



**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Caso clínico de educación médica: Análisis de secuenciación exómic en un paciente masculino de 10 años con diagnóstico presuntivo de Encefalomiелitis Diseminada Aguda Multifásica vs Esclerosis Múltiple y Síndrome de Fiebre Periódica**

**Pablo Andrés Ledesma Paredes**

**Luis Alberto Pedroza, PhD., Director de Tesis**

Tesis de Grado presentada como requisito para la obtención de título de  
Médico

Quito, agosto de 2015

**Universidad San Francisco de Quito**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS**

**Análisis de secuenciación exómic en un paciente masculino de 10 años con diagnóstico presuntivo de Encefalomiелitis Diseminada Aguda Multifásica vs Esclerosis Múltiple y Síndrome de Fiebre Periódica**

**Pablo Andrés Ledesma Paredes**

Luis Alberto Pedroza, PhD.  
Director de Tesis

---

Juan Carlos Guerra, Dr.  
Miembro del Comité de Tesis

---

Gabriela Bustamante, MSc.  
Miembro del Comité de Tesis

---

Michelle Grunauer, MSc., PhD.  
Decana de la Escuela de Medicina  
Colegio de Ciencias de la Salud

---

**Quito, agosto de 2015**

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en la Política.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre: Pablo Andrés Ledesma Paredes

C. I.: 1715078794

Fecha: Quito, agosto de 2015

## **DEDICATORIA**

A mis padres por su cariño y apoyo incondicional, que con sus esfuerzos han logrado iluminar mi sendero. A mis abuelos y familia, que me acompañan en todos mis pasos. A mi novia, Stefy, que con todo el cariño y comprensión me ha ayudado a lo largo del camino. A mis profesores y miembros de Comité de tesis. A mis amigos, compañeros en este eterno peregrinaje en búsqueda de lo absurdo.

## RESUMEN

La discriminación entre la Esclerosis Múltiple (EM) y la Encefalomiелitis Diseminada Aguda (ADEM) puede ser muy difícil, por lo que es importante analizar el componente clínico de estas enfermedades dado a que el pronóstico y tratamiento es diferente (R. C. Dale, 2000). La EM y ADEM se encuentran entre las enfermedades desmielinizantes autoinflamatorias más estudiadas del sistema nervioso central (SNC). Una de las diferencias principales entre estas dos entidades es la cronicidad y discapacidad neurológica progresiva en la EM, mientras que la ADEM es considerada como autolimitada, no-recurrente y raramente produce discapacidades neurológicas crónicas (Menge T et al 2005). Sin embargo, ADEM puede ser recurrente (nueva lesión en la misma área del cerebro) o multifásica (nueva lesión en diferente área del cerebro). La presentación clínica de ADEM es considerada como un proceso inflamatorio y es generalmente precedida por vacunaciones o infecciones (Menge T et al 2005). A pesar de que en la mayoría de casos las infecciones bacterianas/virales han sido documentadas, algunos casos son secundarios a fiebre de origen desconocido (Jayakrishnan MP 2010), planteando la incógnita de que si el Síndrome de Fiebre Periódica puede ser el gatillo recurrente del proceso inflamatorio del SNC en ADEM multifásica como ya ha sido previamente reportado en EM (Goris A et al, 2011). El Síndrome de Fiebre Periódica es una enfermedad mediada por el sistema inmune, en el cual es común la presencia de fiebre recurrente y otras características autoinflamatorias como aftas, rash, dolor articular, mialgias, cefalea y altos niveles de proteína C- reactiva (PCR) en la ausencia de una infección. Genéticamente, EM es considerada como una enfermedad poligénica con alta influencia ambiental, incluyendo loci susceptible en genes HLA y no-HLA. De las variantes no-HLA, la mayoría están localizados en genes o cerca de genes asociados a una respuesta inmune; generalmente los mismos genes asociados a otras enfermedades autoinflamatorias (Almeida de Jesús A, 2013). En relación a ADEM, no hay un vínculo a un locus genéticamente susceptible. En este trabajo se analiza un paciente de 10 años con diagnóstico presuntivo de ADEM y Síndrome de Fiebre Periódica, en donde se realizó una secuenciación exómica completa (WES) para discernir posibles variantes en un set de genes no-HLA que pudiesen explicar las características clínicas (inmunológicas y neurológicas) del paciente. De esta manera, demostrar la importancia y la utilidad de este examen, y divulgar las mutaciones encontradas que sean de importancia para ayudar a futuros pacientes con un fenotipo parecido y evitar un diagnóstico errado y un tratamiento inadecuado.

## ABSTRACT

Discriminating between MS and ADEM can be challenging. It is important to analyze the clinical component of these diseases because of the clinical and prognostic differences (R. C. Dale, 2000). Multiple Sclerosis (MS) and Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) are among the most studied Autoinflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. One of the main differences between these two entities is the chronicity and progressive neurological disability in MS, while ADEM is considered self-limiting, non-recurrent and rarely produces neurological disabilities (Menge T et al 2005). Nevertheless, ADEM could be Recurrent in some cases (new lesion in the same area of the brain) or multiphasic (new lesion in different areas of the brain). It is widely known that the clinical presentation of ADEM or multiphasic ADEM is considered as an inflammatory process and it is preceded by vaccination or infections, such as viral or bacterial (Menge T et al 2005). Although in most of the cases the viral/bacterial infections has been documented, some cases are secondary to fever of unknown origin (Jayakrishnan MP 2010), raising the question if a Periodic fever syndrome could be the recurrent trigger of the CNS inflammatory process in ADEM, as has been previously reported in MS (Goris A et al, 2011). Periodic fever is an immune mediated disease, in which the presence of recurrent fever (of unknown origin) is common, and other autoinflammatory features such as aphthous ulcers, rash, articular pain, myalgias, headache, and high levels of Serum C-reactive protein, in the absence of an infection. Genetically, MS is considered a polygenic disease with a high environmental influence, including susceptibility loci on HLA and non-HLA genes. From those non-HLA variants, most of them are located in or near genes associated with immune response; often the same genes associated with other autoinflammatory diseases (Almeida de Jesús A, 2013). In relation to ADEM, there isn't any link to a genetic susceptibility locus. This work analyzes a 10 year-old patient with presumptive diagnosis of ADEM and Periodic Fever Syndrome, in which a Whole Exome Sequencing (WES) was done to dissect possible variants in a non-HLA set of genes that could explain the clinical features (immunological and neurological) of the patient. Therefore, demonstrating the importance and utility of WES, and disclose mutations with clinical importance that were found in this exam to help future patients with a similar phenotype avoid an erratic diagnosis and an inadequate treatment.

## TABLA DE CONTENIDOS

### CONTENIDO

|  |       |
|--|-------|
| <b>RESUMEN</b> .....                           | 6     |
| <b>ABSTRACT</b> .....                          | 7     |
| <b>CASO CLÍNICO DE EDUCACION MÉDICA</b> .....  | 10    |
| 1. Objetivos .....                             | 10    |
| 2. Historia Clínica y Examen físico.....       | 10    |
| a. Anamnesis. ....                             | 10-13 |
| b. Examen Físico .....                         | 13-15 |
| 3. Lista de Problemas.....                     | 15-16 |
| 4. Análisis.....                               | 16    |
| 5. Diagnósticos Sospechados .....              | 16-17 |
| a. 5.1. Esclerosis Múltiple.....               | 17-23 |
| b. 5.2. Encefalomiелitis Diseminada Aguda..... | 23-27 |
| c. 5.3. Síndrome de Fiebre Periódica.....      | 28-30 |
| d. 5.4. Síndrome de Prader-Willi.....          | 30-31 |
| e. 5.5 Síndrome de Behçet.....                 | 31-34 |
| 6. Secuenciación Exómic.....                   | 34-35 |
| 7. Exámenes Realizados en el Paciente .....    | 35-49 |
| 8. Diagnóstico Final y Discusión.....          | 49-52 |
| 9. Tratamiento.....                            | 52-54 |
| <b>REFERENCIAS</b> .....                       | 55-59 |
| <b>ANEXOS</b> .....                            | 60    |

### Tablas

|   |       |
|---|-------|
| 1. Tabla 1 – Signos Vitales.....  | 13    |
| 2. Tabla 2 - Lista de Problemas.....  | 15-16 |
| 3. Tabla 3 – Tipos de EM.....   | 18    |
| 4. Tabla 4 – Manifestaciones Clínicas de EM.....                            | 19    |
| 5. Tabla 5 – Características sugestivas y atípicas de la EM .....           | 19    |
| 6. Tabla 6 – Criterios diagnósticos de McDonald para diagnóstico de EM..... | 20    |
| 7. Tabla 7 – Diagnósticos diferenciales de EM pediátrica .....              | 22    |
| 8. Tabla 8 – Criterios Diagnósticos para ADEM en pacientes pediátricos..... | 26    |
| 9. Tabla 9 – Criterios diagnósticos para PWS.....                           | 31    |
| 10. Tabla 10 – BH, PCR, PCT, VSG.....                                       | 36    |
| 11. Tabla 11 – QS, Electrolitos, Enfermedades infecciosas.....              | 37    |
| 12. Tabla 12 – Niveles de PCR en el 2014.....                               | 38    |



|   |       |
|---|-------|
| 13. Tabla 13 – Resultado de LCR en el paciente.....   | 39    |
| 14. Tabla 14 – Resultados de LCR en el paciente a través de los años.....                     | 39    |
| 15. Tabla 15 – BH, PCR, PCT.....  | 43-44 |
| 16. Tabla 16 – Química Sanguínea.....   | 44    |
| 17. Tabla 17 – Resultados de WES relacionados a procesos neurológicos o<br>inmunológicos..... | 45    |
| 18. Tabla 18 – Hormonas, Perfil Lipídico e Inmunología medido el 04/2014.....                 | 47    |

### **Figuras**

|   |    |
|---|----|
| 1. Figura 1 – Curva de peso y talla del paciente .....                            | 13 |
| 2. Figura 2 – Curva de IMC del paciente .....                                     | 14 |
| 3. Figura 3 – Características atípicas de ADEM y diagnósticos diferenciales ..... | 26 |
| 4. Figura 4 – Algoritmo para diagnosticar un evento clínico desmielinizante ..... | 27 |

### **Imágenes**

|  |    |
|--|----|
| 1. Imagen 1 – RNM de EM en paciente pediátrico .....                                       | 21 |
| 2. Imagen 2 – RNM de ADEM en paciente pediátrico .....                                     | 25 |
| 3. Imagen 3 – Resultado de biopsia de mucosa oral .....                                    | 40 |
| 4. Imagen 4 – Informe de Espectroscopia-RNM de cerebro simple y contrastada .....          | 41 |
| 5. Imagen 5 – Resonancias Magnéticas en secuencia FLAIR T2 desde el año 2008-<br>2015..... | 42 |
| 6. Imagen 6 – Tractografía Cerebral – Mayo 2014.....                                       | 48 |

## CASO CLÍNICO DE EDUCACION MÉDICA

### 1. *Objetivos*

- Objetivo general
  - Determinar si existe un genotipo asociado al fenotipo presente en el paciente.
- Objetivos específicos
  - Analizar los resultados del exoma del paciente.
  - Analizar la asociación de las diferentes características clínicas
  - Describir y analizar los diagnósticos presuntivos

### 2. *Historia clínica y examen físico*

#### *A. Anamnesis*

##### 1. Datos del paciente:

Paciente masculino de 10 años de edad, mestizo, nacido y residente en Quito, católico, diestro, estudiante en primaria, Grupo sanguíneo: No conoce

Alergias: No refiere

Transfusiones: Plasmaféresis por una ocasión hace 3 años.

Hábitos: Se alimenta 5 veces al día. Micción: 6v/día, Deposición: 1v/día

Madre: 34 años de edad, mestiza, católica, soltera, instrucción superior incompleta.

Ocupación: contadora, G2P0C2A0, hijos vivos: 2, G1: paciente, G2: mujer de 7 años.

GS: A+

Padre: 35 años, mestizo, casado, técnico en sistemas, GS: Orh (+)

##### 2. Motivo de consulta:

Cefalea, aftas bucales, mareo, déficit visual, disminución de fuerza en pierna izquierda.

### 3. Enfermedad actual:

Madre refiere que 8 días previo al ingreso el paciente presentó aftas bucales y disminución visual bilateral con predominio derecho. Paciente refiere que “todo se vuelve oscuro”, hay escotomas y solo percibe sombras. Este cuadro cede de manera espontánea. Al día siguiente presentó fiebre no cuantificada por lo que la madre administra paracetamol. Un día después el paciente presentó cefalea intensa, fiebre no cuantificada, pérdida visual y 24 horas más tarde se acompaña de ataxia, mareo y hemiparesia en miembro inferior izquierdo, por lo que acude a Hospital en Quito y es transferido luego de 5 días y se decide su ingreso.

### 4. Antecedentes prenatales:

Producto de primera gesta de madre de 23 años. Madre vivía en Baños-Tungurahua durante su embarazo. Controles pre-natales (CPN): 9, Ecos: 9; normales. Madre tomó ácido fólico y calcio durante embarazo. Gesta sin complicaciones.

### 5. Antecedentes natales:

Fecha de Nacimiento: 05/07/2004. Nacimiento por cesárea a las 40 semanas por desproporción céfalo-pélvica. Peso: 4000g. Talla: 50cm. Perímetro cefálico: 37cm. Apgar 8 y 9, llanto inmediato, alta en 2 días con madre. Nacimiento sin complicaciones.

### 6. Antecedentes postnatales:

Desarrollo psicomotriz normal, vacunas completas hasta los 3 años (BCG, pentavalente 3 dosis, OPV 4 dosis, hepatitis B 2 dosis, SRP 1 dosis, hepatitis A 1 dosis). Vivió los 3 primeros años de vida en Baños, Tungurahua.

### 7. Antecedentes patológicos personales:

Dermatitis alérgica a los 3 meses de edad, aftas bucales a los 5 meses, estomatitis y gastroenteritis viral a los 9 meses, dermatitis atópica: 1 año y 3 meses de edad,

ascariasis: 1 año y 9 meses de edad. Ha tenido episodios de cefalea, mareo, aftas, fiebre, visión borrosa, ataxia y hemiparesia desde los 3 años de edad de forma anual.

