

¿Y mi estudio genético?

Importancia del diagnóstico genético precoz

Celia Rasero Bellmunt
R3 de Pediatría
Tutora: Dra Sevilla Denia

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
HGU Virgen de la Arrixaca

Índice de la presentación

01.
INTRODUCCIÓN

02.
PRESENTACIÓN DEL
CASO

03.
NUESTRA PROTAGONISTA.
EXOMA DIRIGIDO

04.
ENFERMEDAD

05.
MENSAJES PARA
CASA

06.
BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

Importancia del exoma clínico dirigido



PRESENTACIÓN DEL CASO



Antecedentes personales médicos

Ingreso al mes de vida por ITU por *Enterococo cloacae* (ampicilina). Durante el ingreso, desarrolla **pancitopenia y esplenomegalia** y dos episodios de deshidratación graves

Ingreso a los 2 años de vida por granuloma perineal sobreinfectado. Se realiza drenaje y antibioterapia intravenosa.

Sepsis de origen urinario por *Pseudomonas aeruginosa* y sd. hemofagocítico clínico

Tratamiento **con inmunoglobulinas y corticoides**

Ingreso
actual



Insuficiencia **respiratoria tipo I y**
desnutrición grave

Distensión abdominal, desnutrición
grave

Cinco años de vida

Exploración física

Ctes: FC 80 lpm, SatO2 75%, TA 100/80 mmHg (TAm 80 mmHg), FR 23 rpm

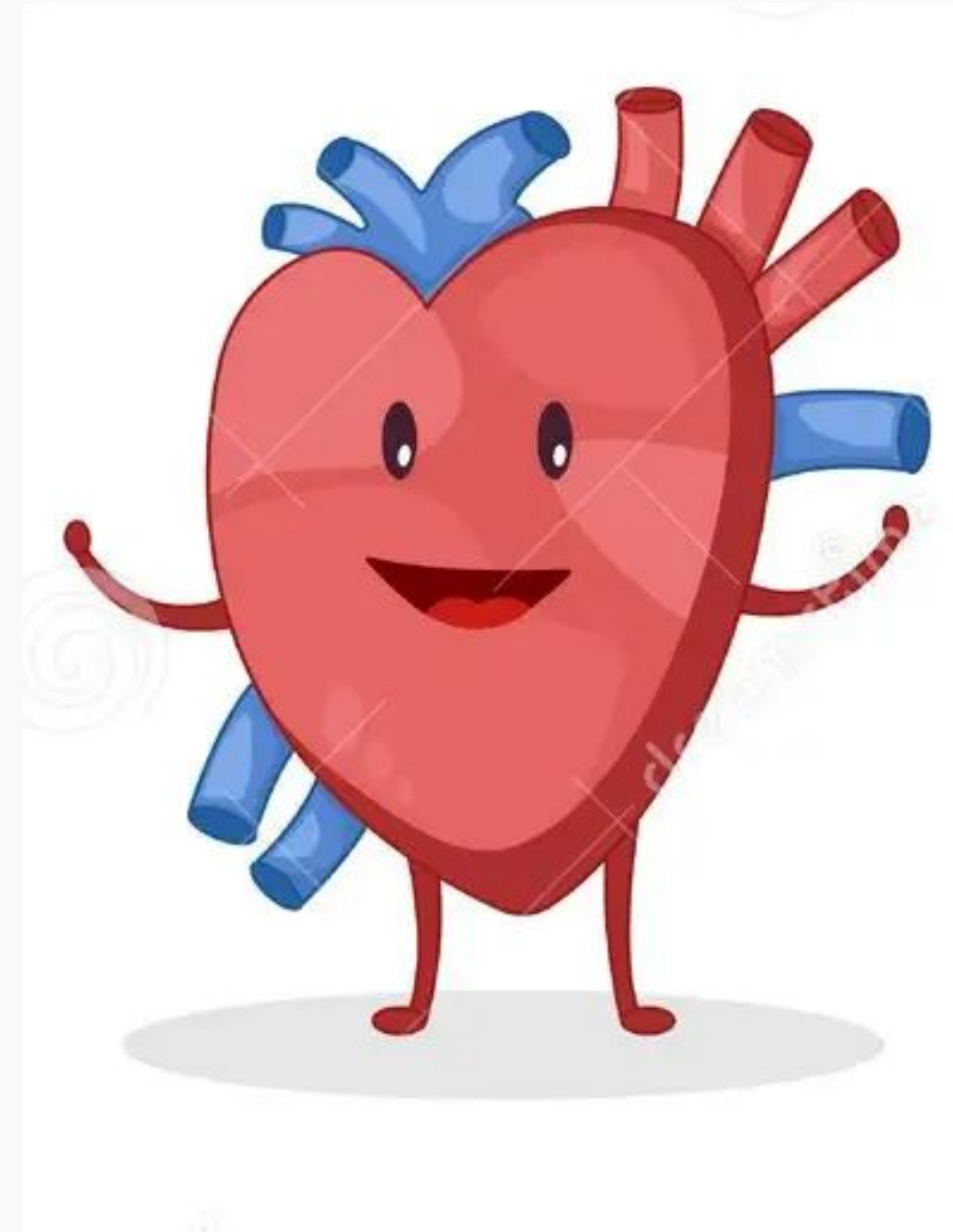
Aspecto de niño gravemente enfermo. Cianosis peribucal. No signos de distrés respiratorio. Palidez cutánea significativa. ACP: Normal. Marcada distensión abdominal. Bazo palpable de 8-10 cm bajo reborde costal izquierdo. Activo y reactivo. Acorde a su situación basal.



Evolución del caso

A nivel hemodinámico

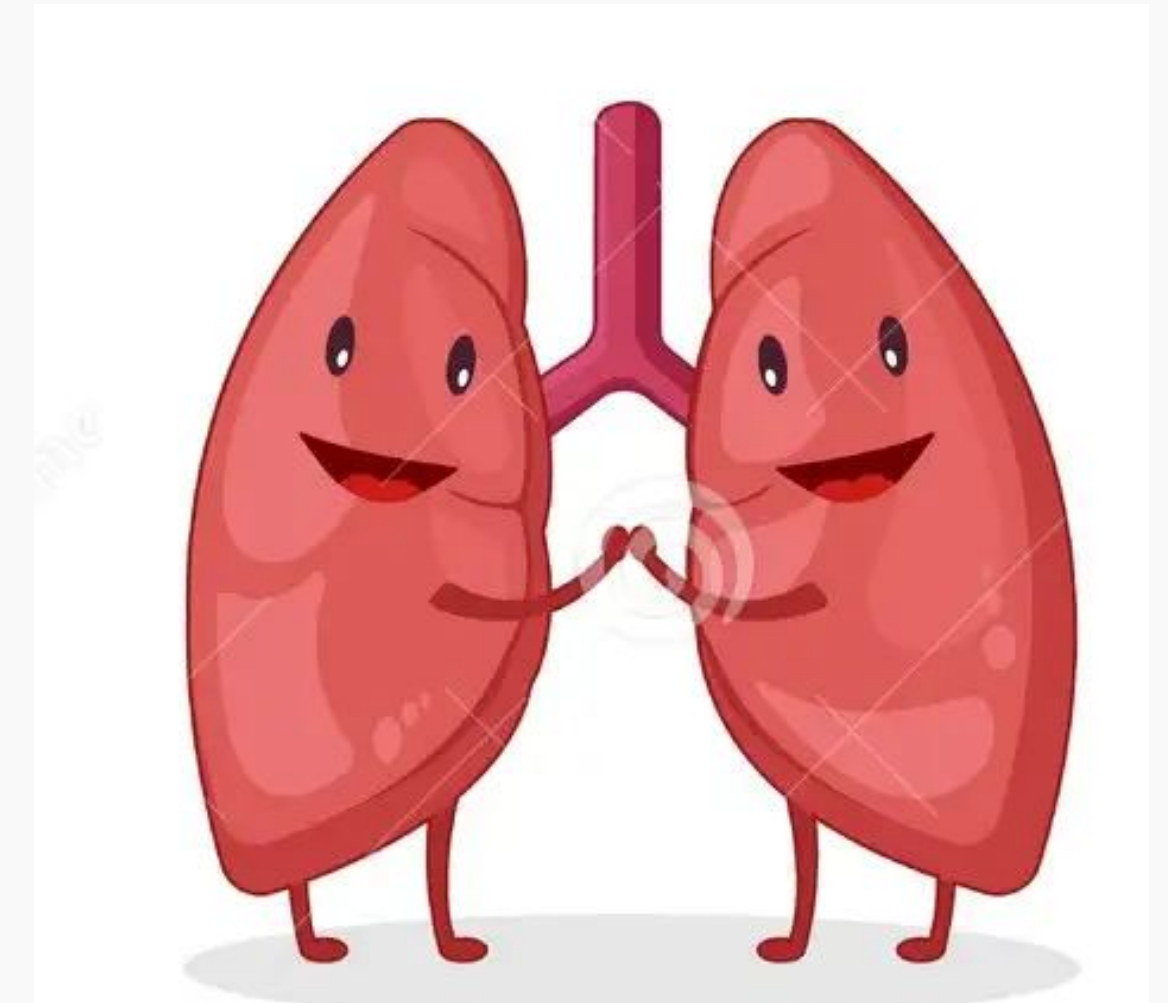
- FC en torno a 50-90 lpm
- TA adecuadas para la edad
- Láctico negativo
- No precisa soporte vasoactivo



