

# OSAKIDETZA

2018ko otsailaren 7ko 111/2018  
Erabakiaren bidez, egindako  
Oposaketa-Lehiaketarako deia  
(EHAA 35 Zkia. 2018ko otsailaren  
19koa)

Concurso-Oposición convocado por  
Resolución 111/2018 de 7 de febrero  
de 2018 (B.O.P.V. N° 35 de 19 de  
febrero de 2018)

**KATEGORIA: FAK. ESP. NEUROLOGIAKO  
MEDIKUA**

**CATEGORÍA: FAC. ESP. MÉDICO NEUROLOGIA**

Proba eguna: **2018ko maiatzaren 20a**  
Fecha prueba: **20 de mayo de 2018**

*2. ariketa / 2º ejercicio*  
*A eredua / modelo A*



## CASO PRÁCTICO Nº1

Varón de 28 años que debuta a los 22 años con un deterioro visual rápidamente progresivo, seguido de una epilepsia generalizada a los 25 años y convulsiones mioclónicas desde los 26 años.

El examen clínico mostró una ataxia cerebelosa leve, un deterioro cognitivo y una distrofia retiniana (fig. 1).

Los resultados del EEG mostraron descargas de polipunta generalizada. El electroretinograma mostraba una atenuación severa de las respuestas de conos y bastones: La RM cerebral mostró una atrofia cerebelosa.

El hermano de 26 años del probando comenzó a tener convulsiones recurrentes a los 23 años, a veces precedidas de un aura caracterizada por alteraciones visuales. Su visión era inicialmente normal, pero se deterioró cuando tenía 25 años. El examen neurológico reveló una ataxia cerebelosa y una distrofia retiniana. Los resultados del EEG y de la RM fueron similares a los de su hermano.

Los padres de los pacientes habían fallecido en un accidente de tráfico a los 55 y 53 años estando asintomáticos y eran consanguíneos. Un tío materno había comenzado a desarrollar a los 67 años un trastorno cognitivo caracterizado por una alteración conductual acompañada de déficit articulatorio del habla y una alteración motora hemicorporal izquierda, falleciendo a los 75 años con un diagnóstico clínico de demencia senil tras una evolución de 6 años. Otros 2 tíos paternos con edades superiores a 70 años y que viven en Venezuela, tienen un cuadro de deterioro cognitivo senil no especificado.

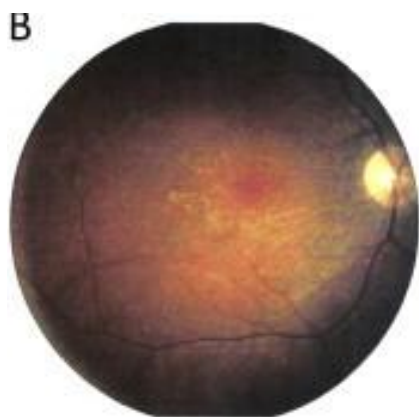


Fig 1.

**1 A la vista del cuadro del caso probando, ¿Cuál de las siguientes pruebas diagnósticas cree que le podría ayudar más a orientar el caso?**

- 1a) Una punción lumbar con determinación de ácido láctico y pirúvico.
- 1b) Una biopsia de nervio periférico.
- 1c) Una determinación de colestanol sérico.
- 1d) Una biopsia de piel.

- 2 Finalmente Vd. se decidió por hacer una biopsia muscular que muestra el siguiente aspecto en la microscopia electrónica (fig. 2a) y además pudo conseguir del servicio de Anatomía Patológica, una sección de tejido cerebral incluido en parafina teñida con hematoxilina-eosina (fig. 2b) de la autopsia del tío fallecido del caso propósitus

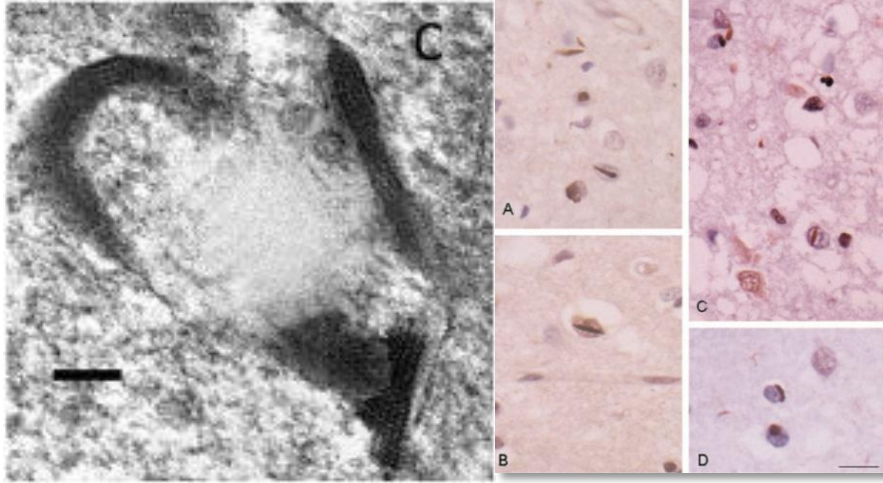


Fig 2a.

Fig 2b.

**¿Cuál será su siguiente paso de cara a llegar a un diagnóstico?**

- 2a) Solicitar una determinación de fosfatasa alcalina y una serie ósea (RX).
- 2b) Determinación de una proteína plasmática por ELISA.
- 2c) Realizar una biopsia amigdalар.
- 2d) Solicitar un EMG para descartar una afectación subclínica de motoneurona.

- 3 Una de las pruebas anteriores ha dado un resultado positivo que sugiere fuertemente el diagnóstico. De acuerdo con dicha prueba, seleccione cuál de los siguientes genes candidatos debería estar incluido en el panel de diagnóstico molecular para confirmar su diagnóstico

- 3a) VCP (Valosín-containing protein).
- 3b) c9ORF72.
- 3c) PGRN.
- 3d) CLN3.

- 4 Gracias al resultado del estudio molecular, Vd. ha podido establecer el diagnóstico definitivo y puede dar un consejo genético a la esposa del caso propósitus cuando esta le pregunta si hay riesgo de que el hijo de 2 años que tienen en común, pueda padecer la enfermedad de su padre en el futuro. ¿Cuál sería su respuesta en base a los datos moleculares encontrados y al análisis de la historia familiar?

- 4a) Se trata de un trastorno recesivo y por lo tanto su hijo será portador de una mutación pero nunca padecerá la enfermedad.
- 4b) Se trata de una enfermedad ligada al cromosoma X, y por lo tanto, como el niño es varón está libre de padecer la enfermedad.
- 4c) Se trata de un trastorno dominante, pseudorecesivo y su hijo será portador obligado de la mutación del padre aunque no se posible predecir ni si presentará la clínica ni cuando lo hará en caso de hacerlo.
- 4d) Se trata de un trastorno de base genética mitocondrial y por lo tanto su hijo está libre de riesgo.

## 5 En relación al tratamiento, señale la respuesta correcta

- 5a) Se trata de un trastorno neurodegenerativo cuyo único tratamiento es sintomático sobre las crisis y el trastorno conductual.
- 5b) Los complejos de vitamina B pueden ayudar a mejorar el cuadro, asociados a medicación antiepiléptica con efecto antimioclónico.
- 5c) Un régimen terapéutico que contenga carnitina, Coenzima Q, riboflavina y vitamina B puede ayudar a estabilizar la clínica o enlentecer el proceso, pero no es curativo.
- 5d) Las plasmaféresis programadas o el trasplante de hígado pueden detener la evolución del cuadro, aunque no se recuperarán los daños ya establecidos.

## CASO PRÁCTICO Nº2

Mujer 36 años que ingresa por cuadro estuporoso con fiebre. Entre sus antecedentes figuraba que había sido visitada en su infancia por dolores lancinantes en miembros inferiores inexplicados entre los 9 y los 16 años.

A los 27 años tras el parto de su única hija, presentó un cuadro psicótico que se resolvió con mediación neuroléptica en unos meses. Desde entonces presenta brotes de fiebre inexplicada.

A los 32 años es ingresada de nuevo en Psiquiatría después de exhibir comportamiento delirante y violento que siguió de manera intermitente a pesar de recibir medicación y psicoterapia.

En los antecedentes familiares sólo destaca un tío materno con insuficiencia renal.

A su ingreso la paciente estaba consciente, febril (37,5º), sin signos meníngeos ni foco infeccioso, algo somnolienta pero con un discurso coherente y sin focalidad neurológica. La auscultación cardiopulmonar era normal así como el resto de la exploración.

