en las últimas 24 horas.

La exploración física en Urgencias mostraba taquicardia a 96 lpm con el resto de constantes físicas en el rango de

normalidad. La exploración física por aparatos, incluyendo la neurológica sistematizada, no mostraba anomalía destacada salvo voz nasalizada secundaria a congestión nasal.

La analítica sanguínea al ingreso mostraba un pH de 7.4 con un exceso de bases efectivo de -3.9 mEq/L y bicarbonato de 21.5 mmol/L. Glucosa: 213 mg/dL; creatinina: 0.8 mg/dL; GOT (AST): 42 U/L; GPT (ALT): 60 U/L; CPK: 134 U/L; amonio: 133.7 mmol/L. La evolución durante el ingreso fue estable sin presentar datos de encefalopatía pero con valores crecientes de amonio plasmático hasta alcanzar los 181.8 mmol/L, motivo por el que se implantó tratamiento quelante de amonio con fenilbutirato sódico (4 grs cada 6 horas), suplementación oral con arginina y restricción de proteínas en la dieta, objetivando de esta manera una gran mejoría clínica y analítica. El estudio metabólico (que incluye acilcarnitinas/carnitina libre plasmáticos, perfil de aminoácidos plasmáticos y determinación de ácidos orgánicos en orina) reflejaron un patrón de elevación de acilcarnitinas plasmáticas de cadena media y larga:

- Hexanoilcarnitina C6 (0.35 µmol/L; N < 0.32)
- Octanoilcarnitina C8 (0.49 µmol/L; N < 0.26)
- Decanoilcarnitina C10 (1.06 µmol/L; N < 0.33)
- Decenoilcarnitina C10:1 (0.31 µmol/L; N < 0.22)
- Miristoleilcarnitina C14:1 (0.56 µmol/L; N < 0.47)
- Miristodienoilcarnitina C14:2 (0.30 µmol/L; N < 0.11)
- Palmitleoilcarnitina C16:1 (0.82 µmol/L; N < 0.39)

Así como una disminución de carnitina libre (11.24 µmol/mmol creat.; RN: 11.80-72.5) junto con una elevación de determinados ácidos orgánicos en orina (butirilglicina, isovalerilglicina, hexanoilglicina y heptenoilglicina) y disminución de otros (Ácido

orótico y succinilacetona). El estudio de aminoácidos plasmáticos reflejaba niveles normales de glutamina y ligero descenso de arginina plasmática.

Con la sospecha bioquímica de trastorno de la betaoxidación de ácidos grasos y con niveles controlados de amonio plasmático y resolución sintomática, se decide suspender tratamiento con fenilbutirato e iniciar suplementación oral con riboflavina (50 mg/día) y carnitina (1800 mg/12 horas) así como ácido docosahexanoico y triglicéridos de cadena media (MCT).

De la misma manera, se solicitó cribado genético de variantes patogénicas en los genes ETFA, ETFB y ETFDH, detectándose la presencia de la variante [c.1601 C>T; p.Pro534Leu] en homocigosis en el exón 12 del gen ETFDH en el DNA de leucocitos del paciente, compatible con Déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa (MADD) o aciduria glutárica tipo II (OMIM 231680).

DISCUSIÓN

Los ácidos grasos constituyen una importante fuente de energía además de participar en la biosíntesis de macromoléculas. En situaciones de ayuno o de incremento de necesidades energéticas en las que se agotan las reservas de glucosa, muchos tejidos (excepto el cerebro) pueden utilizar los ácidos grasos para generar energía. Tanto el músculo esquelético y corazón, como el hígado dependen de la betaoxidación de los ácidos grasos para su correcto funcionamiento (de ahí que los trastornos de la betaoxidación cursen con afectación miocárdica, miopática y hepatocelular).

La oxidación de los ácidos grasos ocurre en la mitocondria para lo que se requiere la intermediación de un numeroso grupo de proteínas transportadoras y complejos enzimáticos con actividad acilCoAsintetasa que facilitan la captación de ácidos grasos de cadena larga y muy larga en las células y su conversión en acilésteres. Para alcanzar la matriz mitocondrial precisan del ciclo de la carnitina¹.

En los períodos de incremento de demanda energética (ayuno prolongado, procesos infecciosos, intervenciones quirúrgicas, ejercicio físico intenso, ...) se requiere el suministro adicional procedente de la betaoxidación de los ácidos grasos y por ese motivo, en los trastornos de la betaoxidación se producen síntomas derivados del déficit energético a la par que la acumulación de los acilésteres genera toxicidad intracelular (las acilcarnitinas de cadena larga pueden producir arritmias cardíacas y afectación neurológica entre otras). Tanto la gluconeogénesis como la cetogénesis se encuentran inhibidas en caso de intoxicación lo que provoca episodios de hipoglucemia hipocetósica, acidemia láctica e hiperamonemia, mientras que la inhibición del transporte de carnitina conlleva déficit de ésta en todos los trastornos de la betaoxidación^{1,2}.

Los principales defectos de la betaoxidación son:

- Déficit de carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT 1) y 2 (CPT 2)
- Déficit del transportador de carnitina

- Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD), media (MCAD) y muy larga (VLCAD)
- Déficit múltiple de acil CoA deshidrogenasa (MADD) o aciduria glutárica tipo II
- Déficit de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)

Todos estos trastornos siguen un patrón de herencia autosómica recesiva.

El déficit múltiple de acil-CoA deshidrogenasa también conocida como aciduria glutárica tipo II (GA-2; OMIM 231680), está causada por defectos en el transporte de electrones en el complejo mitocondrial ETF/ETF-QO, causando un acúmulo intramitocondrial de acil-CoA ésteres. Las "flavoproteínas de transferencia de electrones" (ETF, por sus siglas en inglés) y "FTE-ubiquinona oxidoreductasa" (ETF: QO, por sus siglas en inglés) ayudan a producir energía para descomponer ciertas grasas y proteínas de los alimentos que consumimos¹⁻³.

Cuando alguna de estas dos enzimas falta, el cuerpo no puede descomponer las proteínas y la grasa para producir energía y debe utilizar glucosa. Aunque la glucosa es una buena fuente de energía, cuando se termina, el cuerpo trata de usar las grasas y las proteínas sin éxito. Esto lleva a una acumulación de ácido glutárico y otras sustancias tóxicas en la sangre.

La hipoglucemia puede hacer que un paciente se sienta débil, tembloroso o mareado y tenga la piel sudorosa y fría. La hipoglucemia puede suceder: después de hacer mucho ejercicio; después de comer demasiadas proteínas; después de períodos largos sin comer; durante enfermedades o infecciones. Los episodios de crisis metabólica pueden suceder por las mismas razones⁴.

La forma neonatal es la más severa y se acompaña además de los síntomas comunes a todos los trastornos de la betaoxidación (hipoglucemia hipocetósica, acidosis metabólica con anión gap elevado e hiperamonemia), hepatomegalia, displasia renal quística y encefalopatía que puede causar el fallecimiento del neonato. Existe una forma infantil que aun siendo menos grave puede acarrear secuelas neuropsicológicas severas. La forma de debut en la edad adulta se considera más benigna y suele debutar con episodios de debilidad muscular (algunas personas con GA-2 nunca manifiestan síntomas y sólo se descubre que tienen la enfermedad después de habérsela diagnosticado a un hermano o hermana)^{2,5-6}.

El estudio del plasma sanguíneo refleja hipoglucemias y en orina se objetiva elevación de ácidos orgánicos (ácido glutárico, 3-hidroxi glutárico, ácido glutacónico y glutaril carnitinas), junto con la deficiencia secundaria de carnitina libre⁷.