Evolución del caso

A nivel respiratorio

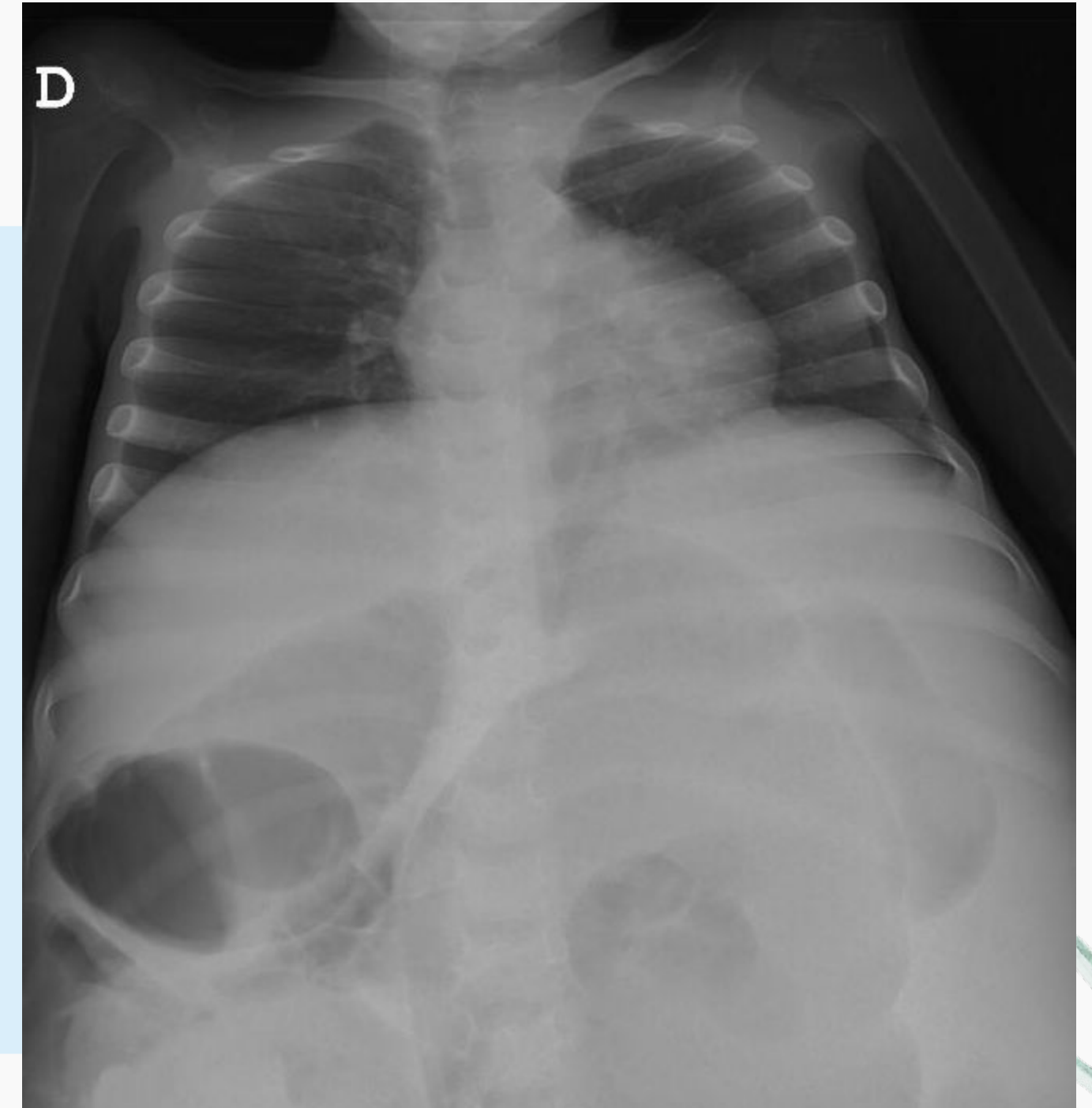
- Saturaciones en torno a 78-82%
- Se inicia VMNI, importante discomfort sin mejoría
- Tras evacuación de contenido intestinal mejoría clara



Evolución del caso

A nivel respiratorio

- Radiografía de tórax 5-6 espacios, sin imágenes de condensación, ni escape aéreo ni derrame pleural
- TAC toraco-abdominal normal a nivel pulmonar



Evolución del caso

A nivel metabólico

- A su llegada **acidosis metabólica grave** (pH 7,2, bicarbonato 9, PCO₂ 24) con importantes pérdidas digestivas (diarrea)
- Nutrición parenteral con restricción de aportes calóricos que se aumentan de forma progresiva
- Corrección de alteraciones iónicas
- Se extrae analítica completa

Evolución del caso

A nivel renal

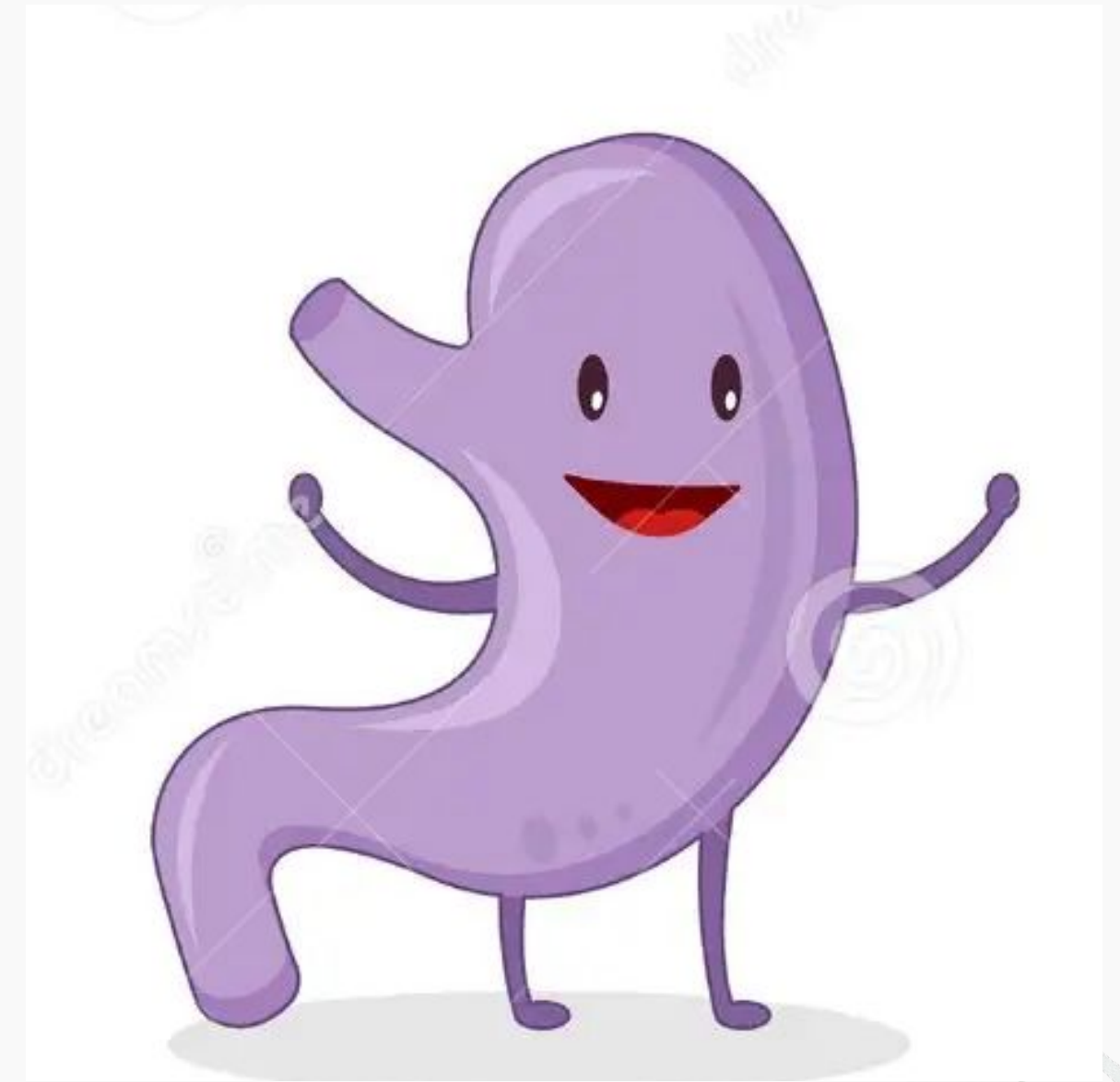
- Pérdidas totales entre heces y diuresis hasta 2-3 litros al día
- Función renal alterada inicialmente (urea 152 mg/dl) por deshidratación
- En TAC abdominal se aprecia fístula recto-uretral



Evolución del caso

A nivel digestivo

- **Abdomen muy distendido y a tensión, no doloroso**
- Perímetro abdominal inicial de 74 cm con descenso progresivo (61 cm)
- Deposiciones diarreicas abundantes