Un examen de laboratorio reveló un aumento de suero niveles de proteína C reactiva junto con una anemia (8.2 g/dl). Se practicó una punción lumbar que dió salida a un LCR claro, con pleocitosis (200 células/ µl) y un nivel elevado de proteínas (64.2 mg/dl), con glucorraquia de 50 mg%. Los cultivos bacterianos y fúngicos del LCR fueron todos negativos así como la PCR para el herpes simple y zoster.

## 6 ¿Cuál sería su actitud a seguir?

- 6a) Iniciar un tratamiento empírico con Aciclovir.
- 6b) Iniciar un tratamiento con IgG intravenosa.
- 6c) Buscar en piel la presencia de xantomas.
- 6d) Todas las anteriores son correctas.

- 7 El cuadro de la paciente fue resolviéndose tras el tratamiento en una semana. Fueron llegando más resultados del LCR donde no se detectaron células malignas: Los anticuerpos anti y onconeuronales fueron negativos. La paciente siguió con febrícula intermitente durante varios meses más siendo negativos todos los estudios serológicos, microbiológicos, así como un TAC toracoabdominal y un ecocardiograma.

La paciente siguió consultas y a los 39 años se le realizó un MMSE por sospecha de deterioro cognitivo de lenta instauración y su puntuación fue de 20/30. Un estudio de RM cerebral entonces mostró una atrofia leve del lóbulo frontal, pero sin ninguna lesión. El PET cerebral reveló una leve reducción bilateral en el flujo sanguíneo cerebral. El EEG mostraba una leve lentificación difusa.

A los 42 años de edad, presenta un cuadro de entumecimiento en hemisferio izquierdo por lo que es reingresada. El examen neurológico demostró una hipostesia hemicorporal izquierda. No se observaron otros síntomas neurológicos.

Las imágenes de RM cerebral ponderadas en difusión mostraban una imagen hiperintensa en el tálamo derecho, sugestiva de un infarto cerebral reciente (figs. 7a-b). Las imágenes FLAIR de la RM cerebral mostraban una atrofia leve del hipocampo bilateral (fig. 7c). La angio- RM no detectó ninguna anomalía (fig. 7d). El ECG mostró signos de una hipertrofia ventricular izquierda confirmada en un nuevo ecocardiograma que mostraba además una aquinesia de la pared basal posterior. La paciente comenzó un tratamiento con Clopidogrel.

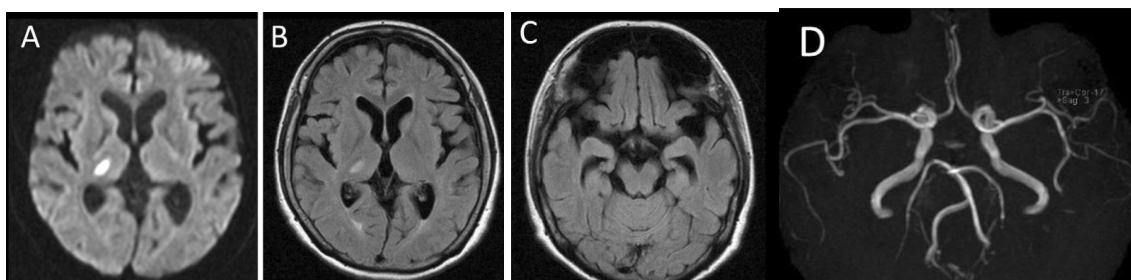


fig. 7a

fig. 7b

fig. 7c

fig. 7d

¿Cuál de los siguientes pasos diagnósticos le parece más adecuado?

- 7a) Repetir la punción lumbar, el ecocardiograma para descartar una comunicación interauricular, una arteriografía para descartar una afectación de vaso pequeño que hubiese pasado desapercibida en la angio-RM, y un TAC toracoabdominal para descartar malignidad.
- 7b) Repetir los estudios de autoinmunidad para descartar un LES u otras vasculitis.
- 7c) Realizar un estudio de trombofilia, un estudio de gota seca y repetir la solicitud de anticuerpos onconeuronales.
- 7d) Todas las iniciativas anteriores son correctas.

- 8 Todos los estudios solicitados y/o repetidos en la pregunta anterior son normales o negativos con excepción de unas plaquetas de 100.000/mm<sup>3</sup> y una positividad en el estudio de gota seca. ¿Cuál de las siguientes determinaciones haría a continuación?

- 8a) Solicitar una determinación de LisoGb3 en plasma.
- 8b) Solicitar un estudio de complemento.
- 8c) Solicitar un estudio de resistencia osmótica de eritrocitos.
- 8d) Solicitar una determinación de Hexa4 en orina.

- 9 Una de las pruebas solicitadas en la pregunta anterior resulta positiva. Por otro lado, la función renal de la paciente comienza a deteriorarse ¿Cuál sería el siguiente paso para completar el diagnóstico?**
- 9a) Indicar una biopsia de riñón.
  - 9b) Solicitar un panel genético de trastornos de coagulación de base genética.
  - 9c) Solicitar un panel de diagnóstico genético de lipidosis cerebrales.
  - 9d) Hacer una biopsia de piel para estudiar a microscopia electrónica las células endoteliales de los capilares.
- 10 Finalmente a través de una de las pruebas indicadas en la pregunta anterior, consigue alcanzar el diagnóstico. ¿Señale cual sería el tratamiento más adecuado?**
- 10a) Anticoagular a la paciente y poner un pulso de Metilprednisolona mientras se decide una terapia a largo plazo.
  - 10b) Iniciar tratamiento con Agalsidasa-alfa.
  - 10c) Realizar 6 sesiones de plasmaféresis e Iniciar a continuación un tratamiento con Ciclofosfamida.
  - 10d) Anticoagular al paciente e iniciar tratamiento con Eliglustat

## CASO PRÁCTICO Nº 3

Una joven de 19 años consulta a su médico de cabecera por reglas abundantes. Entre los antecedentes destacaba que había acudido de manera irregular a un psiquiatra pediátrico desde los 15 años por bajo estado de ánimo y dificultades de aprendizaje. En el *screening* inicial presentaba una anemia normocítica con Hb de 10 g/L y un recuento de plaquetas normal.

Se descubrió una hipertensión moderada por lo que se le prescribió un betabloqueante y una píldora anticonceptiva oral. Unas semanas más tarde, acude a Urgencias, quejándose de náuseas, fatiga, dolor abdominal y malestar general.

Al ingreso tenía una anemia macrocítica ( $5.4 \times 10^9$  g / L), plaquetas  $82 \times 10^9$  / L, LDH 901 U / L (valor de referencia 250-450), haptoglobina  $<0.07$  g / L (valor de referencia 0.8-2.0), con presencia de esquizocitos y una creatinina sérica de 2,85 mg / dL (252  $\mu$ mol/L. Ella tenía actividad ADAMTS13 normal, sin autoanticuerpos contra ADAMTS13. Los anticuerpos antinucleares, anti-dsDNA, anti-Scl70, anti fosfolípidos, prueba de Coombs así como serología para los virus HIV, hepatitis B y C, fueron negativos. Se diagnosticó anemia hemolítica microangiopática junto con lesión renal aguda por trombosis microangiopática y se inició el tratamiento con plasmaféresis (PLEX). A pesar de cinco días consecutivos de PLEX, los parámetros clínicos del paciente permanecieron inestables, requiriendo varias transfusiones de sangre y se inició diálisis urgente.

En vista de la refractariedad del caso a la PLEX se inició tratamiento con eculizumab pero a las 3 semanas de tratamiento con un bloqueo eficaz del complemento (medido por CH50), los parámetros de hemólisis se mantuvieron altos, requiriendo frecuentes transfusiones de sangre junto con niveles de haptoglobina indetectables. La paciente comenzó a mostrar una conducta compulsiva y alucinaciones visuales, marcha atáxica, babeo y somnolencia extrema, sin que la función renal experimentase ninguna mejoría.

**11 En este punto se solicita una prueba cuyo resultado contribuyó a acercar el diagnóstico**

- 11a) Se solicitó una determinación de anticuerpos antiroideos
- 11b) Se solicitó una determinación de Ac AntLGI1 y Ac Anti iGLON5
- 11c) Se solicitó una determinación de homocisteína
- 11d) Se solicitó una determinación de Ac antinucleares

**12 El resultado de una de las pruebas referidas en la pregunta anterior fue positivo. Señale cual sería su actitud para completar el diagnóstico e iniciar la terapia**

- 12a) Solicitar una determinación de homocisteína en orina y administrar mientras llega el resultado, ácido fólico, levocarnitina e hidroxicobalamina intramuscular.
- 12b) Realizar una punción lumbar para buscar presencia de anticuerpos onconeuronales en LCR, administrando un pulso de Metilprednisolona IV.
- 12c) Realizar un TAC toraco-abdominal a la búsqueda de una neoplasia pulmonar u ovárica y administrar pulsos mensuales de Ig IV (2 gr repartidos en 5 sesiones cada mes).
- 12d) Se le realiza una biopsia intestinal y se comienza una terapia con vitamina B intramuscular.