Abril-2008: Cefalea intensa + aftas bucales + fiebre + pérdida visual bilateral + faringitis + ataxia + lentitud en el habla + hemiparesia izquierda. Resonancia Magnética (RNM) mostró hiperintensidades de sustancia blanca. Líquido cefalorraquídeo (LCR): Negativo, sin bandas oligoclonales. Electroencefalograma (EEG): normal. Neuropatía óptica bilateral, severa en ojo izquierdo y moderada en el derecho. Se manejó con corticoides.

Octubre-2008: Mismo cuadro, fue hospitalizado por 3 meses, manejado con corticoides por tiempo no recordado.

Marzo-2009: Cefalea intensa + aftas bucales + fiebre + pérdida de visión con predominio izquierdo + ataxia + faringitis + hemiparesia izquierda + lentitud en el habla + mareo. Fue hospitalizado por 15 días. Se manejó con corticoides por 6 meses.

Noviembre-2010: Mismo cuadro clínico. Tratamiento con corticoides por un mes, inicialmente metilprednisolona intravenoso (IV), luego prednisona vía oral (VO).

Mayo-2011: Aftas bucales + mareo y cefalea + fiebre + pérdida visual + ataxia + hemiparesia izquierda. Manejado con corticoides por tiempo desconocido.

Junio-2011: Mismo cuadro que presentó un mes atrás, se manejó con plasmaféresis.

Octubre-2011: Cefalea intensa + aftas bucales + pérdida visual con predominio izquierdo + ataxia + faringitis + lentitud en el habla + hemiparesia/hemiplejía miembro inferior izquierda + mareo. Tratamiento con corticoides por 1 mes, bandas oligoclonales negativas.

2013: Tratamiento homeopático, láser y terapia celular

2013-2014: Tratamiento con medicina holística

2014: Mismo cuadro clínico, tratamiento con Azatioprina desde Marzo

8. Antecedentes Quirúrgicos personales:

No refiere.

9. Antecedentes patológicos familiares:

Abuelo materno con Diabetes Mellitus II

Abuela materna Cáncer de seno

**B. Examen físico**

Tabla #1: Signos Vitales

|                                |                           |
|--------------------------------|---------------------------|
| <b>Frecuencia cardiaca</b>     | 80                        |
| <b>Frecuencia respiratoria</b> | 20                        |
| <b>Presión arterial</b>        | 90/60                     |
| <b>Saturación O2</b>           | 93%                       |
| <b>Peso</b>                    | 43.5 kg<br>(percentil 95) |
| <b>Talla</b>                   | 1,36 m<br>(percentil 25)  |
| <b>IMC</b>                     | 23.5<br>(percentil 97)    |
| <b>Temperatura:</b>            | 37,2°C                    |

Figura #1: Curva de peso y talla del paciente

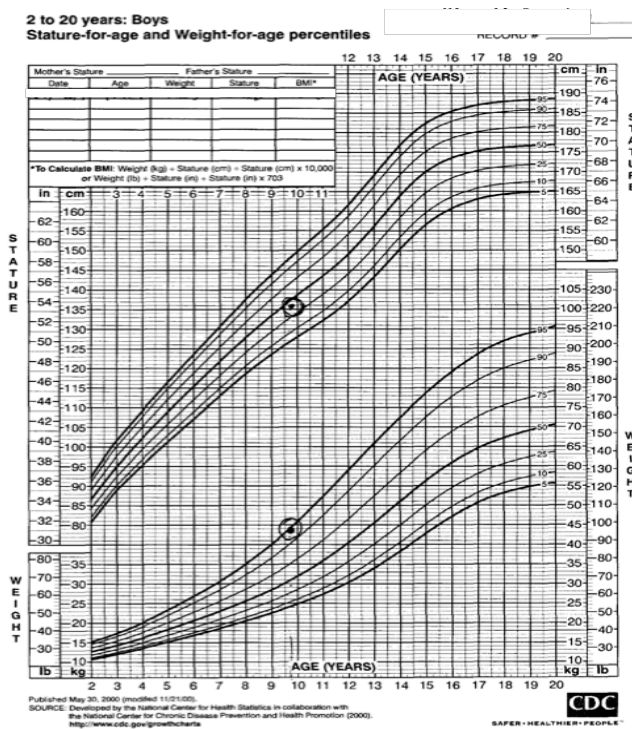
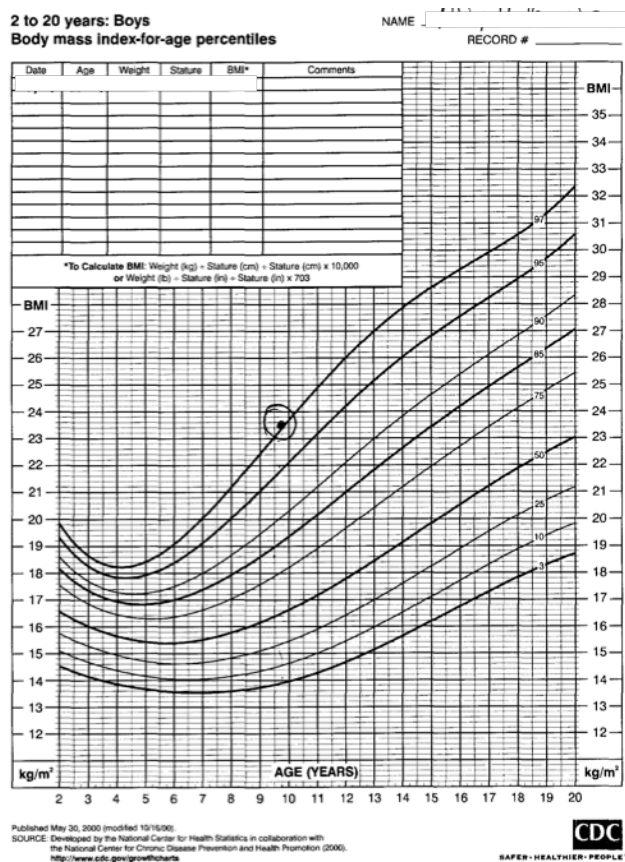


Figura #2: Curva de IMC del paciente



Paciente consciente, orientado en las tres esferas, decaído, hidratado, afebril.

Piel: No ictericia, no palidez, no cianosis.

Cabeza: Normocefálica.

Ojos: Conjuntivas rosadas, escleras anictéricas, pupilas isocóricas normoreactivas a la luz, movimientos oculares normales, **agudeza visual considerablemente disminuida**.

Orofaringe: No congestión

Mucosas orales: Semihúmedas. **Aftas orales a nivel de carrillos bucales, labio inferior y pilar amigdalino**.

Cuello: Simétrico, no adenopatías, no ingurgitación yugular, no soplos carotídeos

Nariz: Fosnas nasales permeables.

Tórax: Expansibilidad conservada, simétrico, sin signos de distrés respiratorio.

Corazón: Ruidos cardiacos rítmicos, no soplos, no S3 ni S4.

Pulmones: Murmullo vesicular conservado, no ruidos sobreañadidos, no frémito.

Abdomen: Suave y depresible, no doloroso a la palpación, ruidos hidroaéreos normales, no se palpa visceromegalias.

RIG: **Genitales masculinos pequeños para la edad.**

Extremidades: No edema, pulsos distales conservados, llenado capilar menos de dos segundos. Sensibilidad y fuerza muscular conservada. **Se aprecian manos de pequeño tamaño.**

Neurológico: Glasgow 15/15, **marcha atáxica con leve pérdida de equilibrio, disminución de agudeza visual**, resto de pares craneales sin alteración, **alteraciones motoras finas y gruesas, hemiparesia izquierda, lentitud en el habla.**

### 3. Lista de Problemas

Tabla #2: Lista de Problemas

| Paciente Masculino, 10 años |                           |                          |               |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------|
| #                           | Fecha                     | Problema                 | Activo/Pasivo |
| 1                           | Octubre 2004              | Dermatitis alérgica      | P             |
| 2                           | 2004-2014<br>(anualmente) | Aftas orales             | A             |
| 3                           | Abril 2005                | Estomatitis viral        | P             |
| 4                           | Abril 2005                | Gastroenteritis          | P             |
| 5                           | Octubre 2005              | Dermatitis atópica       | P             |
| 6                           | Febrero 2006              | Ascariasis               | P             |
| 7                           | 2008-2014<br>(anualmente) | Faringitis               | A             |
| 8                           | ↓                         | Fiebre                   | A             |
| 9                           |                           | Cefalea                  | A             |
| 10                          |                           | Déficit visual bilateral | A             |
| 11                          |                           | Ataxia                   | A             |

|    |                        |  |   |
|----|------------------------|--|---|
| 12 | ↓                      | Hemiparesia/hemiplejía MI izquierdo        | A |
| 13 | ↓                      | Mareo                                      | A |
| 14 | Hospitalización (2014) | IMC: 23.5 (Percentil 97)                   | A |
| 15 | ↓                      | Agudeza visual disminuida                  | A |
| 16 | ↓                      | Genitales masculinos pequeños para la edad | A |
| 17 | ↓                      | Marcha atáxica                             | A |
| 18 | ↓                      | Alteraciones motoras finas y gruesas       | A |
| 19 | ↓                      | Lentitud en el habla                       | A |

#### 4. *Análisis*

Se trata de un paciente masculino de 10 años de edad, de padres que no comparten consanguinidad, con episodios recurrentes de inflamación. Desde la edad de 3 años, el paciente ha tenido varios episodios de faringitis, aftas orales, cefaleas, mareos y fiebre, generalmente pocos días antes de que aparezcan síntomas neurológicos tales como hipotonía, hemiparesia, hemiplejía, lentitud en el habla, pérdida de visión y ataxia. Este patrón ha sido constante a través de los años, siendo necesario la hospitalización del paciente de forma anual. Además, es un paciente con obesidad, con talla en percentil 25, índice de masa corporal en el percentil 97 y manos pequeñas. El manejo hospitalario ha sido en base de corticoides a través de los años, con alivio sintomático. Sin embargo, este cuadro clínico se repite de manera anual, por lo que se ha plantado varias incógnitas e hipótesis para poder entender esta evolución clínica del paciente.

#### 5. *Diagnósticos sospechados:*

Desde el primer episodio de síntomas a los 3 años de edad hasta la última admisión en el 2014, el paciente ha tenido como diagnóstico diferencial la enfermedad de Esclerosis



Múltiple vs Encefalomiелitis Diseminada Aguda. En adición, se ha sospechado en el Síndrome de Behçet y en el Síndrome de Prader-Willi. Finalmente, se sospechó del Síndrome de Fiebre Periódica en este paciente.

### **5.1. Esclerosis Múltiple (EM):**

La Esclerosis Múltiple es la enfermedad desmielinizante inflamatoria autoinmune más común del sistema nervioso central (SNC). Es caracterizado patológicamente por áreas multifocales de desmielinización con pérdida de oligodendrocitos y lesión axonal (Olek, 2014). Esta entidad es considerada como una enfermedad de adultos jóvenes, afectando mayormente a mujeres entre los 20 y 30 años (Le, 2013). Sin embargo, la EM pediátrica, antes conocida como EM juvenil o de aparición temprana, es definida como la aparición de la enfermedad antes de los 18 años de edad y es reconocida mundialmente. Por otro lado, la EM pediátrica es rara, siendo el 5% de los casos totales de EM y solo el 1% se presenta en menores de 10 años. Además, tiene una prevalencia de 1.35-2.5 por 100,000 niños, por lo que es un diagnóstico difícil de reconocer de manera inicial. Esta enfermedad es causada por un desbalance del sistema inmune periférico, que conlleva a una lesión en el SNC y su patogenia requiere una combinación de un individuo genéticamente susceptible y un gatillo ambiental (Lotze, 2014). Cuando existe esta susceptibilidad genética y un gatillo ambiental (ej. patógenos microbianos como Epstein-Barr y herpes virus, falta de exposición al sol, deficiencia de vitamina D, entre otros), se activan las células T-auxiliares, cuyos receptores específicos para antígenos reconocen la proteína mielínica básica (MBP) del SNC (y otros antígenos). Por consiguiente, estas células T liberan citocinas que activan los macrófagos, que también liberan citocinas (ej. TNF-alfa) que destruyen la capa de mielina y los oligodendrocitos que sintetizan la mielina. En adición, hay anticuerpos dirigidos contra esta capa de mielina como una

hipersensibilidad de tipo II. Esto forma una placa desmielinizante en la sustancia blanca del cerebro y de la médula espinal (Goljan, 2010). Se han descrito cuatro tipos de esclerosis múltiple, descritas en la Tabla #3 a continuación.

Tabla #3: Tipos de EM

| Tipo:                                | Características:  |
|--------------------------------------|---|
| <i>Recidivante-remitente (RRMS)</i>  | 85% de los casos de EM. Se caracteriza por ataques discretos con evolución de días o semanas. Generalmente se produce la recuperación completa en semanas o meses, con las funciones neurológicas estables. Si hay afectación grave durante un ataque, alrededor del 50% no mejoran.  |
| <i>Progresiva o primaria (PPMS)</i>  | 15% de los casos. Estos pacientes no presentan un ataque, sino un deterioro funcional constante desde que aparece la enfermedad. Generalmente inicia alrededor de los 40 años y la incapacidad se desarrolla con rapidez.   |
| <i>Progresiva secundaria (SPMS)</i>  | Comienza en la misma forma que la RRMS, pero la evolución clínica es diferente, ya que se produce un deterioro continuo de las funciones, sin relación con los ataques agudos. En adición, este subtipo produce un grado mayor de discapacidad neurológica. Para pacientes con RRMS, el riesgo de desarrollar SPMS es alrededor de 2.5% anualmente. |
| <i>Progresiva-recidivante (PRMS)</i> | Comprende alrededor de 5% de los casos de EM. Similar a la PPMS, estos pacientes tienen deterioro continuo desde que empieza la enfermedad. Sin embargo, a veces se sobreañaden ataques agudos como en la SPMS.   |

(Hauser, 2009)

En relación a las manifestaciones clínicas, la EM puede comenzar en forma repentina o insidiosa y los síntomas pueden ser muy marcados o muy insignificantes. Hay gran variedad de manifestaciones, y esto depende del sitio del SNC en donde se encuentren las lesiones.