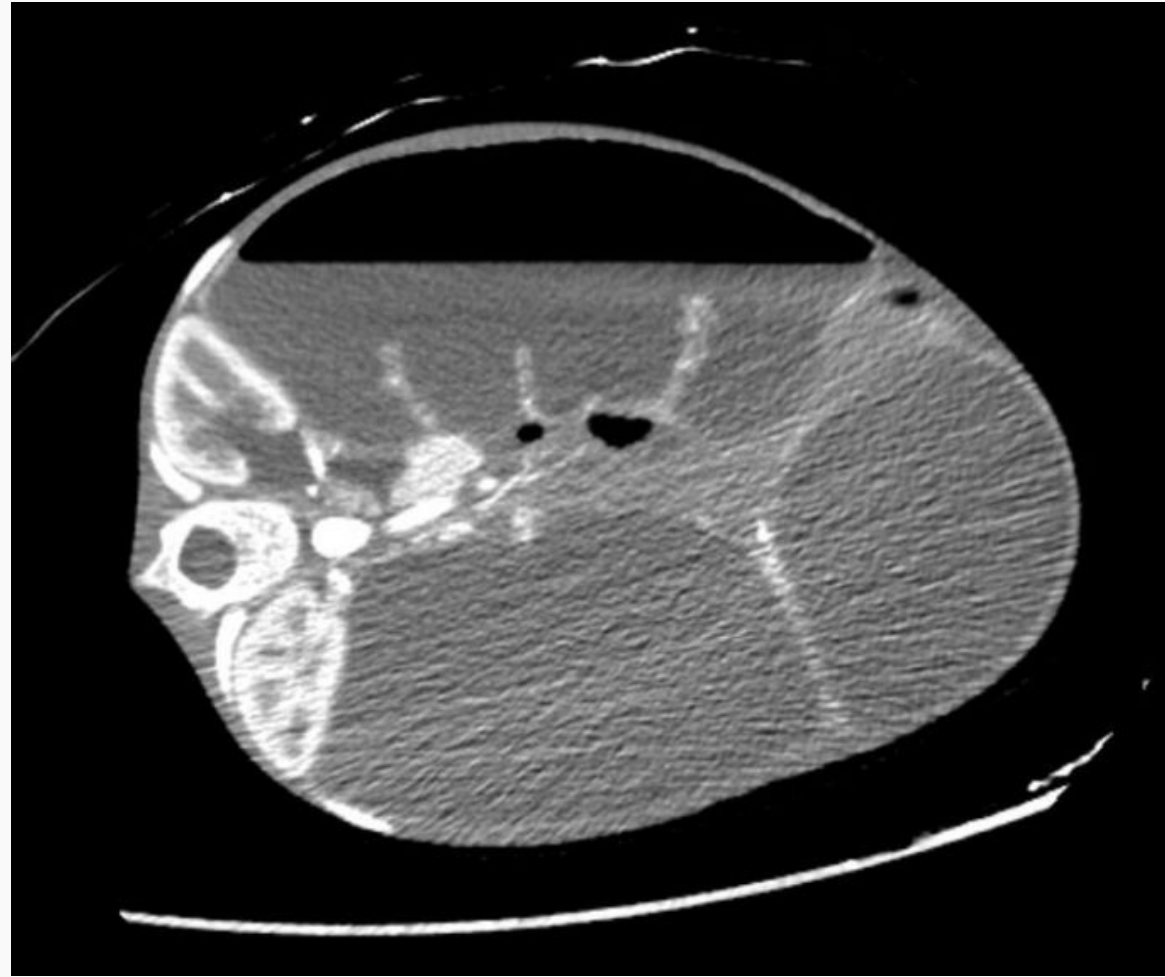
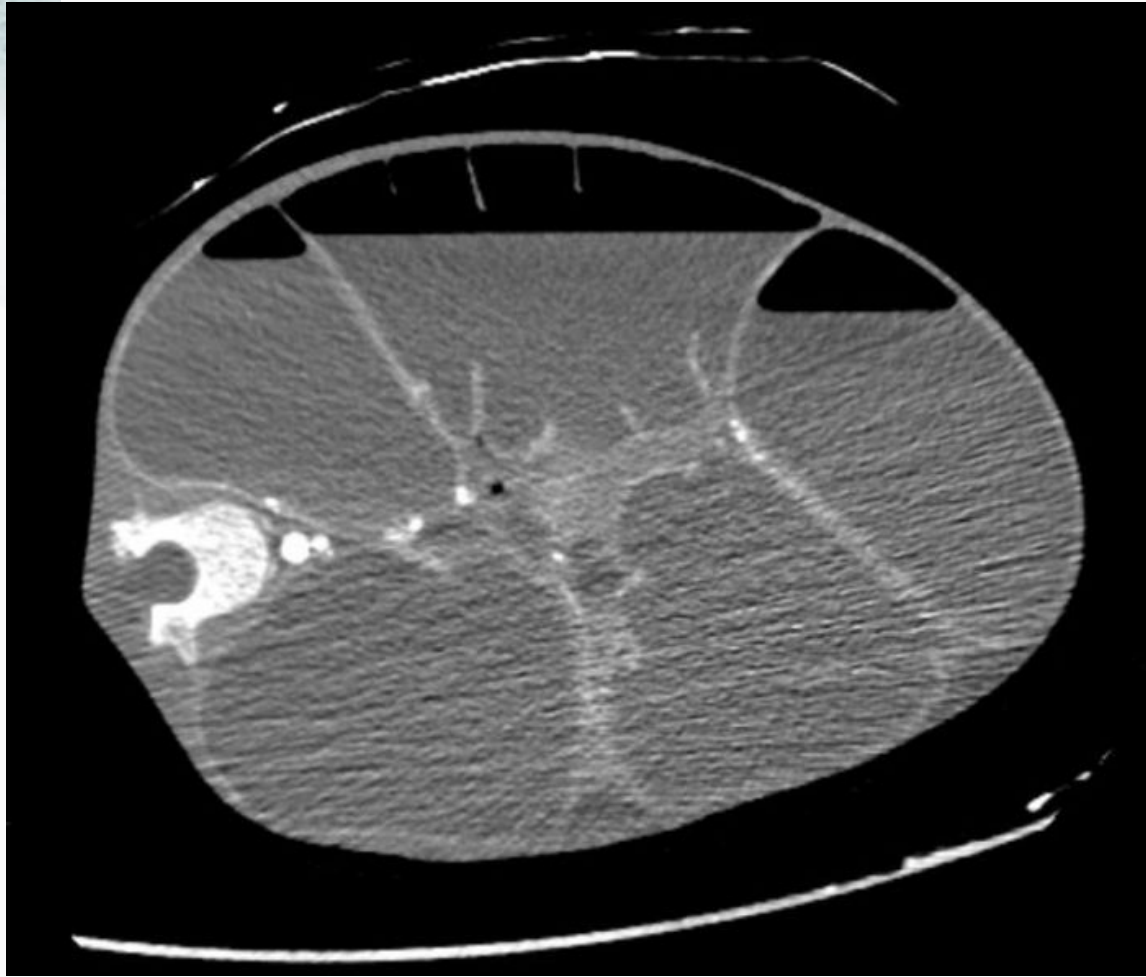
Evolución del caso

A nivel digestivo

- **Ecografía abdominal:** bazo de 16 cm sin lesiones focales. Dilatación de recto de hasta 4,5 cm de calibre
- **TAC abdominal:** dilatación grave del marco cólico, no obstrucción. Fístula perianal conocida



Evolución del caso

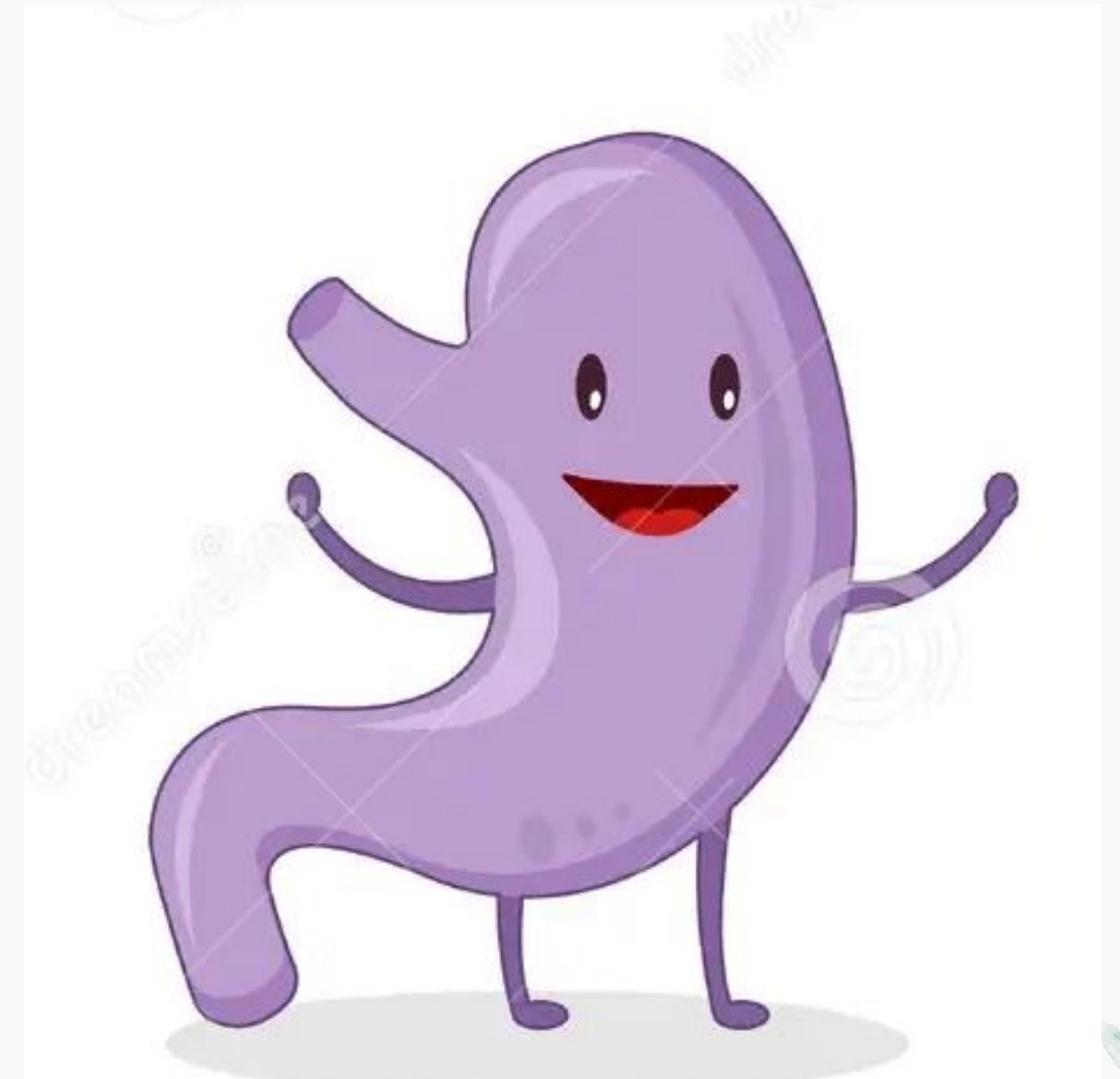


Evolución del caso

A nivel digestivo

- **RNM abdominal:** engrosamiento segmento de sigma y de ileon terminal-distal. Fístula perineal con conexión a uretra.