**13 Con una de las medidas terapéuticas implantadas asociadas a la terapia con eculizumab que se mantuvo, la paciente experimentó una rápida mejoría. Antes de suspender el tratamiento monoclonal, se realizó una prueba diagnóstica definitiva que permitió llegar al diagnóstico definitivo**

- 13a) Se estudio la presencia de mutaciones en los genes CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR4, CFI, CFB, C3, THBD y DGKE, mediante un panel genético
- 13b) Se estudió la presencia de mutaciones en las enzimas Metilmalonil-CoA epimerasa, Metiltetrahydrofolato metiltransferasa, del Cofactor Adenosil-cobalamina (cblA, cblB, cblC, cblF, cblD, y cblX) y de la Metilmalonil-CoA mutasa (MCM), mediante un panel genético
- 13c) Se realizó una biopsia renal.
- 13d) El diagnóstico se alcanzó mediante las pruebas contenidas en las respuestas a) y c)

**14 ¿Cuál sería a la vista del conjunto de resultados su diagnóstico final más probable?**

- 14a) Se trata de una enfermedad de Fabry.
- 14b) Se trata de un cuadro de acidemia metil-malónica.
- 14c) Se trata de un LES seronegativo.
- 14d) Se trata de una amiloidosis sistémica con afectación sistémica con afectación de médula ósea, intestinal, renal y neurológica.



- 15 A la vista del diagnóstico, los padres de la paciente le preguntan sobre la naturaleza hereditaria del trastorno. Su respuesta será...**
- 15a) Se trata de un trastorno esporádico de base autoinmune y aunque existe una cierta susceptibilidad genética, no es previsible que aparezcan nuevos brotes de la enfermedad aunque deberá seguir un régimen inmunosupresor e inmunomodulador durante toda la vida.
- 15b) Se trata de un trastorno esporádico debido a un problema malabsortivo intestinal por lo que la enferma deberá continuar con la administración de ácido fólico y vitamina B de por vida.
- 15c) Se trata de un trastorno hereditario con una herencia recesiva ligada al cromosoma X, la enferma deberá seguir tratamiento de por vida y hay que estudiar a los parientes varones por vía materna para ver si son portadores o afectos oligosintomáticos.
- 15d) Se trata de un trastorno de base genética, transmitida con herencia recesiva. Existe la posibilidad de que los padres y un hermano de la paciente sean portadores y es recomendable realizar un estudio molecular para confirmar la segregación del trastorno e instaurar un tratamiento preventivo.



## CASO PRÁCTICO nº 4

Una niña diestra 13 años de origen senegalés ingresó en el hospital debido a un trastorno neurológico recurrente-remitente.

Entre sus antecedentes destacaba que la madre afirmaba que era más torpe para correr y hacer gimnasia que sus otros hijos.

En los antecedentes familiares, los padres estaban sanos, no eran consanguíneos pero destacaban 3 muertes en los hermanos de la madre por; uno por un status epiléptico a los 31 años, otro, por un cuadro malabsortivo antes del año y el tercero por un cuadro etiquetado como infeccioso por cursar con fiebre alta a los 2 años. La abuela materna vivía en Senegal, tenía 72 años y presentaba una sordera desde la edad media de la vida y una diabetes. El abuelo materno había fallecido por un tumor cerebral.

Dos años antes del ingreso, tuvo un episodio febril agudo con otitis, faringitis, dolor de cabeza, somnolencia, desequilibrio y confusión. Una TAC cerebral (fig. 16a) reveló áreas radiotransparentes en ambos lóbulos occipitales. Al mes siguiente, la niña tuvo un ataque epiléptico con convulsiones generalizadas, seguido de ceguera cortical durante 18 horas, con resolución lenta.

Un año antes del ingreso comenzó a presentar episodios de cefalea de características migrañosas acompañadas de sintomatología neurológica asociadas a situaciones de stress con un periodicidad media de 2-3 al mes.

13 meses antes de la admisión, la paciente tenía cada vez más dificultad para encontrar palabras, pronunciar y escribir a mano, con un empeoramiento de su equilibrio y su modo de andar. Un estudio de RM (fig. 16b) mostró cambios atróficos en las regiones frontoparietales izquierdas y nuevas anomalías en los lóbulos frontal y temporal derechos.

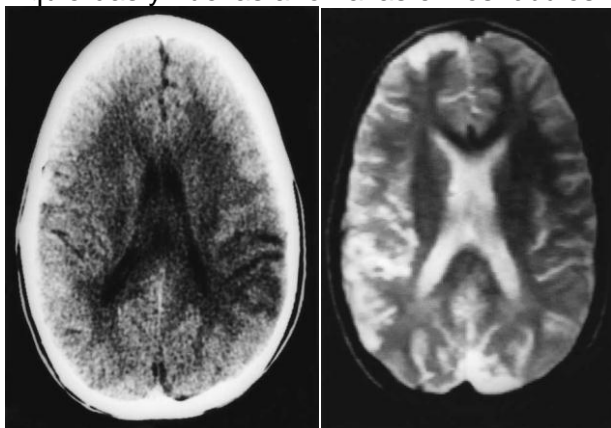


Fig. 16a

Fig. 16b

**16 De acuerdo a una estrategia de pruebas escalonadas para alcanzar el diagnóstico, su primera solicitud de pruebas diagnósticas sería...**

- 16a) Realizar una punción lumbar y estudiar láctico y pirúvico en LCR y suero.
- 16b) Realizar una biopsia muscular.
- 16c) Realizar una biopsia de piel de axila para descartar una enfermedad de depósito.
- 16d) Las respuestas a y b son correctas.

- 17 Finalmente se realizaron las 3 pruebas con los resultados siguientes: la biopsia de piel no mostró depósitos, la biopsia muscular (hematoxilina-eosina) fue reportada como normal y existía una hiperproteíorraquia en el LCR con un discreto aumento del ácido láctico. Durante los siguientes nueve meses, hasta su segundo ingreso, la niña presentó varios cuadros interpretados como víricos que se asociaron con mareos y un aumento en el deterioro de la escritura y en la dificultad para la búsqueda de palabras. La paciente experimentó nuevas crisis epilépticas motoras focales en varias ocasiones a pesar de la administración de fenobarbital y carbamazepina. Hubo una disminución de 10 puntos en su puntuación de la escala de inteligencia Wechsler entre ambos ingresos. A la vista de la mala evolución ingresa para realizar nuevos estudios. Se le realiza una nueva RM craneal (fig. 17a).

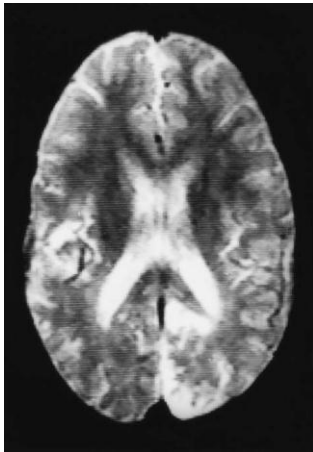


Fig. 17a

A la vista de estos hallazgos, indique cual de las siguientes pruebas diagnósticas le parece más adecuada para alcanzar el diagnóstico

- 17a) Realizar una arteriografía, un ecocardiograma y un estudio de trombofilia.
- 17b) Realizar un frotis sanguíneo.
- 17c) Planear una biopsia cerebral de la zona cerebral afectada.
- 17d) Realizar un estudio metabólico de lipodosis cerebrales a partir de los fibroblastos obtenidos de la biopsia de piel.

- 18 Durante este ingreso la niña experimenta un progresivo empeoramiento de su condición neurológica tras una leve infección catarral, con vómitos, cetoacidosis, glucemia incrementada y convulsiones focales y generalizadas, evolucionando hacia el estupor acompañado de trastorno de lenguaje y claudicación de extremidades derechas, seguido de coma, falleciendo a los 10 días del ingreso por complicaciones infecciosas respiratorias sin recuperar su situación neurológica. Se practicó la autopsia a las 4 horas del éxitus congelándose la mitad del cerebro e incluyendo en folmaldehído la otra mitad con muestras incluidas para ME en glutaraldehído. Señale los hallazgos más probables

- 18a) Bronconeumonía aspirativa, gran infarto silviano cortico-subcortical en arteria cerebral media izquierda, corazón hipertrófico con dilatación auricular.
- 18b) Bronconeumonía aspirativa, áreas de necrosis laminar corticosubcortical en áreas cerebrales múltiples con depósito de calcio en pálido bilateral.
- 18c) Bronconeumonía aspirativa y cerebro con espongiosis y depósitos de lipofusina intraneuronales.
- 18d) Bronconeumonía aspirativa, cerebro con extensas áreas de necrosis rodeando pequeños vasos con un infiltrado inflamatorio perivascular.