La acidemia glutárica es un trastorno de origen genético. Todos tenemos un par de genes que produce la enzima ETF y otro par que produce la enzima ETF: QO. El gen mutado se halla en el brazo corto (p) del cromosoma 19 (19p13.2). Dado que la MADD es un trastorno hereditario que se transmite por herencia autosómica recesiva, para padecer la enfermedad es necesario que se hallen alterados tanto el gen heredado

del padre como el heredado de la madre. El estudio genético mostrará variantes patogénicas en los genes ETFA, ETFB y/o ETFDH, estas últimas, respondedoras a riboflavina y vinculadas a la forma adulta como en el caso de nuestro paciente. La identificación del gen mutado nos permite además identificar a portadores y el diagnóstico prenatal⁸.

Los pacientes con MCADD necesitan comer con frecuencia para evitar la hipoglucemia o una crisis metabólica.

- Por lo general, se suele sugerir el consumo de una dieta rica en hidratos de carbono, usando hidratos de carbono de absorción lenta de forma fraccionada (pan, pastas, frutas, vegetales, etc.).
- Se deben restringir la ingesta de grasas y proteínas (carnes magras y alimentos lácteos bajos en grasa).
- Ante situaciones de estrés (infecciones, cuadros febriles) evitar ayuno prolongado asegurando una ingesta adecuada de hidratos de carbono (a base de bebidas o alimentos ricos en hidratos de carbono).

La mayoría de los niños no tiene crisis metabólicas después de los diez años. Sin embargo, algunos pueden necesitar continuar con el tratamiento de por vida. Conviene identificar precozmente los síntomas que pueden precipitar una crisis metabólica (falta de apetito, poca energía o demasiado sueño, vómitos, diarrea, una infección, fiebre).

Algunos adultos con GA-2 se benefician al tomar suplementos de riboflavina a diario (100-400 mg/d). A algunos pacientes se les puede dar L-carnitina para ayudarlos. Algunas personas con GA-2 se benefician al tomar suplementos de glicina. En aquellos pacientes con concentraciones disminuidas de CoQ10, está indicada su suplementación para mejorar la debilidad muscular⁹.

La detección precoz y las medidas de tratamiento precoces hacen que estos pacientes puedan llevar una vida normal y con muy buena evolución clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Electron Transfer Flavoprotein-Ubiquinone Oxidoreductase: Glutaric Acidemia Type II. In: Scriver CR, Sly WS, Childs B, Beaudet AL, Valle D, Kinzler KW. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vogelstein B; 2001
2. Goodman SI, Frerman FE: Glutaric acidemia type II (multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency). J Inher Metab Dis. 1984; 7(Suppl 1):33-37.
3. Amendt BA, Rhead WJ: The multiple acyl-coenzyme A dehydrogenation disorders, glutaric aciduria type II and ethylmalonic-adipic aciduria. Mitochondrial fatty acid oxidation, acyl-coenzyme A dehydrogenase, and electron transfer flavoprotein activities in fibroblasts. J Clin Invest. 1986; 78(1):205-213
4. Dusheiko G, Kew MC, Joffe BI, Lewin JR, Mantagos S, Tanaka K: Recurrent hypoglycemia associated with glutaric aciduria type II in an adult. N Engl J Med. 1979; 301(26):1405-1409.
5. Grice AS, Peck TE: Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a rare cause of acidosis with an increased anion gap. Br J Anaesth. 2001; 86(3):437-441.
6. Ishii K, Komaki H, Ohkuma A, Nishino I, Nonaka I, Sasaki M: Central nervous system and muscle involvement in an adolescent patient with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Brain Dev. 2010; 32(8):669-672
7. Pollard LM, Williams NR, Espinoza L, Wood TC, Spector EB, Schroer RJ, et al. Diagnosis, treatment, and long-term outcomes of late-onset (type III) multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Child Neurol. 2010; 25(8):954-960
8. Corydon MJ, Vockley J, Rinaldo P, Rhead WJ, Kjeldsen M, Winter V, et al. Role of common gene variations in the molecular pathogenesis of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Pediatr Res. 2001; 49(1):18-23.
9. Cotelli MS, Vielmi V, Rimoldi M, Rizzetto M, Castellotti B, Bertasi V, et al. Riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency with unknown genetic defect. Neurol Sci. 2012; 33(6):1383-1387

Esclerosis Tuberosa: presentación de un caso clínico

Tuberous Sclerosis: a case report

Susana Rivera García, Ana Arévalo Gómez, Fernando de la Iglesia Martínez

Unidad de Enfermedades Minoritarias. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

RESUMEN

La Esclerosis Tuberosa (ET) ó Complejo Esclerosis Tuberosa es un trastorno genético autosómico dominante que afecta a niños y adultos. Se debe a la ausencia parcial o total de la expresión de los genes TSC1 (hamartina) o TSC2 (tuberina), lo que genera disfunción orgánica por crecimiento de hamartomas en sistema nervioso central, riñón, corazón, pulmón y piel. Un seguimiento protocolizado nos ayuda a confirmar el diagnóstico así como a identificar precozmente complicaciones clínicamente significativas. Nos permite además identificar portadores de mutaciones entre los familiares y realizar eficazmente labores de consejo genético.

Palabras clave: Esclerosis tuberosa, placas de Shagreen, angiofibromas, epilepsia.

ABSTRACT

Tuberous Sclerosis (TS) or Tuberous Sclerosis Complex is an autosomal dominant genetic disorder that affects children and adults. It is due to the partial or total absence of the expression of the TSC1 (hamartin) or TSC2 (tuberin) genes, which generates organic dysfunction due to the growth of hamartomas in the central nervous system, kidney, heart, lung and skin. A protocolized follow-up helps us to confirm the diagnosis as well as to promptly detect clinically significant complications. It also allows us to identify carriers of mutations among relatives and effectively carry out genetic counseling tasks.

Keywords: Tuberous sclerosis; Shagreen patches; angiofibroma; epilepsy.

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Tuberosa (ET) es una enfermedad multisistémica cuyas manifestaciones clínicas son muy variables. Por este motivo, los pacientes con esta patología requieren un seguimiento multidisciplinar a lo largo de su vida que implica la realización de numerosos controles periódicos.

La baja sensibilización con esta patología, junto con la ausencia de un especialista de referencia para estos pacientes en la edad adulta, hacen que en un gran número de hospitales estos pacientes se encuentren en muchos casos sin seguir.

En el año 2017 se creó en nuestro hospital una consulta monográfica de Esclerosis Tuberosa para facilitar el correcto estudio, seguimiento y tratamiento de estos pacientes y sus familiares, así como la transición de los mismos de la edad pediátrica a la edad adulta.

La consulta monográfica está centralizada y coordinada en el servicio de Medicina Interna que se encarga de la evaluación integral con el apoyo de un comité multidisciplinar en el que están representados profesionales de todas las especialidades involucradas en esta patología.

Para su estudio y seguimiento se sigue un protocolo elaborado por el comité multidisciplinar.

A continuación se presenta uno de los casos clínicos a seguimiento en la consulta.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 55 años con diagnóstico de esclerosis tuberosa remitido a la consulta para seguimiento multidisciplinar. Sus padres viven y están sanos y uno de sus tres hijos presenta la misma enfermedad. Los otros dos

hijos no han sido estudiados y están asintomáticos. No tiene realizado estudio genético.

