



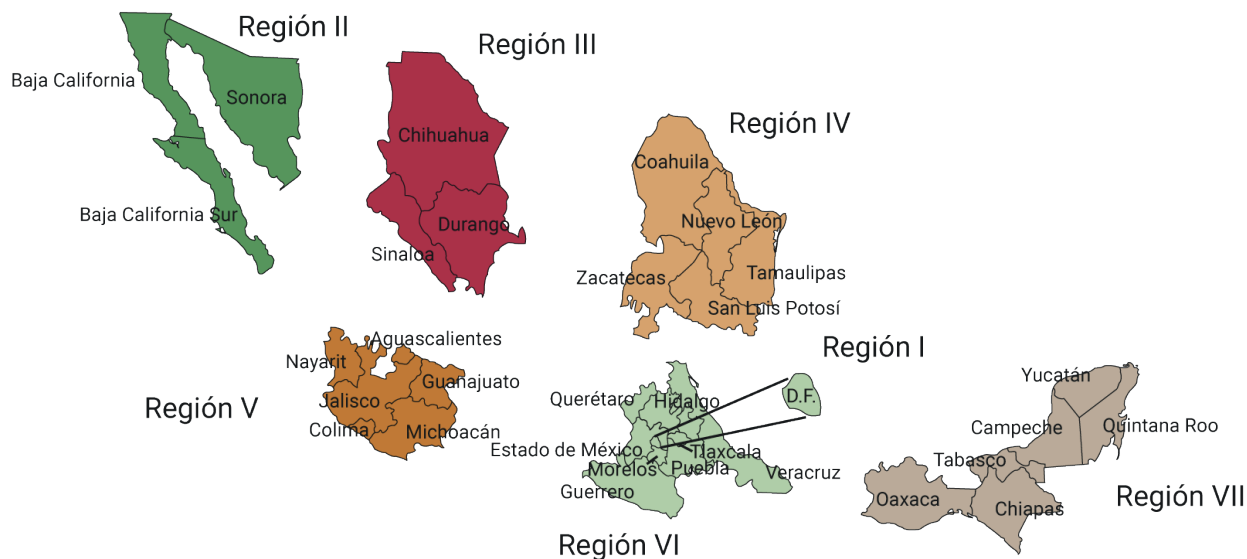
CASOS CLÍNICOS de **Ginecología y Obstetricia de México**

VOLUMEN 2 - NÚMERO 3 | MARZO 2025 | ISSN: 3061-8037



Editada por la Federación
Mexicana de Colegios de
Obstetricia y Ginecología, AC.

casosclnicosdegom.org.mx



Agrupaciones federadas

Región	Región		
Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C.	I	Colegio Irapuatense de Ginecología y Obstetricia, A.C.	V
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tijuana, A.C.	II	Colegio Colimense de Ginecología y Obstetricia, A.C.	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Mexicali, A.C.	II	Colegio de Especialistas en Ginecología y Obstetricia de la costa de Jalisco, A.C.	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Ensenada, A.C.	II	Colegio de Ginecología y Obstetricia de Nayarit, A.C.	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Ciudad Obregón, A.C.	II	Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zamora, A.C.	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de San Luis R.C. Sonora, A.C.	II	Colegio de Obstetricia y Ginecología de Salamanca, A.C.	V
Colegio Sudcaliforniano de Ginecología y Obstetricia, A.C.	II	Colegio de Ginecología y Obstetricia del Sur de Jalisco, A.C.	V
Colegio de Ginecobstetras de Guaymas, A.C.	II	Colegio de Gineco-Obstetras de Uruapan, A.C.	V
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Hermosillo, A.C.	II	Colegio de Ginecología y Obstetricia de los Altos de Jalisco, A.C.	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Norte de Sonora, A.C.	II	Colegio de Ginecología y Obstetricia de Acámbaro, A.C.	V
Colegio Sinaloense de Ginecología y Obstetricia, A.C.	III	Asociación de Ginecología y Obstetricia de la Piedad, A.C.	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chihuahua, A.C.	III	Colegio de Ginecólogos y Obstetras del Estado de Puebla, A.C.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Cd. Juárez, A.C.	III	Colegio Veracruzano de Ginecología y Obstetricia, A.C.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Durango, A.C.	III	Colegio Xalapeño de Ginecología y Obstetricia, A.C.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Mazatlán, A.C.	III	Asociación de Ginecología y Obstetricia de Córdoba y Orizaba, A.C.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Los Mochis, A.C.	III	Colegio Guerrerense de Gineco-Obstetras, A.C.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Parral, Chihuahua, A.C.	III	Colegio Mexiquense de Ginecología y Obstetricia, A.C.	VI
Sociedad Cuauhtemense de Ginecología, A.C.	III	Colegio Hidalguense de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C.	VI
Colegio de Gineco-Obstetras Guasave-Guamuchil, A.C.	III	Colegio de Médicos Especialistas en Ginecología y Obstetricia de Querétaro, A.C.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Delicias, A.C.	III	Colegio de Ginecólogos de la Región Minatitlán Veracruz, A.C.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monterrey, A.C.	IV	Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Tuxpam, Ver., A.C.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de la Laguna, A.C.	IV	Colegio de Ginecología y Obstetricia de Morelos, A.C.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de San Luis Potosí, S.C.	IV	Colegio de Ginecología y Obstetricia del Estado de Tlaxcala, A.C.	VI
Colegio de Ginecoobstetras de la Zona Sur de Tamaulipas, A.C.	IV	Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chilpancingo, Gro., A.C.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monclova, A.C.	IV	Colegio Gineco-Obstétrico de Tehuacán, A.C.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Nuevo Laredo, A.C.	IV	Colegio Pozarricense de Ginecología y Obstetricia, A.C.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Reynosa, A.C.	IV	Colegio de Ginecología y Obstetricia de Yucatán, A.C.	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Saltillo, A.C.	IV	Colegio de Ginecología y Obstetricia del Estado de Tabasco, A.C.	VII
Colegio Victorenses de Ginecología y Obstetricia, A.C.	IV	Colegio Oaxaqueño de Ginecología y Obstetricia, A.C.	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Matamoros, Tamaulipas, A.C.	IV	Colegio de Ginecólogas, Ginecólogos y Obstetras en Chiapas, A.C.	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zacatecas, A.C.	IV	Colegio de Obstetricia y Ginecología de Quintana Roo, A.C.	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Río Verde, S.L.P., A.C.	IV	Colegio de Ginecología y Obstetricia de Campeche, A.C.	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Cd. Valles, S.L.P. y Zona Huasteca, A.C.	IV	Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Coatzacoalcos, A.C.	VII
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Matehuala, A.C.	IV	Colegio de Ginecología y Obstetricia de la Cuenca del Papaloapan, A.C.	VII
Colegio de Médicos Gineco-Obstetras del Estado de Jalisco, A.C.	V	Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Ciudad del Carmen, Campeche, A.C.	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de León, A.C.	V	Colegio de Ginecólogos de los Altos de Chiapas, A.C.	VII
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Michoacán, A.C.	V		
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Aguascalientes, A.C.	V		
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Celaya, Gto., A.C.	V		



GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología, A.C.

Fundada en 1960

Consejo Directivo 2023-2025

Paulo Felipe Meade Treviño
Presidente

Jorge Carlos Méndez Trujeque
Vicepresidente

Emilio Valerio Castro
Primer Secretario propietario

Verónica Gámez Santiago
Segunda Secretaria suplente

Irma Maricela Quintero Estrella
Primera Secretaria suplente

Francisco Javier Borrajo Carbajal
Subtesorero

Leonel Alfonso Pedraza González
Tesorero

Directores regionales 2022-2024

Saúl Vital Reyes
Región I

Leticia Maldonado Gómez
Región IV

Julieta Márquez Villegas
Región II

Sinuhé Torres Medina
Región V

Paúl Alberto Sandoval Quiñones
Región II

José Ramón Rivera Ruiz
Región VI

Gumersindo Gaspar Vázquez Castillo
Región VII

Afiliada a:



FLASOG
Federación Latinoamericana
de Sociedades de Obstetricia
y Ginecología
Fundada en 1952



FIGO
International Federation of
Gynecology and Obstetrics
Fundada en 1954

EDITOR

Carlos Quesnel García-Benitez

COEDITOR

Juan Carlos Barros Delgadillo

COEDITORES ASOCIADOS

Ginecología: Sergio Rosales Ortiz

Obstetricia: Karla Cecilia Font López

Biología de la Reproducción: Juan Carlos Barros Delgadillo

Medicina Materno Fetal: Sandra Acevedo Gallegos

Uroginecología: Silvia Rodríguez Colorado

Revisión: José Niz Ramos

Coordinador editorial: Enrique Nieto Ramírez

CONSEJO EDITORIAL

Samuel Karchmer K
Roberto Ahued Ahued
René Bailón Uriza
Alberto Kably Ambe
José de Jesús Montoya Romero