- 19 **A la vista de los hallazgos de la autopsia, utiliza el material depositado en el Biobanco para solicitar unas determinaciones postmortem que ayuden a confirmar el diagnóstico**
- 19a) Solicitará una tinción de filipina en los fibroblastos almacenados en el biobanco.  
19b) Estudiará con microscopia electrónica la piel postmortem buscando inclusiones electrondensas en las células endoteliales de los capilares cerebrales.  
19c) Pedirá que revisen la hematoxilina-eosina de la biopsia muscular a microscopia óptica y que realicen la tinción del Tricrómico de Gomori y solicitará un estudio de microscopia electrónica tanto del músculo como del tejido cerebral de la autopsia.  
19d) Pedirá un estudio de médula y nervio periférico a partir de los tejidos de autopsia.
- 20 **De haber alcanzado el diagnóstico, cuál de los siguientes esquemas terapéuticos cree que podría haber sido eficaz para superar el cuadro agudo**
- 20a) Anticoagulantes y Levetiracetam intravenoso.  
20b) Carnitina, riboflavina y arginina intravenosas + Coenzima Q10 o idebenona.  
20c) Pulsos mensuales de inmunoglobulinas.  
20d) Un pulso de corticoides seguido de un ciclo de 4 sesiones de Rituximab.

## CASO PRÁCTICO Nº 5

Varón de 45 años sin antecedentes de personales de interés, acude a consulta traído por sus familiares por un cuadro de confusión y desorientación de un año de duración. Inicialmente el cuadro era intermitente pero progresivamente fue siendo más frecuente hasta mantenerse con pequeñas oscilaciones de manera persistente.

En los últimos meses esta sintomatología le impidió desarrollar su trabajo en la construcción y se acompañó de un aumento de peso no explicado a pesar de referir disfagia y presentar una alteración importante en su patrón de sueño. Al respecto, su esposa relató que su sueño era inquieto y salpicado de episodios de estridor y movimientos en extremidades.

Entre los antecedentes familiares, sólo destacaba que un tío paterno había sido ingresado en un centro asistencial por deterioro cognitivo-conductual cuando contaba más de 80 años, falleciendo sin un diagnóstico concreto

En la exploración, se trataba de un paciente obeso (IMC 33) y se mostraba ligeramente confuso. No había focalidad motora ni sensitiva, pero estaba ligeramente atáxico y presentaba una disartria mixta con un componente cerebeloso y pseudobulbar.  
Se practicaron varias pruebas para alcanzar el diagnóstico.

- 21 **¿Cuál sería a su juicio, el orden correcto de realización de las siguientes pruebas para orientar el caso teniendo en cuenta la disponibilidad habitual de pruebas en un hospital terciario en nuestro medio, el rendimiento esperado y la capacidad de descartar procesos más graves o de urgente atención?**
- 21a) Una polisomnografía, una RM cerebral, un EEG de vigilia, un estudio de LCR.  
21b) Un estudio del LCR, un EEG de vigilia, una RM craneal y una polisomnografía.  
21c) Un EEG de vigilia, un estudio de LCR, una polisomnografía y una RM craneal.  
21d) Una RM cerebral, un EEG de vigilia, una polisomnografía y un estudio de LCR.

**22** Finalmente, se realizaron las 4 pruebas mencionadas con los siguientes resultados; la RM no mostró anomalías significativas en secuencias T1, T2, FLAIR y difusión. El EEG de vigilia mostraba un enlentecimiento difuso. El LCR era acelular con unas proteínas de 0.84 mg%. La polisomnografía presentó desaturaciones espontáneas frecuentes y en general, se constató un aumento de la latencia de inicio de sueño y una reducción en el sueño no-REM en la etapa 2 y ausencia completa de sueño REM. Su índice de apnea-hipopnea fue de 25.

A continuación se realizaron pruebas complementarias adicionales incluyendo un perfil bioquímico y hematológico que fueron normales, un tipaje HLA que mostró un haplotipo DRB1\*10:01, pruebas microbiológicas (cultivos y serología), inmunológicas (ac. antineuronales, ac. onconeuronales en suero y LCR), perfil de proteínas Betaamiloide/Tau y Fosfo-Tau y 14-3-3 en LCR, perfil genético (panel de genes vinculados a enfermedades neurodegenerativas incluyendo APOE, PNRP, APP, PSEN1 y 2, TAU, c9ORF72, FUS, TDP-43) y tóxicos en sangre, orina y cabello. Se prescribió una ventiloterapia nocturna no invasiva que no mejoró el cuadro. Tras realizar todas las extracciones de muestras biológicas, se administró al paciente un tratamiento con Urbason 1 gr IV/ durante 5 días) y el paciente experimento una leve mejoría de su estado confusional, por lo que fue dado de alta a la espera de resultados de las pruebas pendientes.

A las 3 semanas de ser dado de alta, el paciente experimenta un nuevo empeoramiento conductual y reingresa. La exploración neurológica mostro un neto empeoramiento del cuadro confusional sin otras evidencias de focalidad, con pequeños movimientos coreiformes diseminados en EESS. Se realizó una nueva punción lumbar que muestra una hiperproteínorraquia de 0.90 mg% con 5 células y glucorraquia normal. El perfil de proteínas Betaamiloide/Tau y Fosfo-Tau en el primer LCR se situaba en rangos normales y la determinación de la proteína 14-3-3 de ese LCR fue negativa. ¿Cuál de las siguientes medidas le parece más correcta?:

- 22a) Realizar un TAC-toracoabdominal buscando una neoplasia oculta.
- 22b) Añadir al panel de estudio genético el gen de la Huntingtonina.
- 22c) Repetir la RM buscando cambios en la difusión cortical y/o ganglios basales.
- 22d) Realizar una arteriografía buscando una enfermedad arterial de pequeño vaso.

**23** El paciente siguió empeorando en los días siguientes su situación cognitiva, los movimientos coreiformes y la disfagia. Comenzó a presentar episodios de sudoración profusa y episodios de taquicardia ventricular. Fue tratado con pulsos de Ig, de corticoides IV y se realizó una plasmaféresis (con 6 sesiones) sin ningún impacto positivo en su evolución. A los 22 de ingreso se administró una primera dosis de Rituximab. A los 24 días comenzó a estar febril documentándose una neumonía bilateral, falleciendo a los 33 días de ingreso por un fallo multiórganico asociado a una sepsis. Se realizó un estudio necrópsico que mostro depósitos de una proteína en hipotálamo, tegmentum y medula cervical. ¿De qué proteína cree es más probable que se trate?

- 23a) El paciente presentaba una sinucleinopatía y el diagnóstico más probable es el de una atrofia multisistémica (variante atáxica).
- 23b) El paciente presentaba una tauopatía.
- 23c) El paciente presentará una sinucleinopatía y el diagnóstico más probable es el de una demencia de cuerpos de Lewy.
- 23d) El paciente presenta una prionopatía y el cuadro es cuadro sugestivo de un síndrome de Gerstman-Straüssler-Scheinker.

**24 A la vista del cuadro neuropatológico, ¿Cuál de las pruebas que estaban pendientes cree que pudo permitir dar con la clave diagnóstica y encajar todos los hallazgos con el diagnóstico neuropatológico?**

- 24a) Los Ac antineuronales recogidos en suero y LCR en el primer ingreso.
- 24b) El perfil de la proteína 14-3-3 en el segundo LCR.
- 24c) El panel de estudios genéticos.
- 24d) El perfil de tóxicos en orina recogido en el primer ingreso.

**25 De haber dado tiempo, ¿cuál de los siguientes tratamientos cree que tal vez, hubiese podido modificar el curso evolutivo fatal de este paciente?**

- 25a) Un pulso de ciclofosfamida.
- 25b) Haber completado los ciclos con Rituximab.
- 25c) Las dos respuestas anteriores son correctas.
- 25d) Ninguno de los tratamientos instaurados hubiera sido eficaz dada la naturaleza rápidamente degenerativa del cuadro.