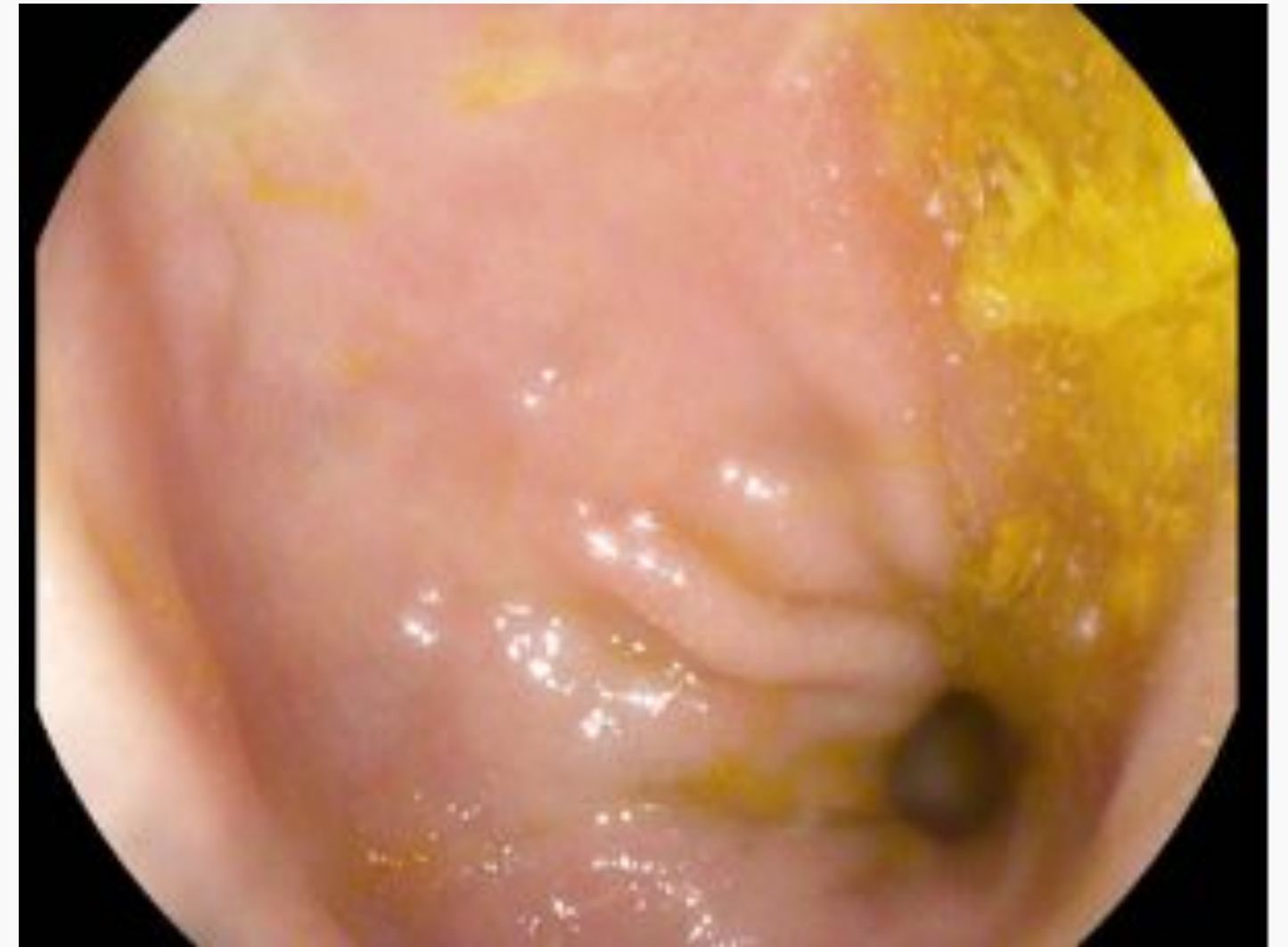
Resto similar a TAC abdominal



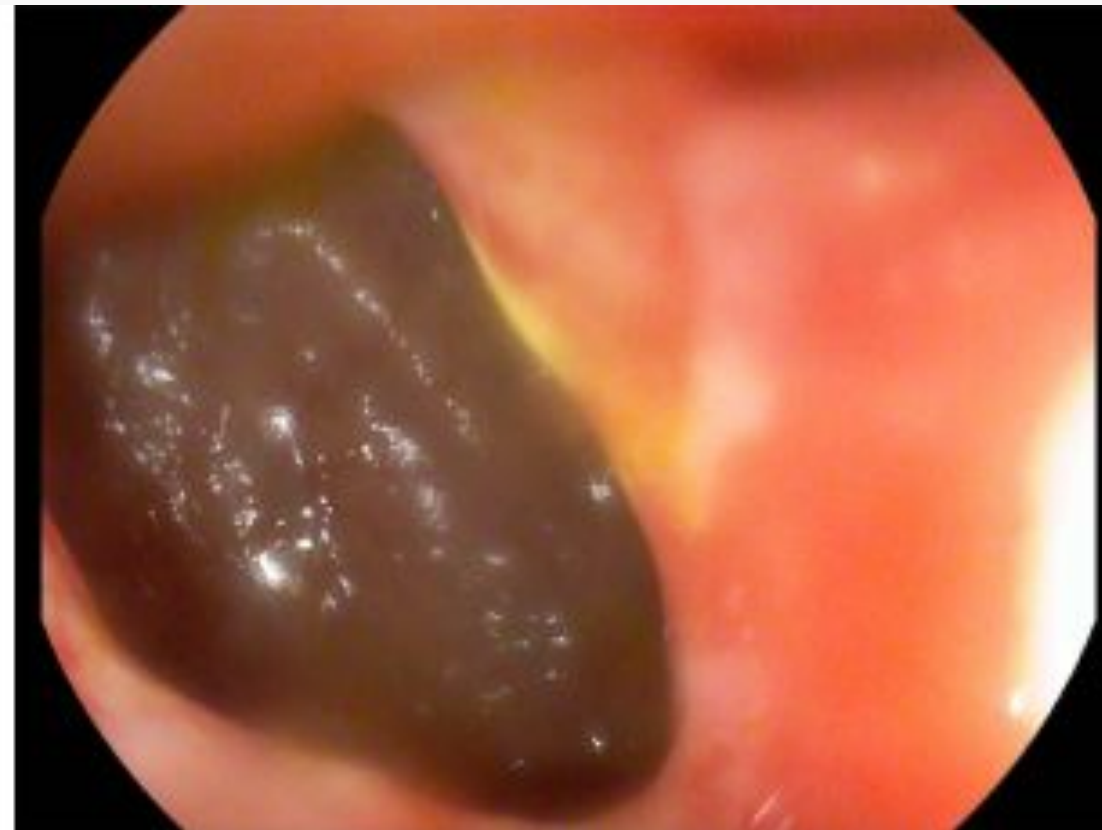
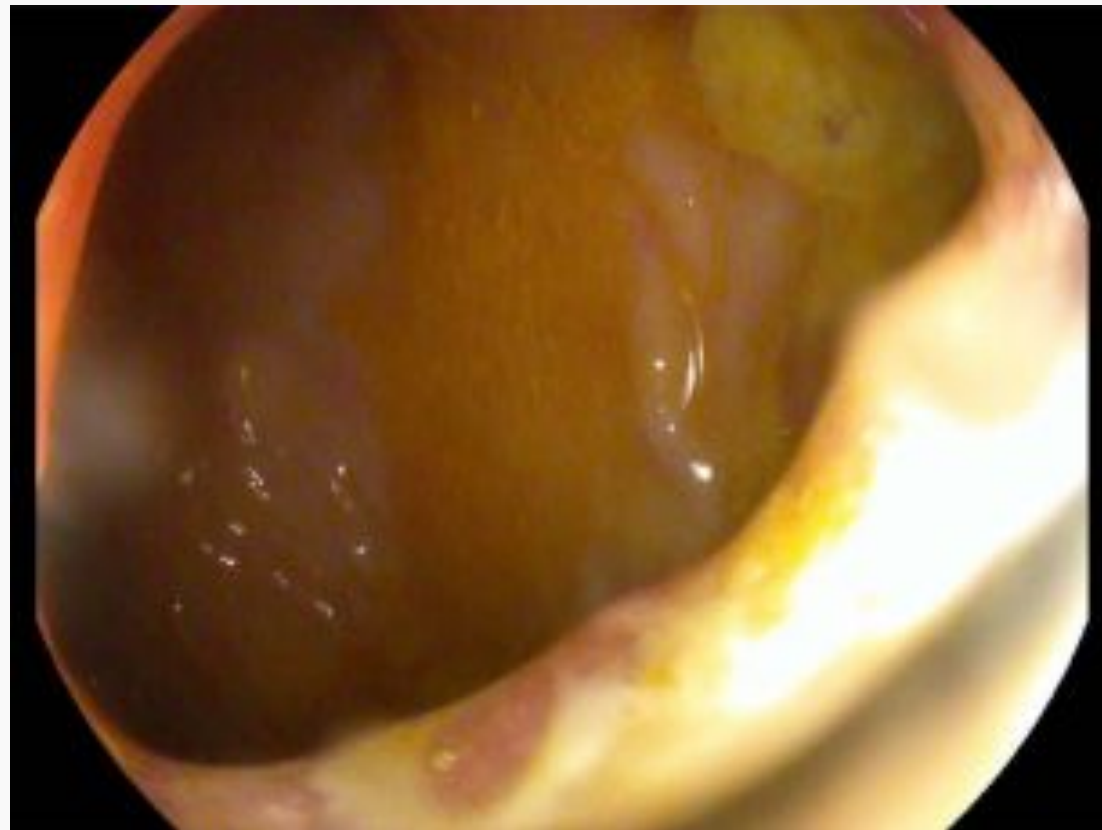
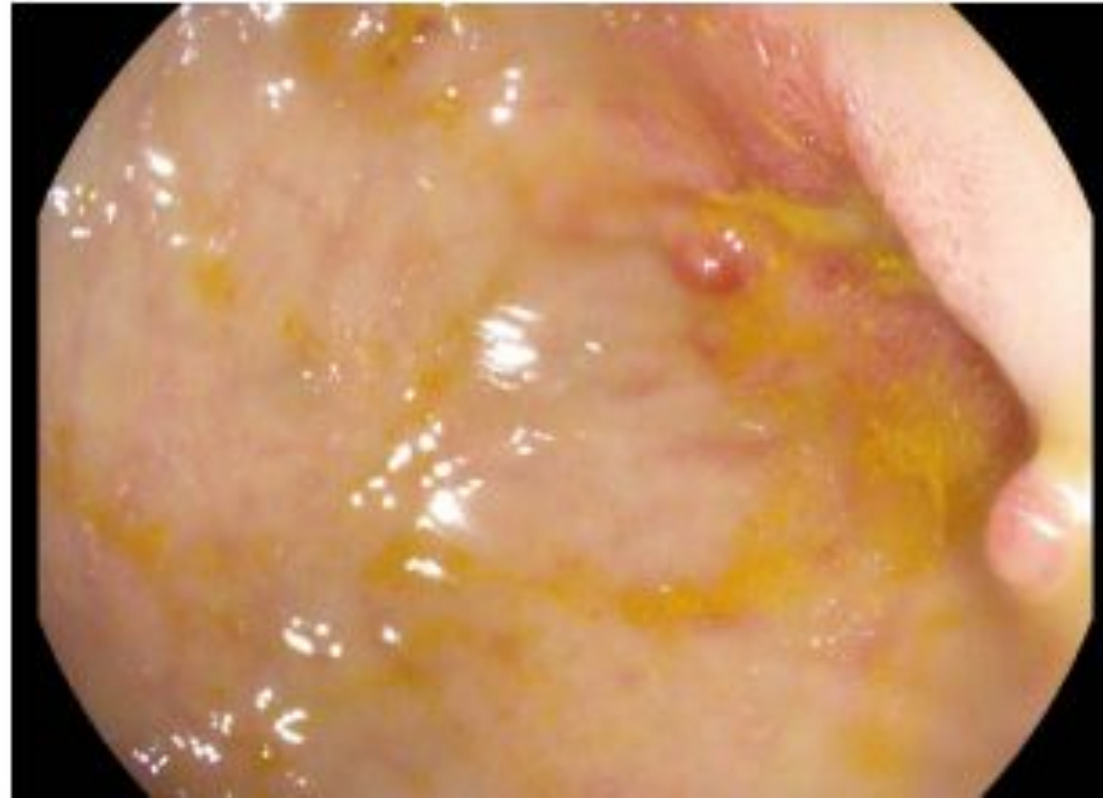
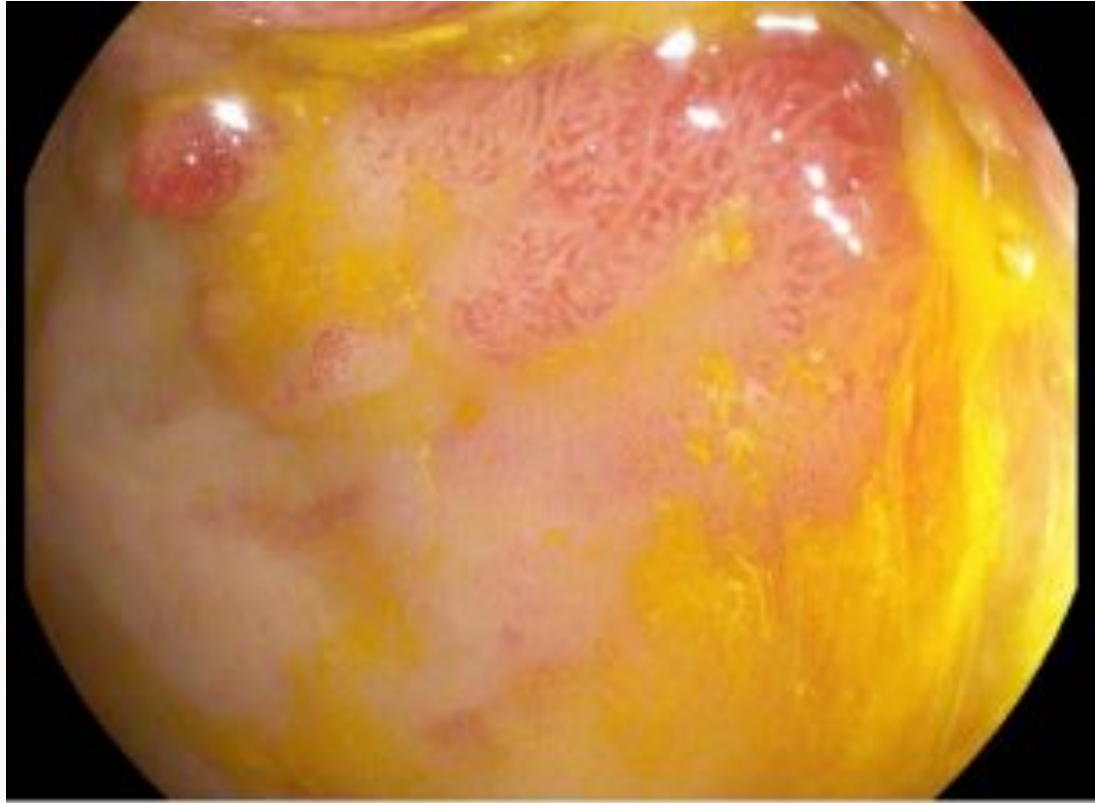
Evolución del caso