Ernesto Castelazo Morales
Sergio Fajardo Dueñas
Juan de Dios Maldonado Alvarado
Cuauhtémoc Celis González
Javier Gómezpedroso Rea

COMITÉ DE REVISORES

Obstetricia

Armando Alberto Moreno Santillán
Leidy Marcela Martínez Adame
Ernesto Barrios Prieto
María del Consuelo Álvarez Cabrera

Ginecología

Denys Elizabeth Delgado Amador
Ana Cristina Arteaga Gómez
Rogelio Robles Morales
Mario Chávez Zamudio
Gerardo Vela Antillón
Diana Vargas Zepeda
Rogelio Castillo Luna

Biología de la reproducción

Roberto Santos Haliscak
Carlos Salazar López Ortiz
Víctor Saúl Vital Reyes

Medicina materno fetal

Juan Manuel Gallardo Gaona
Mayela Berenice Gómez Jaime
María José Rodríguez Sibaja
Mario Isaac Lumbreras Márquez
Diana Yazmin Copado

Uroginecología

Patricia Velázquez Castellanos
Pilar Velázquez Sánchez
Viridiana Gorbea Chávez
Atziri Ramírez Negrín
Andrea Alicia Olguín Ortega

Casos Clínicos de Ginecología y Obstetricia de México es una publicación de la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología (FEMECOG) de acceso abierto, disponible en: <https://casosclnicosdegom.org.mx>. La publicación de artículos no exige cobros a los autores. El único requisito para su publicación es que el artículo sea aceptado por dos revisores pares y el editor y que los autores atiendan las sugerencias para mejorar el o los casos reportados se prohíbe la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización del Instituto Nacional del Derecho de autor.

Casos Clínicos de Ginecología y Obstetricia de México (abreviatura: Casos Clínicos de GOM) es una publicación de la Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia; es de acceso abierto, publica casos clínicos relacionados con temas relevantes de la Ginecología y Obstetricia.

El contenido está disponible en en: <https://casosclnicosdegom.org.mx/>. No exige cobros a los autores por concepto de envío, edición o publicación de los artículos. Es una publicación exclusivamente electrónica, de aparición mensual, de acceso abierto para autores y lectores.

La correspondencia debe dirigirse al Coordinador editorial:

Enrique Nieto Ramírez

enieto@enieto.mx

Casos clínicos de Ginecología y Obstetricia de México.

Nueva York 38, colonia Nápoles, Ciudad de México 03810.

Teléfono: 555523-1664.

Edición y Farmacia SA de CV (Nieto Editores®)

Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, Texcoco 56130, Estado de México.

Coordinación editorial

Dr. Enrique Nieto Ramírez

Coordinación revisión por pares

Dr. Eduardo Aguirre Alanis

Publicidad

Alejandra Nieto Sánchez

Celular: 5559664509

anieto@nietoeditores.mx

Diagramación

DG. Elidé Morales Del Río

Registro de suscriptores: 9,800

ÍNDICE/CONTENTS MARZO/MARCH 2025

EDITORIAL/EDITORIAL

Eventos inexplicables en la medicina

Unexplained events in medicine

Karla Font

CASOS CLÍNICOS/CLINICAL CASES

- 39 **Encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor de NMDA, posterior al contagio con virus COVID-19 y vacunación en una paciente con teratomas bilaterales**
Autoimmune encephalitis due to antibodies against the NMDA receptor after COVID-19 infection and vaccination in a patient with bilateral teratomas
Wendy Michelle Porras Marcial, Cecilia Esperanza Camacho Ríos, Guillermo Alejandro Goitia Landeros, Zarela Lizbeth Chinolla Arellano
- 45 **Maternidad y enfermedad de Fabry: lecciones de un caso clínico**
Motherhood and Fabry disease: Lessons from a clinical case
Enrique Federico Ortegón Ibarra, Francisco Mejía Romo
- 49 **Linfoma B de alto grado de ovario, una entidad infrecuente**
Ovarian high grade B lymphoma, a rare entity
Manuel Lozano Vidal, Pablo Luque González, José Carlos Mora Palma, Alvaro Gutiérrez Domínguez
- 55 **Migración pulmonar de un implante anticonceptivo de varilla única y resección intervencionista**
Pulmonary migration of a single-rod contraceptive implant and interventional resection
Guadalupe Yadira Gordillo Acevedo, Jorge Arturo Barbabosa Vilchis, Narmy Olivera-García, Sara Elia Hernández-Flores, Guillermo Palestino-Rojas, José Roberto Castillo-Cruz
- 60 **Transposición de grandes vasos asociada con microdelección del cromosoma 1**
Transposition of great vessels associated with microdeletion of chromosome 1
María Alejandra Aguirre Martínez, Lina Johanna Moreno, Armicson Felipe Solano Montero

Eventos inexplicables en la medicina

Los eventos inexplicables en medicina son sucesos que escapan a la lógica de lo convencional: pueden incluir curaciones espontáneas o reacciones incomprensibles a tratamientos o intervenciones que pueden causar un daño leve, incapacidad o, bien, poner en riesgo la vida. Algunos de estos contratiempos son consecuencia de errores médicos o de la falta de comunicación médico-paciente; sin embargo, los hay que no pueden preverse y no son atribuibles a la actuación del médico.

La investigación en este ámbito sugiere que puede haber interacciones complejas entre la idiosincrasia farmacológica, factores biológicos, genéticos y ambientales que aún no se han identificado; sin embargo, todo esto puede generar efectos adversos a ciertos medicamentos, rechazo a materiales de sutura, de osteosíntesis o, bien, de reacciones inexplicables como la migración de un dispositivo intrauterino o de un implante subdérmico hacia regiones anatómicas inimaginables.

La biología humana es intrínsecamente compleja, y la interacción de múltiples sistemas biológicos puede dar lugar a resultados inesperados. Al analizar estos fenómenos, es decisivo considerar no solo la intervención médica, sino también factores psicológicos, emocionales, sociales que pueden influir en la salud y el bienestar de un individuo. No obstante, las pacientes exigen diagnósticos precisos y resultados satisfactorios, pero no siempre hay buenas noticias, porque, aunque compartimos la misma anatomía, cada individuo es diferente y puede comportarse de manera distinta ante un mismo tratamiento.

Esto plantea interrogantes acerca del papel del sistema inmunológico y la genética en las respuestas individuales a tratamientos médicos. La medicina personalizada ha surgido como una respuesta a esta variabilidad, buscando adecuar las terapias a las características únicas de cada paciente.

Aún hay un vasto territorio inexplorado en el que los eventos inexplicables continúan desafiando nuestra comprensión. Estos sucesos son un recordatorio de que, a pesar de los avances en la medicina, aún hay aspectos del cuerpo humano y de la salud que permanecen en la penumbra. La curiosidad científica y la investigación continua son esenciales para desentrañar estos misterios, y es fundamental mantener una mente abierta ante lo desconocido, por lo que es importante continuar publicando los casos poco comunes que ejemplifican lo fascinante que es la medicina y nos recuerdan que cada paciente es un universo único.

Encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor de NMDA, posterior al contagio con SARS-CoV-2 y vacunación en una paciente con teratomas bilaterales

Autoimmune encephalitis due to antibodies against the NMDA receptor after SARS-CoV-2 infection and vaccination in a patient with bilateral teratomas.

Wendy Michelle Porras Marcial,¹ Cecilia Esperanza Camacho Ríos,² Guillermo Alejandro Goitia Landeros,³ Zarela Lizbeth Chinolla Arellano⁴

¹ Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.

² Médico adscrito al servicio de Biología de la Reproducción.

³ Ginecoobstetra, jefe del servicio de Biología de la Reproducción.

⁴ Directora del Hospital de Ginecología y Obstetricia.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, IMSS, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México.

Resumen

ANTECEDENTES: La pandemia de COVID-19 ha tenido una gran repercusión mundial no solo por lo inesperado de sus consecuencias sino por las múltiples enfermedades que sigue generando en el largo plazo. La incidencia de enfermedades autoinmunes, entre ellas las que afectan al sistema nervioso central, se ha incrementado. La encefalitis autoinmune, mediada por receptores anti-N-metil-D-aspartato (NMDAR) es la forma más común de encefalitis, con una estrecha asociación con la coexistencia de tumores, sobre todo teratomas.

CASO CLÍNICO: Paciente de 30 años, nuligesta, con diagnóstico de encefalitis autoinmune mediada por receptores anti-N-metil-D-aspartato (NMDAR), con teratomas bilaterales y antecedente de contagio con SARS-CoV-2 y posterior aplicación de la vacuna Sputnik en México. Debido a que aún se encontraba en edad reproductiva se decidió el tratamiento quirúrgico conservador, con resección de los teratomas y disminución parcial de los síntomas y regreso de éstos que produjeron un deterioro progresivo. En un segundo tiempo quirúrgico se procedió a la ooforectomía bilateral, con la que sí se consiguió una disminución importante de los síntomas.