# OSAKIDETZA

2018ko otsailaren 7ko 111/2018  
Erabakiaren bidez, egindako  
Oposaketa-Lehiaketarako deia  
(EHAA 35 Zkia. 2018ko otsailaren  
19koa)

Concurso-Oposición convocado por  
Resolución 111/2018 de 7 de febrero  
de 2018 (B.O.P.V. N° 35 de 19 de  
febrero de 2018)

**KATEGORIA: FAK. ESP. NEUROLOGIAKO  
MEDIKUA**

**CATEGORÍA: FAC. ESP. MÉDICO NEUROLOGIA**

Proba eguna: **2018ko maiatzaren 20a**  
Fecha prueba: **20 de mayo de 2018**

*2. ariketa / 2º ejercicio*  
*B eredua / Modelo B*





## CASO PRÁCTICO nº 1

Una niña diestra 13 años de origen senegalés ingresó en el hospital debido a un trastorno neurológico recurrente-remitente.

Entre sus antecedentes destacaba que la madre afirmaba que era más torpe para correr y hacer gimnasia que sus otros hijos.

En los antecedentes familiares, los padres estaban sanos, no eran consanguíneos pero destacaban 3 muertes en los hermanos de la madre por; uno por un status epiléptico a los 31 años, otro, por un cuadro malabsortivo antes del año y el tercero por un cuadro etiquetado como infeccioso por cursar con fiebre alta a los 2 años. La abuela materna vivía en Senegal, tenía 72 años y presentaba una sordera desde la edad media de la vida y una diabetes. El abuelo materno había fallecido por un tumor cerebral.

Dos años antes del ingreso, tuvo un episodio febril agudo con otitis, faringitis, dolor de cabeza, somnolencia, desequilibrio y confusión. Una TAC cerebral (fig. 1a) reveló áreas radiotransparentes en ambos lóbulos occipitales. Al mes siguiente, la niña tuvo un ataque epiléptico con convulsiones generalizadas, seguido de ceguera cortical durante 18 horas, con resolución lenta.

Un año antes del ingreso comenzó a presentar episodios de cefalea de características migrañosas acompañadas de sintomatología neurológica asociadas a situaciones de stress con un periodicidad media de 2-3 al mes.

13 meses antes de la admisión, la paciente tenía cada vez más dificultad para encontrar palabras, pronunciar y escribir a mano, con un empeoramiento de su equilibrio y su modo de andar. Un estudio de RM (fig. 1b) mostró cambios atróficos en las regiones frontoparietales izquierdas y nuevas anomalías en los lóbulos frontal y temporal derechos.

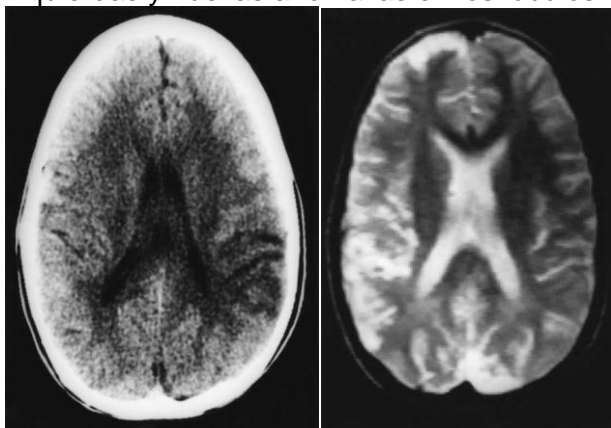


Fig. 1a

Fig. 1b

**1 De acuerdo a una estrategia de pruebas escalonadas para alcanzar el diagnóstico, su primera solicitud de pruebas diagnósticas sería**

- 1a) Realizar una punción lumbar y estudiar láctico y pirúvico en LCR y suero.
- 1b) Realizar una biopsia muscular.
- 1c) Realizar una biopsia de piel de axila para descartar una enfermedad de depósito.
- 1d) Las respuestas a y b son correctas.

- 2 Finalmente se realizaron las 3 pruebas con los resultados siguientes: la biopsia de piel no mostró depósitos, la biopsia muscular (hematoxilina-eosina) fue reportada como normal y existía una hiperproteíorraquia en el LCR con un discreto aumento del ácido láctico. Durante los siguientes nueve meses, hasta su segundo ingreso, la niña presentó varios cuadros interpretados como víricos que se asociaron con mareos y un aumento en el deterioro de la escritura y en la dificultad para la búsqueda de palabras. La paciente experimentó nuevas crisis epilépticas motoras focales en varias ocasiones a pesar de la administración de fenobarbital y carbamazepina. Hubo una disminución de 10 puntos en su puntuación de la escala de inteligencia Wechsler entre ambos ingresos. A la vista de la mala evolución ingresa para realizar nuevos estudios. Se le realiza una nueva RM craneal (fig. 2a).

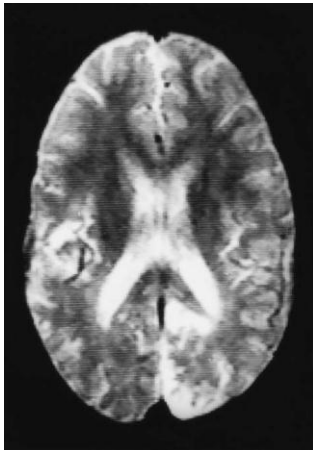


Fig. 2a

A la vista de estos hallazgos, indique cual de las siguientes pruebas diagnósticas le parece más adecuada para alcanzar el diagnóstico

- 2a) Realizar una arteriografía, un ecocardiograma y un estudio de trombofilia.
- 2b) Realizar un frotis sanguíneo.
- 2c) Planear una biopsia cerebral de la zona cerebral afectada.
- 2d) Realizar un estudio metabólico de lipodosis cerebrales a partir de los fibroblastos obtenidos de la biopsia de piel.

- 3 Durante este ingreso la niña experimenta un progresivo empeoramiento de su condición neurológica tras una leve infección catarral, con vómitos, cetoacidosis, glucemia incrementada y convulsiones focales y generalizadas, evolucionando hacia el estupor acompañado de trastorno de lenguaje y claudicación de extremidades derechas, seguido de coma, falleciendo a los 10 días del ingreso por complicaciones infecciosas respiratorias sin recuperar su situación neurológica. Se practicó la autopsia a las 4 horas del éxitus congelándose la mitad del cerebro e incluyendo en formaldehído la otra mitad con muestras incluidas para ME en glutaraldehído. Señale los hallazgos más probables

- 3a) Bronconeumonía aspirativa, gran infarto silviano cortico-subcortical en arteria cerebral media izquierda, corazón hipertrófico con dilatación auricular.
- 3b) Bronconeumonía aspirativa, áreas de necrosis laminar corticosubcortical en áreas cerebrales múltiples con depósito de calcio en pálido bilateral.
- 3c) Bronconeumonía aspirativa y cerebro con espongiosis y depósitos de lipofuscina intraneuronales.
- 3d) Bronconeumonía aspirativa, cerebro con extensas áreas de necrosis rodeando pequeños vasos con un infiltrado inflamatorio perivascular.

- 4 A la vista de los hallazgos de la autopsia, utiliza el material depositado en el Biobanco para solicitar unas determinaciones postmortem que ayuden a confirmar el diagnóstico**
- 4a) Solicitará una tinción de filipina en los fibroblastos almacenados en el biobanco.
  - 4b) Estudiará con microscopia electrónica la piel postmortem buscando inclusiones electrondensas en las células endoteliales de los capilares cerebrales.
  - 4c) Pedirá que revisen la hematoxilina-eosina de la biopsia muscular a microscopia óptica y que realicen la tinción del Tricrómico de Gomori y solicitará un estudio de microscopia electrónica tanto del músculo como del tejido cerebral de la autopsia.
  - 4d) Pedirá un estudio de médula y nervio periférico a partir de los tejidos de autopsia.
- 5 De haber alcanzado el diagnóstico, cuál de los siguientes esquemas terapéuticos cree que podría haber sido eficaz para superar el cuadro agudo**
- 5a) Anticoagulantes y Levetiracetam intravenoso.
  - 5b) Carnitina, riboflavina y arginina intravenosas + Coenzima Q10 o idebenona.
  - 5c) Pulsos mensuales de inmunoglobulinas.
  - 5d) Un pulso de corticoides seguido de un ciclo de 4 sesiones de Rituximab.

## CASO PRÁCTICO Nº 2

Varón de 45 años sin antecedentes de personales de interés, acude a consulta traído por sus familiares por un cuadro de confusión y desorientación de un año de duración. Inicialmente el cuadro era intermitente pero progresivamente fue siendo más frecuente hasta mantenerse con pequeños oscilaciones de manera persistente.