Tabla #4: Manifestaciones clínicas de EM

| Síntoma              | Porcentaje de casos (%) |
|----------------------|-------------------------|
| Pérdida sensitiva    | 37                      |
| Neuritis óptica      | 36                      |
| Síntomas motores     | 35                      |
| Diplopía             | 15                      |
| Ataxia               | 11                      |
| Vértigo              | 6                       |
| Síntomas vesicales   | 4                       |
| Problemas en balance | 3                       |
| *Signo de Lhermitte  | 3                       |
| Dolor                | 1                       |
| Parálisis facial     | 1                       |
| Epilepsia            | 1                       |
| Impotencia           | 1                       |
| Otros                | 3                       |

\*Sensación de shock eléctrico por espalda y/o extremidades al flexionar el cuello.  
(Olek, 2014), (Hauser, 2009)

Hay que tomar en cuenta que existen características muy sugestivas de EM y también características atípicas, detalladas en la Tabla #5 a continuación.

Tabla #5: Características sugestivas y atípicas de la EM

| Características Sugestivas | Características Atípicas                        |
|----------------------------|---|
| Recidivante y remitente    | Progresión constante                            |
| Edad de 15-50 años         | Edad <10 años o >50 años                        |
| Oftalmoplegia intranuclear | Déficit corticales como afasia, apraxia, alexia |
| Neuritis óptica            | Rigidez   |
| Signo de Lhermitte         | Convulsiones                                    |
| Fatiga                     | Demencia  |
| Sensibilidad al calor      | Déficit que se desarrolla en minutos            |

(Olek, 2014)

Los niños con EM generalmente tienen una presentación clínica similar que los adultos. Sin embargo, se ha visto que los niños tienen mayor probabilidad de desarrollar neuritis óptica aislada o síntomas de encefalopatía (ej. Cefalea, vómito, convulsión o

alteración en conciencia). En adición, el 97-99% de los niños tienen EM recidivante-remite como forma inicial y la PPMS es menos común en niños que en adultos.

Para diagnosticar EM, se utiliza los criterios de McDonald revisados en el 2010.

Tabla #6: Criterios diagnósticos de McDonald para el diagnóstico de EM (año 2010)

| <b>Presentación clínica</b>  | <b>Datos adicionales necesarios para el diagnóstico</b>  |
|--|--|
| ≥ 2 brotes; evidencia clínica objetiva de ≥ 2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de 1 brote previo. | Ninguna (aconsejable realizar RNM o análisis LCR, si son negativos, valorar otros diagnósticos)  |
| ≥2 brotes; evidencia clínica objetiva de 1 lesión  | Diseminación en el espacio o esperar un segundo ataque clínico   |
| 1 brote; evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones   | Diseminación en el tiempo o esperar un segundo ataque clínico  |
| 1 brote; evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome desmielinizante aislado)   | Diseminación en espacio y tiempo o esperar un segundo ataque clínico   |
| Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (PPMS)  | 1 año de progresión de la enfermedad + 2 de los 3 criterios siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evidencia de diseminación en el espacio en el cerebro basada en ≥1 lesión en T2 en las regiones características de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial).</li> <li>2. Evidencia de diseminación en el espacio en la médula espinal basada en ≥2 lesiones en T2 en la médula.</li> <li>3. LCR positivo (presencia de bandas oligoclonales y/o índice de IgG elevado)</li> </ol> |

\* Se define diseminación en el espacio a aquella demostrada por ≥1 lesión en RMN T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en el SNC, o esperar la aparición de un nuevo brote que comprometa un sitio distinto del SNC. Se define diseminación en el tiempo como aquella con presencia simultánea de lesiones asintomáticas que realzan y que no realzan con gadolinio en cualquier momento; o nueva(s) lesiones en T2 que realcen con gadolinio en una RMN de seguimiento independientemente del momento en que se haga en relación a la basal, o esperar un segundo brote. (Olek, 2015)

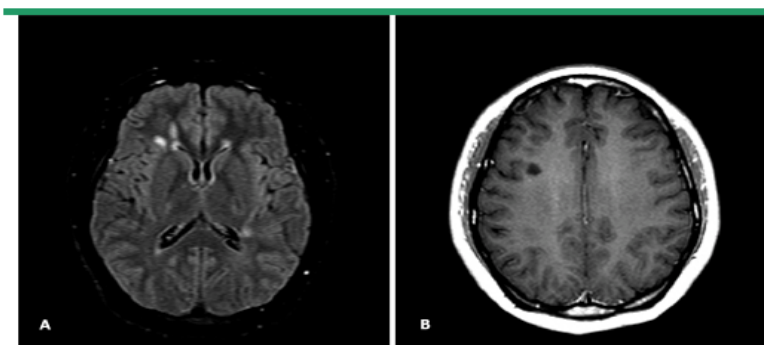
Cabe recalcar que el criterio de McDonald tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EM pediátrica cuando se aplica en niños ≥12 años sin características sugestivas de encefalomyelitis diseminada aguda. En adición, los criterios de McDonald no se deben aplicar en niños que presentan encefalopatía y déficits neurológicos

multifocales, y se debe aplicar con cuidado en niños que presentan progresión neurológica insidiosa. Por lo tanto, el diagnóstico de EM pediátrica se hace al cumplir uno de los siguientes criterios diagnósticos:

- $\geq 2$  eventos del CNS no-encefalopáticos con causa inflamatoria presumida, separado por más de 30 días e involucrando más de un área del SNC.
- Un episodio típico de EM no-encefalopático que es asociado con resultados de RMN consistente con los criterios de McDonald del 2010 para diseminación en el espacio y en el cual una RNM de control muestre una lesión consistente con el criterio para diseminación en el tiempo.
- Un ataque de ADEM seguido por un evento clínico no-encefalopático,  $\geq 3$  meses luego de aparición de síntomas, asociado con nuevas lesiones en RNM que cumplen con el criterio de diseminación en el espacio de McDonald 2010.
- Un primer evento agudo que no cumple con los criterios de ADEM y en el cual los resultados de RNM son consistentes con el criterio de McDonald de 2010 para diseminación en el espacio y tiempo (solo aplica en niños  $\geq 12$  años). (Lotze, 2014)

Imagen #1: RNM de EM en paciente pediátrico (Lotze, 2014)

#### **MRI pediatric multiple sclerosis**



A) Axial FLAIR MRI demonstrating periventricular well-demarcated lesions. B) Axial T1 from the same patient demonstrating a black hole in the right centrum semiovale.

FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery; MRI: magnetic resonance imaging.

La EM sigue siendo un diagnóstico de exclusión, por lo tanto, requiere investigación de otras causas que pueden presentarse de manera similar.

Tabla #7: Diagnósticos diferenciales de EM pediátrica

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Enfermedades Inflamatorias  | ADEM, LES, Sjögren, Behçet                                    |
| Malignidad del SNC          | Linfoma, glioma de alto grado                                 |
| Leucodistrofias             | Leucodistrofia metacromática                                  |
| Infección del SNC           | Enfermedades bacterianas o virales agudas, Lyme, sífilis, VIH |
| Deficiencia de Vitaminas    | B12, folato   |
| Enfermedades Granulomatosas | Neurosarcoidosis  |
| Enfermedad Mitocondrial     | Neuropatía óptica hereditaria                                 |

LES: lupus eritematoso sistémico, VIH: Virus de inmunodeficiencia humana. (Lotze, 2014)

En adición a los criterios de diagnóstico de EM, se debe recalcar que la RMN es la mejor prueba inicial y la más precisa. La punción lumbar en EM muestra líquido cefalorraquídeo (LCR) con una mínima elevación en proteínas y menos de 50-100 glóbulos blancos. Las bandas oligoclonales valoran la producción intrarraquídea de IgG, y se encuentran en un 85% de pacientes, pero no son específicas para EM. En el manejo de esta enfermedad, se debe dar altas dosis de esteroides como terapia inicial para exacerbarciones agudas. En la forma crónica, se puede administrar drogas que previenen la recaída y la progresión como Interferón Beta (droga modificadora de la enfermedad), Glatiramer, Fingolimod, Natalizumab (anticuerpo monoclonal), Mitoxantrone, Azatioprina y Ciclofosfamida (Fischer, 2013). El pronóstico varía dependiendo el subtipo de la enfermedad, pero en promedio, el 70% de los pacientes con EM viven >25 años luego del diagnóstico (Goljan, 2010).

#### *Susceptibilidad Genética:*

Hay una importante influencia genética en la EM, siendo los caucásicos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. La susceptibilidad a la EM es poligénica y el

complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) en el cromosoma 6 es la región de susceptibilidad más potente para EM en el genoma (Hauser, 2014). En general, el riesgo de desarrollar EM en parientes de primer grado de pacientes afectados es de 5% a lo largo de su vida. Estudios de gemelos monocigóticos han demostrado un riesgo más alto (25%). Ciertos genes HLA están asociados con un mayor riesgo de desarrollar EM, incluyendo HLA DRB1, DQA1 y DQB1. El haplotipo HLA-DR15 ha sido fuertemente asociado con la aparición temprana de la enfermedad (Lotze, 2014).

### ***5.2. Encefalomiелitis Diseminada Aguda (ADEM):***

La ADEM es una enfermedad desmielinizante inflamatoria autoinmune del sistema nervioso central, comúnmente desencadenada por una infección viral o inmunizaciones (Waldman, et al. 2014). Esta enfermedad involucra principalmente la sustancia blanca de los hemisferios, el tronco cerebral, nervio óptico y médula espinal. Esta enfermedad es poco común y afecta principalmente a pacientes pediátricos, teniendo una incidencia de 0.4/100,000 personas <20 años. La edad media de presentación es de 5-8 años, y es igual en hombres y mujeres (Alper, 2012). El signo clásico de ADEM es la presencia de pequeños focos diseminados de inflamación perivenular y desmielinización (Hauser, 2014). ADEM generalmente es causada por una infección viral o bacteriana, usualmente luego de una infección respiratoria alta. Varios patógenos han sido asociados con esta enfermedad: coronavirus, coxsackie, citomegalovirus, Epstein-Barr, herpes simplex, hepatitis A, HIV, influenza, sarampión, rubeola, varicela zoster, *Borrelia burgdorferi*, *Clamidia*, *Leptospira*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia* y *Streptococcus beta hemolítico*. Menos del 5% de los casos son post-inmunización, y se ha asociado con la vacuna para la rabia, hepatitis B, influenza, difteria/pertusis/tétanos (DPT), sarampión, rubeola, neumococo, polio, viruela y varicela (Lotze, 2014). Algunas personas tienen una

infección inespecífica o ninguna enfermedad previa (Hauser, 2014). La patogenia de esta enfermedad no se entiende completamente, sin embargo, es un desorden autoinmune del SNC que es activado por un estímulo ambiental en individuos genéticamente susceptibles (Lotze, 2014).

#### *Características clínicas:*

Un ataque febril, cefalea y vómito ocurre en 50-75% de los niños, generalmente cuatro semanas antes de que aparezcan los síntomas neurológicos y pueden persistir durante la hospitalización. Con encefalopatía, es común que exista irritabilidad, confusión y alteración en el nivel de conciencia (letargo o coma). En adición, las convulsiones ocurren en un tercio de los pacientes. Las características neurológicas más comunes de ADEM incluyen los signos piramidales (60%-95%), hemiparesia o hemiplejía aguda (76%), ataxia cerebelar (18-65%), parálisis de nervios craneales (22%-45%), neuritis óptica (7%-23%), convulsiones (13%-35%) y mielitis transversa (24%). Los desordenes del movimiento, afasia y déficits sensoriales son menos comunes (Alper, 2012). En adición, puede haber falla respiratoria con lesiones cervicales que se extienden hasta el tallo cerebral y constipación o retención urinaria si se involucra la médula espinal (Lotze, 2014).

#### *Exámenes:*

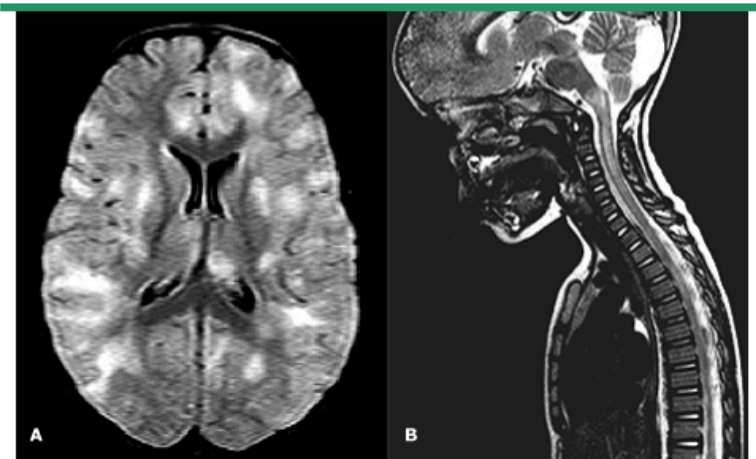
El estudio de imagen más práctico para detectar las lesiones del SNC es la RNM con FLAIR T2. Los estudios con tomografía computarizada (TC) usualmente son normales, y por lo tanto no son de ayuda. Las lesiones en ADEM usualmente son bilaterales, asimétricas y tienden a ser pobremente marginadas. Casi todos los pacientes tienen lesiones múltiples en la sustancia blanca subcortical, algo característico de desmielinización. La sustancia blanca periventricular usualmente no está involucrada.



Lesiones hipointensas en T1 son inusuales en ADEM, y su presencia es más predictiva de EM (Lotze 2014).

Imagen #2: RNM de ADEM en paciente pediátrico

**Brain and spine MRI of a child with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)**



(A) Axial MRI of the brain (FLAIR image) in a child with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) demonstrates multifocal areas of hyperintensity in both cerebral hemispheres involving cortical gray matter, centrum semiovale, and deep gray nuclei.