CONCLUSIÓN: Si bien la incidencia de la encefalitis autoinmune es poco frecuente, no por ello deja de ser relevante; es importante saber que existe una relación directa entre la afección neurológica y la ovárica y que el tratamiento quirúrgico es la piedra angular para conseguir la mejoría clínica de estas pacientes.

PALABRAS CLAVE: Encefalitis autoinmune; teratomas bilaterales, encefalitis autoinmune antirreceptores Anti-N-metil-D-aspartato; teratoma; reporte de caso.

Abstract

BACKGROUND: The COVID-19 pandemic has had a major global impact, not only because of the unexpectedness of its consequences, but also because of the multiple diseases it continues to generate in the long term. The incidence of autoimmune diseases, including those affecting the central nervous system, has increased. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) autoimmune encephalitis is the most common form of encephalitis and is closely associated with the coexistence of tumors, especially teratomas.

Correspondencia

Wendy Michelle Porras Marcial
michell.vip@hotmail.com

Recibido: mayo 2024

Aceptado: noviembre 2024

Este artículo debe citarse como:

Porras-Marcial WM, Camacho-Ríos CE, Goitia-Landeros GA, Chinolla-Arellano ZL. Encefalitis autoinmune por anticuerpos contra el receptor de NMDA posterior al contagio con virus COVID-19 y vacunación en una paciente con teratomas bilaterales. Casos Clínicos de GOM 2025; 2 (3): 39-44.

<https://doi.org/10.24245/gom.v2i3.9806>
www.casosclnicosdegom.org.mx

CLINICAL CASE: 30-year-old patient, nulligravida, diagnosed with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) autoimmune encephalitis, with bilateral teratomas and a history of SARS-CoV-2 infection and subsequent use of Sputnik vaccine in Mexico. As she was still of reproductive age, conservative surgical treatment was chosen, with resection of the teratomas and partial reduction of symptoms, which then returned with progressive deterioration. In a second surgical procedure, bilateral oophorectomy was performed, which resulted in a significant reduction of symptoms.

CONCLUSION: Although the incidence of autoimmune encephalitis is rare, it is still relevant. It is important to know that there is a direct relationship between neurological and ovarian disease and that surgical treatment is the cornerstone for achieving clinical improvement in these patients.

KEYWORDS: Autoimmune encephalitis; Bilateral teratomas; Anti-N-methyl-D-aspartate; Receptor encephalitis; Teratoma.

ANTECEDENTES

La encefalitis aguda es un trastorno neurológico que avanza rápidamente, casi siempre en menos de seis semanas. Se origina por un proceso inflamatorio en el cerebro. Se estima que afecta de 5 a 10 personas por cada 100,000 habitantes.¹ En México se carece de estadísticas concretas de su incidencia por lo que quizá esté infradiagnosticada.

La forma más común de encefalitis autoinmune es la que afecta al receptor de anti-N-metil-D-aspartato (NMDAR). Todos los pacientes deben evaluarse detenidamente para determinar si existe algún tumor o neoplasia concomitante. En este tipo de encefalitis es común el hallazgo de teratomas.² La relación entre los teratomas y la encefalitis autoinmune, de acuerdo con el análisis de varios estudios de cohorte, es de 94, 97 y 68.4%.^{3,4,5}

Si bien la pandemia de COVID-19 sigue teniendo grandes repercusiones mundiales, se estima que más de la mitad de la población mundial se había infectado, al menos, una vez.⁶ Esto hace suponer que aún no se han determinado por completo las consecuencias a largo plazo de esta pandemia. Por lo pronto, sí se ha encontrado un aumento en la incidencia de enfermedades autoinmunes, entre ellas las relacionadas con el sistema nervioso central.

Si bien no se conoce con exactitud la incidencia de encefalitis autoinmune posterior a la aplicación de vacunas contra COVID-19, en una revisión sistemática se analizaron 12 artículos en los que se observó una relación de la enfermedad con la vacunación contra COVID-19. De esos, se identificaron 14 casos relacionados con encefalitis autoinmune, con una mayor incidencia en mujeres y niños.⁷

De acuerdo con la bibliografía reportada, en México solo se ha descrito un caso de encefalitis autoinmune relacionada con un teratoma unilateral (2017).⁸ Sin embargo, este es el primer caso descrito en nuestro país posterior a la administración de la vacuna contra COVID-19 y relacionado con teratomas bilaterales, atendido en el servicio de Biología de la Reproducción del Hospital de Ginecoobstetricia 3 del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México.

CASO CLÍNICO

Paciente, enviada al servicio de biología de la reproducción por tumoraciones bilaterales dependientes del ovario.

Paciente de 30 años, nuligesta, con inicio del padecimiento en 2022, posterior a la aplicación de la vacuna Sputnik contra COVID-19. Inició con movimientos involuntarios iniciados en

las extremidades superiores y propagados a todo el cuerpo, acompañados de alteración en el lenguaje (bradilalia), sin pérdida del estado de alerta, con periodo postictal que condicionaba la limitación en la movilidad, con dependencia de un cuidador. Fue referida al Hospital del Centro Médico Nacional Siglo XXI en donde hicieron una evaluación médica exhaustiva en virtud del amplio diagnóstico diferencial; incluyó: causas infecciosas, inflamatorias, autoinmunes y endocrinas. Se practicaron estudios de gabinete para evaluación del sistema nervioso central. El electroencefalograma no mostró alteraciones. El análisis del líquido cefalorraquídeo se reportó normal. En la resonancia magnética de cráneo se identificó una lesión hiperintensa en la parte frontal derecha y adyacente a la pared del ventrículo lateral izquierdo.

Luego de las pruebas complementarias de diagnóstico, en el líquido cefalorraquídeo se identificaron anticuerpos positivos anti-NMDA y anti-GAD; se le indicó tratamiento con IgG intravenosa a la dosis de 0.4 g/kg.

El tratamiento también incluyó: 75 mg de pregabalina, 0.5 mg de lorazepam, 400 mg de valproato de magnesio, los tres cada 24 horas. Las dosis se modificaron conforme a la evolución clínica de la paciente. El procedimiento diagnóstico también incluyó un ultrasonido pélvico, en el que se encontraron tumoraciones bilaterales, dependientes del ovario. Por ello se envió a la unidad de Ginecología y Obstetricia. Puesto que la paciente manifestó su deseo de preservar la fertilidad fue atendida en el servicio de Biología de la Reproducción.

Los estudios de laboratorio reportaron: hemoglobina 13.8 g/dL; hematocrito 44.7%; plaquetas 191/mm³; glucosa 187 mg/dL; urea 14.9 mg/dL; creatinina 0.6 mg/dL, ácido úrico 6.6 mg/dL, CA 125 8.7 U/mL, ACE 1.1 ng/mL, AFP 1.06 ng/mL. El estudio de imagen describió: (**Figura 1**) útero en anteversoflexión, lateralizado a la derecha 81 x 34 x 51 mm, endometrio 7 mm, ovario derecho 63 x 60 x 71 mm, volumen de 141 cc, estroma completamente alterado con líquido predominante y dos nódulos murales altamente ecogénicos en su interior; el primero de 21 x 19 x 21 mm, el segundo izquierdo y medial de 12 x 12 x 12 mm sin flujo Doppler. El ovario izquierdo 42 x 34 x 25 mm, volumen 27 cc. En su interior se encontró líquido hipoeoico rodeado de un nódulo mural de 16 x 12 x 17 mm sin flujo Doppler. Las imágenes eran sugerentes de teratomas.

El reporte histopatológico (**Figura 2**) de la cistectomía bilateral fue: teratoma quístico maduro, con escasa congestión vascular, tumoración izquierda, cuerpo amarillo hemorrágico, con inflamación crónica específica y escasa congestión vascular.