En los últimos meses esta sintomatología le impidió desarrollar su trabajo en la construcción y se acompañó de un aumento de peso no explicado a pesar de referir disfagia y presentar una alteración importante en su patrón de sueño. Al respecto, su esposa relató que su sueño era inquieto y salpicado de episodios de estridor y movimientos en extremidades.

Entre los antecedentes familiares, sólo destacaba que un tío paterno había sido ingresado en un centro asistencial por deterioro cognitivo-conductual cuando contaba más de 80 años, falleciendo sin un diagnóstico concreto

En la exploración, se trataba de un paciente obeso (IMC 33) y se mostraba ligeramente confuso. No había focalidad motora ni sensitiva, pero estaba ligeramente atáxico y presentaba una disartria mixta con un componente cerebeloso y pseudobulbar. Se practicaron varias pruebas para alcanzar el diagnóstico.

- 6 ¿Cuál sería a su juicio, el orden correcto de realización de las siguientes pruebas para orientar el caso teniendo en cuenta la disponibilidad habitual de pruebas en un hospital terciario en nuestro medio, el rendimiento esperado y la capacidad de descartar procesos más graves o de urgente atención?**
- 6a) Una polisomnografía, una RM cerebral, un EEG de vigilia, un estudio de LCR.
  - 6b) Un estudio del LCR, un EEG de vigilia, una RM craneal y una polisomnografía.
  - 6c) Un EEG de vigilia, un estudio de LCR, una polisomnografía y una RM craneal.
  - 6d) Una RM cerebral, un EEG de vigilia, una polisomnografía y un estudio de LCR.

- 7 Finalmente, se realizaron las 4 pruebas mencionadas con los siguientes resultados; la RM no mostró anomalías significativas en secuencias T1, T2, FLAIR y difusión. El EEG de vigilia mostraba un enlentecimiento difuso. El LCR era acelular con unas proteínas de 0.84 mg%. La polisomnografía presentó desaturaciones espontáneas frecuentes y en general, se constató un aumento de la latencia de inicio de sueño y una reducción en el sueño no-REM en la etapa 2 y ausencia completa de sueño REM. Su índice de apnea-hipopnea fue de 25.

A continuación se realizaron pruebas complementarias adicionales incluyendo un perfil bioquímico y hematológico que fueron normales, un tipaje HLA que mostró un haplotipo DRB1\*10:01, pruebas microbiológicas (cultivos y serología), inmunológicas (ac. antineuronales, ac. onconeuronales en suero y LCR), perfil de proteínas Betaamiloide/Tau y Fosfo-Tau y 14-3-3 en LCR, perfil genético (panel de genes vinculados a enfermedades neurodegenerativas incluyendo APOE, PNRP, APP, PSEN1 y 2, TAU, c9ORF72, FUS, TDP-43) y tóxicos en sangre, orina y cabello. Se prescribió una ventiloterapia nocturna no invasiva que no mejoró el cuadro. Tras realizar todas las extracciones de muestras biológicas, se administró al paciente un tratamiento con Urbason 1 gr IV/ durante 5 días) y el paciente experimentó una leve mejoría de su estado confusional, por lo que fue dado de alta a la espera de resultados de las pruebas pendientes.

A las 3 semanas de ser dado de alta, el paciente experimenta un nuevo empeoramiento conductual y reingresa. La exploración neurológica muestra un neto empeoramiento del cuadro confusional sin otras evidencias de focalidad, con pequeños movimientos coreiformes diseminados en EESS. Se realizó una nueva punción lumbar que muestra una hiperproteínorraquia de 0.90 mg% con 5 células y glucorraquia normal. El perfil de proteínas Betaamiloide/Tau y Fosfo-Tau en el primer LCR se situaba en rangos normales y la determinación de la proteína 14-3-3 de ese LCR fue negativa. ¿Cuál de las siguientes medidas le parece más correcta?:

- 7a) Realizar un TAC-toracoabdominal buscando una neoplasia oculta.
- 7b) Añadir al panel de estudio genético el gen de la Huntingtina.
- 7c) Repetir la RM buscando cambios en la difusión cortical y/o ganglios basales.
- 7d) Realizar una arteriografía buscando una enfermedad arterial de pequeño vaso.

- 8 El paciente siguió empeorando en los días siguientes su situación cognitiva, los movimientos coreiformes y la disfagia. Comenzó a presentar episodios de sudoración profusa y episodios de taquicardia ventricular. Fue tratado con pulsos de Ig, de corticoides IV y se realizó una plasmaféresis (con 6 sesiones) sin ningún impacto positivo en su evolución. A los 22 de ingreso se administró una primera dosis de Rituximab. A los 24 días comenzó a estar febril documentándose una neumonía bilateral, falleciendo a los 33 días de ingreso por un fallo multiorgánico asociado a una sepsis. Se realizó un estudio necrópsico que mostró depósitos de una proteína en hipotálamo, tegmentum y medula cervical. ¿De qué proteína cree es más probable que se trate?

- 8a) El paciente presentaba una sinucleinopatía y el diagnóstico más probable es el de una atrofia multisistémica (variante atáxica).
- 8b) El paciente presentaba una tauopatía.
- 8c) El paciente presentará una sinucleinopatía y el diagnóstico más probable es el de una demencia de cuerpos de Lewy.
- 8d) El paciente presenta una prionopatía y el cuadro es cuadro sugestivo de un síndrome de Gerstman-Straüssler-Scheinker.

**9 A la vista del cuadro neuropatológico, ¿Cuál de las pruebas que estaban pendientes cree que pudo permitir dar con la clave diagnóstica y encajar todos los hallazgos con el diagnóstico neuropatológico?**

- 9a) Los Ac antineuronales recogidos en suero y LCR en el primer ingreso.
- 9b) El perfil de la proteína 14-3-3 en el segundo LCR.
- 9c) El panel de estudios genéticos.
- 9d) El perfil de tóxicos en orina recogido en el primer ingreso.

**10 De haber dado tiempo, ¿cuál de los siguientes tratamientos cree que tal vez, hubiese podido modificar el curso evolutivo fatal de este paciente?**

- 10a) Un pulso de ciclofosfamida.
- 10b) Haber completado los ciclos con Rituximab.
- 10c) Las dos respuestas anteriores son correctas.
- 10d) Ninguno de los tratamientos instaurados hubiera sido eficaz dada la naturaleza rápidamente degenerativa del cuadro.



## CASO PRÁCTICO Nº3

Varón de 28 años que debuta a los 22 años con un deterioro visual rápidamente progresivo, seguido de una epilepsia generalizada a los 25 años y convulsiones mioclónicas desde los 26 años.

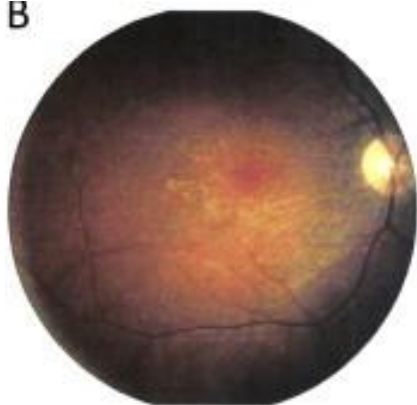
El examen clínico mostró una ataxia cerebelosa leve, un deterioro cognitivo y una distrofia retiniana (fig. 11).

Los resultados del EEG mostraron descargas de polipunta generalizada. El electroretinograma mostraba una atenuación severa de las respuestas de conos y bastones: La RM cerebral mostró una atrofia cerebelosa.

El hermano de 26 años del probando comenzó a tener convulsiones recurrentes a los 23 años, a veces precedidas de un aura caracterizada por alteraciones visuales. Su visión era inicialmente normal, pero se deterioró cuando tenía 25 años. El examen neurológico reveló una ataxia cerebelosa y una distrofia retiniana. Los resultados del EEG y de la RM fueron similares a los de su hermano.

Los padres de los pacientes habían fallecido en un accidente de tráfico a los 55 y 53 años estando asintomáticos y eran consanguíneos. Un tío materno había comenzado a desarrollar a los 67 años un trastorno cognitivo caracterizado por una alteración conductual acompañada de déficit articulatorio del habla y una alteración motora hemicorporal izquierda, falleciendo a los 75 años con un diagnóstico clínico de demencia senil tras una evolución de 6 años. Otros 2 tíos paternos con edades superiores a 70 años y que viven en Venezuela, tienen un cuadro de deterioro cognitivo senil no especificado.