(B) Sagittal MRI of the spine (T2 image) in the same child demonstrates high signal intrinsic to the spinal cord, consistent with longitudinally extensive transverse myelitis.

*Courtesy of Tim Lotze, MD.*

(Lotze, 2014)

En la punción lumbar es común que se evidencie inflamación dentro del LCR. Además, es en algunos pacientes se ha evidenciado bandas oligoclonales, hallazgo no específico, ya que es más común en la EM. Dentro de los exámenes de laboratorio, generalmente hay signos de inflamación, como leucocitosis y PCR aumentado (Lotze, 2014).

*Diagnóstico:*

Los criterios diagnósticos para ADEM fueron propuestos por el “International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group” en el 2007 y fueron actualizados en el 2012.

Tabla #8: Criterios Diagnósticos para ADEM en pacientes pediátricos (2012):

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (TODAS SON NECESARIAS)

Un primer evento clínico polifocal del SNC por causa inflamatoria desmielinizante

Encefalopatía que no se explica por fiebre, enfermedad sistémica o síntoma posictal

No hay un nuevo cuadro clínico o en RNM luego de 3 meses del episodio

RNM de cerebro es anormal durante la fase aguda

### LESIONES CARACTERÍSTICAS DE CEREBRO EN RNM

Lesiones (>1 a 2cm) pobremente demarcadas, difusas, que involucran principalmente la sustancia blanca cerebral.

Pueden estar presentes lesiones profundas de la sustancia gris (ej. ganglios basales o tálamo)

Raramente hay lesiones hipointensas T1 en la sustancia blanca.

Las características clínicas de ADEM usualmente siguen un patrón monofásico. El ADEM multifásico se define como dos episodios consistentes con ADEM separados por >3 meses (Lotze, 2014).

Hay varias enfermedades del SNC en niños con síntomas y lesiones en la RNM parecidas a la ADEM; por lo que es importante tomar en cuenta estas diferentes entidades. A continuación se observa una figura donde explica las características atípicas de ADEM y las posibles causas.

Figura #3: Características atípicas de ADEM y diagnósticos diferenciales (Alper, 2012)

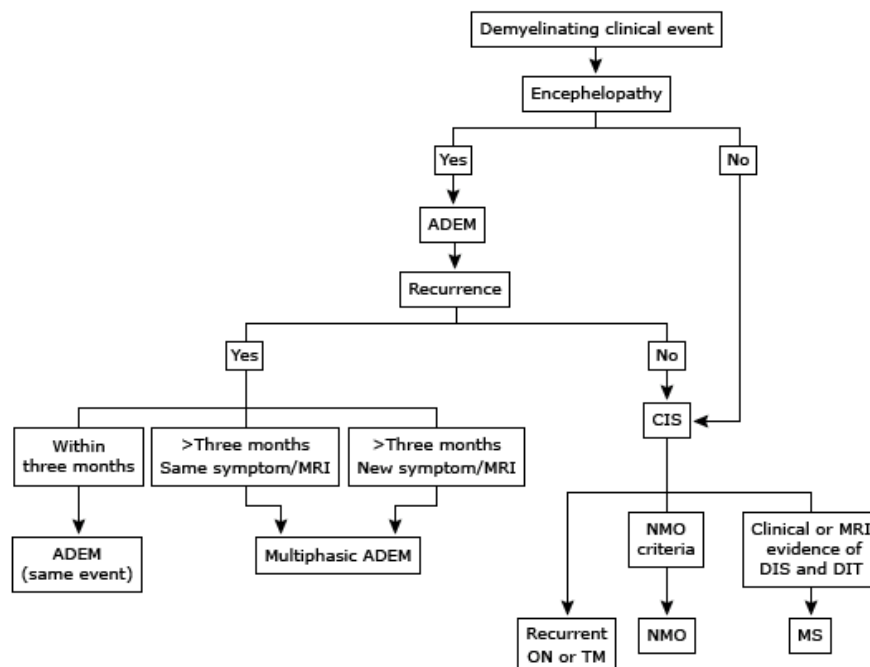
| Clinical features atypical for acute disseminated encephalomyelitis  | Possible causes  |
|--|--|
| Slowly progressing course without acute exacerbations<br>Meningeal signs, persistent headache<br>Stroke-like events<br>Persistent seizures, epilepsia partialis continua   | Leukodystrophy<br>Meningoencephalitis, neurosarcoïd, SLE, CNS vasculitis<br>CNS vasculitis, mitochondrial diseases (MELAS, POLG)<br>Hashimoto encephalopathy, Autoimmune encephalitis involving mesial temporal lobe |
| Dystonia, Parkinsonism   | NMDA receptor encephalitis, infectious encephalitis with predilection to basal ganglia structures  |
| Neuropsychiatric symptoms  | Systemic Lupus erythematosus, Hashimoto Encephalopathy, NMDA-receptor encephalitis, Primary CNS vasculitis   |
| CSF features atypical for acute disseminated encephalomyelitis   | Possible causes  |
| Cell count greater than 50/mm <sup>3</sup> , Neutrophilic predominance, Significant elevation of protein (greater than 100 mg/dL),   | CNS infectious disease<br>Tumorlike demyelination<br>Extensive spinal cord inflammation; suspect transverse myelitis in addition to cerebral demyelination<br>CNS lupus (can cause neutrophilic predominance)        |
| Imaging features atypical for acute disseminated encephalomyelitis   | Possible causes  |
| Diffuse symmetric white matter lesions<br>Prominent ischemic lesions with restricted diffusion   | Leukodystrophy, toxic leukoencephalopathies<br>Stroke, strokelike disorders, infectious encephalitis   |
| Abbreviations: CNS, central nervous system; CSF, cerebrospinal fluid; MELAS, mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and strokelike episodes; NMDA-R, N-methyl-D-aspartate; POLG, polymerase subunit gamma; SLE, systemic lupus erythematosus. |  |

El manejo de ADEM se basa en altas dosis de glucocorticoides intravenosos. Se debe empezar al momento de la presentación clínica y se puede administrar concomitantemente con antibióticos y Aciclovir. Existen otras opciones como la inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis. Sin embargo, la efectividad de estos tratamientos para ADEM no están confirmados definitivamente (Lotze, 2014). En adición, no hay un vínculo a un locus genéticamente susceptible para ADEM. Sin embargo, hay un estudio hecho por Alves-Leon et al, donde demuestra que hay una susceptibilidad genética asociada significativamente con HLA DQB1\*0602, DRB1\*1501 y DRB1\*1503 en la ADEM monofásica (Alves-Leon, 2009).

Hay que tomar en cuenta las diferencias entre la EM y ADEM como ya ha sido explicado, dado a que son dos enfermedades difíciles de distinguir en niños.

Figura # 4: Algoritmo para diagnosticar un evento clínico desmielinizante

#### Diagnosis of demyelinating clinical event



ADEM: acute disseminated encephalomyelitis; CIS: clinically isolated syndrome; MDEM: multiphase disseminated encephalomyelitis; MS: multiple sclerosis; NMO: neuromyelitis optica; ON: optic neuritis; TM: transverse myelitis.

(Lotze, 2014)

### ***5.3. Síndrome de Fiebre Periódica:***

Es una enfermedad moderna por lo que hay un sinnúmero de casos que pasan desapercibidos. Los síndromes de fiebre recurrente o periódica son enfermedades autoinflamatorias sin niveles significantes de autoanticuerpos o células T autoreactivas. (Padeh, 2014). En esta entidad autoinflamatoria, esta inflamación patológica aparece a través de la activación independiente-de-antígeno del sistema inmune. Esto causa que haya fiebres recurrentes por lo que tienen el nombre de síndromes de fiebre periódica. Las enfermedades autoinflamatorias mejor caracterizadas son dadas por mutaciones en genes aislados. Se considera esta enfermedad en pacientes que presentan una historia de fiebre que recurre durante meses o años, en ausencia de una infección o malignidad. Además, marcadores inflamatorios como el PCR y la velocidad de sedimentación globular (VSG) se encuentran elevados durante los ataques agudos, y a diferencia de enfermedades autoinmunes, los autoanticuerpos se encuentran ausentes. Luego se evalúa el patrón y la clínica repetitiva del paciente, para ver cual de los síndromes de fiebre periódica es el más probable (Nigrovic, 2015). La condición más común de los síndromes de fiebre recurrente es: fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatía (Síndrome PFAPA) (Padeh, 2014).

PFAPA fue descrito por primera vez en 1987, y es conocido como un síndrome esporádico a diferencia de otras fiebres autoinmunes hereditarias, y es muy raro que haya un segundo caso en algún familiar. La fiebre periódica en pacientes con este síndrome usualmente aparece a la edad promedio de 5 años, con leve predominancia en el sexo masculino. Los ataques de este síndrome de fiebre periódica por lo general desaparecen antes de los 10 años de edad en la mayoría de pacientes. Sin embargo, ha sido descrito en adultos (primeros casos reportados en el 2008). En estos pacientes hay elevaciones de

citocinas inflamatorias, tales como interferón gamma (IFN-gamma), factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), interleucina (IL)-6 e IL-18 (Padeh, 2014).

*Manifestaciones clínicas:*

La fiebre es el síntoma más común, comenzando de manera abrupta y usualmente acompañado de síntomas prodrómicos como malestar, irritabilidad, odinofagia y aftas orales. La temperatura es de 38.9 – 41.1°C por 3-6 días. Las aftas generalmente se encuentran en los labios o mucosa oral, y ocurren en un 40-70% de los pacientes. Por lo general, faringitis, amigdalitis y adenopatía cervical se acompaña a la fiebre. Otros síntomas no tan comunes son la cefalea, mialgia, diarrea, artralgia, dolor abdominal, tos y rash. Para diagnosticar este síndrome, se debe cumplir con los siguientes criterios diagnósticos (Padeh, 2014):

- >3 episodios documentados de fiebre que no duren más de 5 días.
- Faringitis, linfadenopatía cervical o aftas orales.
- Buena salud entre episodios.
- Resolución rápida de los síntomas con una dosis de prednisona.

Criterios de exclusión:

- Neutropenia
- Síntomas atípicos
- Reactantes de fase aguda elevados entre ataques
- Historia de fiebre recurrente familiar

*Manejo clínico:*

Agentes biológicos que bloquean varias citocinas se usan para tratar el Síndrome de Fiebre Periódico. Por ejemplo, bloquear IL-1 (anakinra) ha sido efectivo en la mayoría de

estos síndromes. En adición, se ha encontrado mejoría con corticoides, cimetidina y colchicina en diferentes estudios (Nigrovic, 2015)

*Consideración genética:*

Las causas genéticas conocidas de este síndrome parten de defectos en proteínas del sistema inmune innato. Se ha identificado más de 770 mutaciones responsables de más de 10 síndromes autoinflamatorios hereditarios. En adición, estudios realizados por De Pieri et al e Insalaco et al demuestran que mutaciones en el gen NLRP12 se ha asociado con Síndrome de Fiebre Periódica, especialmente con PFAPA (De Pieri, 2014) (Insalaco, 2014).

#### **5.4. Síndrome Prader-Willi**

Este síndrome es un ejemplo de impronta genómica, en donde un alelo es activo y otro inactivo en el mismo loci (impronta/inactivado por metilación). El Síndrome de Prader-Willi (PWS) y el síndrome de Angelman se dan por inactivación o delección de genes en el cromosoma 15. Si el alelo paterno no es expresado, se origina el Síndrome de Prader-Willi, y si el alelo materno no se expresa, se da lugar al Síndrome de Angelman (Le, 2013). Esta enfermedad ocurre aproximadamente en 1 de 10,000 infantes, y se caracteriza por hipotonía, falla del medro, obesidad, ojos en forma de almendra, manos y pies pequeños, hipogonadismo hipogonadotrópico y discapacidad en el desarrollo (Nelson, 2011).

El diagnóstico PWS se sospecha en pacientes que tienen estas características clínicas pero se confirma por exámenes genéticos. En adición, se crearon criterios diagnósticos para esta enfermedad en 1993 (Scheimann, 2015)

Tabla #9: Criterios diagnósticos para PWS

| <b>Criterios Mayores (1 punto cada uno)</b>   | <b>Criterios Menores (1/2 punto cada uno)</b>                    |
|---|--|
| SNC: Hipotonía  | Neurológico: Disminución de movimiento fetal o letargo infantil. |
| GI: Falla del medro   | Pulmonar: Apnea del sueño  |
| Nutrición: Obesidad   | Endocrino: Baja estatura   |
| Craneofacial: Diámetro bifrontal estrecho, fisuras palpebrales en forma de almendra, puente nasal estrecho. | Dermatológico: Hipopigmentación                                  |
| Endocrino: Hipogonadismo  | Ortopédico: Manos y pies pequeños                                |
| Desarrollo: Retardo en el desarrollo y/o retraso mental.  | Oftalmológico: Miopía o esotropía                                |
|   | Dental: Saliva gruesa y viscosa                                  |
|   | Otorrinolaringología: Defectos en la articulación del habla.     |
|   | Psiquiatría: Pellizca la piel                                    |

Diagnóstico es altamente probable en niños <3 años con 5 puntos (3 de criterios mayores) o en >3 años con 8 puntos (4 de criterios mayores) (Scheimann, 2014)

### **5.5. Síndrome de Behçet**

Este síndrome es caracterizado por aftas orales recurrentes y manifestaciones sistémicas como causa de una vasculitis. El Síndrome de Behçet es reconocido por su habilidad de involucrar vasos sanguíneos pequeños, medianos y grandes en la circulación arterial y venosa. Es más común en el este de Asia y en el Mediterráneo, y la prevalencia es similar en hombres y mujeres. En adición, afecta típicamente a personas de 20-40 años pero también afecta a niños de manera infrecuente. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque hay familias con múltiples miembros afectados y el hecho de tener un relativo de primer grado aumenta el riesgo de la enfermedad. También, se ha descrito varios casos de anticipación genética, en donde hay una aparición más temprana de este

síndrome en las generaciones sucesivas (Smith, 2015). En cuanto a su patogenia, existe una vasculitis generalizada con infiltración de neutrófilos, necrosis fibrinoide y edema endotelial. En adición, hay autoanticuerpos contra enolasa alfa de las células endoteliales y *anti-Sacharomyces cerevisiae* (característicos de la enfermedad de Crohn) en la circulación sanguínea en etapas avanzadas de este síndrome (Moutsopoulos, 2009). Además, hay un predominio por una respuesta de linfocitos T-colaboradores de tipo 1 (TH1), y hay concentraciones altas de CD4+ y CD8+ en sangre periférica, al igual que niveles elevados de IL-2 e interferón-gamma (Alnaimat, 2014). El Síndrome de Behçet puede representar una actividad inmune aberrante desencadenada por un agente ambiental en pacientes con predisposición genética. Existen varios mecanismos para desarrollar la enfermedad: influencia genética asociada a ciertos antígenos leucocitarios humanos (HLA), reactividad cruzada de antígenos bacterianos con péptidos humanos, presencia de complejos inmunes y auto-anticuerpos, y activación endotelial vascular e hipercoagulabilidad. Dentro de los agentes desencadenantes más comunes son los antígenos virales (ej. herpes simplex, parvovirus) y bacterianos y otras fuentes ambientales como químicos o metales pesados (Smith, 2013).