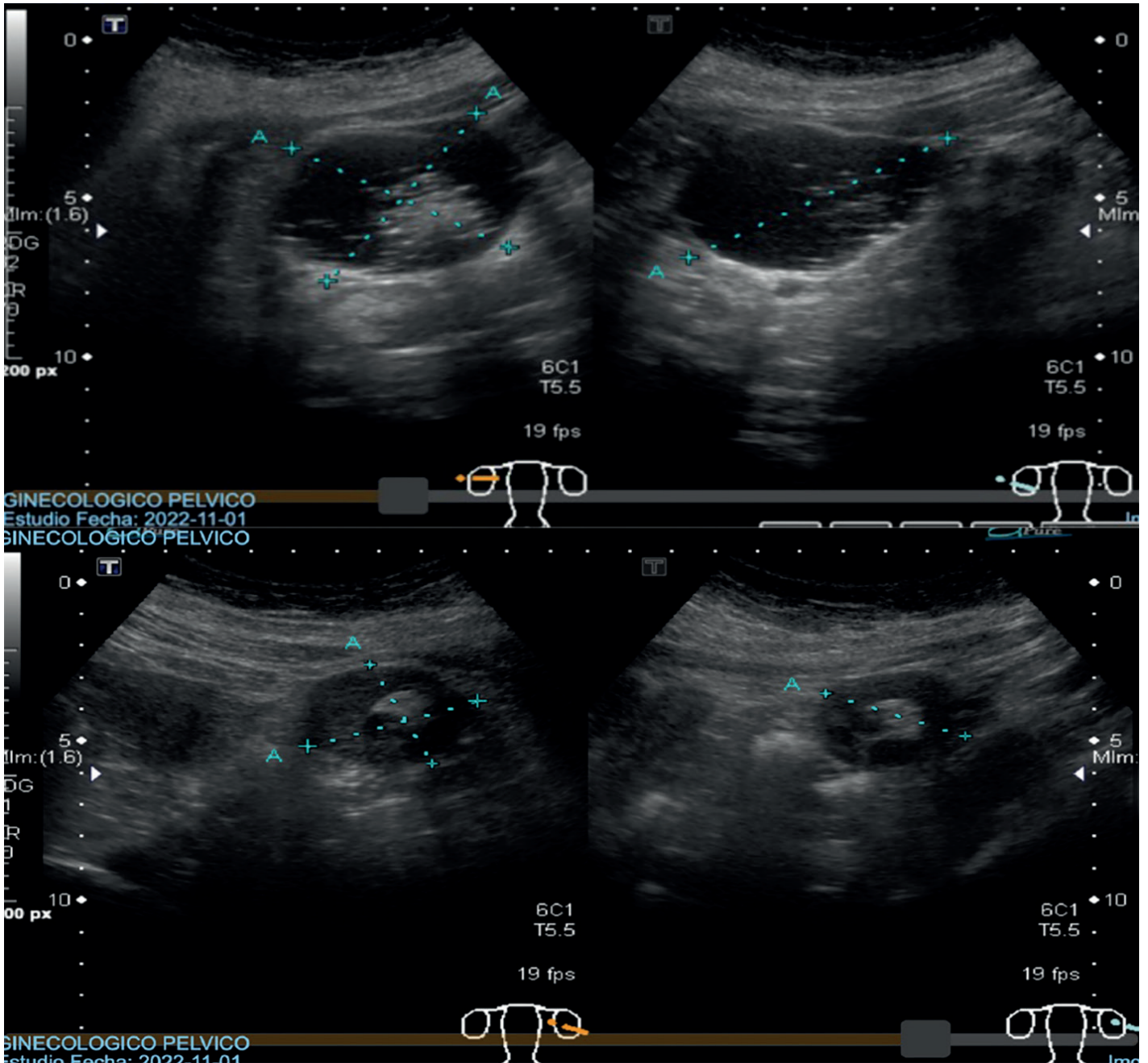


Figura 1. Primer ultrasonido pélvico, en donde se visualizan imágenes sugerentes de teratomas.

Durante el periodo posquirúrgico la paciente permaneció en seguimiento en el servicio de Biología de la reproducción, con disminución de los episodios convulsivos. A los siete meses experimentó una exacerbación del cuadro convulsivo, con aumento en la frecuencia, episodios cada 48 a 72 horas que afectaban por completo la calidad de vida. En otro ultrasonido (**Figura 3**) se encontró la evidencia de un quiste de 42 mm en el ovario derecho y una imagen mixta, de predominio ecogénico, de 30 x 21 x 32 mm, volumen de 11 cc y 77 x 50 x 63 mm. El ovario izquierdo con una imagen quística de 18 x 12 x 8 mm, volumen 2.6 cc, imagen redondeada ecogénica de 15 x 9 x 13 mm.

Debido a la estrecha relación entre encefalitis autoinmunitaria y teratomas, y el riesgo de recidiva, se decidió la salpingooforectomía bilateral.

En la segunda cirugía (laparotomía) el útero se encontró de 8 y 6 cm, con bordes regulares. Ambas salpinges de caracte-

terísticas macroscópicas normales, de aproximadamente 10 cm, el ovario derecho de 5 x 4 cm, blanco nacarado, de consistencia firme, en porción periférica con un nódulo sólido, delimitado, de 2 cm. El ovario izquierdo de 4 x 4 cm de consistencia blanda, blanco nacarado, con quiste hemorrágico y contenido aparente líquido. El examen de patología reportó: cistadenofibroma derecho mucinoso y teratoma izquierdo quístico maduro.

En la actualidad, la paciente permanece en seguimiento multidisciplinario, en los servicios de Biología de la reproducción y Neurología, con remisión de los síntomas neurológicos. Aún refiere eventos de crisis convulsivas: un episodio cada mes, tónico clónico localizado, sin alteración del lenguaje, con reincorporación a sus actividades, completamente independiente. Continúa en tratamiento farmacológico con: 600 mg de ácido valproico, 1000 mg de levetiracetam, 500 mg de vigabatrina, pregabalina 75 mg, 1 g de azatioprina, 50 mg de sertralina todos en pauta cada 12 h. Continúa

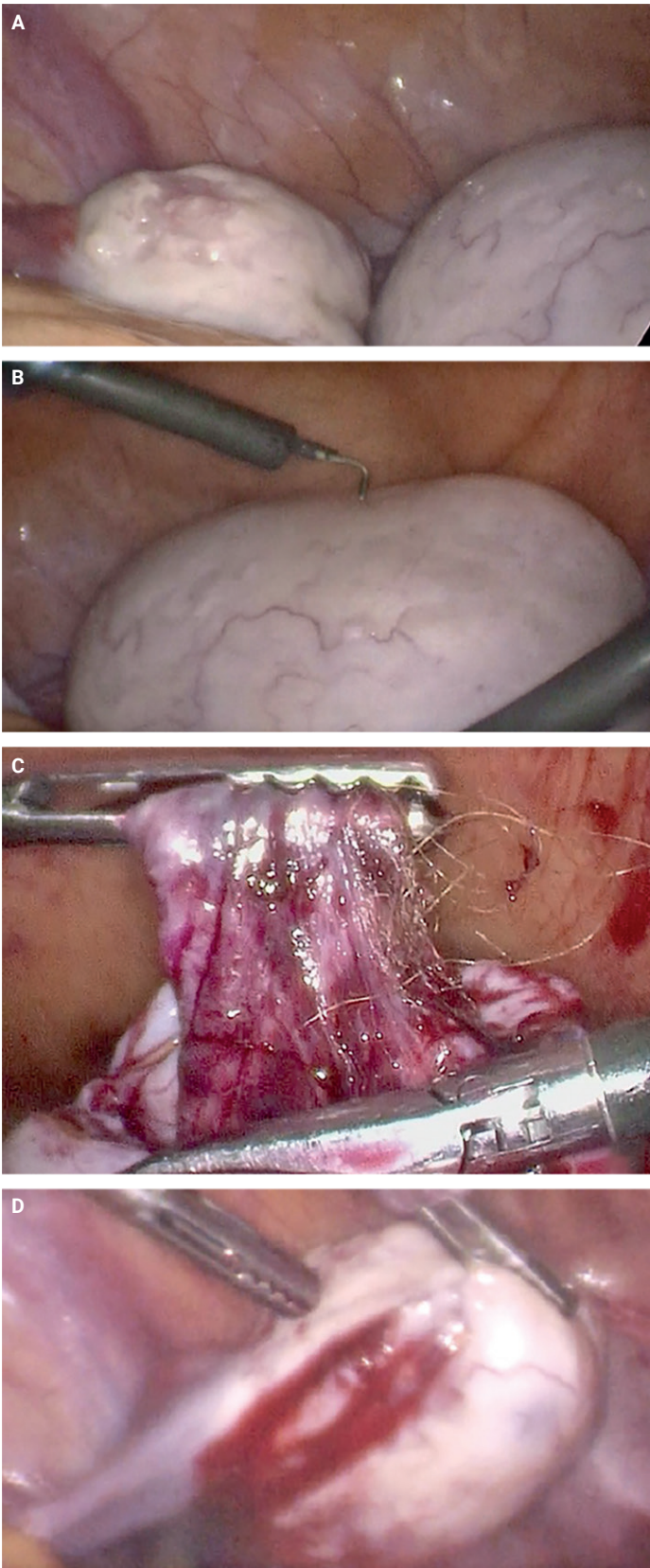


Figura 2. Cirugía laparoscópica. **A.** Ovario izquierdo y derecho respectivamente. **B.** Ovario derecho, previo a la cistectomía. **C.** Contenido de tumoración ovárica derecha, pelo y material sebáceo. **D.** Contenido hemorrágico en el ovario izquierdo.