A nivel digestivo

- **Colonoscopia:** a 15 cm presenta área estenótica que impide el paso del endoscopio



Evolución del caso



Evolución del caso

Mucosa de intestino grueso con frecuentes cambios hiperplásicos de epitelio de superficie, sin apreciar granulomas ni actividad inflamatoria aguda

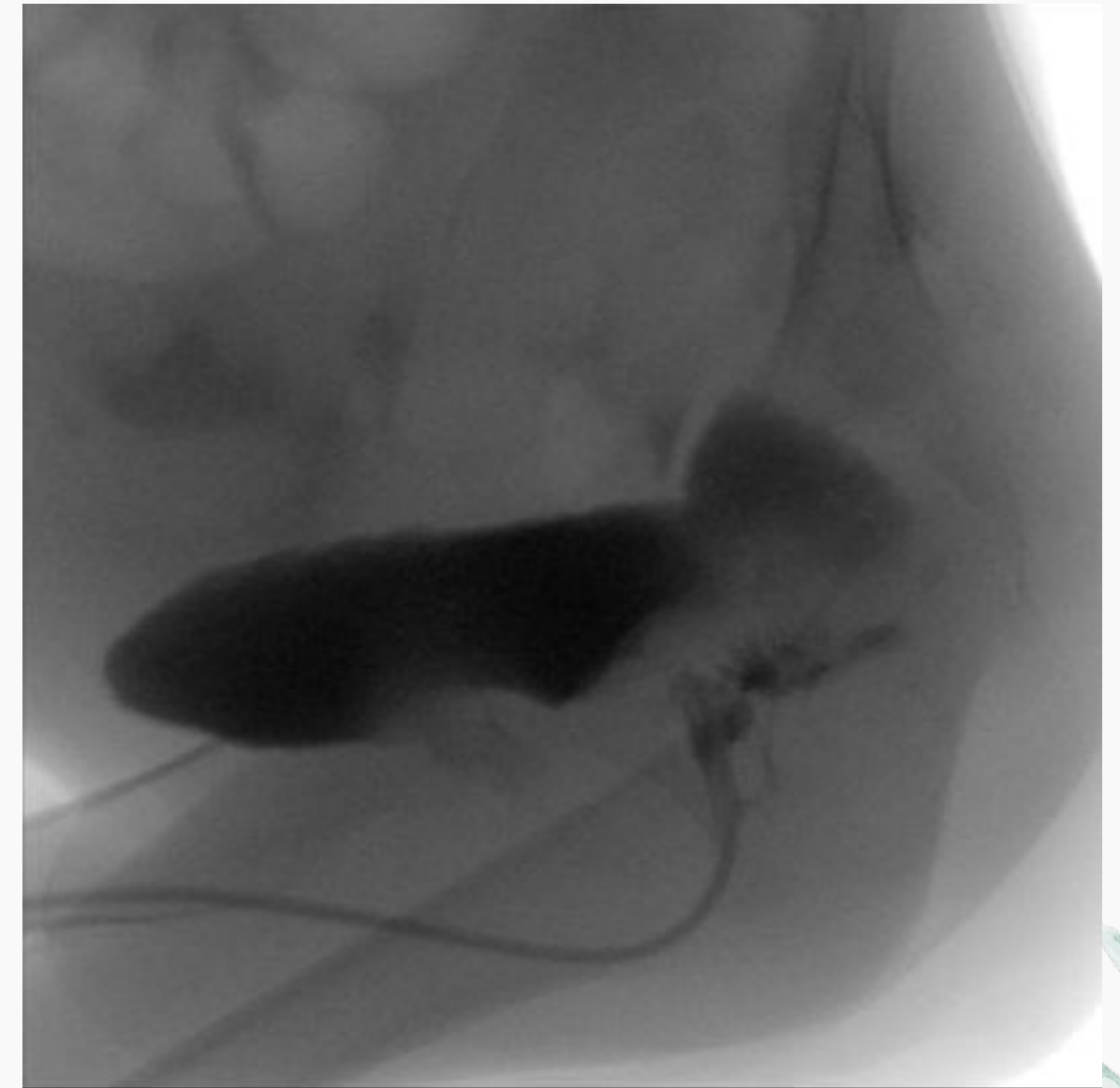
No alteraciones de CMV, inmunohistoquímica negativa



Evolución del caso

A nivel digestivo

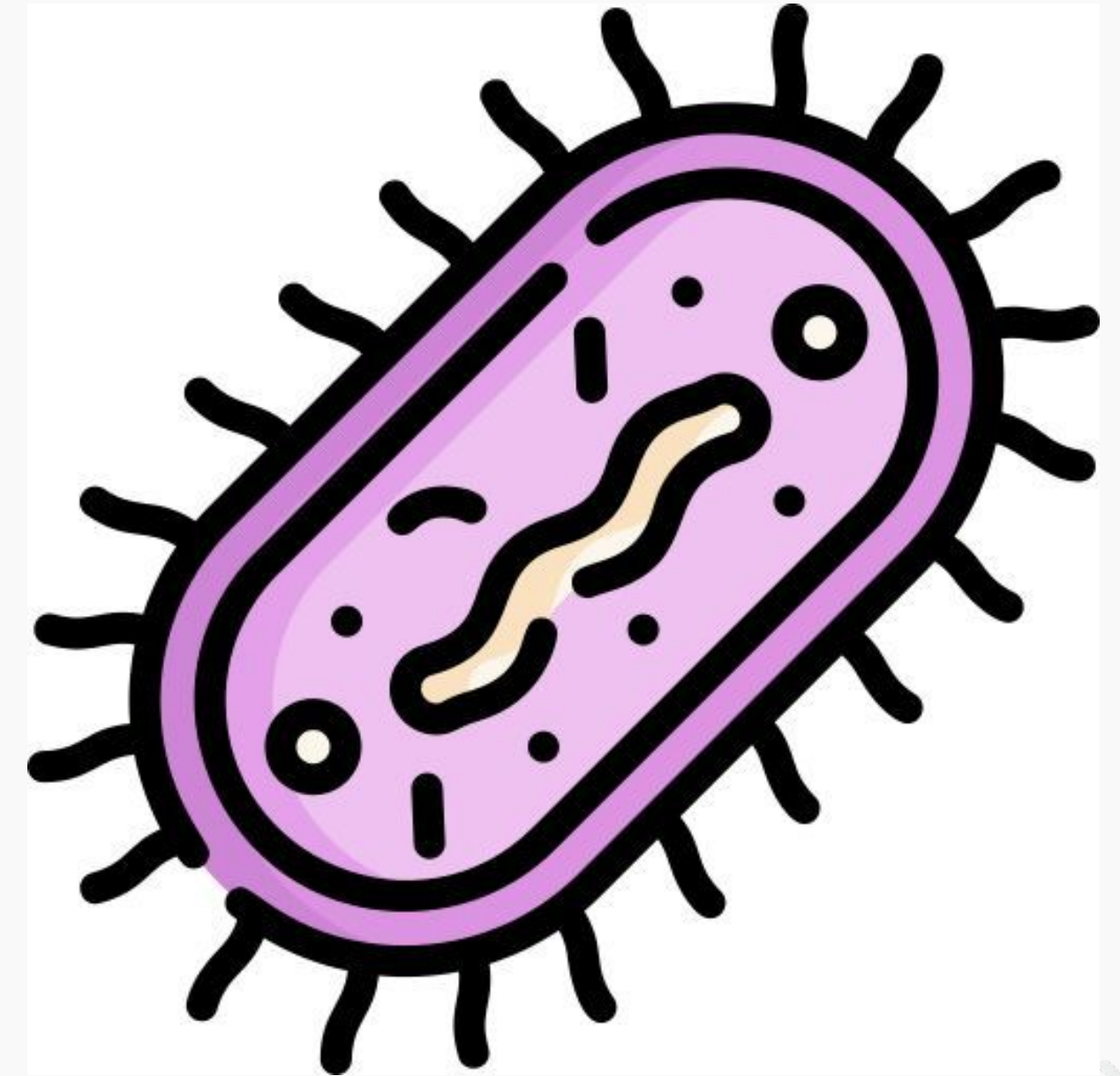
Enema opaco: trayecto fistuloso de 12mm de longitud en cara posterior de uretra (bulbar) con paso de contraste a recto. Hallazgos compatibles con fístula uretrorrectal.