El paciente presenta epilepsia desde la infancia a seguimiento por neurología sin crisis en los últimos años y a tratamiento con levetiracetam. En la tomografía axial computerizada (TAC) cerebral (imagen 1) presenta múltiples calcificaciones subependimarias en ambos ventrículos laterales (hamartomas) y túbler cortical en el giro frontal superior derecho y en las folias de ambos hemisferios cerebelosos. A nivel renal presenta múltiples angiomiolipomas bilaterales, el de mayor tamaño en el riñón derecho de 3,6 cm x 4 cm y múltiples quistes corticales simples y pielocaliciales bilaterales (imagen 2). El tamaño de los angiomiolipomas ha permanecido estable durante los últimos años. A nivel cutáneo presenta lesiones en confetti, placa de Shagreen (imagen 3) y cinco fibromas intraorales (imagen 4). No presenta afectación oftálmica ni clínica respiratoria.

Este paciente cumple criterios clínicos para esclerosis tuberosa definida: tres criterios mayores que son la placa de shagreen, los angiomiolipomas renales y la afectación cerebral con hamartomas y tubers corticales y tres criterios menores, las lesiones cutáneas en confetti, los quistes renales múltiples y los fibromas intraorales.

El seguimiento clínico del paciente se realiza de forma anual y multidisciplinar por Urología, Neurología y Medicina Interna siguiendo un protocolo realizado en nuestro centro.

Dado la presencia de un angiomiolipoma de 4 cm se valoró el inicio de tratamiento con everolimus, un fármaco inhibidor de la vía mTOR, pero el paciente prefiere demorarlo por miedo a los efectos secundarios de dicho fármaco por lo que se decidió seguimiento cada seis meses con resonancia nuclear magnética (RNM) abdominal y en función de la progresión se replanteará decisión terapéutica.

Imagen 1. TAC cerebral: Múltiples calcificaciones subependimarias en ambos ventrículos laterales (hamartomas).

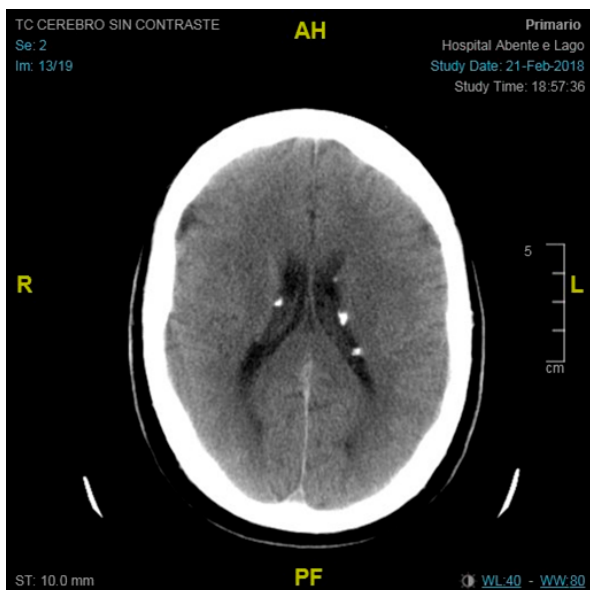
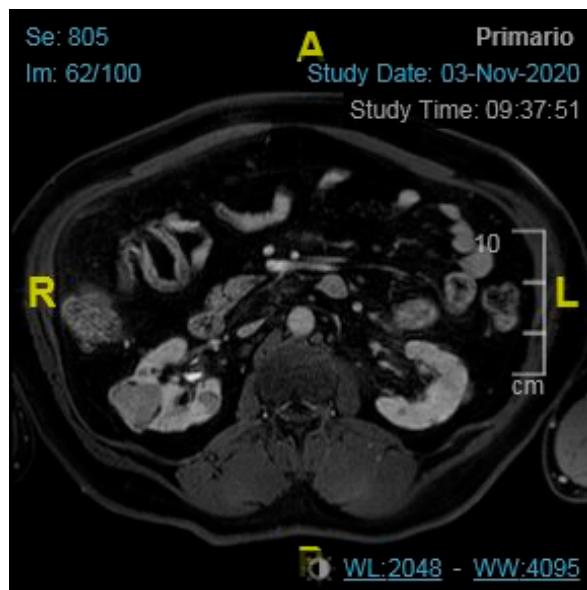


Imagen 2: RNm abdominal: Angiomiolipoma renal de mayor tamaño en el riñón derecho de 3,6 cm x 4 cm.



DISCUSIÓN

La ET es un síndrome neurocutáneo de herencia autosómica dominante de afectación multisistémica, caracterizado por el desarrollo de múltiples tumores benignos (hamartomas) en diferentes órganos, principalmente sistema nervioso central (SNC), ojos, corazón, pulmón, riñón, hígado y piel. También existe un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos. El fenotipo es muy variable incluso en individuos de la misma familia y puede manifestarse tanto en el período prenatal como en la niñez, adolescencia o edad adulta¹⁻⁴.

Se estima que la incidencia es de entre 5000 y 10000 nacidos vivos^{2,5,6}. Se debe a una mutación en el gen TSC1 (que codifica la proteína hamartina) o TSC2 (que codifica la proteína tuberina), que forman el complejo hamartina-tuberina

responsable de inhibir la expresión de la vía mTOR, un regulador intracelular del crecimiento y metabolismo celular. Un pequeño número de pacientes con delección en el gen TSC2 puede asociar delección en el gen PKD1 de poliquistosis renal. En el 80% de los casos las mutaciones son de novo⁷.

Prácticamente todos los pacientes presentan lesiones cutáneas características de la enfermedad, que tienden a estabilizarse después de la pubertad. Los más comunes son las manchas hipopigmentadas, los angiofibromas, las placas de Shagreen y los fibromas ungueales e intraorales. Pero solo los casos severos con mucha expresividad tienen manifestaciones en la primera infancia.

Imagen 3. Placa de Shagreen.

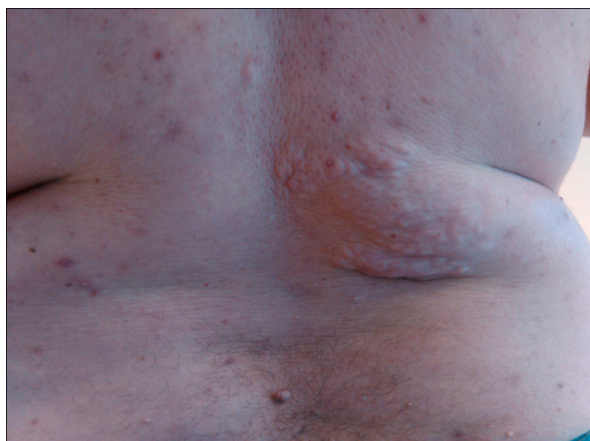


Imagen 4. Fibromas intraorales.



Las lesiones cerebrales típicas incluyen hamartomas glioneuronales también llamados tubérculos corticales, heterotopía de la sustancia blanca, nódulos subependimarios y tumores subependimarios de células gigantes, también conocidos como astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGAs)⁸. Se ha descrito la malignidad de este último.

La mayoría de los pacientes tienen epilepsia que puede ser muy difícil de manejar, y la mitad o más, déficits cognitivos y problemas de aprendizaje. El autismo y los comportamientos parecidos al autismo son comunes en los niños con esta enfermedad⁹. La afectación cardíaca característica es el rabdomioma, un tumor benigno que suele ser multifocal, suele presentarse en recién nacidos y que puede detectarse intrauterino mediante ecografía. La mayoría son asintomáticos y, a menudo, presentan regresión espontánea en la infancia¹⁰.

Los angiomiolipomas son la manifestación renal más común y pueden volverse malignos. Su incidencia y tamaño aumentan con la edad y el sexo femenino y suelen objetivarse desde el primer año. Suelen ser asintomáticos pero pueden producir un efecto masa o sangrar y poner en peligro la vida del paciente. El riesgo de hemorragia es mayor en lesiones muy vascularizadas, si tienen aneurismas > 5 mm o durante el embarazo. También se pueden observar quistes renales y un mayor riesgo de desarrollar carcinoma de células renales, que suele ser bilateral, multifocal y en edades más tempranas. Con menor frecuencia: oncocitomas renales, enfermedades intersticiales o glomerulosclerosis focal y segmentaria que pueden derivar en insuficiencia renal.