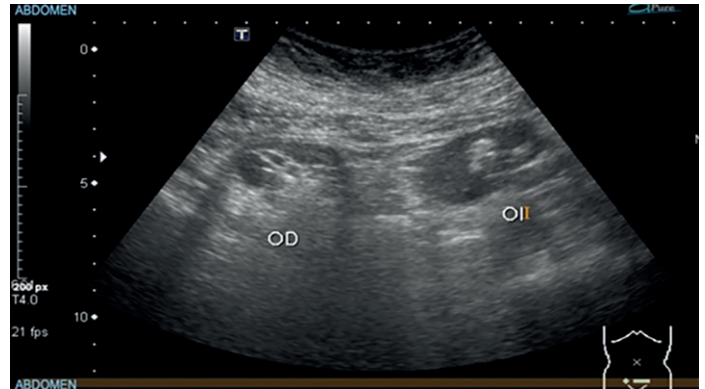


Figura 3. Ultrasonido de seguimiento a los 7 meses de la laparoscopia.

en seguimiento debido al síndrome climatérico inducido quirúrgicamente.

DISCUSIÓN

Se trata de un caso relacionado con encefalitis autoinmune y teratomas bilaterales. No quedó claro si el detonante fue el contagio de COVID-19 o la administración de la vacuna. Lo que sí es evidente es que la piedra angular del tratamiento de estos casos es quirúrgico.

La encefalitis anti-NMDAR se manifiesta, típicamente, como un deterioro clínico de múltiples fases, resultante de una disminución progresiva de la función NMDAR debida a la pérdida de los receptores de superficie de las células neuronales. La fase inicial se caracteriza por la aparición de pródromos inespecíficos (cefalea, fiebre, náuseas, vómitos) en 40 a 70% de los pacientes.² Si bien no es un diagnóstico que se sospeche de primera instancia en los servicios de urgencias, ante la aparición de tres síntomas comunes (fiebre, alteración del estado mental y convulsiones) será conveniente pensar en una punción lumbar.⁴

La encefalitis autoinmune, asociada con teratomas, se describió por primera vez en 2017.⁹ Los primeros reportes fueron de mujeres jóvenes, con síntomas psiquiátricos agudos, convulsiones, alteraciones en la memoria, inestabilidad autonómica e hipoventilación central, asociados con teratoma ovárico.

La fisiopatología de los teratomas y la encefalitis no es aún suficientemente conocida. Se ha sugerido que esos tumores están compuestos de las tres capas germinales y en el 96% de los teratomas asociados con encefalitis anti-NMDAR hay tejido nervioso. La expresión ectópica de subunidades NR2 (unido a glutamato) contribuye a romper la tolerancia inmune. Los mecanismos por los que estos anticuerpos traspasan la barrera hematoencefálica son favorecidos por las infecciones.⁹

La fisiopatología planteada entre encefalitis autoinmune y COVID-19 se divide en una inflamación sistémica, con una tormenta de citocinas, activación de la microglía con daño neurológico secundario y, finalmente, un mimetismo molecular.⁷

El virus SARS-CoV-2 infecta la célula huésped a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) y TMPRSS2 (proteasa transmembrana, serina 2). Las diversas vías de invasión del sistema nervioso central incluyen: transporte axonal retrógrado a través de la mucosa olfatoria, transmisión transináptica mediante las neuronas infectadas, invasión endotelial, diseminación hematogena directa al sistema nervioso central por medio de los órganos ventriculares, con deficiencia de la barrera hematoencefálica y transporte de virus intracelular a través de células inmunes del huésped infectadas (mecanismo del caballo de Troya). La infección pulmonar por SARS-CoV-2 activa las cascadas inflamatorias, que se acumulan hasta convertirse en una tormenta de citocinas que da lugar a una disfunción endotelial que altera las unidades neurovasculares y provoca la degradación de la barrera hematoencefálica.

Al ingresar al sistema nervioso central, el virus infecta las neuronas vecinas, los oligodendrocitos, los astrocitos y la microglía. La proteína viral S1 hace que la microglía libere una gran cantidad de mediadores inflamatorios, lo que conduce a la activación del receptor ACE-2, HIF-1 α (factor 1- α inducible por hipoxia), NOS (óxido nítrico sintasa), P2X7 (activada por ATP) y los receptores purinérgicos (P2), expresión de NLRP-3 (dominio de pirina de la familia NLR que contiene 3) y TNF- α .

Los astrocitos comienzan a funcionar como "centros de replicación" del virus. Se induce una activación de células B vírgenes, que se diferencian en células de memoria y células plasmáticas. Posteriormente, estas células B de memoria ingresan al sistema nervioso central y se reestiman, con expansión clonal y se diferencian en células plasmáticas, que comienzan a liberar autoanticuerpos contra los antígenos neuronales, células de superficie y objetivos intracelulares. Estos autoanticuerpos, a su vez, interfieren en la transmisión de señales neuronales y la plasticidad sináptica, que dan lugar a manifestaciones neurológicas.

Las similitudes estructurales de las subunidades NMDAR GluN1 y GluN2a con las proteínas no estructurales 8 y 9 del SARS-CoV-2, respectivamente, pueden inducir una reactividad cruzada inmunomediada con el NMDAR. Los complejos de receptores de autoanticuerpos activan, más tarde, las vías posteriores y alteran la célula. Todo ello contribuye a una amplia gama de manifestaciones clínicas.

En la paciente del caso no fue posible conocer si el detonante de la patología nerviosa fue el contagio de SARS-CoV-2 o la aplicación de la vacuna contra el mismo virus. Algunos artículos sí mencionan la relación entre la administración de vacunas y encefalitis. Se informan algunos casos de la relación entre encefalitis autoinmune y las vacunas contra el tétanos, difteria, tosferina, polio y la vacuna H1N1.^{10,11} Las publicaciones de Hyung Cheol describen el caso de encefalitis por anticuerpos antirreceptor NMDA después de la vacunación con BNT162b2 m-RNA COVID 19.¹² En

este artículo se plantea la hipótesis de que los anticuerpos antirreceptor NMDA que coexistían antes de la vacunación podrían activarse con la vacuna. Desde luego que hacen falta más investigaciones para determinar el vínculo preciso entre la vacunación COVID-19 y la encefalitis antirreceptor NMDA.

Por lo que se refiere al tratamiento de esta enfermedad, de acuerdo con la bibliografía consultada, se plantea una guía de tratamiento para la encefalitis por receptor NMDA después de la infección por SARS-CoV-2 (**Figura 4**) considerando las recomendaciones de expertos internacionales. La primera opción debe ser la inmunosupresión, mediante el tratamiento con corticosteroides (1 g de metilprednisolona al día durante 5 días), administración intravenosa de inmunoglobulina humana (0.4 g/kg/día durante 5 días) o inmunoadsorción o plasmaféresis para la eliminación rápida de autoanticuerpos patógenos. Si el tratamiento falla, deberá ampliarse a los pocos días, de preferencia con rituximab (2 X 1000 mg intravenoso o subcutáneo a intervalos de 2 a 4 semanas). En casos resistentes puede requerirse un tratamiento combinado con ciclofosfamida (750 mg/m² de superficie corporal cada cuatro semanas), micofenolato de mofetilo o metotrexato para lograr una respuesta clínica. Bortezomib está indicado para el tratamiento escalonado (1 a 6 ciclos de 1.3 mg/m² de superficie corporal durante 21 días cada ciclo). Además, deben prescribirse antipsicóticos con efectos secundarios extrapiramidales bajos (quetiapina, clozapina) para tratamiento sintomático de los síntomas psicóticos, para reducir el riesgo de discinesia o síndrome neuroléptico maligno inducido por neurolépticos. Las benzodiazepinas de acción corta también están indicadas en ansiolisis, sedación y tratamiento de los síntomas catatónicos.^{13,14,15}

El caso aquí reportado está relacionado con anticuerpos anti-NMDA, aunque estos no siempre se encuentran en pacientes con encefalitis. Las investigaciones de Morooka describen dos casos en los que las pacientes experimentaron síntomas neurológicos, sin anticuerpos anti NMDA, pero sí con el hallazgo de teratomas, cuyos síntomas disminuyeron posterior al tratamiento quirúrgico.^{10,16}

Hoy día, el tratamiento quirúrgico es parte fundamental de la atención médica a estas pacientes. Cuando la paciente del caso tuvo la recidiva del teratoma, posterior al tratamiento quirúrgico preservador de la función, se optó por el procedimiento quirúrgico definitivo, con ooforectomía bilateral. El porcentaje de recidiva de los teratomas se ubica entre 12 y 24% posterior a tratamiento conservador.¹⁷ Ante este contexto es relevante individualizar a cada paciente y ofrecer la mejor opción quirúrgica.

Este es el primer caso reportado en México, posterior a la aplicación de vacunas contra COVID-19 y la existencia de teratomas bilaterales.