#### *Manifestaciones clínicas:*

La manifestación principal en el Síndrome de Behçet es la presencia de úlceras aftosas recurrentes, dolorosas, con base necrótica central amarillenta y se ubican en la cavidad bucal. Estas persisten de una a dos semanas y no dejan cicatriz a diferencia de las úlceras genitales que dejan cicatrices en el escroto, pero son menos comunes. En la piel se puede encontrar un eritema nudoso, foliculitis y en menor frecuencia, vasculitis. Una prueba que se realiza en esta enfermedad es la prueba de patergia, en donde hay una reactividad inflamatoria inespecífica de la piel a cualquier erosión o a la inyección intradérmica de solución salina (Moutsopoulos, 2009). Las lesiones oculares son muy



comunes, siendo la uveítis la manifestación principal. Además, la uveítis en la mayoría de casos conlleva a la ceguera total si no es manejada en el tiempo adecuado. La enfermedad neurológica se da en el 10% de los casos, imitando a las lesiones de la EM en el SNC, y se clasifica como parenquimatosa o no-parenquimatosa. En la parenquimatosa, puede existir afectación del tallo cerebral, afectación multifocal, encefalopatía, hemiparesia, convulsión, disfagia, psicosis y neuropatía óptica. En la no-parenquimatosa puede haber trombosis venosa, pseudotumor cerebral, trombosis arterial, síndrome meníngeo agudo o aneurisma (Smith, 2015). La artritis es una manifestación común pero no es deformante y afecta a rodillas y tobillos. En menor porcentaje, puede haber trombosis venosa superficial y profunda, embolia pulmonar, aortitis, aneurismas de arterias periféricas, vasculitis de la arteria pulmonar, ulceraciones de la mucosa intestinal, pericarditis y falla renal (Moutsopoulos, 2009).

Los criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet son los siguientes (Smith, 2015):

- Úlceras recidivantes de la boca + dos de las siguientes manifestaciones:
  - Úlceras genitales recidivantes
  - Lesiones oculares
  - Lesiones cutáneas
  - Prueba de patergia

No hay una anomalía característica en el laboratorio para esta enfermedad. El tratamiento se basa en corticoides y medicamentos anti-inflamatorios. En adición, la Azatioprina, Ciclofosfamida, Colchicina y Talidomida han mostrado eficacia (Fischer, 2013)

### *Consideración genética:*

La predisposición genética para el Síndrome de Behçet es poligénica. Hay una gran asociación con HLA-B51 y HLA-B27 y la mayoría de casos son esporádicos. A pesar de esto, tener un familiar de primer grado con Behçet aumenta el riesgo de padecer este síndrome. En adición, se ha descrito varios casos de anticipación genética como fue mencionado anteriormente (Smith, 2013).

### **6. *Secuenciación Exómica***

A pesar de los avances en los métodos de diagnóstico clínico y de laboratorio, es importante reconocer que existe un gran número de pacientes en donde no se llega a un diagnóstico definitivo. Muchas de estas enfermedades por sus características clínicas como edad de aparición o gravedad, sugieren que pueden tener un componente genético importante. Históricamente, en enfermedades donde este componente genético es desconocido era relativamente difícil el determinar la identidad de el(los) gen(es) asociados, ya que en el genoma humano existen más de 30.000 genes y en teoría un gran porcentaje de ellos podrían estar asociados, lo que implicaba el analizar miles de genes (NIH, 2010). En los últimos años tras el desarrollo de la tecnología necesaria para la secuenciación del Genoma Humano, y más específicamente la teoría del genoma de 1000 dólares, ha sido posible el analizar en forma masiva y en paralelo una gran cantidad de genes (Hayden, 2014). Una de estas técnicas es conocida como Secuenciación del Exoma, que ha permitido establecer la asociación de enfermedades con base genética desconocida con mutaciones puntuales, de una forma relativamente económica y fácil, lo que ha posicionado esta técnica como herramienta diagnóstica de última generación. Es por esto que se ha optado en varios casos realizar una secuenciación exómica del paciente para analizar si existe alguna mutación genética que justifique el fenotipo del mismo. El exoma

contiene las porciones de genes que codifican proteínas, representando el 1-5-2% del genoma. El resto del DNA consiste en intrones y regiones regulatorias que controlan otros aspectos de las funciones de los genes como el splicing (o empalme) y los niveles de expresión de genes (Thakuria, 2015). La secuenciación exómica es un abordaje razonable para varias situaciones clínicas, ya que 85% de las mutaciones que causan enfermedades se pueden encontrar en los exones. Por otro lado, este abordaje requiere de menos tiempo y costo que realizar una secuenciación genómica completa. La desventaja de este examen en relación al del genoma completo, es que puede no detectar variantes patogénicas en regiones no codificantes del genoma (Thakuria, 2015).

## **7. Exámenes realizados en el paciente**

Cabe mencionar la importancia de la valoración clínica y examen físico adecuado, para no dejar por alto ningún signo o síntoma que pueda ayudar al diagnóstico final del paciente. En adición, este es un paciente con una evolución clínica compleja, por lo que hay que realizar un buen examen neurológico para poder discernir los diagnósticos diferenciales. Por otro lado, dado a que es un paciente de 10 años de edad, hay que tomar en cuenta su edad para las diferentes enfermedades probables, y para valorar las características físicas según la edad del paciente. Finalmente, hay que recalcar que este paciente ha presentado la misma evolución clínica desde los 3 años de edad en forma anual, por lo que se considerará los exámenes de su último ingreso y los exámenes pertinentes que se han realizado anteriormente.

Al momento de su ingreso (30/08/2014), se solicitó una biometría hemática (BH) para ver si existía leucocitosis, neutrofilia o linfocitosis, y un elemental y microscópico de orina (EMO) + urocultivo, para ver si había indicios de una infección. Además, se solicitó una química sanguínea (QS) y electrolitos, dado a que es importante saber si no

hay afectación hepática o renal y no tener un desbalance electrolítico. También, se pidió VSG y PCR como reactantes de fase aguda (Kushner, 2015), dado a que un nivel alto sugiere que existe algún proceso inflamatorio; además, en la EM, ADEM y Síndrome de Fiebre Periódica estos valores suelen estar altos, como fue mencionado previamente. Finalmente, se solicitó el valor de procalcitonina (PCT) que suele estar alto cuando existe septicemia (Jiun-Lih, 2013), y se estudió diferentes enfermedades infecciosas que pudiesen explicar el cuadro neurológico. Además, estas infecciones podrían haber sido el gatillo necesario para desencadenar alguna de las enfermedades neurológicas discutidas anteriormente.

Tabla #10: BH, PCR, PCT, VSG

|  | Valor         | Valor Referencial  |
|--|---------------|--|
| Leucocitos                               | 7,560         | 4500-13,500 k/uL   |
| Neutrófilos                              | 4,218 / 55.8% | 2.0 -8.0 k/uL / 25-60%   |
| Linfocitos                               | 2,616 / 34.6% | 1.00 – 4.40 k/uL / 25.0- 40.0%   |
| Hb                                       | 13.6          | 10.7 – 15 g/dL   |
| Hematocrito                              | 41.2%         | 31 – 45 %  |
| Volumen Corpuscular Medio                | 81.3          | 72 – 100 fL  |
| Hemoglobina Corpuscular Media            | 26.8          | 22 – 34 pg   |
| Plaquetas                                | 397,000       | 150,000 – 450,000  |
| <b>Proteína C Reactiva (PCR)</b>         | <b>36.00</b>  | 0.00 – 10.0 mg/L   |
| Velocidad de Sedimentación (Wintrobe) 1H | 9             | 0-10 mm/h  |
| Procalcitonina                           | 0.03          | Menor 0.5 ng/ml - Bajo riesgo para progresión a infección sistémica severa.<br>Mayor o igual a 0.5 y menor a 2.0 ng/ml – Moderado Riesgo para una infección sistémica severa.<br>Mayor o igual a 2.0 y menor a 10 ng/ml – Alto riesgo de progresión a una infección sistémica severa.<br>Mayor o igual a 10 ng/ml - Alta probabilidad de sepsis severa o choque séptico. |

Tabla #11: QS, Electrolitos, Enfermedades infecciosas

|                       | Valor                               | Valor Referencial |
|-----------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Creatinina            | 0.6                                 | 0.25 – 0.75 mg/dl |
| <b>Glucosa</b>        | <b>102</b>                          | 70 – 100 mg/dl    |
| Urea                  | 27                                  | 10 – 50 mg/dl     |
| Nitrógeno Ureico      | 13                                  | 3 – 22 mg/dl      |
| AST /SGOT             | 14                                  | 0 – 52 U/I        |
| ALT / SGPT            | 36                                  | 7 – 45 U/I        |
| Sodio en Suero        | 141                                 | 132 – 145 mEq /L  |
| Potasio en Suero      | 3.8                                 | 3.1 – 5.1 mEq /L  |
| <b>Cloro en Suero</b> | <b>97</b>                           | 98 – 110 mEq /L   |
| Strep A Test          | Negativo                            |                   |
| Toxoplasma            | IgG negativo<br>IgM negativo        |                   |
| <b>Rubeola</b>        | <b>IgG positivo</b><br>IgM negativo |                   |
| Citomegalovirus       | IgG negativo<br>IgM negativo        |                   |
| <b>Herpes 1</b>       | <b>IgG positivo</b><br>IgM negativo |                   |
| Herpes 2              | IgG negativo<br>IgM negativo        |                   |

Como se puede observar, no hay signos de infección en la BH, y existe un nivel elevado de PCR; lo que demuestra que hay un proceso inflamatorio involucrado. En adición, hay que tomar en cuenta el nivel elevado de glucosa, aunque sea ligero, dado a las comorbilidades del paciente. En cuestión a las infecciones, todas son negativas por lo que se descarta un proceso infeccioso. Llama la atención que existe IgG positivo para rubeola y herpes 1, lo que sugiere que hubo una exposición previa a estos virus, más no una actual dado a que IgM es negativo (Mayo Clinic, 2015). Sin embargo, esto puede tener una importancia clínica, dado a que estos virus pudieron ser el gatillo inicial para desencadenar

la enfermedad neurológica del paciente por primera vez. Finalmente, el EMO y urocultivo fueron negativos, por lo que se descartó una infección de las vías urinarias.

Dado a que en los diagnósticos diferenciales del paciente el PCR suele estar elevado, es importante tomar en cuenta los valores del mismo, ya que niveles altos de PCR sugiere que hay un proceso inflamatorio. Durante el 2014, los valores de PCR en el paciente fueron los siguientes:

Tabla #12: Niveles de PCR en el 2014

| Fecha      | *Niveles de PCR (rango normal: 0-10) |
|------------|--------------------------------------|
| 25/04/2014 | 17.80                                |
| 30/04/2014 | 17.30                                |
| 02/05/2014 | 13.8                                 |
| 03/05/2014 | 9.70                                 |
| 05/05/2014 | 5.00                                 |
| 07/05/2014 | 5.00                                 |
| 30/08/2014 | 36.00                                |
| 05/09/2014 | 67.20                                |

\*Se puede ver que a lo largo del año los valores suelen estar altos, con excepción de tres medidas, y siendo el nivel mas alto en Septiembre.

Posterior a estos exámenes, el 01/09/2014 se solicitó un estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) y un cultivo del mismo, en búsqueda de alguna infección o alteración en los parámetros normales y en búsqueda de bandas oligoclonales.

Tabla #13: Resultado de LCR en el paciente

| Líquido Cefalorraquídeo   | Resultados               |
|---------------------------|--------------------------|
| Color                     | Incoloro                 |
| Aspecto                   | Transparente             |
| Volumen                   | 8 mL                     |
| Glucosa                   | 52 mg/dL                 |
| Proteínas                 | 8 mg/dL                  |
| Recuento Leucocitos       | 1 cel/mm <sup>3</sup>    |
| Recuento Hematíes         | 2000 cel/mm <sup>3</sup> |
| Fórmula Diferencial       | NO AMERITA               |
| VDRL                      | No Reactivo              |
| Tinta China               | Negativo                 |
| Gram                      | No se observan bacterias |
| Zhiel                     | Negativo para BAAR       |
| Citomegalovirus           | No detectable            |
| Herpes Virus tipo 6       | No detectable            |
| Herpes simplex tipo 1 y 2 | No detectable            |
| Epstein Barr              | No detectable            |
| Cultivo de LCR            | Sin crecimiento          |
| Bandas Oligoclonales      | Negativo                 |

Como podemos ver, los resultados del LCR fueron normales y no se detectó infección ni bandas oligoclonales. Dado a que el examen de LCR es importante para detectar bandas oligoclonales en la EM, se debe tomar en cuenta todos los exámenes de LCR del paciente.