Algunos adultos, principalmente mujeres, desarrollan una afectación pulmonar similar a la linfangioleiomiomatosis, aunque de evolución más indolente.

Los hallazgos oftalmológicos incluyen alteraciones retinianas y no retinianas. Rara vez afectan la visión.

El diagnóstico puede realizarse mediante criterios clínicos (Tabla 1) o pruebas genéticas¹¹. Si cumplen con los criterios clínicos de ET "definido", el estudio genético es necesario para confirmarlo, aunque sí permite un adecuado asesoramiento genético para futuros embarazos o identificar a familiares afectados con presentaciones más leves.

La identificación de una mutación patogénica en los genes TSC1 o TSC2 es suficiente para un diagnóstico definitivo. Sin embargo, una prueba genética negativa no excluye el diagnóstico, ya que entre el 10 y el 25% de los casos de personas con ET no se identifican estas mutaciones. Aunque existe alguna asociación (fenotipo TSC1 más leve que TSC2), una mutación determinada no predice la gravedad o el riesgo de complicaciones.

El seguimiento de estos pacientes debe ser al menos anual¹¹. En nuestro centro se ha realizado un protocolo para su correcta valoración y seguimiento. A continuación destaco los puntos más importantes.

Desde el punto de vista neurológico se realiza un seguimiento de las crisis, ajuste de tratamiento y evaluación de trastornos

neuropsiquiátricos asociados por si necesitan alguna intervención específica. La RNM cerebral sin/con contraste es la técnica de elección aunque podría ser suficiente realizar TAC con protocolo de baja radiación. Se debe realizar cada 1-3 años hasta los 25 años para rastreo de tumores subependimarios de células gigantes (SEGAs). Si no SEGAs a los 25 años, finalizar el control.

La RNM abdominal se debe realizar anualmente si existen angiomiolipomas pero puede aumentarse a 2-3 años si son menores de 1cm, y se realizarán cada 6 meses si miden más de 4 cm y se ha decidido observación, o si la paciente está embarazada. La frecuencia de los controles radiológicos también se aumenta si se está a tratamiento con inhibidores de la vía mTOR durante el primer año del inicio del mismo.

Si no tiene angiomiolipomas la RNM abdominal se hace cada 3 años.

La evaluación pulmonar se hace siempre en mujeres y hombres sintomáticos y también en mujeres mayores de 18 años asintomáticas¹². La frecuencia de la realización del TCAR pulmonar es cada 10 años en mujeres asintomáticas y/o que tengan TCAR basal normal. Si se objetivan quistes, la frecuencia varía según la capacidad funcional medida a través de las pruebas de función respiratoria y del test de paseo. En las mujeres embarazadas, el seguimiento debe de ser estrecho sobre todo en el 3º trimestre.

Este paciente posiblemente se trata de una mutación de novo dado que no refiere antecedentes familiares. En este paciente no sería estrictamente necesario la realización del estudio genético ya que cumple criterios clínicos para esclerosis tuberosa definida pero este paciente tiene un hijo con ET en edad reproductiva y su descendencia podría beneficiarse de diagnóstico preimplantacional o prenatal por lo que estaría indicada en este caso¹³. También es obligado el estudio de los otros hijos, ya que el fenotipo de presentación es muy variable incluso dentro de una misma familia.

Con respecto al seguimiento, ya no estaría indicado realizar RNM cerebral de control dado que ya ha superado los 25 años y no ha desarrollado SEGAs y la RNM abdominal debe hacerse cada 6 meses para vigilar el crecimiento de los angiomiolipomas y especialmente el de mayor tamaño (4 cm) y detectar precozmente, signos que sugieran malignidad como necrosis o calcificación o la aparición de microaneurismas que conllevan mayor riesgo de sangrado.

Con respecto al tratamiento, algunos autores optan por seguimiento cada 6 meses en angiomiolipomas entre 4-8 cm, pero la mayoría de los expertos recomiendan tratamiento¹⁴.

En este caso habría dos opciones, la embolización arterial selectiva profiláctica que sería, para la mayoría de los autores, el tratamiento de elección y se realiza en angiomiolipomas de más de 4 cm sobre todo si están muy vascularizados o presentan microaneurismas intratumorales de ≥ 5 mm ya que tienen más riesgo de sangrado, o tratamiento con everolimus, fármaco inhibidor de la vía mTOR, que ha demostrado reducir el volumen del tumor y disminuir el riesgo de progresión¹⁵.

En este caso se decidió tratamiento con Everolimus pero de momento no se ha iniciado, por decisión del paciente, debido a sus frecuentes reacciones adversas: estomatitis, diarrea, fiebre, nasofaringitis, neumonitis no infecciosa y más riesgo infecciones, decidiendo seguimiento más estrecho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006 Sep;355(13):1345-56.
2. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008 Aug;372(9639):657-68.
3. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K et al. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug;57(2):189.
4. Northrup H, Wheless JW, Bertin TK et al. Variability of expression in tuberous sclerosis. *J Med Genet*. 1993 Jan;30(1):41.
5. Hallett L, Foster T, Liu Z, Blieden M, Valentim J. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2011 Aug;27(8):1571-83.
6. Hong CH, Tu HP, Lin JR, Lee CH. An estimation of the incidence of tuberous sclerosis complex in a nationwide retrospective cohort study (1997-2010). *Br J Dermatol*. 2016 Jun;174(6):1282-9.
7. Au KS, Williams AT, Roach ES et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *LGenet Med*. 2007 Feb;9(2):88.
8. Mizuguchi M, Takashima S. Neuropathology of tuberous sclerosis. *Brain Dev*. 2001 Nov;23(7):508.
9. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015 Jul;14(7):733-45.
10. Hinton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knilans TK; International Tuberous Sclerosis Consensus Group. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc*. 2014 Nov;3(6):e001493.
11. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013 Oct;49(4):243.
12. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, Rattan MS, Krueger DA, Bissler JJ, et al. Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest*. 2013 Aug;144(2):578-585.
13. Simpson JL. Preimplantation genetic diagnosis at 20 years. *Prenat Diagn*. 2010 Jul;30(7):682.
14. Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K, Hulbert J, Guay-Woodford L, Sampson JR, Sauter M, Cox J, Patel U, Elmslie F, Anderson C, Zonnenberg BA. Review of the Tuberous Sclerosis Renal Guidelines from the 2012 Consensus Conference: Current Data and Future Study. *Nephron*. 2016 Aug;134(2):51-58.
15. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 Mar; 381(9869):817.

Descripción de un caso de Fiebre Mediterránea Familiar

Family Mediterranean Fever: a case report

Beatriz Buño Ramilo, Marcos Daniel Montero González, María de Carmen Vázquez Friol, María Dolores Rivera Mosquera

Servicio de M. Interna C.H.U. Ferrol.

RESUMEN

La Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) es un trastorno autoinflamatorio hereditario de herencia autosómica recesiva, producida por mutaciones en el gen MEFV. La aparición de la enfermedad se produce antes de los 30 años de edad y se caracteriza por ataques recurrentes de fiebre y serositis con una duración de 1-4 días y de curación espontánea.

Presentamos el caso de una familia que cumple criterios clínicos de FMF y presenta únicamente una mutación heterocigota en el gen MEFV lo cual viene a corroborar la posibilidad de un patrón de expresividad dominante en la FMF.