CONCLUSIONES

Aún no se han determinado todas las enfermedades desencadenadas posterior a la pandemia de la COVID-19: las causadas por el mismo virus y las asociadas con la adminis-

First line

- Methylprednisolone 1g/day for 5 days
or
- Immunoglobulin (i.v.) 0.4g/kg/day for 5 days
or
- Immunoabsorption
or
- Plasmapheresis

If fails

- Rituximab 2 x 1g (i.v. or s.c.) at 4 week intervals

Refractory cases

- + cyclophosphamide, mycophenolate mofetil methotrexate

If ICU required or inadequate response

- Bortezomib 1-6 cycles 1.3mg/m2 body surface (21 days/cycle)

Supportive therapy

- Antipsychotics with low extrapyramidal side effects (e.g. clozapine or quetiapine)
- Short-acting benzodiazepines
- Tumor surgery

Figura 4. Tratamiento para encefalitis autoinmune, tomado de: "Possible temporal relationship between SARS-CoV-2 infection and anti-NMDA receptor encephalitis: a meta-analysis"

tración de vacunas. Lo que sí está claro es que se ha incrementado la incidencia de las enfermedades autoinmunes.

Si bien la encefalitis autoinmune no es un diagnóstico frecuente, es importante investigar los antecedentes con relación directa con la enfermedad, como la exposición al virus, entre ellos SARS-CoV-2 y la administración de vacunas. De igual forma, ante la aparición de síntomas neurológicos deben descartarse las tumoraciones, sobre todo de ovario. Estos cuadros, aunque no tan frecuentes, deben atenderse de manera multidisciplinaria, en conjunto con Medicina interna, Neurología, Radiología e imagen, Ginecología y Obstetricia, Psicología, entre otras, porque el diagnóstico y tratamiento suponen un gran reto para los médicos especialistas.

REFERENCIAS

1. Sammim M, Dhar D, Goyal S, Dey T, et al. AI-CoV Study: autoimmune encephalitis associated with COVID-19 and its vaccines. A Systematic review. *J Clinical Neurology (Korea)* 2022; 692-710. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.6.692>
2. Jiménez Ruiz A, Cárdenas Sáenz O, Ruiz Sandoval J. Encefalitis autoinmunitaria secundaria a teratoma ovárico: un nuevo síndrome neuropsiquiátrico. *Reporte de caso. Ginecol Obstet Mex* 2017; 472-79.
3. Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurology* 2013; 157-165.
4. Gong X, Chen C, Liu X. Long-term functional outcomes and relapse of anti-NMDA receptor encephalitis: a cohort study in Western China. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2021; 8. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000958>
5. Wang H. Anti-NMDA receptor encephalitis and vaccination. *Int J Molecular Sciences* 2017; 18: 193. <https://doi.org/10.3390/ijms18010193>
6. Hofmann C, Baur M, Schrotten H. Anti-NMDA receptor encephalitis after Tdap-IPV booster vaccination: cause or coincidence? *J Neurology* 2011; 258:500-1. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5757-3>
7. Hyoung Cheol L, Byung-Kun K, Kyusik K, Woong-Woo L, et al. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis after BNT162b2 COVID-19 vaccination. *J Epilepsy Research* 2022; 12: 71-73. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9830031/>
8. Nguyen L, Wang C. Anti-NMDA receptor autoimmune encephalitis: diagnosis and management strategies. *Int J General Medicine* 2023; 7-21. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S397429>
9. Dalmau J, Tuzun E, Wu H, Masjuan J, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annales de Neurología* 2007; 61: 25-36. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>
10. Morooka M, Hiraga A, Tanaka K, Yoshizaki S, et al. Two cases of encephalitis without anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody successfully treated with ovarian teratoma resection and immunotherapy. *Int Med Jap S Internal Medicine* 2023; 1817-20. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0447-22>
11. Barry H, Byrne S, Barret E, Murphy KC, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull* 2015; 39 (1):19-23. <https://doi.org/10.1192/pb.bp.113.045518>
12. Xu J, Zhao N, Guan H, Walline JH, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: characteristics and rapid diagnostic approach in the emergency department. *BMC Neurology* 2022; 22:224. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02752-9>
13. Davis A. COVID evaluation model estimates 57 percent of world population infected at least once 2022. <https://www.newsweek.com/covid-evaluation-model-estimates-57-percent-world-population-infected-least-once-1672440>
14. Lynch D, Ratelle A, Na YD, Rosling K, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical features and basic mechanisms. *Advances in Pharmacology* 2017; 82, 235-60. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.005>
15. Steiner J, Prüss H, Köhler S, Frodi T, et al. Autoimmune encephalitis with psychosis: Warning signs, step-by-step diagnostics and treatment. *World J Biol Psychiatry* 2020; 21 (4): 241-54. <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1555376>
16. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radošević M, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurology* 2019; 8 (11): 1045-105. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
17. Graus F, Titulaer M, Balu R, Benseler S, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurology* 2016; 15 (4): 391-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)

Maternidad y enfermedad de Fabry: lecciones de un caso clínico

Motherhood and Fabry disease: Lessons from a clinical case.

Enrique Federico Ortigón Ibarra,¹ Francisco Mejía Romo²

¹ Residente de Ginecología y Obstetricia.

² Ginecoobstetra, Departamento de Embarazo de Alto Riesgo.

Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecoobstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad de Fabry es un trastorno genético raro ligado al cromosoma X que afecta a las mujeres de manera heterogénea. Durante el embarazo puede representar desafíos adicionales como consecuencia de sus efectos multisistémicos.

CASO CLÍNICO: Paciente de 35 años, con enfermedad de Fabry durante su primer embarazo. A pesar de ser portadora asintomática recibió cuidados prenatales especializados con un equipo multidisciplinario y profilaxis con aspirina. El parto se indujo a las 39 semanas indicado por ruptura prematura de membranas, con cesárea debido al riesgo de pérdida del bienestar fetal. El recién nacido no mostró anomalías aparentes; el análisis histopatológico de la placenta reveló hallazgos de isquemia. La paciente no experimentó complicaciones posparto y fue dada de alta a las 48 horas de la cesárea.

CONCLUSIONES: Este caso subraya la importancia de la vigilancia prenatal y la atención multidisciplinaria en pacientes con enfermedad de Fabry para optimizar los desenlaces obstétricos y perinatales. También destaca la necesidad de más estudios y guías clínicas específicas para mejorar la atención durante el embarazo en esta población.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Fabry; embarazo; cuidados prenatales; atención multidisciplinaria; desenlaces perinatales.

Abstract

BACKGROUND: Fabry disease is a rare X-linked genetic disorder that affects women heterogeneously. During pregnancy it may present additional challenges due to its multisystemic effects.

CLINICAL CASE: 35-year-old patient with Fabry disease during her first pregnancy. Despite being an asymptomatic carrier, she received specialized prenatal care with a multidisciplinary team and aspirin prophylaxis. Labor was induced at 39 weeks, indicated by preterm premature rupture of membranes, with cesarean section because of the risk of loss of fetal well-being. The neonate had no obvious abnormalities; histopathologic analysis of the placenta showed evidence of ischemia. The patient had no postpartum complications and was discharged 48 hours after cesarean section.

CONCLUSIONS: This case highlights the importance of prenatal surveillance and multidisciplinary care in patients with Fabry disease to optimize obstetric and perinatal outcomes. It also highlights the need for further studies and specific clinical guidelines to improve care during pregnancy in this population.

KEYWORDS: Fabry disease; Pregnancy; Prenatal care; Multidisciplinary care.

Correspondencia

Enrique Federico Ortigón Ibarra
dr.enriqueortegon@gmail.com

Recibido: julio 2024

Aceptado: septiembre 2024

Este artículo debe citarse como:

Ortigón-Ibarra EF, Mejía-Romo F. Maternidad y enfermedad de Fabry: lecciones de un caso clínico. Casos Clínicos de GOM 2025; 2 (3): 45-48.