Evolución del caso

A nivel infeccioso

- Estudio de heces **positivo *Aeromonas***
- Cultivo de orina positivo a ***E Coli*** 10000-100000 col y ***Pseudomonas*** >100000 colonias. Tratamiento con ceftazidima y metronidazol. **No elevación de RFA**
- Serologías negativas salvo **IgG CMV**
- PCR multiples negativas (incluido *Trypanosoma*)



Evolución del caso

A nivel neurológico

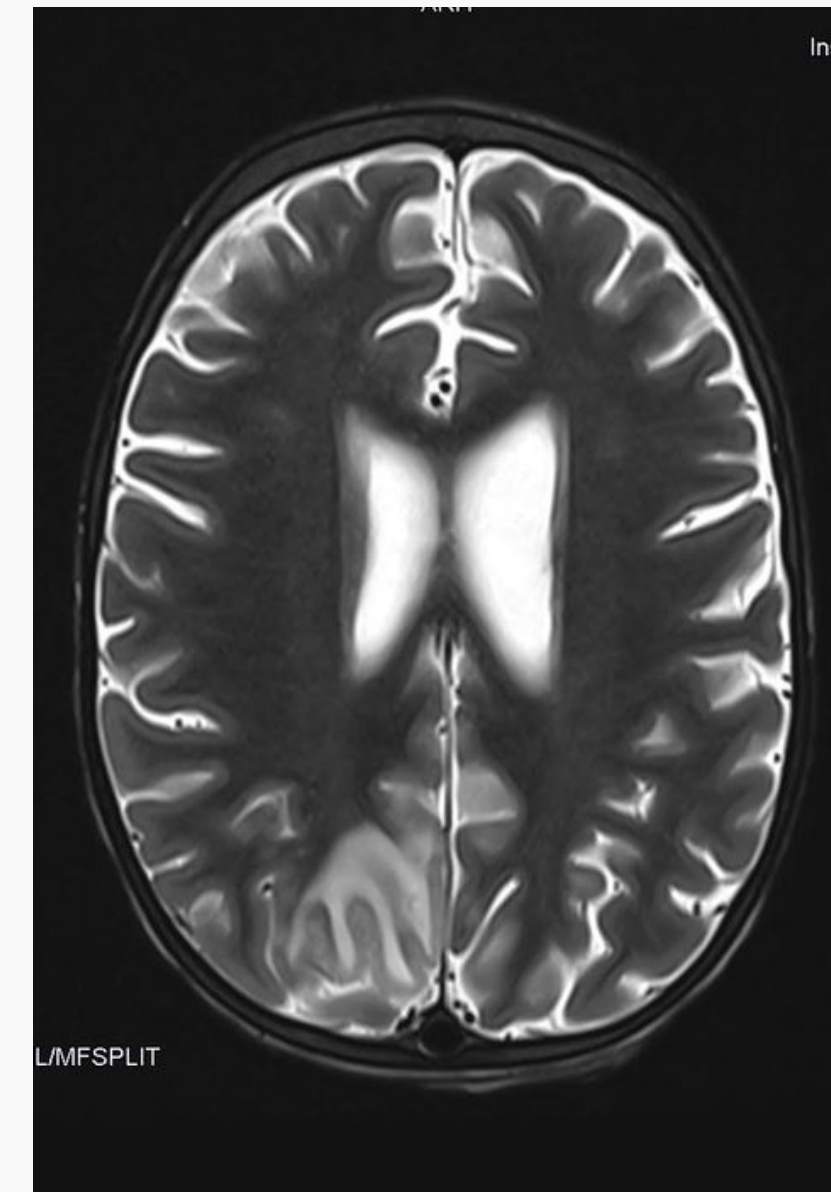
- Durante el ingreso **inicia crisis** (desviación de mirada hacia la izquierda con rigidez del cuello, trismus, relajación de esfínteres y desconexión del medio)
- **EEG urgente:** estatus focal occipital derecho sin clínica. Dos bolos midazolam y dosis carga de fenitoína



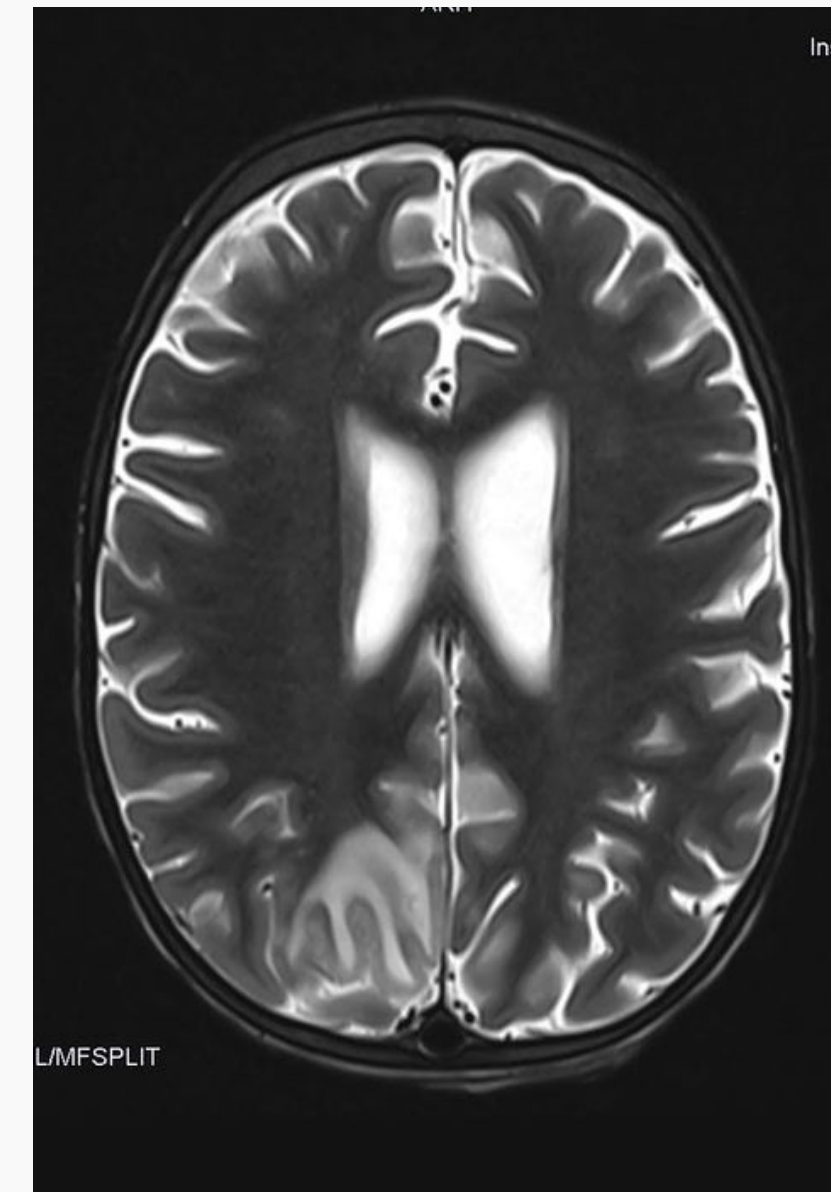
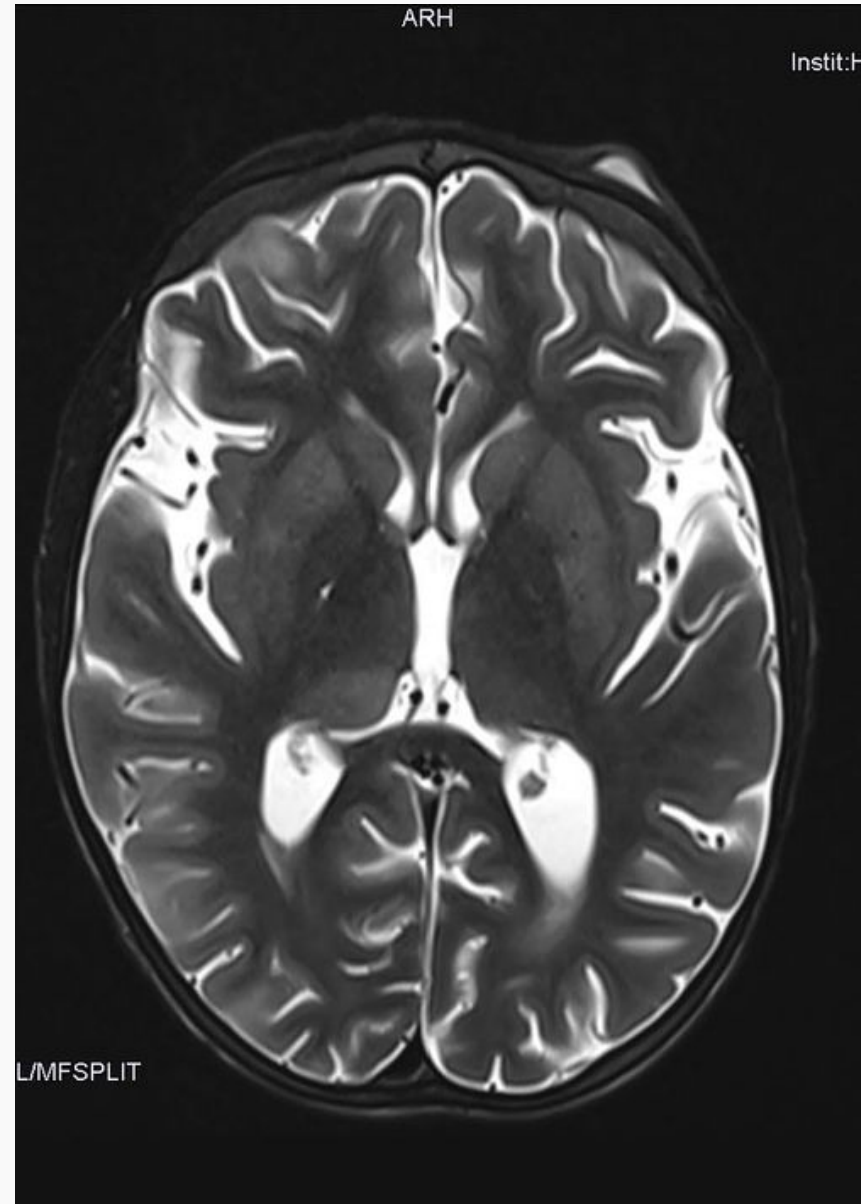
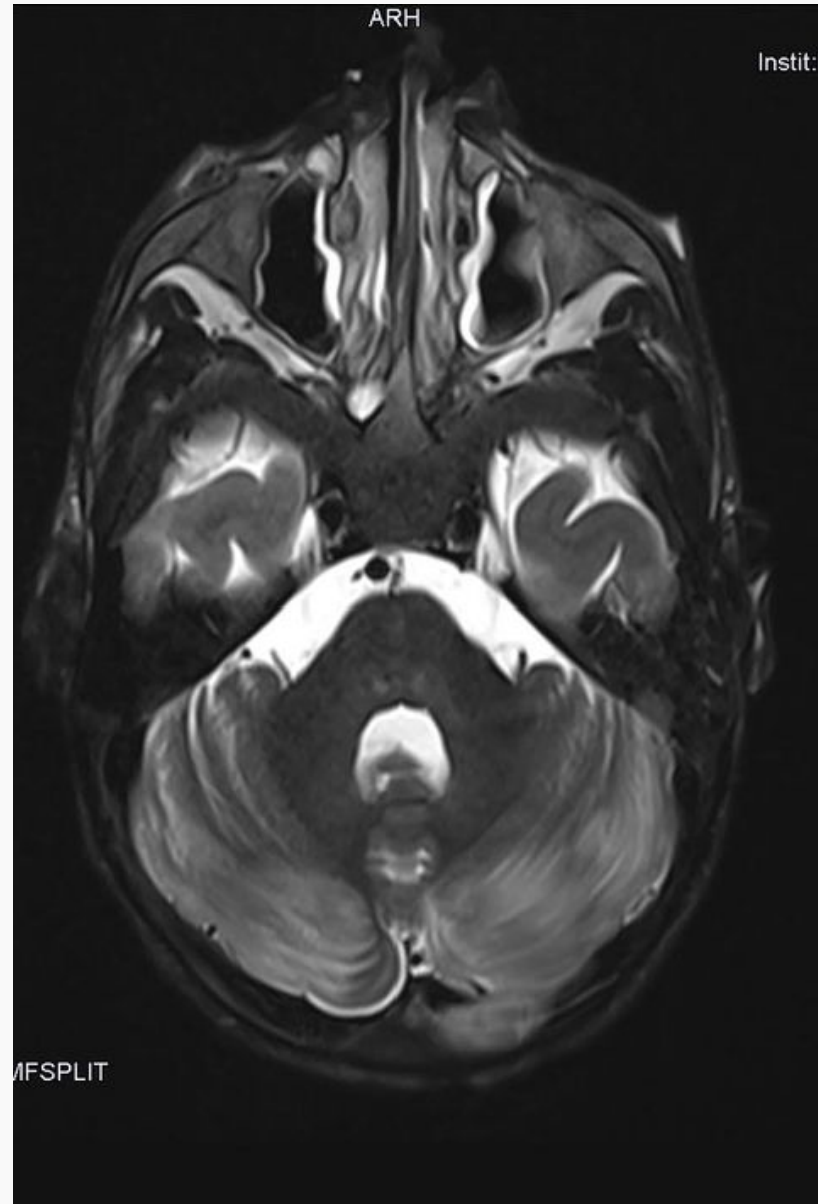
Evolución del caso