**B**



**Fig 11.**

**11 A la vista del cuadro del caso probando, ¿Cuál de las siguientes pruebas diagnósticas cree que le podría ayudar más a orientar el caso?**

- 11a) Una punción lumbar con determinación de ácido láctico y pirúvico.
- 11b) Una biopsia de nervio periférico.
- 11c) Una determinación de colestanol sérico.
- 11d) Una biopsia de piel.

- 12 Finalmente Vd. se decidió por hacer una biopsia muscular que muestra el siguiente aspecto en la microscopia electrónica (fig. 12a) y además pudo conseguir del servicio de Anatomía Patológica, una sección de tejido cerebral incluido en parafina teñida con hematoxilina-eosina (fig. 12b) de la autopsia del tío fallecido del caso propósitus

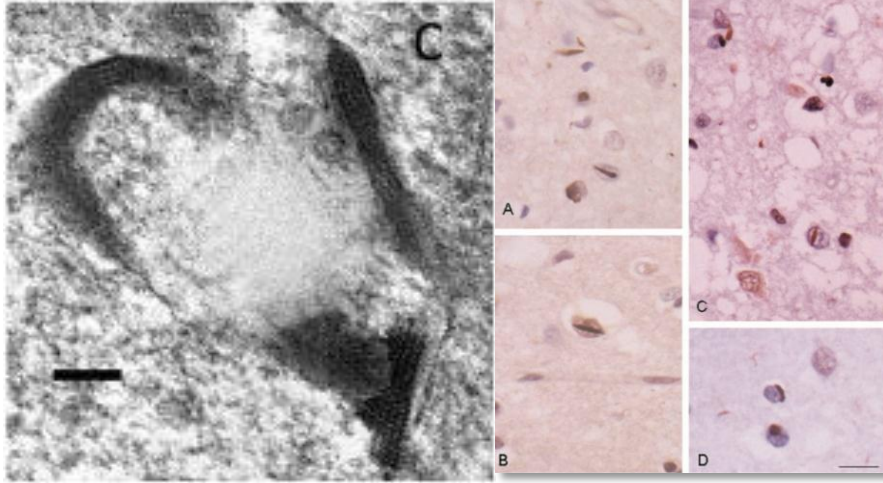


Fig 12a.

Fig 12b.

¿Cuál será su siguiente paso de cara a llegar a un diagnóstico?

- 12a) Solicitar una determinación de fosfatasa alcalina y una serie ósea (RX).  
12b) Determinación de una proteína plasmática por ELISA.  
12c) Realizar una biopsia amigdalар.  
12d) Solicitar un EMG para descartar una afectación subclínica de motoneurona.

- 13 Una de las pruebas anteriores ha dado un resultado positivo que sugiere fuertemente el diagnóstico. De acuerdo con dicha prueba, seleccione cuál de los siguientes genes candidatos debería estar incluido en el panel de diagnóstico molecular para confirmar su diagnóstico

- 13a) VCP (Valosín-containing protein).  
13b) c9ORF72.  
13c) PGRN.  
13d) CLN3.

- 14 Gracias al resultado del estudio molecular, Vd. ha podido establecer el diagnóstico definitivo y puede dar un consejo genético a la esposa del caso propósitus cuando esta le pregunta si hay riesgo de que el hijo de 2 años que tienen en común, pueda padecer la enfermedad de su padre en el futuro. ¿Cuál sería su respuesta en base a los datos moleculares encontrados y al análisis de la historia familiar?

- 14a) Se trata de un trastorno recesivo y por lo tanto su hijo será portador de una mutación pero nunca padecerá la enfermedad.  
14b) Se trata de una enfermedad ligada al cromosoma X, y por lo tanto, como el niño es varón está libre de padecer la enfermedad.  
14c) Se trata de un trastorno dominante, pseudorecesivo y su hijo será portador obligado de la mutación del padre aunque no se posible predecir ni si presentará la clínica ni cuándo lo hará en caso de hacerlo.  
14d) Se trata de un trastorno de base genética mitocondrial y por lo tanto su hijo está libre de riesgo.

**15 En relación al tratamiento, señale la respuesta correcta**

- 15a) Se trata de un trastorno neurodegenerativo cuyo único tratamiento es sintomático sobre las crisis y el trastorno conductual.
- 15b) Los complejos de vitamina B pueden ayudar a mejorar el cuadro, asociados a medicación antiepiléptica con efecto antimioclónico.
- 15c) Un régimen terapéutico que contenga carnitina, Coenzima Q, riboflavina y vitamina B puede ayudar a estabilizar la clínica o enlentecer el proceso, pero no es curativo.
- 15d) Las plasmaféresis programadas o el trasplante de hígado pueden detener la evolución del cuadro, aunque no se recuperarán los daños ya establecidos.

## CASO PRÁCTICO Nº4

Mujer 36 años que ingresa por cuadro estuporoso con fiebre. Entre sus antecedentes figuraba que había sido visitada en su infancia por dolores lancinantes en miembros inferiores inexplicados entre los 9 y los 16 años.

A los 27 años tras el parto de su única hija, presentó un cuadro psicótico que se resolvió con mediación neuroléptica en unos meses. Desde entonces presenta brotes de fiebre inexplicada.

A los 32 años es ingresada de nuevo en Psiquiatría después de exhibir comportamiento delirante y violento que siguió de manera intermitente a pesar de recibir medicación y psicoterapia.

En los antecedentes familiares sólo destaca un tío materno con insuficiencia renal.

A su ingreso la paciente estaba consciente, febril (37,5º), sin signos meníngeos ni foco infeccioso, algo somnolienta pero con un discurso coherente y sin focalidad neurológica. La auscultación cardiopulmonar era normal así como el resto de la exploración.

Un examen de laboratorio reveló un aumento de suero niveles de proteína C reactiva junto con una anemia (8.2 g/dl). Se practicó una punción lumbar que dió salida a un LCR claro, con pleocitosis (200 células/ µl) y un nivel elevado de proteínas (64.2 mg/dl), con glucorraquia de 50 mg%. Los cultivos bacterianos y fúngicos del LCR fueron todos negativos así como la PCR para el herpes simple y zoster.

**16 ¿Cuál sería su actitud a seguir?**

- 16a) Iniciar un tratamiento empírico con Aciclovir.
- 16b) Iniciar un tratamiento con IgG intravenosa.
- 16c) Buscar en piel la presencia de xantomas.
- 16d) Todas las anteriores son correctas.



- 17 El cuadro de la paciente fue resolviéndose tras el tratamiento en una semana. Fueron llegando más resultados del LCR donde no se detectaron células malignas: Los anticuerpos anti y onconeuronales fueron negativos. La paciente siguió con febrícula intermitente durante varios meses más siendo negativos todos los estudios serológicos, microbiológicos, así como un TAC toracoabdominal y un ecocardiograma.

La paciente siguió consultas y a los 39 años se le realizó un MMSE por sospecha de deterioro cognitivo de lenta instauración y su puntuación fue de 20/30. Un estudio de RM cerebral entonces mostró una atrofia leve del lóbulo frontal, pero sin ninguna lesión. El PET cerebral reveló una leve reducción bilateral en el flujo sanguíneo cerebral. El EEG mostraba una leve lentificación difusa.

A los 42 años de edad, presenta un cuadro de entumecimiento en hemicuerpo izquierdo por lo que es reingresada. El examen neurológico demostró una hipostesia hemicorporal izquierda. No se observaron otros síntomas neurológicos.

Las imágenes de RM cerebral ponderadas en difusión mostraban una imagen hiperintensa en el tálamo derecho, sugestiva de un infarto cerebral reciente (figs. 17a-b). Las imágenes FLAIR de la RM cerebral mostraban una atrofia leve del hipocampo bilateral (fig. 17c). La angio- RM no detectó ninguna anomalía (fig. 17d). El ECG mostró signos de una hipertrofia ventricular izquierda confirmada en un nuevo ecocardiograma que mostraba además una aquinesia de la pared basal posterior. La paciente comenzó un tratamiento con Clopidogrel.

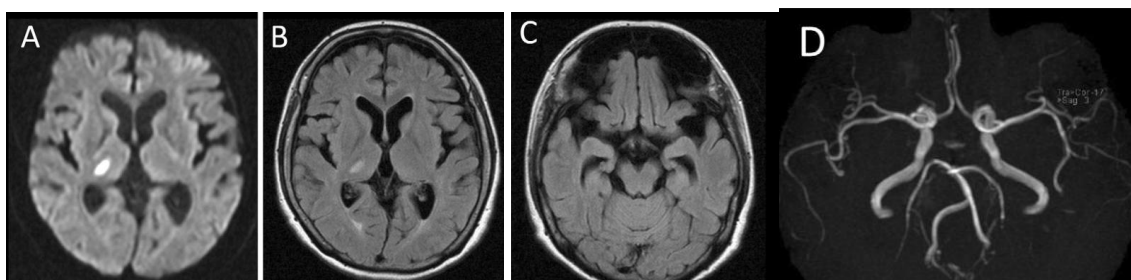


fig. 17a

fig. 17b

fig. 17c

fig. 17d

¿Cuál de los siguientes pasos diagnósticos le parece más adecuado?