<https://doi.org/10.24245/gom.v1i12.27>
www.casosclnicosdegom.org.mx

ANTECEDENTES

La enfermedad de Fabry, también llamada enfermedad de Anderson-Fabry, es un trastorno de almacenamiento lisosomal raro, ligado al cromosoma X.¹ Las variantes patogénicas en el gen GLA, que codifica para la alfa-galactosidasa A, conducen a deficiencia o reducción de la actividad enzimática que resulta en depósito de globotriaosilceramida (GL3) y glucoesfingolípidos en los lisosomas, relacionada con secuelas en casi todos los órganos.^{1,2,3} Gran parte de la acumulación de GL3 ocurre en la vasculatura del cuerpo, lo que resulta en estrechamiento de los vasos sanguíneos y un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios y trombosis venosa profunda.^{4,5}

La calidad de vida y la esperanza de vida se ven afectadas por el daño cardíaco, renal y al sistema nervioso.^{6,7,8} Las personas afectadas de manera clásica tienen menos del 1% de la actividad normal de la alfa-galactosidasa A lo que repercute en una enfermedad grave, de inicio temprano y progresivo. Las mujeres afectadas es común que tengan una actividad enzimática baja a normal y un espectro más amplio de gravedad de la enfermedad debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X.¹

En las pacientes con enfermedad de Fabry, la expresión fenotípica es variable debido a la inactivación del cromosoma X y a la actividad residual de la enzima; varía desde casi no afectada hasta una enfermedad fenotípica completa, similar a la de los varones.⁹⁻¹² Un estudio importante llevado a cabo hace 20 años, demostró que las mujeres tienen una mayor afectación de órganos vitales y manifestaciones clínicas de la enfermedad que los hombres.¹³

Los primeros síntomas que aparecen en la infancia o adolescencia incluyen: dolor neuropático periférico, trastornos gastrointestinales (dolor abdominal y diarrea), angioqueratomas, opacidades corneales e hipohidrosis. La disfunción renal, la enfermedad cardíaca (arritmias e hipertrofia ventricular izquierda) y la afectación del sistema nervioso central con accidente cerebrovascular están entre las complicaciones frecuentes que ocurren en la edad adulta.² En la actualidad, no hay evidencia de que la afectación microvascular de la enfermedad repercute en la fertilidad o cause complicaciones ginecológicas.¹³

Hasta ahora, solo unos pocos estudios han informado los desenlaces del embarazo en mujeres con enfermedad de Fabry y no se cuenta con un consenso referente a la atención médica y seguimiento del embarazo en este grupo de pacientes. Bouwman y su grupo describieron a 32 mujeres con antecedentes de 89 embarazos. En comparación con un pequeño grupo control, en el que las mujeres con enfermedad de Fabry tuvieron mayor incidencia de proteinuria. La preeclampsia, parto prematuro, hipertensión, aborto espontáneo y la muerte intrauterina no fueron diferentes.¹⁴ En otro estudio, Holmes colaboradores analizaron 102 embarazos de 41 mujeres con enfermedad de Fabry. En el transcurso del embarazo los signos y síntomas relacionados con la enfermedad de Fabry más frecuentes fueron: proteinuria, acroparestesia, cefalea, estreñimiento y diarrea. En comparación con la población general, no hubo diferencia en

preeclampsia, parto prematuro, hipertensión, aborto espontáneo o muerte intrauterina. Sin embargo, la proteinuria y la diabetes gestacional fueron más frecuentes en las pacientes con la enfermedad de Fabry.¹⁵

A fin de comprender mejor los desenlaces del embarazo en pacientes con esta enfermedad, en Austria se emprendió un estudio de cohorte retrospectivo, denominado PROFABIA.¹⁶ El ensayo incluyó a 44 mujeres con enfermedad de Fabry. Resultó que 38 de las 44 pacientes tuvieron signos y síntomas de la enfermedad, con registro de 70 embarazos en 32 participantes. Los resultados del estudio revelaron un aumento en el nivel de dolor durante el embarazo, sobre todo en las pacientes que experimentaron dolor moderado antes de quedar embarazadas. Se observó que 38 embarazos resultaron en nacimientos vivos, mientras que se registraron seis abortos espontáneos y tres abortos inducidos. Se reportó preeclampsia en siete embarazadas. Si bien la mayoría de los neonatos nacieron a término, se observó una tasa significativa de prematuridad, bajo peso al nacer y peso bajo para la edad gestacional, en comparación con datos globales y nacionales.

Entre los principales factores de riesgo maternos para desenlaces adversos durante el embarazo, parto y periodo neonatal se han reportado: hipertensión, enfermedad renal crónica y el tabaquismo. Además, se ha documentado un aumento en el riesgo de preeclampsia en mujeres con enfermedad de Fabry.^{14,15} Existen hallazgos heterogéneos con respecto al incremento del riesgo de aborto espontáneo, de prematuridad, y una tasa de nacimiento vía cesárea similar a la de la población general.^{14,15,16}

Se han encontrado depósitos de glicoesfingolípidos en los trofoblastos intermedios de la placenta y las membranas, células endoteliales y células musculares lisas de los vasos maternos en la decidua, y células epiteliales amnióticas, endoteliales y musculares lisas del cordón umbilical y sus vasos.¹⁷ Los desenlaces neonatales se han reportado satisfactorios.¹⁶

En relación con tratamiento durante el embarazo, el resumen de las características del feto señala que la agalsidasa beta no debe indicarse durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. En el caso de la agalsidasa alfa, se menciona que solo hay datos muy limitados disponibles de pacientes embarazadas expuestas a la agalsidasa alfa. Se aconseja precaución para su indicación durante el embarazo. No se han llevado a cabo ensayos clínicos aleatorizados en pacientes embarazadas con enfermedad de Fabry, y aún no se ha establecido la eficacia y seguridad de la terapia de reemplazo enzimático durante el embarazo y el desarrollo fetal.^{18,19}

Con evidencia de baja calidad, la terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa-alfa o agalsidasa-beta se recomienda para pacientes con enfermedad de Fabry corroborada y sintomática, quienes han mantenido síntomas antes del embarazo. En una revisión de casos publicados de pacientes que recibieron terapia de reemplazo enzimático durante el embarazo, sin cambios en la dosis, no se observaron complicaciones relacionadas con la terapia de reemplazo enzi-

mático ni efectos adversos en los desenlaces fetales, salvo en un caso en el que se registraron signos de restricción del crecimiento fetal. No se han documentado avances de la enfermedad de Fabry durante el embarazo en pacientes con terapia de reemplazo enzimático, aunque en un caso se reintrodujo esa terapia después de observarse un empeoramiento de los síntomas luego de la interrupción temprana del tratamiento. En pacientes no tratadas con terapia de reemplazo enzimático no se observaron complicaciones ni avance de la enfermedad durante el embarazo.²⁰

Puesto que los casos de pacientes con enfermedad de Fabry durante el embarazo son poco frecuentes y el tratamiento es de indicación individual y experimental, es improbable que se emprendan ensayos clínicos controlados o, incluso, grandes ensayos de cohortes. Por lo tanto, la documentación del tratamiento y los resultados en todas las pacientes individuales con enfermedad de Fabry durante la gestación es decisiva para recopilar información a nivel global.

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años, con antecedentes heredo-familiares de tres hermanas portadoras asintomáticas de la enfermedad, estudiadas debido a que un familiar de tercer grado resultó con una afección corneal.

Antecedentes patológicos: hipotiroidismo tratado con 100 mcg al día de levotiroxina, sin cambios en la dosificación durante la gestación. Además, enfermedad de Anderson-Fabry diagnosticada en 2020, tipificada por secuenciación genética, portadora de un polimorfismo heterocigoto para la variante patogénica puntual tipo transición y de sentido erróneo NM_000169.2 (GLA): C.92C>TOP.(ALA31VAL), asintomática, valorada en el 2021 hasta el 2023 por especialistas en Medicina interna, Dermatología, Nefrología, Cardiología, Neurología y Otorrinolaringología para su evaluación integral, con descarte de afección orgánica, no apta para recibir terapia de reemplazo enzimático, sin cambios en el tratamiento.

En relación con los antecedentes obstétricos, cursaba el primer embarazo, atendida en la unidad de embarazo de alto riesgo en el primer trimestre. Los cuidados prenatales de rutina y profilaxis se iniciaron con dosis bajas de aspirina, con efectos negativos en el tamizaje del primer trimestre para cromosomopatías. El Doppler de las arterias uterinas se encontró en condiciones de normalidad. Para la atención multidisciplinaria se envió a valoración al servicio de Cardiología donde corroboran, por medio de ecocardiografía, un corazón estructuralmente sano, sin complicaciones derivadas de la enfermedad de Fabry, solo una taquicardia auricular paroxística sin mayores repercusiones. En la evaluación nefrológica se reportó sin afección al momento de la gestación; misma situación respecto de la valoración oftalmológica. Durante las nueve consultas prenatales tuvo un aumento de peso de 14 kg; el tamizaje para diabetes gestacional se reportó negativo. Se vigilaron las funciones renal y hepática en cada trimestre, sin cambios patológicos durante el embarazo y mantenimiento de una función conservada.

A las 39 semanas de embarazo ingresó al área de Tocociugría, con ruptura prematura de membranas. Se optó por la inducción del trabajo de parto con prostaglandinas, sin éxito debido a un riesgo de pérdida del bienestar fetal, por lo que se procedió a la cesárea, con bloqueo peridural. La recién nacida, en presentación cefálica, se apreció vigorosa con APGAR 8 y 9 al minuto y a los 5 minutos, respectivamente, con peso de 3005 gramos, Capurro de 39 semanas y sin malformaciones aparentes.