Palabras clave: Fiebre mediterránea familiar, enfermedades autoinflamatorias hereditarias, gen MEFV.

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a hereditary autoinflammatory disorder with an autosomal recessive inheritance pattern, due to mutations in the MEFV gene. The onset of the disease occurs before the age of 30 and is characterized by recurrent attacks of fever and serositis lasting 1-4 days and spontaneously healing.

We present the case of a family that meets clinical criteria for FMF and presents only one heterozygous mutation in the MEFV gene, which corroborates the possibility of a dominant expressiveness pattern in FMF.

Keywords: familial mediterranean fever, hereditary autoinflammatory diseases, MEFV gene

CASO CLÍNICO

Paciente de 32 años que refiere una historia desde la infancia y hasta la adolescencia consistente en fiebre y amigdalitis de repetición sin respuesta a tratamiento antibiótico. Desde la adolescencia relata dolor osteoarticular sin fiebre, dolor abdominal ni pleurítico. Su hijo de 2 años inicia clínica consistente en episodios febriles, amigdalitis y crisis de dolor abdominal recurrentes y autolimitados con marcadísima elevación de reactantes de fase aguda. En uno de estos episodios se llegó a realizar laparotomía sin hallazgos. Con estos datos se establece el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar en base a criterios clínicos (2 criterios mayores) y a la presencia de la mutación E230K en heterocigosis. En base a ello se remite a la paciente para evaluación confirmándose la presencia en heterocigosis de la mutación detectada en su hijo. Desde el punto de vista analítico, coincidiendo con periodos de dolor dorsolumbar, presenta una leve elevación de reactantes de fase aguda y valores también ligeramente incrementados de amiloide sérico con función renal preservada. Las pruebas de imagen a este nivel y los estudios autoinmunes no presentan hallazgos patológicos. Tras el inicio del tratamiento con colchicina evoluciona de forma favorable con desaparición de los dolores osteomusculares que presentaba desde la adolescencia y normalización del amiloide sérico. Al realizar el estudio familiar se objetiva en la madre de la paciente la mutación identificada en ella y en su hijo también en heterocigosis (Figura 1). En este caso la clínica fundamental eran dolores osteomusculares de larga evolución sin otra sintomatología asociada. Desde el punto de vista analítico no presentaba alteraciones. A pesar de ello se inició el tratamiento con Colchicina con mala tolerancia por lo que se ha suspendido.

DISCUSIÓN

La Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) es un trastorno autoinflamatorio hereditario de herencia autosómica recesiva, producida por mutaciones en el gen MEFV que se encuentra en el cromosoma 16. Es más frecuente entre poblaciones mediterráneas, judíos del norte de África (no ashkenazíes), armenios, turcos y árabes, llegando la frecuencia de enfermos en algunas de estas poblaciones a 1/200 individuos. Sin embargo, en los últimos años se han reportado más casos en países no relacionados con esta área¹.

Desde el punto de vista clínico la aparición de la enfermedad se produce antes de los 30 años de edad². Cuanto más temprano aparece, más grave es el fenotipo. La FMF puede dividirse en 2 tipos. El tipo 1 se caracteriza por ataques recurrentes de fiebre

Figura 1. Árbol genealógico familiar de la paciente índice

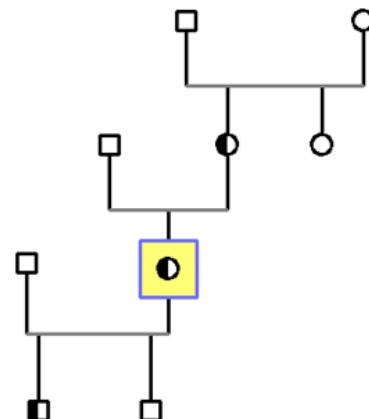


Tabla 1. Características clínicas de los episodios agudos de la fiebre mediterránea familiar.

LOCALIZACIÓN	FORMA CLÍNICA	PREVALENCIA (%)
Fiebre	Entre 38°C y 40°C	99
Abdominal	Peritonitis generalizada	95
Articular	Monoartritis de grandes articulaciones en MMII	75
Tórax	Pleuritis unilateral	<1
	Pericarditis	<5
Escroto	Inflamación túnica vaginal unilateral	<1
Músculo	Mialgia de uno o varios grupos musculares	<5
Piel	Lesiones erisipeloides en EEII	

Tabla 2. Criterios clínicos de Tel-Hashomer.

Mayores	Menores	Criterios de apoyo
Crisis típicas*: Peritonitis (generalizada) Pleuritis (unilateral) o pericarditis Monoartritis (cadera, rodilla, tobillo) Fiebre aislada	1-3 crisis incompletas involucrando 1 o más de los siguientes Abdomen Tórax Articulaciones Dolor en piernas con el esfuerzo Respuesta favorable a colchicina	1. Historia familiar de FMF 2. Origen étnico asociado a FMF 3. Edad <20 años al inicio de la enfermedad 4. De la 4 a la 6: características de los ataques: 4. Graves: requieren reposo en cama 5. Remisión espontánea 6. Intervalo libre de síntomas 7. Reactantes de fase aguda elevados de forma transitoria 8. Hematuria/proteinuria episódica 9. Laparotomía sin hallazgos o apendicectomía blanca 10. Padres cosanguíneos

Para el diagnóstico se requieren ≥1 criterio mayor o ≥2 criterios menores, o ≥1 criterio menor más ≥5 criterios de apoyo o ≥1 criterio menor más ≥4 criterios de apoyo entre los 5 primeros

FMF: fiebre mediterránea familiar; SAA: proteína sérica amiloide

*Crisis típicas: recurrentes (≥3 del mismo tipo); febriles (T^a rectal ≥38°C) y cortas (duración entre 12 horas y 3 días)

y serositis con una duración de 1-4 días y de curación espontánea. El estrés, la exposición al frío, comidas ricas en grasas, infecciones, ciertas drogas y los ciclos menstruales son posibles desencadenantes de los ataques. Los síntomas leves (mialgia, dolor de cabeza, náusea, disnea, artralgia, dolor de espalda baja, astenia y ansiedad) preceden a los ataques al menos unas 17 h. Los ataques se manifiestan por fiebre con duración de 12-72 horas y sin respuesta a antibióticos, dolor abdominal difuso o localizado, estreñimiento (diarrea en niños), artralgia, artritis y a veces dolor en el pecho causado por un cuadro de pleuritis y/o pericarditis. En el 7-40% de los pacientes se dan manifestaciones cutáneas. La presencia de otros síntomas es variable, entre los que destacan la esplenomegalia, mialgias, inflamación escrotal aguda, cefalea o determinadas formas de vasculitis (Tabla 1). Los pacientes son asintomáticos en los periodos intercrisis. La amiloidosis tipo AA puede ser una complicación tardía de la enfermedad³. El tipo 2 presenta amiloidosis como la primera y única manifestación de la enfermedad.

El diagnóstico es clínico, y se basa en los criterios clínicos Tel-Hashomer (4) (Tabla 2).

Para un diagnóstico definitivo deben existir al menos dos criterios mayores, o un criterio mayor y dos criterios menores. Para un diagnóstico probable, se necesita un criterio mayor y un menor.

Se han propuesto nuevos criterios clasificatorios que requieren la presencia de mutaciones confirmatorias (homocigotas o heterocigotas compuestas) en el gen MEFV y al menos uno de los 4 criterios mayores⁵. En el caso de no presentar mutaciones confirmatorias, esto es, mutaciones aisladas o heterocigotas, los pacientes deben presentar al menos dos criterios mayores. Estos criterios clasificatorios se recomiendan para la inclusión de paciente en ensayos clínicos pero no deben ser utilizados como criterios diagnósticos.