A nivel neurológico

- **RNM cerebral urgente:** Afectación supra e infratentorial de predominio posterior y simétrica compatible con PRES



Evolución del caso



Evolución del caso

A nivel hematológico

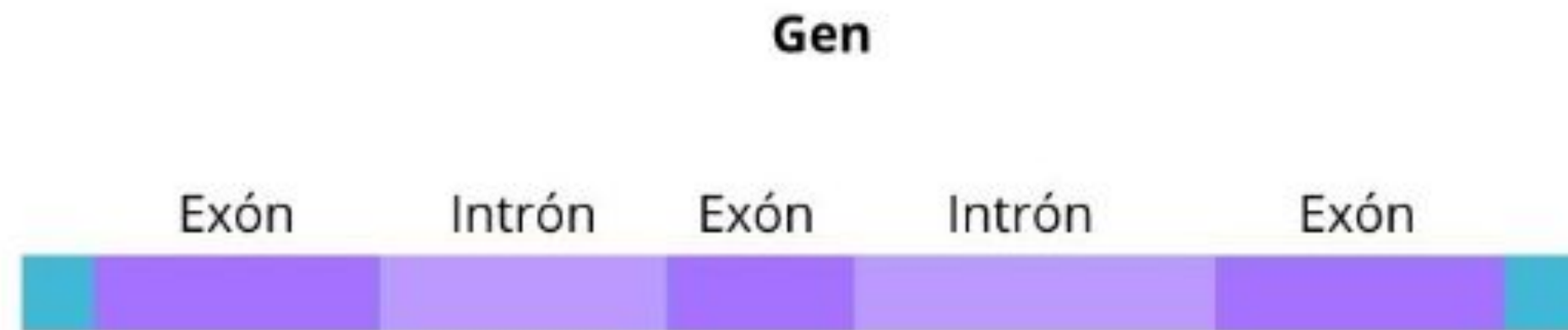
- A su llegada presenta hemograma sin alteraciones
- **Progresivamente bicitopenia:** anemia y trombocitopenia
- **Ascenso de ferritina**

Se realiza aspirado de médula ósea y **exoma dirigido a inmunodeficiencias**

**No cumple criterios de
síndrome hemofagocítico**

NUESTRA PROTAGONISTA

Estudio genético. Importancia del exoma clínico dirigido



El exoma representa el **2% de todo el genoma**, abarca más de 20.000 genes, **más de 180.000 exones** y en él se encuentra el **85% de las mutaciones conocidas asociadas a enfermedad**

Estudio genético. Importancia del exoma clínico dirigido

Los exomas clínicos se realizan para **buscar el diagnóstico y la orientación en el manejo clínico** del paciente sintomático

Tipos de exomas:

- **Exoma completo.** Consiste en la secuenciación de todos los exones de los más de **20.000 genes** conocidos.

Es más frecuente su uso en investigación, pero en ocasiones también se realiza en clínica

Estudio genético. Importancia del exoma clínico dirigido

Los exomas clínicos se realizan para **buscar el diagnóstico y la orientación en el manejo clínico** del paciente sintomático

Tipos de exomas:

- **Exoma completo.** Consiste en la secuenciación de todos los exones de los más de **20.000 genes** conocidos. Es más frecuente su uso en investigación, pero en ocasiones también se realiza en clínica
- **Exoma clínico completo.** Análisis de todos los **exones de todos los genes conocidos asociados a enfermedades** (se calcula que actualmente hay unos **5000 genes** asociados a enfermedad). Busca orientar el manejo de un **paciente** cuando disponemos de **poco o nada de información** sobre este

Estudio genético. Importancia del exoma clínico dirigido

Tipos de exomas:

- **Exoma completo.** Consiste en la secuenciación de todos los exones de los más de **20.000 genes** conocidos. Es más frecuente su uso en investigación, pero en ocasiones también se realiza en clínica
- **Exoma clínico completo.** Análisis de todos los **exones de todos los genes conocidos asociados a enfermedades** (se calcula que actualmente hay unos **5000 genes** asociados a enfermedad). Busca orientar el manejo de un **paciente** cuando disponemos de **poco o nada de información** sobre este
- **Exoma clínico dirigido.** Analizar los exones de **ciertos genes seleccionados**, para intentar aportar información en pacientes con un historial médico complejo o para explicar unos determinados **síntomas que encajan con una enfermedad o grupo de enfermedades genéticas concretas**

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X tipo 2

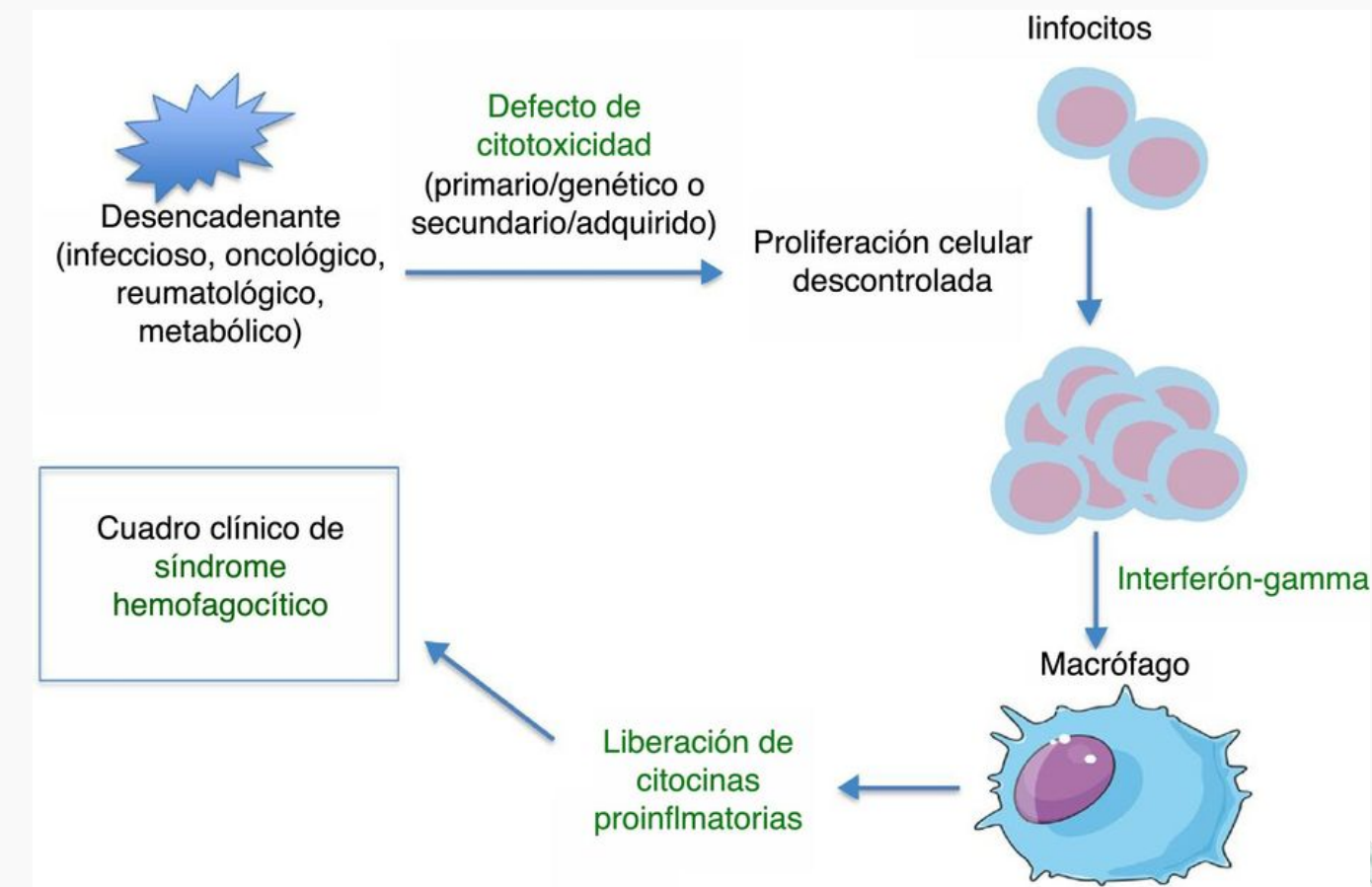
- La homeostasis de la respuesta inmune requiere una regulación estrecha de la proliferación y apoptosis de los linfocitos activados
- La pérdida de la homeostasis implica trastornos linfoproliferativos: autoinmunidad, linfocitosis hemofagocítica, linfomas...