Tabla #14: Resultados de LCR en el paciente a través de los años

| Fecha                  | Resultados del LCR  |
|------------------------|---|
| <b>Abril 2008</b>      | Valores normales<br>Bandas oligoclonales: Negativo  |
| <b>Noviembre 2010</b>  | Valores normales.<br>Bandas oligoclonales: Negativo<br>IgG: 94.9 (rango es 10-30)   |
| <b>Octubre 2011</b>    | Valores normales<br>Bandas oligoclonales: Negativo  |
| <b>Septiembre 2014</b> | Valores normales<br>Bandas oligoclonales: Negativo<br>Citomegalovirus: Negativo<br>Herpes virus tipo 6: Negativo<br>Herpes virus tipo 1 & 2: Negativo<br>Epstein Barr: Negativo |

Podemos ver que los valores siempre han sido normales y no se ha podido detectar bandas oligoclonales que apoyen el diagnóstico de EM. En adición, en el 2010 el nivel de IgG se encontró elevado, algo característico de enfermedades inflamatorias del SNC, ya que hay síntesis local de IgG en el SNC (Mayo Clinic, 2015).

El mismo día se realizó una RNM simple y contrastada para evaluar las lesiones en la sustancia blanca y compararlas con las imágenes anteriores, al igual que una biopsia de la mucosa oral dado a que el paciente presentaba aftas orales (como todos los años en los ataques agudos de su enfermedad).

Imagen #3: Resultado de biopsia de mucosa oral

**MUESTRAS ENVIADAS :**  
Biopsia de Mucosa oral

---

**Descripción Macroscópica:**

Se recibe un fragmento irregular, blando de color blanquecino que miden 0.2 cm. SPT. (1c).

**Descripción Microscópica:**

Identificado como procedente de mucosa oral, fragmento tisular, revestido por mucosa escamosa, que muestra focalmente lesión deprimida cubierta por material fibrinoide, bajo el que se identifica abundante tejido de granulación, con infiltrado polimorfo y proliferación vascular, simulando un pequeño trayecto fistuloso, la mucosa muestra cierto grado de exocitosis de linfocitos. No se observan signos de malignidad en el material estudiado.

**DIAGNOSTICO:**

IDENTIFICADO COMO PROCEDENTE DE MUCOSA ORAL.  
- CONCORDANTE CON ESTOMATITIS AFTOSA.



El resultado de la biopsia confirma la estomatitis aftosa bucal, la misma que podría ser causada por el Síndrome de Fiebre Periódica o el Síndrome de Behçet, ambas entidades sospechadas en el paciente.

Imagen #4: Informe de Espectroscopia-RNM de cerebro simple y contrastada

#### **ESPECTROSCOPIA**

#### **RES.MAG. DE CEREBRO SIMP+CONTR**

#### **Hallazgos:**

El estudio practicado demuestra imágenes hiperintensas principalmente se proyectan en la regiones periatrinal es con afectación mayor derecha, adicionalmente se observan múltiples focos en las coronas radiadas centros semiovaes que en comparación el estudio del 29 de abril de 2014 se aprecian disminución importante de las lesiones visualizadas en esa fecha.. Por lo menos dos lesiones de las arriba descritas se observan perpendiculares a los ventrículos laterales. Las lesiones podrían tener origen desmielinizante.

Posterior inyección material contraste no se aprecian impregnaciones patológicas.

Existe discreta dilatación ventricular supratentorial.

Quiste aracnoideo izquierdo en la fosa media.

Cisterna magna prominente.

Al estudio de espectroscopia realizado a nivel de los centros semiovaes se puede observar los siguientes hallazgos:

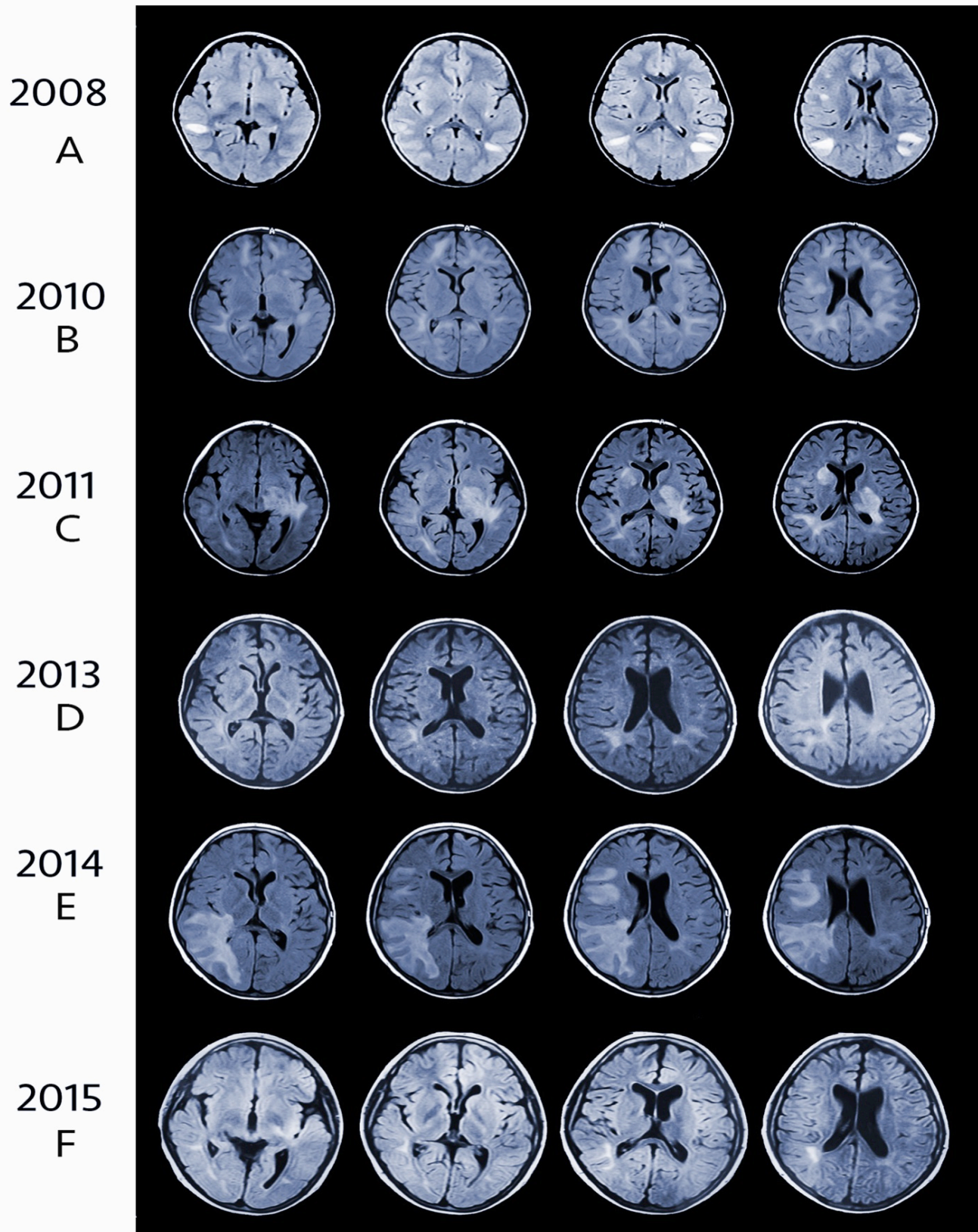
|            | NAA/Cr | Cho/Cr | NAA/Cho | Cho/NAA | NAA/Cr + Cho |
|------------|--------|--------|---------|---------|--------------|
| DERECHO:   | 1.93   | 1.01   | 1.92    | 0.52    | 0.96         |
| IZQUIERDO: | 1.81   | 0.94   | 1.91    | 0.52    | 0.92         |

Los valores obtenidos en el estudio espectroscópico se consideran dentro de límites normales.

En este estudio de imagen se pudo observar lesiones hiperintensas en la región periatrinal, coronas radiadas y centros semiovaes, de origen desmielinizante. En adición, los valores del estudio espectroscópico son normales. Esto demuestra que hay lesiones en la sustancia blanca, por lo que puede ser resultado de varias enfermedades desmielinizantes. En este paciente el diagnóstico diferencial era de EM, ADEM y Behçet. Por lo tanto, hay que valorar el resto de resonancias magnéticas que han sido realizadas en el paciente, para valorar las lesiones a lo largo del tiempo y poder definir la enfermedad.

A continuación, se puede apreciar las RNM del paciente a lo largo de los años.

Imagen #5: Resonancias Magnéticas en secuencia FLAIR T2 desde el año 2008-2015



- A) Se aprecian múltiples lesiones, principalmente subcorticales en circunvoluciones temporales, temporo-occipitales y sustancia blanca de la corona radiada y centro semioval. Realzan posterior al contraste.
- B) Lesiones subcorticales frontales, periatriales, parahipocámpicas. Persisten lesiones de sustancia blanca y aparecen lesiones infratentoriales.
- C) Se mantienen las lesiones periatriales y existen compromisos nuevos en núcleos de la base, principalmente izquierdos. También se aprecia lesión mesencefálica izquierda.
- D) Persisten lesiones en niveles periatriales y dos pequeñas infratentoriales.
- E) Aparecen lesiones en corteza y subcorteza frontal inferior y temporal superior derecha. La lesión periatrial derecha es más grande, alcanzando corteza y extendiéndose a circunvolución parietal, occipital y corona radiada.
- F) Algunas lesiones hiperintensas, principalmente de localización periatrial, la de mayor tamaño en la derecha. Existen otras lesiones de menor tamaño en la sustancia blanca profunda de la circunvolución temporal media e inferior derecha y en el aspecto posterior de los centros semiovais. Los hallazgos probablemente son secundarios a gliosis. Se deben considerar lesiones secundarias a proceso inflamatorio. Cisterna magna prominente como variante anatómica, discreta prominencia de los ventrículos laterales. Por los antecedentes del paciente se debe considerar secuelas de ADEM.

\*En el 2015 el paciente se realizó una RNM de control, la misma presentada en esta imagen.

Al día siguiente (02/09/2014), se realizó un cultivo faríngeo para detectar Streptococcus Beta hemolítico del grupo A, dado a que el paciente presenta faringitis recurrente. Sin embargo, el resultado fue negativo. Finalmente, el 05/07/2014 se volvió a pedir exámenes de sangre (BH, PCR, PCT, QS), siendo estos los últimos exámenes realizados en su hospitalización.

Tabla #15: BH, PCR, PCT

|                                  | Valor                | Valor Referencial              |
|----------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| Leucocitos                       | 8,270                | 4500-13,500 k/uL               |
| <b>Neutrófilos</b>               | 5,921 / <b>71.6%</b> | 2.0 -8.0 k/uL / 25-60%         |
| <b>Linfocitos</b>                | 1,530 / <b>18.5%</b> | 1.00 – 4.40 k/uL / 25.0- 40.0% |
| Hb                               | 12.9                 | 10.7 – 15 g/dL                 |
| Hematocrito                      | 38.7%                | 31 – 45 %                      |
| Volumen Corpuscular Medio        | 82.2                 | 72 – 100 fL                    |
| Hemoglobina Corpuscular Media    | 27.4                 | 22 – 34 pg                     |
| Plaquetas                        | 299,000              | 150,000 – 450,000              |
| <b>Proteína C Reactiva (PCR)</b> | <b>67.20</b>         | 0.00 – 10.0 mg/L               |

|                       |      |  |
|-----------------------|------|--|
| Tiempo de protrombina | 13.9 | 10.4-14.1 seg  |
| INR                   | 1.16 | 0.80-1.20  |
| TTP                   | 23.6 | 23.4-36.2 seg  |
| Procalcitonina        | 0.13 | Menor 0.05 ng/ml - Bajo riesgo para progresión a infección sistémica severa.<br>Mayor o igual a 0.50 y menor a 2.0 ng/ml – Moderado Riesgo para una infección sistémica severa.<br>Mayor o igual a 2.0 y menor a 10 ng/ml – Alto riesgo de progresión a una infección sistémica severa.<br>Mayor o igual a 10 ng/ml - Alta probabilidad de sepsis severa o choque séptico. |

Tabla #16: Química Sanguínea

|                       | Valor      | Valor Referencial |
|-----------------------|------------|-------------------|
| Creatinina            | 0.42       | 0.25 – 0.75 mg/dl |
| <b>Glucosa</b>        | <b>102</b> | 70 – 100 mg/dl    |
| Urea                  | 30.4       | 10 – 50 mg/dl     |
| Nitrógeno Ureico      | 14         | 3 – 22 mg/dl      |
| AST /SGOT             | 4          | 0 – 52 U/I        |
| ALT / SGPT            | 18         | 7 – 45 U/I        |
| Bilirrubina Total     | 141        | 132 – 145 mEq /L  |
| Bilirrubina Directa   | 3.8        | 3.1 – 5.1 mEq /L  |
| Bilirrubina Indirecta | <b>97</b>  | 98 – 110 mEq /L   |

En estos exámenes de sangre se puede apreciar neutrofilia ( en %) sin leucocitosis, como ha sido documentado en el Síndrome de Fiebre Periódica, ya descrito anteriormente. En adición, el nivel de PCR se encuentra más elevado que el del 30/08/15 (36.00), demostrando que hay persistencia en la inflamación. Finalmente, no hay signos de infección, no hay anemia y la química sanguínea se encuentra dentro de los parámetros normales, en excepción por la glucosa que se mantiene elevada.

En este caso, es un paciente de 10 años con una historia clínica compleja, asociada a procesos de desmielinización y autoinmunidad, por lo que ha sido admitido en el hospital múltiples veces. Dado a que no se podía descifrar la etiología de la fiebre recurrente al igual que las aftas, cefalea y faringitis seguida por la clínica neurológica, se realizó una secuenciación exómica completa (WES) para analizar las variantes genéticas y tratar de establecer una relación genotipo-fenotipo.