De este modo, los estudios genéticos se utilizan para confirmar el diagnóstico de FMF pero también para excluir otros síndromes febriles hereditarios.

El gen MEFV codifica la proteína pirina (o marenostrina) de 781 aminoácidos. Park et al. (2016) demostraron que la proteína forma un inflamósoma cuando está mutada en respuesta a la modificación bacteriana de la GTPasa RhoA⁶. Este gen tiene más de 300 variantes que se han asociado al fenotipo de FMF, siendo la más frecuentemente observada en los pacientes sintomáticos la variante p.(Met694Val) en el exón 10, que se asocia a un fenotipo más severo⁷.

La FMF se trata con colchicina, que reduce la frecuencia y la severidad de los síntomas y previene el desarrollo de amiloidosis. En el 5-10% de los pacientes con FMF la colchicina no es eficaz para prevenir las crisis. Otro 5-10% de los pacientes son intolerantes a las dosis efectivas y experimentan efectos secundarios graves. En los últimos años, se han realizado estudios de eficacia de otros medicamentos sobre los pacientes resistentes al tratamiento con colchicina. Gül et al. (2015) observaron que Canakinumab fue eficaz para controlar la recurrencia del ataque en pacientes con FMF resistente a

la colchicina⁸. Van der Hilst et al. (2016) determinaron que la terapia anti IL-1 parece ser una alternativa segura y eficaz para los pacientes con FMF que no responden o no pueden tolerar la colchicina. Ben-Zvi et al. (2017) realizaron un ensayo controlado aleatorio para un tratamiento con Anakinra y observaron mejoría en la sintomatología de los pacientes, por lo que también parece ser un tratamiento eficaz y seguro para la FMF resistente a la colchicina⁹.

Presentamos el caso de una familia sin historia de consanguinidad ni antecesoros procedentes de la cuenca mediterránea portadora de la mutación E230K en heterocigosis. La FMF es habitualmente considerada una enfermedad autosómica recesiva y los pacientes sintomáticos presentan mutaciones patogénicas bialélicas en el gen MEFV localizado en el brazo corto del cromosoma 16. EL 75% de los casos típicos en armenios, árabes, judíos y turcos presenta una de las estas cinco mutaciones: V726A, M694V, M694I, M680I y E148Q siendo la M694V la más frecuente. Sin embargo, aproximadamente del 10 al 20% de los pacientes que cumplen criterios diagnósticos para FMF no presenta mutaciones en el gen MEFV^{10,11}.

Se ha encontrado expresión fenotípica en un porcentaje significativo de pacientes que presentan únicamente una mutación en el gen MEFV. El hecho de que estos pacientes con FMF presenten una única mutación sugiere que la enfermedad se podría transmitir también con un patrón de expresividad dominante¹². Varios trabajos describen una transmisión dominante entre pacientes con mutaciones específicas como la M694VDel, o las mutaciones missense H478Y y T577N^{13,14}. La delección puede causar un serio defecto en la codificación de la proteína pirina llevando a una expresión completa de la enfermedad.

Sin embargo no hay una explicación definitiva para la presencia de FMF en aquellos pacientes portadores de otras mutaciones missense en heterocigosis. Dado que más del 95% de los portadores de una mutación en heterocigosis en el gen MEFV están asintomáticos se postula que existen factores genéticos adicionales y modificadores ambientales que pueden influir en la expresión fenotípica de la enfermedad. Un estudio que utilizó una aproximación estadística para estimar la contribución de la heterocigosidad a la prevalencia de la de la enfermedad realizó una comparación del genotipo en hermanos de 63 familias con FMF y el estudio genotípico en 557 pacientes de poblaciones mediterráneas. Este estudio demostró que la heterocigosidad no es reponsable de la transmisión mendeliana clásica de la FMF pero constituye un factor de riesgo para desarrollarla con un riesgo seis a ocho veces mayor que en no portadores de la mutación en el gen MEFV¹⁵.

La familia que presentamos cumple criterios clínicos de FMF y presenta únicamente una mutación heterocigota en el gen MEFV lo cual viene a corroborar la posibilidad de un patrón de expresividad dominante en la FMF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct;61(10):1447-53.
2. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literatura. *Am J Med.* 1967 Aug;43(2):227.
3. Van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med.* 2005 Oct;5(3):87.
4. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1879.
5. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug;78(8):1025-1032.
6. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pypin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol.* 2016 Aug;17(8):914-21
7. Debeljak M, Toplak N, Abazi N, Szabados B, Mulaosmanovic V, Radovi J, et al. The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Nov-Dec;33(6 Suppl 94):S19-23.
8. Gül, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther.* 2015 Sep; 17(1): 243
9. Ben-Zvi, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Apr;69(4):854-862.
10. Booty MG, Chae JJ, Masters SL, Remmers EF, Barham B, Le JM, Barron KS, Holland SM, Kastner DL, Aksentijevich. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum.* 2009 Jun;60(6):1851.
11. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet.* 2001 Jul;9(7):473.
12. Padeh S, et al. Clinical and diagnostic value of genetic testing in 216 Israeli children with Familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2003 Jan;30(1):185.
13. Marek-Yagel D, et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun;60(6):1862.
14. Rowczenio DM, Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p.M694 residue-a case series and genetic exploration. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Feb;56(2):209.
15. Aldea A, et al. Severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA amyloidosis and colchicine resistance associated to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: an unusual familial Mediterranean fever phenotype or another MEFV-associated periodic inflammatory disorder? *Am J Med Genet A.* 2004 Jan;124A(1):67.

Lipodistrofia Parcial Familiar tipo 2: a propósito de un caso

A case report of Type 2 Familial Partial Lipodystrophy

David Araújo-Vilar^{1,2*}, Antía Fernández-Pombo^{1,2}, Álvaro Hermida-Ameijeiras^{1,3}, Sofía Sánchez-Iglesias¹

¹UETeM-Molecular Pathology Group, IDIS-CIMUS (Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas), Universidad de Santiago de Compostela, Galiza. ²Servizo de Endocrinoloxía e Nutrición, Complexo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Galiza. ³Servizo de Medicina Interna. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Galiza

RESUMEN

Los síndromes de lipodistrofia son trastornos heterogéneos poco frecuentes que se caracterizan por deficiencia de tejido adiposo, generalmente una disminución de los niveles de leptina y, con frecuencia, anomalías metabólicas graves como diabetes mellitus y dislipidemia. El diagnóstico de lipodistrofia se basa en la historia clínica, el examen físico y la evaluación de la composición corporal, siendo útiles los hallazgos de laboratorio en algunos casos.

Describimos el caso de una paciente que presentó varias características fenotípicas habituales de lipodistrofia parcial familiar y complicaciones cardíacas descritas en los pacientes con enfermedad de Dunnigan. Es importante que internistas y cardiólogos consideren la lipodistrofia parcial familiar (FPLD, por sus siglas en inglés) en el diagnóstico diferencial cuando los pacientes con aparente hipertrofia muscular presentan miocardiopatía, resistencia a la insulina, diabetes mellitus y dislipidemia.

Palabras clave: Lipodistrofia, LMNA, laminopatía, diabetes mellitus, resistencia a la insulina

ABSTRACT

Lipodystrophy syndromes are rare heterogeneous disorders characterized by deficiency of adipose tissue, usually a decrease in leptin levels and, frequently, severe metabolic abnormalities including diabetes mellitus and dyslipidemia. Diagnosis of lipodystrophy is based on clinical history, physical examination, and assessment of body composition, with laboratory findings useful in some cases.