- 17a) Repetir la punción lumbar, el ecocardiograma para descartar una comunicación interauricular, una arteriografía para descartar una afectación de vaso pequeño que hubiese pasado desapercibida en la angio-RM, y un TAC toracoabdominal para descartar malignidad.
- 17b) Repetir los estudios de autoinmunidad para descartar un LES u otras vasculitis.
- 17c) Realizar un estudio de trombofilia, un estudio de gota seca y repetir la solicitud de anticuerpos onconeuronales.
- 17d) Todas las iniciativas anteriores son correctas.

- 18 Todos los estudios solicitados y/o repetidos en la pregunta anterior son normales o negativos con excepción de unas plaquetas de 100.000/mm<sup>3</sup> y una positividad en el estudio de gota seca. ¿Cuál de las siguientes determinaciones haría a continuación?

- 18a) Solicitar una determinación de LisoGb3 en plasma.
- 18b) Solicitar un estudio de complemento.
- 18c) Solicitar un estudio de resistencia osmótica de eritrocitos.
- 18d) Solicitar una determinación de Hexa4 en orina.

- 19 Una de las pruebas solicitadas en la pregunta anterior resulta positiva. Por otro lado, la función renal de la paciente comienza a deteriorarse ¿Cuál sería el siguiente paso para completar el diagnóstico?**
- 19a) Indicar una biopsia de riñón.
  - 19b) Solicitar un panel genético de trastornos de coagulación de base genética.
  - 19c) Solicitar un panel de diagnóstico genético de lipidosis cerebrales.
  - 19d) Hacer una biopsia de piel para estudiar a microscopia electrónica las células endoteliales de los capilares.
- 20 Finalmente a través de una de las pruebas indicadas en la pregunta anterior, consigue alcanzar el diagnóstico. ¿Señale cuál sería el tratamiento más adecuado?**
- 20a) Anticoagular a la paciente y poner un pulso de Metilprednisolona mientras se decide una terapia a largo plazo.
  - 20b) Iniciar tratamiento con Agalsidasa-alfa.
  - 20c) Realizar 6 sesiones de plasmaféresis e Iniciar a continuación un tratamiento con Ciclofosfamida.
  - 20d) Anticoagular al paciente e iniciar tratamiento con Eliglustat

## CASO PRÁCTICO Nº 5

Una joven de 19 años consulta a su médico de cabecera por reglas abundantes. Entre los antecedentes destacaba que había acudido de manera irregular a un psiquiatra pediátrico desde los 15 años por bajo estado de ánimo y dificultades de aprendizaje. En el *screening* inicial presentaba una anemia normocítica con Hb de 10 g/L y un recuento de plaquetas normal.

Se descubrió una hipertensión moderada por lo que se le prescribió un betabloqueante y una píldora anticonceptiva oral. Unas semanas más tarde, acude a Urgencias, quejándose de náuseas, fatiga, dolor abdominal y malestar general.

Al ingreso tenía una anemia macrocítica ( $5.4 \times 10^9$  g / L), plaquetas  $82 \times 10^9$  / L, LDH 901 U / L (valor de referencia 250-450), haptoglobina  $<0.07$  g / L (valor de referencia 0.8-2.0), con presencia de esquizocitos y una creatinina sérica de 2,85 mg / dL (252  $\mu$ mol/L. Ella tenía actividad ADAMTS13 normal, sin autoanticuerpos contra ADAMTS13. Los anticuerpos antinucleares, anti-dsDNA, anti-Scl70, anti fosfolípidos, prueba de Coombs así como serología para los virus HIV, hepatitis B y C, fueron negativos. Se diagnosticó anemia hemolítica microangiopática junto con lesión renal aguda por trombosis microangiopática y se inició el tratamiento con plasmaféresis (PLEX). A pesar de cinco días consecutivos de PLEX, los parámetros clínicos del paciente permanecieron inestables, requiriendo varias transfusiones de sangre y se inició diálisis urgente.

En vista de la refractariedad del caso a la PLEX se inició tratamiento con eculizumab pero a las 3 semanas de tratamiento con un bloqueo eficaz del complemento (medido por CH50), los parámetros de hemólisis se mantuvieron altos, requiriendo frecuentes transfusiones de sangre junto con niveles de haptoglobina indetectables. La paciente comenzó a mostrar una conducta compulsiva y alucinaciones visuales, marcha atáxica, babeo y somnolencia extrema, sin que la función renal experimentase ninguna mejoría.

**21 En este punto se solicita una prueba cuyo resultado contribuyó a acercar el diagnóstico**

- 21a) Se solicitó una determinación de anticuerpos antiroideos
- 21b) Se solicitó una determinación de Ac AntLGI1 y Ac Anti iGLON5
- 21c) Se solicitó una determinación de homocisteína
- 21d) Se solicitó una determinación de Ac antinucleares

**22 El resultado de una de las pruebas referidas en la pregunta anterior fue positivo. Señale cuál sería su actitud para completar el diagnóstico e iniciar la terapia**

- 22a) Solicitar una determinación de homocisteína en orina y administrar mientras llega el resultado, ácido fólico, levocarnitina e hidroxicobalamina intramuscular.
- 22b) Realizar una punción lumbar para buscar presencia de anticuerpos onconeuronales en LCR, administrando un pulso de Metilprednisolona IV.
- 22c) Realizar un TAC toraco-abdominal a la búsqueda de una neoplasia pulmonar u ovárica y administrar pulsos mensuales de Ig IV (2 gr repartidos en 5 sesiones cada mes).
- 22d) Se le realiza una biopsia intestinal y se comienza una terapia con vitamina B intramuscular.

**23 Con una de las medidas terapéuticas implantadas asociadas a la terapia con eculizumab que se mantuvo, la paciente experimentó una rápida mejoría. Antes de suspender el tratamiento monoclonal, se realizó una prueba diagnóstica definitiva que permitió llegar al diagnóstico definitivo**

- 23a) Se estudió la presencia de mutaciones en los genes CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR4, CFI, CFB, C3, THBD y DGKE, mediante un panel genético
- 23b) Se estudió la presencia de mutaciones en las enzimas Metilmalonil-CoA epimerasa, Metiltetrahydrofolato metiltransferasa, del Cofactor Adenosil-cobalamina (cblA, cblB, cblC, cblF, cblD, y cblX) y de la Metilmalonil-CoA mutasa (MCM), mediante un panel genético
- 23c) Se realizó una biopsia renal.
- 23d) El diagnóstico se alcanzó mediante las pruebas contenidas en las respuestas a) y c)

**24 ¿Cuál sería a la vista del conjunto de resultados su diagnóstico final más probable?**

- 24a) Se trata de una enfermedad de Fabry.
- 24b) Se trata de un cuadro de acidemia metil-malónica.
- 24c) Se trata de un LES seronegativo.
- 24d) Se trata de una amiloidosis sistémica con afectación sistémica con afectación de médula ósea, intestinal, renal y neurológica.

- 25 A la vista del diagnóstico, los padres de la paciente le preguntan sobre la naturaleza hereditaria del trastorno. Su respuesta será...**
- 25a) Se trata de un trastorno esporádico de base autoinmune y aunque existe una cierta susceptibilidad genética, no es previsible que aparezcan nuevos brotes de la enfermedad aunque deberá seguir un régimen inmunosupresor e inmunomodulador durante toda la vida.
- 25b) Se trata de un trastorno esporádico debido a un problema malabsortivo intestinal por lo que la enferma deberá continuar con la administración de ácido fólico y vitamina B de por vida.
- 25c) Se trata de un trastorno hereditario con una herencia recesiva ligada al cromosoma X, la enferma deberá seguir tratamiento de por vida y hay que estudiar a los parientes varones por vía materna para ver si son portadores o afectos oligosintomáticos.
- 25d) Se trata de un trastorno de base genética, transmitida con herencia recesiva. Existe la posibilidad de que los padres y un hermano de la paciente sean portadores y es recomendable realizar un estudio molecular para confirmar la segregación del trastorno e instaurar un tratamiento preventivo.