El Síndrome Linfoproliferativo ligado al cromosoma X tipo 2 es una inmunodeficiencia primaria genética y poco frecuente

Causada por mutaciones en el gen XIAP, ligado al cromosoma X

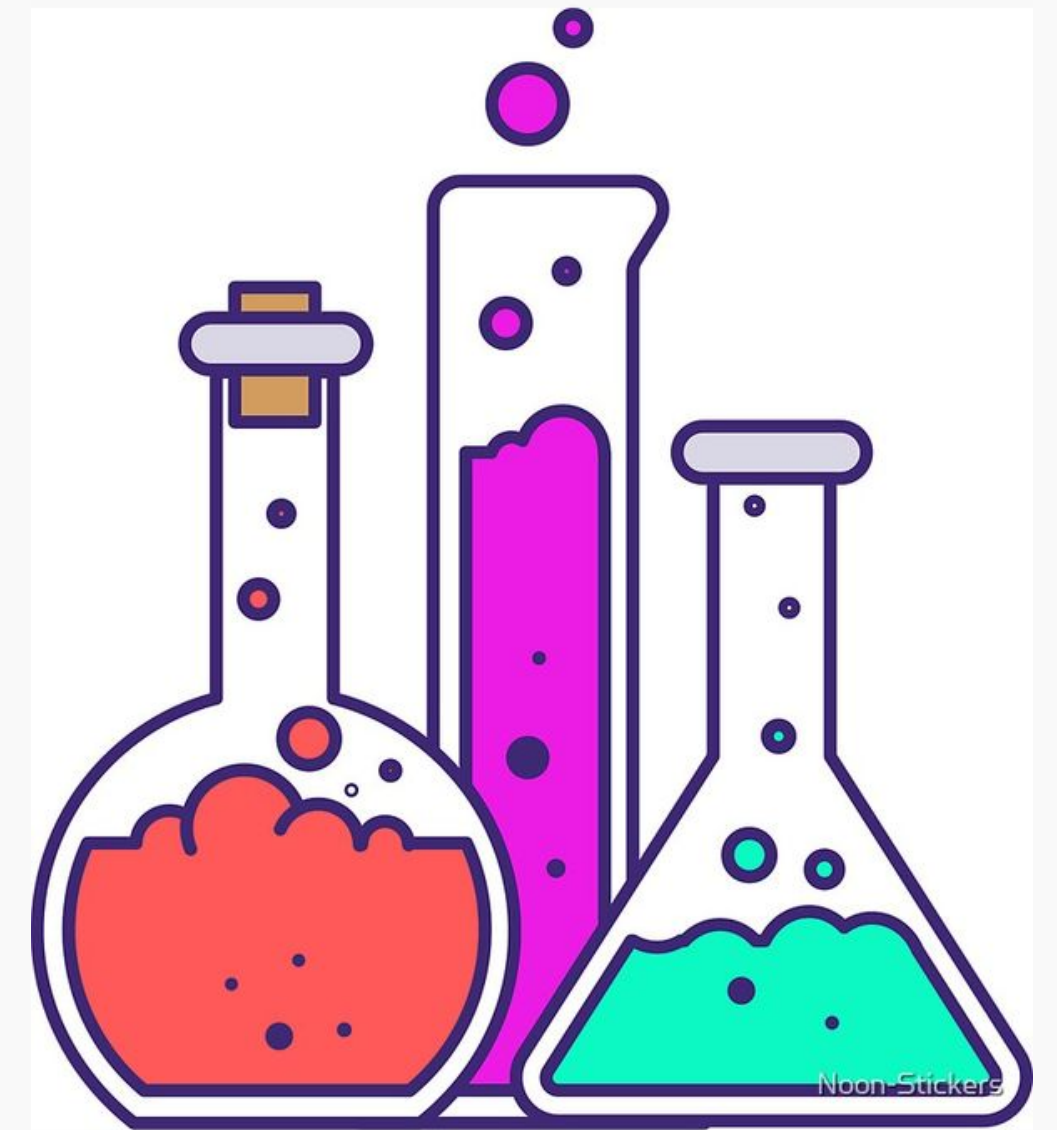
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X tipo 2

- Puede desencadenarse por **infección del VEB, pero no siempre**
- Se produce una **linfoproliferación de células B**: linfocitosis hemofagocítica, hipogammaglobulinemia, esplenomegalia recurrente, hepatitis, colitis y enfermedad intestinal inflamatoria con abscesos perirrectales y fistulas
- **Otras manifestaciones** adicionales incluyen síntomas autoinflamatorios variables como uveítis, artritis, abscesos cutáneos, eritema nodoso y nefritis



Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X tipo 2

- La **afectación neurológica** es infrecuente
- **Hallazgos de laboratorio:** niveles normales o aumentados de células T activadas, niveles normales o reducidos de células NK y niveles normales o reducidos de células B de memoria



Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X tipo 2

- **Tratamiento curativo:** trasplante hematopoyético alogénico de células madre, de la forma más precoz posible (previo a infección por el virus Epstein-Barr)
- **Si LHH:** corticoides y etoposido +/- rituximab
- **Si enterocolitis:** suele resolverse tras el trasplante de medula



Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X tipo 2

- La mortalidad de esta entidad es del 14-43% y tras el trasplante la mortalidad es menor (0-23%)
- Alrededor del 75% de los pacientes fallece a los 10 años y todos antes de los 40 años



Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

tipo 2

	Síndrome linfoproliferativo tipo 1	Síndrome linfoproliferativo tipo 2
Frecuencia	El más común (60% de los casos)	Menos frecuente
Causa	Mutación del gen que codifica la proteína asociada a SLAM	Mutación del gen que codifica el inhibidor ligado al X de la proteína de la apoptosis (XIAP)
Desencadenante	VEB	Infecciones
Población	Desde niños hasta adultos	Lactantes y niños pequeños
Cuadro clínico	<p>Suele ser asintomático hasta que se desarrolla una infección por VEB</p> <p>La mayoría de los pacientes presentan una mononucleosis fulminante o mortal con insuficiencia hepática (debido a los linfocitos T citotóxicos que reaccionan con los linfocitos B u otras células tisulares infectados por VEB)</p> <p>Los supervivientes a la infección inicial presentan linfomas de linfocitos B, anemia aplásica, hipogammaglobulinemia (parecida a la de la inmunodeficiencia común variable), esplenomegalia o una combinación</p>	

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

tipo 2

	Síndrome linfoproliferativo tipo 1	Síndrome linfoproliferativo tipo 2
Diagnóstico	<p>Alto índice de sospecha: varones con linfocitosis hemofagocítica, esplenomegalia, fiebre, anemia, linfoma...</p> <p>Datos analíticos de sospecha: disminución de las respuestas de anticuerpos a los antígenos (particularmente al antígeno nuclear contra VEB), respuestas proliferativas anormales del linfocito T frente a mitógenos, función disminuida de las células NK, relación CD4:CD8 invertida</p> <p>Diagnóstico definitivo: estudio genético</p>	
Tratamiento	<p>Definitivo: trasplante de células madre hematopoyéticas</p> <p>Si no se lleva a cabo, un 75% de los pacientes fallece a los 10 años y todos antes de los 40 años</p> <p>Alrededor del 80% de los pacientes que reciben un trasplante sobrevive</p> <p>El trasplante es curativo si se lleva a cabo antes de que la infección por el virus Epstein-Barr u otro trastorno se torne irreversible.</p> <p>Rituximab puede ayudar a prevenir la infección por EBV grave antes del trasplante</p>	

MENSAJES PARA CASA

- Importancia de **definir muy bien los signos, síntomas y resultados de las pruebas complementarias** para orientar el estudio genético
- El **exoma clínico dirigido** es importante en el diagnóstico precoz de la enfermedad y su tratamiento temprano
- El **síndrome linfoproliferativo ligado al X tipo 2** es una inmunodeficiencia genética primaria, poco frecuente; se produce por linfoproliferación de células B que desencadena una amplia gama de signos y síntomas que pueden simular otras enfermedades

BIBLIOGRAFÍA

- Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature*. 2006 Nov 2;444(7115):110-4.
- Laguna P, Galán A, García S. Linfocitosis hemofagocítica secundaria a síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2020;157(4).
- Bleesing J. X-linked lymphoproliferative disease [Internet]. UpToDate [revisado Sept 24; citado Oct 24]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/x-linked-lymphoproliferative-disease>
- Bleesing J. X-linked lymphoproliferative disease [Internet]. UpToDate [revisado Sept 24; citado Oct 24]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/x-linked-lymphoproliferative-disease>

- X-linked lymphoproliferative disease due to XIAP deficiency [Internet]. Orphanet [citado Oct 24]. Disponible en: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/538934>
- Fernandez J. Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X [Internet]. MSD Manuals [revisado Ene 23; citado Oct 24]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-inmuno%C3%B3gicos/inmunodeficiencias/s%C3%ADndrome-linfoproliferativo-ligado-al-cromosoma-x>
- Garrido C. Avances en el conocimiento y manejo del síndrome linfoproliferativo autoinmune. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2014; 80(2): 122.e1-122.e7. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403313002695>

‘Donde hay amor por la medicina, hay amor por la
humanidad’ *Hipócrates*





¡Muchas gracias!

Celia Rasero Bellmunt
celiarasero68@gmail.com