Tabla #17: Resultados de WES relacionados a procesos neurológicos o inmunológicos

| Genetic variants related to clinical phenotype |         |             |            |               |                                 |   |
|--|---------|-------------|------------|---------------|---------------------------------|---|
|  | Gene    | Nucleotide  | Amino Acid | References    | SIFT/PolyPhen                   | Disease   |
| Neurologic related diseases                    | POLR3A  | c.2934G>C   | p.E978D    | Novel variant | Damaging/<br>Benign             | Leukodystrophy, Hypomyelinating, 7, with or without oligodontia and/or hypogonadotropic hypogonadism (MIM:607694) |
|  | TSC2    | c.2445G>T   | p.M815I    | Novel variant | Tolerated/<br>possibly damaging | Tuberous Sclerosis (MIM:613254)   |
|  | GLI2    | c.67G>T     | p.A23S     | Novel variant | Tolerated/<br>Benign            | Holoprosencephaly 9 (MIM:610829); Culler-Jones syndrome (MIM:615849)  |
|  | LAMA1   | c.7724C>T   | T2575M     | rs76482057    | Damaging/<br>Benign             | Poretti-Boltshausen syndrome (MIM:615960)   |
|  | LAMA1   | c.2808+5G>A | N/A        | rs201030108   | NA/ NA                          | Poretti-Boltshausen syndrome (MIM:615960)   |
|  | NDUFA10 | c.1036G>A   | p.E346K    | Novel variant | Damaging/<br>Benign             | Leigh Syndrome (MIM:256000)   |
| Immunologic related diseases                   | NLRP12  | c.910C>T    | p.H304Y    | rs141245482   | Damaging/<br>Probably damaging  | Familial cold autoinflammatory syndrome (MIM:611762)  |
|  | CSF3R   | c.2360A>G   | p.Y787C    | rs150281231   | Tolerated/<br>Benign            | Neutrophilia, Hereditary (MIM:162830)   |
|  | SIAE    | c.688C>T    | p.R230W    | rs200862001   | Damaging/<br>Probably damaging  | Autoimmune disease (MIM:613551)   |
|  | MCM4    | c.2063A>G   | p.K688R    | Novel variant | Tolerated/<br>Benign            | Natural Killer cell and glucocorticoid deficiency with DNA repair defect (MIM:609981)                             |

En el Ecuador no se realiza este examen (WES), por lo que hay que solicitarlo fuera del país y se demora alrededor de 4-6 meses en obtener los resultados. Sin embargo, es un examen de gran importancia clínica y puede ayudar a descifrar incógnitas diagnósticas mediante el análisis genético del paciente. El resultado completo del WES en este paciente consiste en una extensa cantidad de mutaciones genéticas, con variantes de significado clínico desconocido. Es por esto que se agrupó las mutaciones relacionadas a procesos neurológicos e inmunológicos en esta tabla, para resumir las mutaciones de importancia en este paciente.

#### Exámenes anteriores de importancia

Dado a que el paciente presenta un cuadro clínico crónico, hay que tomar en cuenta los exámenes anteriores con significancia clínica.

*05/2013: Examen Citogenético: Se realiza cultivo de linfocitos de sangre periférica, se estudian 30 metafases y se encuentra un cariotipo masculino normal. Se comprueba con bandas GTG. Cariotipo: 46, XY.*

*Examen molecular de metilación para Prader-Willi: Negativo*

Los resultados de este examen genético demuestra que el paciente tiene un cariotipo normal y se descarta el Síndrome de Prader-Willi.

*04/2014: Estudio de Edad Ósea: De acuerdo al desarrollo de los núcleos de osificación en la mano y carpo, la edad ósea del paciente se aproxima a 8 años 10 meses.*

El paciente tiene 10 años, por lo que se determinó que tiene edad ósea disminuida para la edad.

Tabla #18: Hormonas, Perfil Lipídico e Inmunología medido el 04/2014

|  | Valor            | Valor Referencial   |
|--|------------------|---|
| TSH  | 2.12             | 0.28 - 4.30 uIU/mL  |
| T4   | 10.19            | 4.60 – 13.00 ug/dL  |
| FT4  | 1.22             | 0.95 – 1.70 ng/dL   |
| T3   | 131              | 80 – 200 ng/mL  |
| Cortisol AM  | 8.84             | 6.00 – 20.00 ug/dL  |
| Cortisol PM  | 3.38             | 2.30 – 12.00 ug/dL  |
| Insulina Ayunas  | 11.67            | 2.60 – 24.90 uU/mL  |
| Insulina Post-Prandial   | 32.72            |   |
| <b>Testosterona Total</b>  | <b>0.12</b>      | 3.00 – 10.60 ng/mL  |
| <b>LH</b>  | <b>&lt;0.100</b> | 1.7 – 8.6 mUI/mL  |
| FSH  | 2.99             | 1.5 – 12.4 mUI/mL   |
| Colesterol Total   | 172              | 70 – 200 mg/dL  |
| HDL  | 36               | >40 mg/dL   |
| LDL  | 120              | Hasta 100 mg/dL: Nivel óptimo y objetivo de tratamiento.<br>>100 mg/dL: Deben ser evaluados junto a otros factores de riesgo cardiovascular |
| Triglicéridos  | 81               | 31 – 115 mg/dL  |
| Antifosfolípidos IgA   | <10              | Negativo: <10 U/mL  |
| Antifosfolípidos Screen IgM (Ac. IgM frente a Cardiolipina, Fosfatidilserina, Fosfatidilinositol, Ácido fosfatídico, Beta-2-glicoproteína 1) | <10              | Negativo: <10 U/mL  |
| Antifosfolípidos Screen IgG  | <10              | Negativo: <10 U/mL  |
| Anticuerpos Antinucleares (ANA)  | Negativo         |   |
| Neuromielitis Óptica, anticuerpos IgG  | Negativo         |   |

En esta tabla podemos ver que el paciente tiene valores de hormonas tiroideas normales, descartando un posible hipotiroidismo. Además, el perfil lipídico al igual que los valores de cortisol e Insulina están normales. Los anticuerpos para enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolipídico (SAF) y neuromielitis óptica son negativos. Lo que resalta en esta tabla es el valor disminuido de la testosterona y de la hormona luteinizante (LH), confirmando el diagnóstico de hipogonadismo secundario o hipogonadismo hipogonadotrópico (Carnegie, 2004).

Imagen #6: Tractografía Cerebral – Mayo 2014

Estudio: **TRACTOGRAFIA CEREBRAL**

**HALLAZGOS:**

**Córtico espinal:**

Trayecto, número y anisotropia conservada bilateralmente.

**Longitudinal superior:**

Disminución de la anisotropia en el tracto derecho con truncamiento de varias fibras tèmpero parietales.

**Longitudinal inferior:**

Disminución de la anisotropia, distensión y truncamiento de fibras en el tracto derecho.

**Cíngulo:**

Disminución del número de fibras de la anisotropia y de la longitud en el tracto derecho.

**Fibras en U:**

Disminución de la anisotropia bilateralmente.

Disminución del número de fibras derechas.

**Cuerpo caloso:**

Truncamiento de fibras del tercio anterior y medio bilateralmente. Anisotropia conservada.

**Fascículo uncinado:**

Disminución de la anisotropia bilateralmente. El número de fibras esta conservado.

**Vía óptica:**

Ausencia de fibras del nervio óptico izquierdo. Disminución del número de fibras y truncamiento del nervio óptico derecho.

Disminución de la anisotropia de varias fibras no decusadas en el quiasma y cintillas ópticas que corresponden al trayecto izquierdo. Disminución de la anisotropia de fibras decusadas en el quiasma y cintillas ópticas que corresponden al trayecto derecho.

Anillo de fibras de radiaciones ópticas y corteza visual derechas.



Los hallazgos de la tractografía cerebral están en relación con lesión axonal de todas las fibras de asociación intermedias derechas en correlación con hiperintensidad de sustancia blanca en secuencias convencionales. Lesión axonal de fibras cortas en U y fascículo uncinado bilateralmente así como del nervio óptico izquierdo y corteza visual derecha, confirmando una neuritis óptica (Schatz, 2013).

En adición, el reporte del examen oftalmológico del mismo mes es el siguiente: *Campimetría muestra importante reducción de la sensibilidad. Potenciales visuales evocados de baja amplitud en ambos ojos, compatible con compromiso desmielinizante y axonal de la vía óptica bilateral. Escotomas severos profundos en cuatro cuadrantes de ambos ojos.*

Esto explica el cuadro oftalmológico del paciente, en donde tiene pérdida de la visión bilateral con cada ataque agudo de su enfermedad.

Finalmente, cabe recalcar que el paciente ha sido sometido a varias RNM de columna a través de los años, para detectar lesiones compatibles con el cuadro neurológico (Fertikh, 2014). Sin embargo, todas han sido normales.

## **8. Diagnóstico Final y Discusión**

Como se mencionó antes, es un paciente de 10 años de edad con episodios recurrentes de inflamación, que incluye cefalea, fiebre, aftas y faringitis; generalmente antes de presentar síntomas neurológicos tales como ataxia, hemiparesia izquierda que conlleva a hemiplejía, neuritis óptica y lentitud en el habla. Este patrón ha sido constante todos los años, siendo necesaria la hospitalización del paciente. En adición, el paciente tiene talla baja para la edad, obesidad, manos pequeñas, edad ósea inadecuada para su edad e hipogonadismo hipogonadotrópico. Es por esto que se sospechó del Síndrome de Prader-Willi, pero el estudio genético descartó esta posibilidad. Secuencias de FLAIR T2 en RNM

muestra lesiones hiperintensas a través de los años (Imagen #5) y los estudios de LCR han resultado negativos. Dado a que el paciente no cumple los criterios diagnósticos para EM ni el Síndrome de Behçet (presentados anteriormente), estas enfermedades han sido descartadas. Basado en las características clínicas del paciente y en las lesiones de las diferentes resonancias magnéticas cerebrales a través de los años, el diagnóstico de una encefalomiелitis diseminada multifásica ha sido establecida. Por otro lado, el paciente ha tenido valores elevados de PCR y neutrofilia en sus hospitalizaciones, y estudios de laboratorio descartaron enfermedades infecciosas como causa de su cuadro clínico. Sin embargo, el paciente mostró tener IgG positivo para herpes 1, lo que pudo haber sido el gatillo para desencadenar ADEM en una primera instancia. Sin embargo, al no saber cual es la causa del componente autoinflamatorio que desencadena el cuadro neurológico, se decidió realizar una secuenciación exómic completa. Este examen se realizó con el DNA del paciente y de sus padres usando el servicio ofrecido por Baylor College of Medicine. La lista de variantes potencialmente asociadas a las características neurológicas e inmunes del paciente se presentan en la tabla #17.

El Síndrome de Fiebre Periódica incluye varias enfermedades en el cual los pacientes presentan fiebre, cefalea, aftas y faringitis, sin encontrar un agente infeccioso como causa de las mismas, y se asocia a un origen autoinflamatorio. Dado a que el paciente presenta los criterios para esta síndrome y en el WES se detecta mutaciones en el gen NLRP12 (asociada a esta enfermedad), se estableció el diagnóstico de esta enfermedad. Dado a que las dos enfermedades observadas en el paciente (Síndrome de Fiebre Periódica y ADEM) pueden ser consideradas como una desregulación del sistema inmune, es plausible creer que tienen una génesis en común. A pesar de que el paciente fue diagnosticado con ADEM y no EM, hay que recalcar que algunos casos de EM están asociados con un Síndrome de Fiebre Periódica. Por ejemplo, está reportado que EM fue

diagnosticado en un paciente que portaba SNPs (polimorfismos de nucleótido simple) en TNFRSF1A, un gen asociado con el Síndrome TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor 1 Associated Periodic Syndrome) y Fiebre Mediterránea Familiar. Esto sugiere que un proceso autoinflamatorio en la periferia puede afectar un proceso inflamatorio en el SNC, como EM o ADEM. Se encontró que este paciente es heterocigoto para SNPs en NLRP12 y SIAE; genes asociados a desarrollar susceptibilidad para enfermedades autoinflamatorias. De acuerdo a estudios hechos por Insalaco et al y De Pieri et al, la mutación en NLRP12 es una enfermedad autosómica dominante rara, con pocos casos descritos y diagnosticados como Síndrome de Fiebre Periódica, específicamente el subtipo PFAPA (Periodic Fever Adenitis, Pharyngitis and Aphtae). En ambos estudios describen pacientes con manifestaciones clínicas similares al paciente descrito en este caso, con mutaciones heterocigotas en NLRP12; p.H304Y(De Pieri, 2014) (Insalaco, 2014). En adición, mutaciones en SIAE se asocia a diversas enfermedades autoinmunes. La coexistencia de estas dos mutaciones podría explicar las características autoinflamatorias del paciente.

Por otro lado, el paciente porta SNP en CSF3R, un gen asociado a neutrofilia hereditaria. Este es un SNP común que no ha sido asociado previamente con ningún fenotipo. Sin embargo, esto no descarta algún tipo de relación con las características inflamatorias del paciente, dado a que el porcentaje de neutrófilos se mantiene por arriba de los valores normales a través de los años. A pesar de que se encontró algunas variantes asociadas a enfermedades neurológicas, ninguna es candidata para explicar las características de ADEM. De estas variantes, solo una se relaciona a un proceso de hipomielinización: POL3RA. Mutaciones en este gen se asocia a leucodistrofia, oligodoncia e hipogonadismo hipogonadotrópico (Bernard, 2012). Esta mutación llama la atención dado a que el paciente tiene desmielinización del SNC e hipogonadismo

secundario. Sin embargo, es una enfermedad recesiva y solo hay evidencia de un alelo mutado en el paciente. A pesar de que el análisis de WES no excluyó la existencia de deleciones grandes, las características clínicas y de RNM del paciente solo son parcialmente compatibles, por lo que este diagnóstico es poco probable. Esto no excluye de que el alelo mutado puede influenciar en cierta manera el curso de la enfermedad. De hecho, ha sido previamente reportado que la polimerasa de RNA de tipo 3 está asociada con la producción de IFN- $\beta$  mediante la vía de RIG-I, de la cual se conoce que se asocia con una respuesta inflamatoria. En relación a las otras variantes y sus fenotipos asociados, las características del paciente no son compatibles con las reportadas en esas enfermedades.

Basados en el diagnóstico de ADEM multifásica en el paciente y sabiendo que hay ausencia de una infección previa a cada crisis, se sugiere que el componente autoinflamatorio viene de un Síndrome de Fiebre Periódica, específicamente el subtipo PFAPA mencionado antes, como mutación del gen NLRP12.