This is a case report of a patient presented with several classic features of familial partial lipodystrophy and cardiac complications described in those patients with Dunnigan disease. Familial partial lipodystrophy (FPLD) is important for the internists and cardiologists to consider in differential diagnosis when apparently muscular looking patients present with cardiomyopathy, insulin resistance, diabetes mellitus, and dyslipidemia.

Key words: Lipodystrophy, LMNA, laminopathies, diabetes mellitus, insulin resistance

INTRODUCCIÓN

Las lipodistrofias son un conjunto heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una pérdida del tejido adiposo¹. Con la excepción de la lipodistrofia asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el resto son enfermedades sumamente infrecuentes, con una prevalencia estimada entre 1.3 y 4.7 casos por millón de habitantes².

Estas entidades pueden tener un origen genético o ser adquiridas¹, habiéndose descrito más de 40 subtipos diferentes³. No obstante, las formas mejor conocidas son cuatro, la lipodistrofia congénita generalizada o síndrome de Berardinelli-Seip, la lipodistrofia parcial familiar, la lipodistrofia generalizada adquirida o síndrome de Lawrence y la lipodistrofia parcial adquirida o síndrome de Barraquer-Simons^{1,4}.

La mayoría de las lipodistrofias se suelen asociar con complicaciones metabólicas (diabetes mellitus no cetósica, hipertrigliceridemia con colesterol-HDL bajo), en el contexto de un cuadro de resistencia grave a la insulina, y hepáticas (esteatosis hepática)^{1,4}. Estas complicaciones son las que, en general, van a condicionar el pronóstico de estos pacientes.

La lipodistrofia parcial familiar (LDPF) es con diferencia la más frecuente de las lipodistrofias raras. Se han descrito 9 subtipos dependiendo del gen responsable, pudiendo seguir un patrón de herencia co-dominante, dominante, recesivo o poligénico. Aunque entre ellos el subtipo más común es el

síndrome de Köbberling o LDPF tipo 1⁵, un trastorno poligénico, el mejor caracterizado es el subtipo 2 o enfermedad de Dunnigan⁶.

La enfermedad de Dunnigan está causada por variantes, habitualmente en heterocigosis, en el gen LMNA⁷, que codifica para la proteína lamina A/C. Se trata, por tanto, de una laminopatía. La mayoría de las variantes que causan esta enfermedad se localizan entre los exones 8 y 11 de dicho gen, siendo el codón que codifica para la arginina en la posición 482, un "hot spot" de mutagénesis⁴.

La LDPF tipo 2 se caracteriza por la pérdida de tejido adiposo en extremidades superiores e inferiores y región glúteo-femoral, asociada a un acúmulo de grasa en cara, sotabarba, axilas, labios mayores y grasa visceral abdominal. Este fenotipo se hace evidente en las mujeres en la pubertad/adolescencia, mientras que en los hombres suele aparecer más tarde. Además, estas pacientes presentan una musculatura bien definida, con una característica hipertrofia de los gemelos. El árbol venoso en las extremidades suele ser evidente, y con frecuencia presentan acantosis nigricans. En ocasiones pueden presentar lipomas, incluso en áreas lipoatróficas, lo que puede ayudar a orientar el diagnóstico etiológico⁸.

Las complicaciones más frecuentes son la diabetes mellitus no cetósica, la hipertrigliceridemia y la esteatosis hepática. La pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia grave

Correspondencia: david.araujo@usc.es

Cómo citar este artículo: Araújo-Vilar D, Fernández-Pombo A, Hermida-Ameijeiras A, Sánchez-Iglesias S. Lipodistrofia Parcial Familiar tipo 2: a propósito de un caso. Galicia Clin 2021; 82 (Supl. 1): S33-S35

Recibido: 6/2/2021; Aceptado: 17/2/2021 // <https://doi.org/10.22546/59/2521>

puede ser una complicación que comprometa la vida de estos enfermos. La enfermedad cardiovascular aterosclerosa es más frecuente en estos pacientes, sobre todo en las mujeres⁹. Así mismo, también es habitual que estas pacientes presenten trastornos en la esfera reproductiva y síndrome del ovario poliquístico. En raras ocasiones pueden aparecer cuadros de solapamiento con otras laminopatías, principalmente miocardiopatía hipertrófica, valvulopatías, trastornos del ritmo cardíaco y miopatías¹⁰.

CASO CLÍNICO

Tanto la exposición de datos clínicos como de las imágenes que se muestran fueron autorizados de forma expresa por la paciente.

Mujer de 48 años, diagnosticada de diabetes mellitus a los 34 y que consulta por mal control metabólico. A la paciente se le habían extirpado varios lipomas en la base del cuello y en la axila izquierda.

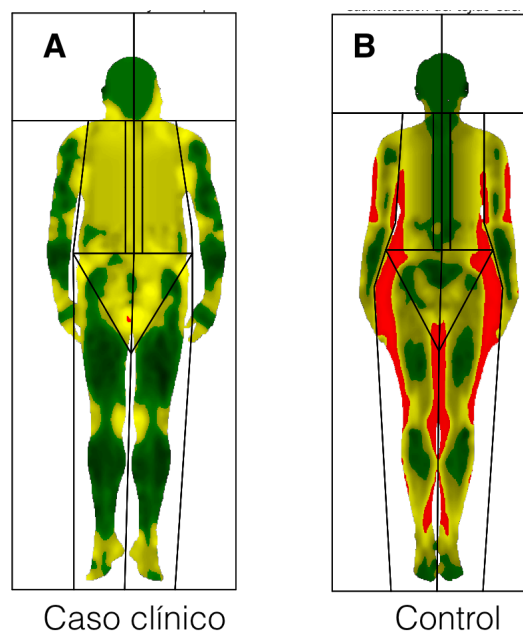
La paciente refería episodios de dolor precordial de características opresivas durante el ejercicio, palpitaciones en reposo, hiperfagia, claudicación intermitente a 100 metros y dolores musculares generalizados. Recibía tratamiento con metformina (850 mg bid), sitagliptina (100 mg qd), gliclicida (120 mg qd), pravastatina (40 mg qd), fenofibrato (160 mg qd) e insulina glargina (30 IU qd). La paciente no presentaba complicaciones microangiopáticas de la diabetes. En la exploración física, la paciente pesaba 57 kg y medía 150 cm (IMC: 25.3 kg/m²), siendo su presión arterial de 140/81 mmHg. La paciente presentaba un fenotipo cushingoide, con acúmulo de grasa en cara, cuello, cintura escapular, axilas, parte superior de la espalda y monte de Venus. Por otra parte, presentaba una marcada lipoatrofia en extremidades superiores e inferiores y región glúteo-femoral, conservando la grasa en palmas y plantas (Figura 1). Así mismo, se objetivó acantosis nigricans en cuello, axilas e ingles, y una mínima flebomegalía en las extremidades inferiores. La paciente refirió que este fenotipo se inició durante la adolescencia y que era similar al que presentaban sus hermanas, su madre y una tía materna. Presentaba además múltiples lipomas en tórax, axilas y extremidades superiores, así como una hepatomegalia de 6 cm bajo la arcada costal. El resto de la exploración física fue anodina. Entre las pruebas complementarias que se realizaron destacaron: HbA1c: 8.9%, colesterol-LDL: 164 mg/dL, colesterol-HDL: 34 mg/dL, triglicéridos: 224 mg/dL, leptina: 2.9 ng/mL y péptido C: 1.6 ng/mL. La ecografía abdominal reveló una esteatosis hepática, siendo el ecocardiograma normal. La ergometría fue positiva para cardiopatía isquémica, y la angiografía coronaria reveló enfermedad de un vaso colocándose stent farmacoactivo.

Ante la sospecha clínica de lipodistrofia parcial familiar se realizaron mediciones antropométricas y estudio de la composición corporal mediante DXA (absorciometría de rayos X de energía dual) (Figura 2). Pliegues cutáneos: tricipital: 4 mm,

Figura 1. Paciente con lipodistrofia parcial familiar tipo 2. Se puede apreciar la ausencia de tejido adiposo en extremidades y región glúteo-femoral, acúmulo de grasa en cara, cuello, cintura escapular y axilas, así como una musculatura marcada, principalmente en nalgas y extremidades inferiores.



Figura 2. DXA. Panel A: paciente descrita en el caso clínico. Panel B: control sano con un IMC semejante. Las áreas rojas y amarillas representan acúmulo de tejido adiposo, mientras que las áreas verdes representa zonas con escasa cantidad de grasa.



bicipital: 3.5 mm, suparilfaco: 8 mm, subescapular: 40 mm, muslo: 4 mm, pantorrilla: 4 mm.

Composición corporal: grasa total: 28,1%, grasa brazos: 24.6%, grasa piernas: 18.3%, grasa tronco: 34.8%.

Dada la presencia de lipomas y los antecedentes familiares se procedió directamente a la secuenciación por Sanger del gen LMNA, identificando la variante c.1444C>T, p.(Arg482Trp), en heterocigosis, confirmando el diagnóstico de lipodistrofia parcial familiar tipo 2.

DISCUSIÓN

La LDPF es una entidad clínica poco frecuente y por lo tanto mal conocida. Esto hace que muy habitualmente o no se diagnostique o se etiquete a los pacientes por las comorbilidades asociadas: diabetes mellitus (erróneamente tipo 2), dislipemia o hígado graso. Como en el caso clínico descrito. Sin embargo, al menos en su presentación clásica, el fenotipo resulta muy obvio en las mujeres; no así en los hombres que, por norma general, se diagnostican a partir de las mujeres de la familia.

El diagnóstico diferencial incluye el síndrome de Cushing, fundamentalmente por la asociación de acúmulo de grasa en cara y sotabarba, hirsutismo y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, ni la pérdida de tejido adiposo¹¹ ni la hiper muscularidad son características del hipercortisolismo crónico.

La LDPF puede ser una enfermedad mendeliana, asociada a los genes LMNA, PPARG, PLIN1, LIPE, AKT2, ADRA2A, CIDEC, PCYT1A o MFN2, o poligénica (LDPF tipo 1)^{3,4}. Las diferencias entre estas entidades suelen ser sutiles y se escapan del análisis de esta Nota Clínica.

En general, ante la sospecha de una lipodistrofia, y sobre todo si se piensa en un subtipo de causa genética, deben realizarse los correspondientes estudios moleculares. Aunque en el caso descrito las características clínicas orientaban claramente a una variante en el gen LMNA, por lo que se procedió a la secuenciación por el método Sanger de dicho gen, lo más eficiente es solicitar un panel NGS específico para lipodistrofias como el que ha desarrollado la Fundación Galega de Medicina Xenómica.

El diagnóstico temprano de la LDPF resulta crítico, no sólo porque permite reducir el riesgo de desarrollar comorbilidades, sino porque al tratarse de trastornos mendelianos permitiría proporcionar consejo genético que debería incluir información sobre el diagnóstico pre-implantacional a las mujeres con intención de gestar. Además, principalmente en los subtipos autosómicos dominantes, la confirmación molecular del diagnóstico dará pie a la búsqueda de otros casos en un determinado pedigrí.

Con el fin de contribuir a facilitar el diagnóstico de las lipodistrofias infrecuentes, nuestro grupo ha desarrollado un algoritmo diagnóstico que ha implementado en una aplicación (app) gratuita para móviles (LipoDDx[®]), disponible para Android (<https://play.google.com/store/apps/details?id=araujo.lipoddx>) e IOS (<https://apps.apple.com/es/app/lipoddx/id1474797838>). Esta aplicación ha sido validada, obteniendo un porcentaje de eficacia del 79%¹².

Las lipodistrofias no tienen cura y el tratamiento es el de sus complicaciones^{1,4}. La base del tratamiento es la dieta y el ejercicio físico.

En el caso de la enfermedad de Dunnigan, al tratarse de una laminopatía que puede asociarse con miocardiopatías

estructurales o alteraciones del ritmo cardíaco, siempre es recomendable un estudio cardiológico minucioso antes de aconsejar una actividad física intensa.

Al no existir estudios reglados, el tratamiento de la diabetes es el estándar para la diabetes mellitus tipo 2, siendo la metformina el fármaco de primera elección, pudiendo resultar útil la pioglitazona¹. En algunos pacientes con resistencia a la insulina grave será necesario emplear dosis altas de insulina. La guía multisociedad para el diagnóstico y tratamiento de las lipodistrofias¹ recomienda utilizar las estatinas como fármacos de primera elección en el tratamiento de la dislipemia. Los fibratos y/o ácidos grasos omega-3 deberán usarse si los triglicéridos son mayores de 500 mg/dL, y se podrían considerar con triglicéridos mayores de 200 mg/dL. El uso de estrógenos orales como anticonceptivos está contraindicado por el riesgo de empeorar la hipertrigliceridemia.

En 2018, la Agencia Europea del Medicamento autorizó la leptina recombinante humana (metreleptin) asociada a la dieta para el tratamiento de las lipodistrofias raras. En el caso de las lipodistrofias parciales, la metreleptina estaría indicada en mayores de 12 años en los que el tratamiento convencional no permita alcanzar un control metabólico adecuado¹³.

BIBLIOGRAFÍA

- Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Oct; 101:4500-4511.
- Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araujo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Sep;10:375-383.
- von Schnurbein J, Adams C, Akinci B, Ceccarini G, D'Apice MR, Gambineri A et al. European lipodystrophy registry: background and structure. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Apr;15:17.
- Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest*. 2019 Jan;42(1):61-73.
- Guillín-Amarelle C, Sánchez-Iglesias S, Castro-Pais A, Rodríguez-Cañete L, Ordóñez-Mayán L, Pazos M et al. Type 1 familial partial lipodystrophy: understanding the Köbberling syndrome. *Endocrine*. 2016 Jul;54(2):411-421.
- Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96:3313-25.
- Cao H, Hegele RA. Nuclear lamin A/C R482Q mutation in canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Hum Mol Genet*. 2000 Jan;9:109-12.
- Araújo-Vilar D, Victoria B, González-Méndez B, Barreiro F, Fernández-Rodríguez B, Cereijo R et al. Histological and molecular features of lipomatous and nonlipomatous adipose tissue in familial partial lipodystrophy caused by LMNA mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jun; 76:816-24.
- Hegele RA. Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance. *Circulation*. 2001 May;103: 2225-9.
- Guillín-Amarelle C, Fernández-Pombo A, Sánchez-Iglesias S, Araújo-Vilar D. Lipodystrophic laminopathies: Diagnostic clues. *Nucleus*. 2018 Mar;9:249-260.
- Rockall AG, Sohaib SA, Evans D, Kaltsas G, Isidori AM, Monson JP et al. Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2003 Dec; 149:561-567.
- Araújo-Vilar D, Fernández-Pombo A, Rodríguez-Carnero G, Martínez-Olmos MÁ, Cantón A, Villar-Taibo R et al. LipoDDx: a mobile application for identification of rare lipodystrophy syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Sep;15:81.
- Oral EA, Gorden P, Cochran E, Araujo-Vilar D, Savage DB, Long A et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy. *Endocrine*. 2019 Jan;64:500-511.

Conflicto de intereses

D.A.V. ha recibido honorarios en concepto conferencias y asesoría científica de Amryt Pharma y Aegerion Pharma. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