## **9. Tratamiento**

Como se mencionó antes, el manejo de ADEM es basado en altas dosis de glucocorticoides. Un protocolo común es el de 20-30 mg/kg/día de metilprednisolona (dosis máxima de 1g/día) por 3-5 días. La recuperación del paciente usualmente se da dentro de horas, pero a veces requiere de días. La terapia alternativa es de inmunoglobulina intravenosa (IGIV), con dosis de 2g/kg como dosis única. Esta enfermedad también ha sido tratada con diferentes alternativas: combinación de IGIV y corticoides, ciclosporina, ciclofosfamida o plasmaféresis (Brenton, 2014) . El manejo se debe empezar al momento de la presentación clínica y se puede administrar concomitantemente con antibióticos y Aciclovir (Lotze, 2014).

En el Síndrome de Fiebre Periódica “PFAPA”, se recomienda una dosis única de prednisona de 2 mg/kg al inicio de la fiebre. Si los síntomas continúan, se debe administrar 1 mg/kg en los dos siguientes días y 0.5 mg/kg en el tercer y cuarto día. De manera alternativa, se puede administrar una dosis única de betametasona a 0.3 mg/kg al inicio de la fiebre. Diferentes estudios han mostrado la efectividad de cimetidina en dosis de 20-40 mg/kg/día cada 12 horas por seis meses. En adición, se ha propuesto un manejo con colchicina con dosis de 0.5-1 mg/día como profilaxis. Sin embargo, no se recomienda su uso como terapia inicial (Padeh, 2014). Finalmente, nuevos estudios han demostrado que agentes biológicos que bloquean varias citocinas se usan para tratar el Síndrome de Fiebre Periódica. Por ejemplo, bloquear IL-1 ha sido efectivo en la mayoría de estos síndromes (Nigrovic, 2015). Existen diferentes medicamentos contra IL-1 que se pueden usar en esta enfermedad, tales como anakinra, rilonacept y canakinumab. En relación a canakinumab, se debe administrar en pacientes <40kg una dosis de 2 mg/kg subcutáneo (sc) cada 8 semanas, y en pacientes >40kg se debe administrar 150 mg sc cada 8 semanas (Shinawi, 2013).

En relación al paciente, su manejo a través de los años ha sido el siguiente:

- 2008: Corticoides por tiempo no recordado
- 2009: Corticoides por 6 meses
- 2010: Tratamiento con corticoides por 1 mes, inicialmente metilprednisona IV, luego prednisona VO
- 2011: Tratamiento con corticoides en Mayo y en Junio se realizó plasmaféresis. En Octubre recayó y se administró corticoides por 1 mes. Se trató dar tratamiento con inmunoglobulina e interferón pero no se consiguió
- 2012-2013: Tratamiento homeopático

- 2014: Azatioprina 50mg VO una vez al día (QD) desde Marzo. En Mayo durante su hospitalización se administró Metilprednisolona 200mg IV C/8h por 5 días y luego Prednisona 25mg VO AM y 20mg VO PM. Además, se bajó la dosis de Azatioprina a 37.5 mg VO QD. En adición, se administró Aciclovir 400mg VO C/6h por 5 días. En Agosto se suspendió la Azatioprina y el paciente vuelve a presentar ataque agudo de su enfermedad por lo que ingresó al Hospital el 30/08/2014. Ahí se administró Paracetamol 500mg IV C/6h por 5 días, Dexametasona 6.5mg IV c/6h por dos días, luego Prednisona 20mg VO AM y 25mg VO PM por tres días. Aciclovir 500mg IV C/6h por 3 días, luego 400mg VO C/6h por un día. Cefuroxima 750mg IV C/12h por tres días y luego 500mg VO C/12h por un día. Medicación de alta: Prednisona 20mg VO AM y 25mg VO PM y Cefuroxima 500m VO C/12h por 5 días.

Como podemos ver, el manejo del paciente se ha basado en corticoides, que es lo que la literatura recomienda. Se administró corticoides intravenoso al inicio de sus cuadros agudos, generalmente metilprednisolona y luego prednisona vía oral como está indicado. En adición, se realizó plasmaféresis en el 2011, terapia recomendada para ADEM como fue mencionado antes. En el 2014 se administró Azatioprina, terapia indicada para EM (diagnóstico diferencial) pero no para ADEM ni para el Síndrome de Fiebre Periódica. Como se discutió anteriormente, Lotze menciona que en ADEM los corticoides se pueden dar conjuntamente con un antibiótico y Aciclovir, como fue en el caso de este paciente. Sin embargo, se demostró que el paciente no tiene signos de infección, por lo que no era necesario administrar estos agentes.

## Referencias

1. Dale, R. C, et al. (2000) *Acute Disseminated Encephalomyelitis, Multiphasic Disseminated Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis in Children*. Brain (2000): 2407-422.
2. Menge T, Hemmer, et al. (2005) *Acute disseminated encephalomyelitis: an update*. Arch Neurol. 2005;62(11):1673-1680
3. Jayakrishnan MP and Krishnakumar P. (2010). *Clinical profile of acute disseminated encephalomyelitis in children*. J Pediatric Neuroscience. Jul;5(2):111-4.
4. Goris A, et al. (2011). *TNFRSF1A coding variants in multiple sclerosis.*, J Neuroimmunol. 2011 Jun;235(1-2):110-2.
5. Almeida de Jesus and Goldbach-Mansky R. (2013). *Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations*. Clin Immunol. 2013 Jun;147(3):155-74
6. Olek, Michael J. (2014) *Clinical Course and Classification of Multiple Sclerosis*. [http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-course-and-classification-of-multiple-sclerosis?source=search\\_result&search=MS&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-course-and-classification-of-multiple-sclerosis?source=search_result&search=MS&selectedTitle=1%7E150)
7. Le, Tao, et al. (2013). *First Aid For The Usml Step . Neurology*. (Pp. 444). United States of America. McGraw-Hill.
8. Lotze, Timothy E. (2014) *Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of pediatric multiple sclerosis*. [http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-pediatric-multiple-sclerosis?source=search\\_result&search=esclerosis+multiple&selectedTitle=9%7E150](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-pediatric-multiple-sclerosis?source=search_result&search=esclerosis+multiple&selectedTitle=9%7E150)
9. Goljan, Edward F. (2010). *Pathology (3ª ed.). Nervous System and Special Sensory Disorders*. (Pp. 581-585). Philadelphia. Mosby Elsevier
10. Hauser, Stephen L. and Douglas S. Goodin. (2009). *Harrison Medicina Interna (17ª ed.). Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes*. (Pp. 2611-2620). México. McGraw-Hill.

11. Olek, Michael J. (2015) *Diagnosis of multiple sclerosis in adults*.  
[http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/diagnosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?source=search\\_result&search=multiple+sclerosis&selectedTitle=2%7E150](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/diagnosis-of-multiple-sclerosis-in-adults?source=search_result&search=multiple+sclerosis&selectedTitle=2%7E150)
12. Fischer, Conrad. (2013) Master The Boards Usml Step 2 CK (2<sup>a</sup> ed.). *Neurology*. (Pp. 291-293). New York. Kaplan
13. Alper, Gulay. (2012) *Acute Disseminated Encephalomyelitis*. *Journal of Child Neurology* 2012: 1408-425.
14. Lotze, Timothy E. (2014). *Acute disseminated encephalomyelitis in children: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis*  
[http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-in-children-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?source=search\\_result&search=ADEM&selectedTitle=2%7E61](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-in-children-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=ADEM&selectedTitle=2%7E61)
15. Lotze, Timothy E. (2014) *Acute disseminated encephalomyelitis in children: Treatment and prognosis*. [http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-in-children-treatment-and-prognosis?source=search\\_result&search=ADEM&selectedTitle=3%7E61](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-in-children-treatment-and-prognosis?source=search_result&search=ADEM&selectedTitle=3%7E61)
16. Alves-leon, et al. (2009). *Acute disseminated encephalomyelitis: clinical features, HLA DRB1\*1501, HLA DRB1\*1503, HLA DQA1\*0102, HLA DQB1\*0602, and HLA DPA1\*0301 allelic association study*. PubMed.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19722042>
17. Padeh, Shai. (2014). *Periodic Fever with Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA Syndrome)*. [http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/periodic-fever-with-aphthous-stomatitis-pharyngitis-and-adenitis-pfapa-syndrome?source=search\\_result&search=periodic+fever&selectedTitle=2%7E29](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/periodic-fever-with-aphthous-stomatitis-pharyngitis-and-adenitis-pfapa-syndrome?source=search_result&search=periodic+fever&selectedTitle=2%7E29)
18. Nigrovic, Peter A. (2015). *Periodic fever syndromes and other autoinflammatory diseases: An overview*. <http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/periodic-fever-syndromes-and-other-autoinflammatory-diseases-an->



- overview?source=search\_result&search=Periodic+fever+syndrome&selectedTitle=1%7E29
19. De Pieri, et al. (2014). *Genetic profiling of auto-inflammatory disorders in patients with periodic fever: a prospective study*. *Pediatric Rheumatology* 2014, 12(Suppl 1): P83  
<http://www.ped-rheum.com/content/12/S1/P83>
  20. Insalaco, et al. (2014). *Clinical presentation and cytokine production abnormalities in a cohort of patients carrying NLRP12 genes variants*. *Pediatric Rheumatology* 2014, 12(Suppl 1): P71 <http://www.ped-rheum.com/content/12/S1/P71>
  21. Le, Tao, et al. (2013). *First Aid For The Usmle Step 1. Biochemistry*. (Pp. 83). United States of America. McGraw-Hill.
  22. Nelson, et al. (2013). *Essentials of Pediatrics (6<sup>th</sup> ed.). Patterns of Inheritance*. (Section 9, pp. 175). Philadelphia, Saunders Elsevier.
  23. Scheimann, Ann O. (2015). *Clinical features, diagnosis, and treatment of Prader-Willi syndrome*. [http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-prader-willi-syndrome?source=search\\_result&search=prader+willi&selectedTitle=1%7E48](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-prader-willi-syndrome?source=search_result&search=prader+willi&selectedTitle=1%7E48)
  24. Scheimann, Ann O. (2014). *Prader-Willi Syndrome Clinical Presentation*. <http://emedicine.medscape.com/article/947954-clinical#b4>
  25. Smith, Ellison L. and Yusuf Yazici. (2015). *Clinical manifestations and diagnosis of Behçet's syndrome*. [http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-behcets-syndrome?source=search\\_result&search=behcet&selectedTitle=1%7E100](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-behcets-syndrome?source=search_result&search=behcet&selectedTitle=1%7E100)
  26. Moutsopoulos, Haralampos M. (2009). *Harrison Medicina Interna (17<sup>a</sup> ed.). Síndrome de Behçet* (Pp. 2132). México. McGraw-Hill.
  27. Alnaimat, Fatima A. (2014). *Behcet Disease* <http://emedicine.medscape.com/article/329099-overview#a5>

28. Smith, Ellison L. and Yusuf Yazici. (2013). *Pathogenesis of Behçet's syndrome*.  
[http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/pathogenesis-of-behcets-syndrome?source=search\\_result&search=behcet&selectedTitle=3%7E100](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/pathogenesis-of-behcets-syndrome?source=search_result&search=behcet&selectedTitle=3%7E100)
29. Fischer, Conrad. (2013). Master The Boards Usml Step 2 CK (2<sup>a</sup> ed.). *Rheumatology*. (Pp. 194-195). New York. Kaplan
30. NIH. (2010). *Human Genome Project Completion*. National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/11006943>
31. Hayden, Erika C. (2014). *Technology: The \$1,000 Genome*. Nature Publishing Group.  
<http://www.nature.com/news/technology-the-1-000-genome-1.14901>
32. Thakuria, Joseph V. (2015). *Principles and Clinical Applications of Next-generation DNA Sequencing*. [http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/principles-and-clinical-applications-of-next-generation-dna-sequencing?source=search\\_result&search=whole+exome+sequencing&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/principles-and-clinical-applications-of-next-generation-dna-sequencing?source=search_result&search=whole+exome+sequencing&selectedTitle=1%7E150)
33. Kushner, Irving. (2015). *Acute phase reactants*.  
[http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/acute-phase-reactants?source=search\\_result&search=acute+phase+reactants&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/acute-phase-reactants?source=search_result&search=acute+phase+reactants&selectedTitle=1%7E150)
34. Jiun-Lih. (2013). *Procalcitonin*. <http://emedicine.medscape.com/article/2096589-overview#a2>
35. Mayo Clinic. (2015). *Herpes Simplex Virus (HSV) Type 1- and Type 2-Specific Antibodies, Serum*. <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/84422>
36. Mayo Clinic. (2015). *Cerebrospinal Fluid (CSF) IgG Index*  
<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8009>
37. Carnegie, Christina. (2004). *Diagnosis of Hypogonadism: Clinical Assessments and Laboratory Tests*. Rev Urol. 2004; 6(Suppl 6): S3–S8.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1472884/>

38. Schatz, Martha P. (2013). *Childhood Optic Neuritis*.  
<http://emedicine.medscape.com/article/1217290-overview>
39. Fertikh, Djamil. (2014). *Imaging of the Spine in Multiple Sclerosis*.  
<http://emedicine.medscape.com/article/342409-overview#a3>
40. Bernard, Genevieve. (2012). *Pol III-Related Leukodystrophies*.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99167/>
41. Brenton, Nicholas J. (2014). *Acute Disseminated Encephalomyelitis Treatment & Management*. <http://emedicine.medscape.com/article/1147044-treatment>
42. Shinawi, Marwan. (2013). *Hereditary Periodic Fever Syndromes*.  
<http://emedicine.medscape.com/article/952254-overview#a6>

**ANEXO A:**

**ESTE TRABAJO DE TITULACIÓN SE COMPLEMENTA CON UNA PRESENTACIÓN INTERACTIVA DEL CASO DISCUTIDO, QUE CONSTA DE IMÁGENES, PREGUNTAS Y RESPUESTAS, QUE REFORZARÁ LA INFORMACIÓN ADQUIRIDA MEDIANTE LA LECTURA DE ESTE DOCUMENTO.**