Durante el procedimiento quirúrgico se observó líquido amniótico claro, la placenta macroscópicamente normal, con toma de muestras para el análisis en Patología, las membranas y el cordón umbilical en condiciones normales. El reporte histopatológico de la placenta, cordón y membranas mostró características correspondientes al tercer trimestre de la gestación, con depósitos de fibrina intervellosa, calcificación focal y áreas de necrosis isquémica y hemorragia, sin complicaciones en el puerperio. Por lo anterior la paciente se dio de alta del hospital a las 48 horas posteriores a la cirugía. Dos meses después, en la consulta de seguimiento en la unidad de embarazo de alto riesgo, se encontró asintomática y con un control bioquímico estable durante la gestación y el periodo puerperal.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Fabry es poco común y puede tener desafíos adicionales durante el embarazo, debido a sus posibles complicaciones sistémicas. Si bien la paciente del caso permaneció asintomática de la enfermedad de Fabry, el seguimiento prenatal cuidadoso fue decisivo para identificar y atender cualquier complicación obstétrica o médica. La decisión de finalizar el embarazo mediante cesárea se fundamentó en el riesgo de pérdida del bienestar fetal debido a la ruptura prematura de membranas. Esto destaca la importancia de una evaluación continua y una toma de decisiones informada en casos obstétricos complejos. El hallazgo de cambios histopatológicos en la placenta, al igual que de depósitos de fibrina y áreas de necrosis isquémica, subraya la importancia de la evaluación completa de los desenlaces perinatales en pacientes con enfermedades poco frecuentes. En conjunto, este caso hace hincapié en la necesidad de la atención multidisciplinaria integral para optimizar los desenlaces materno-fetales en pacientes con enfermedades raras durante el embarazo.

CONCLUSIONES

El caso que aquí se reporta resalta la necesidad de que el obstetra esté familiarizado con enfermedades raras, debido a su baja prevalencia que pueden ser concomitantes con el embarazo. Por sus características deberán tener un seguimiento más estrecho, con exámenes de laboratorio no habituales en las pacientes sin comorbilidades; además, la relevancia de la atención interdisciplinaria para optimizar los desenlaces materno-fetales. En el caso de la enfermedad de Fabry, y con base a su fisiopatología, es fundamental la evaluación integral que incluya a los especialistas en Medicina interna, Dermatología, Nefrología, Cardiología, Neurología y Otorri-

nolaringología. Esta evaluación debe tener un seguimiento subsecuente, ajustado a las manifestaciones específicas de cada caso. Si no se detecta alguna afección significativa, se recomienda evaluar, cada trimestre, la función renal junto con el seguimiento obstétrico habitual. Esto se debe a que los riñones son uno de los principales órganos afectados por la enfermedad de Fabry y los cambios fisiológicos asociados con el embarazo pueden aumentar el riesgo de lesión renal o el avance de una enfermedad renal preexistente. A pesar de la falta de síntomas de la enfermedad, la paciente permaneció con una vigilancia cuidadosa durante todo el embarazo, lo que permitió identificar y atender, oportunamente, cualquier complicación potencial. La cesárea fue necesaria debido a la ruptura prematura de membranas y el riesgo de pérdida del bienestar fetal. Por fortuna, la madre y el recién nacido no tuvieron complicaciones durante el parto y puerperio, lo que resalta la importancia de la atención multidisciplinaria durante el embarazo.

REFERENCIAS

- Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet*. 2008;372:1427-35. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5.
- Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2102-11. doi: 10.1093/ndt/gfp031.
- Hauser AC, Gessl A, Harm F. Hormonal profile and fertility in patients with Anderson-Fabry disease. *Int J Clin Pract*. 2005;59:1025-8. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00620.x.
- Laney D, Bennett R et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns*. 2013;22:555-564. doi: 10.1007/s10897-013-9613-3.
- Eng CM, Germain DP et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006;8(9):539-548. doi: 10.1097/01.gim.0000237866.70357.c6.
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:30. doi: 10.1186/1750-1172-5-30.
- Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human α -galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3 untranslated region. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:3903-3907. doi: 10.1073/pnas.85.11.3903.
- Brady R. Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism. *Clin Chem*. 1967;14:565-577. <https://doi.org/10.1093/clinchem/13.7.565>
- Echevarria L, Benistan K, Toussaint A et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet*. 2016;89:44-54. doi: 10.1111/cge.12613.
- Macdermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001;38:769-807. doi: 10.1136/jmg.38.11.769.
- Whybra C, Wendrich K, Ries M et al. Clinical manifestation in female Fabry. *Contrib Nephrol*. 2001;136:245-250. doi: 10.1159/000060196.
- Wilcox WR, Hopkin RJ, Ortiz A et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry registry. *Mol Genet Metab*. 2008;93:112-128. doi: 10.1016/j.jmgme.2007.09.013.
- Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(3):236-42. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x.
- Bouwman MG, Rombach SM, Schenk E, et al. Prevalence of symptoms in female Fabry disease patients: a case-control survey. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(5):891-8. doi: 10.1007/s10545-011-9447-9
- Holmes A, Laney D. A retrospective survey studying the impact of Fabry disease on pregnancy. *JIMD Rep*. 2015;21:57-63. doi: 10.1007/8904_2014_384.
- Haninger-Vacariu N, Anastopoulos K, et al. Pregnancy outcomes of Fabry disease in Austria (PROFABIA)-a retrospective cohort-study. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19:165. doi: 10.1186/s13023-024-03180-3.
- Thurberg BL, Politei JM. Histologic abnormalities of placental tissues in Fabry disease: a case report and review of the literature. *Hum Pathol*. 2012;43(4):610-4. doi: 10.1016/j.humpath.2011.07.020.
- Haninger-Vacariu N, El-Hadi S, Pauler U, et al. Pregnancy outcome after exposure to Migalastat for Fabry disease: a clinical report. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2019;2019:1030259. doi: 10.1155/2019/1030259.
- Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36:428-429. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01164.x.
- Madsen CV, Christensen EI, et al. Enzyme Replacement Therapy During Pregnancy in Fabry Patients: Review of Published Cases of Live Births and a New Case of a Severely Affected Female with Fabry Disease and Pre-eclampsia Complicating Pregnancy. *JIMD Rep*. 2019;44:93-101. doi: 10.1007/8904_2018_129.

Linfoma B de alto grado de ovario, una entidad infrecuente

Ovarian high grade B lymphoma, a rare entity.

Manuel Lozano Vidal,¹ Pablo Luque González,² José Carlos Mora Palma,³ Alvaro Gutiérrez Domínguez⁴

¹ Graduado en Medicina, especialista en Ginecología y Obstetricia, Departamento de Ginecología y Obstetricia del HUV Macarena de Sevilla. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España.

² Graduado en Medicina. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Alta Resolución de Écija. Hospital de Alta Resolución de Écija (España).

³ Graduado en Medicina. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Alta Resolución de Écija. Hospital de Alta Resolución de Écija (España).

⁴ Licenciado en Medicina y Cirugía. Especialista en Anatomía Patológica. Departamento de Anatomía Patológica del HUV Macarena de Sevilla. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (España).

Resumen

ANTECEDENTES: El linfoma no Hodgking (LNH) es una neoplasia de células linfoides que puede afectar a zonas con presencia de estas, tanto ganglionar como extraganglionar. El tracto genital femenino está afectado hasta en el 30% de los casos de linfoma no Hodgking diseminado, mientras que el linfoma no Hodgking primario de tracto femenino es muy infrecuente (1.1%). Este tipo de neoplasia tiene una clínica inespecífica y un diagnóstico dificultado por su infrecuencia, por lo que su categorización sigue suponiendo un reto clínico.

OBJETIVO: Reportar un caso clínico y revisar la escasa bibliografía referente al linfoma ovárico.

CASO CLÍNICO: Mujer de 34 años que tras consultar por sangrado uterino anómalo es diagnosticada de masa anexial sospechosa de malignidad de rápido crecimiento. Tras realizar una laparotomía exploradora se diagnosticó: de linfoma ovárico B de alto grado con reordenamiento de BCL2 y MYC. En el estudio de extensión se objetivan lesiones líticas óseas de manera generalizada. Tras quimioterapia combinada e intratecal la paciente se encuentra con buen estado general y sin recurrencias pasados 36 meses de la primera consulta.

CONCLUSIONES: A pesar de ser una entidad infrecuente es importante conocer de su existencia. Dado su diagnóstico y manejo terapéutico controvertido es necesario fomentar su investigación y ampliar su conocimiento, principalmente el linfoma de células B de alto grado con translocaciones MYC y BCL2 por su mal pronóstico.

PALABRAS CLAVE: ovario; linfoma double-hit; linfoma; neoplasias ováricas; translocación MYC; linfoma, no Hodgkin; linfoma de células B inclasificable.

Abstract

BACKGROUND: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is a neoplasm of lymphoid cells that can affect areas with their presence, both nodal and extranodal. The female genital tract is affected in up to 30% of cases of disseminated NHL, while primary NHL of the female tract is very rare (1.1%). This type of neoplasia has non-specific symptoms and diagnosis is difficult due to its infrequency, so its categorization continues to be a clinical challenge.

OBJECTIVE: To report a clinical case and review the limited literature concerning ovarian lymphoma.

CLINICAL CASE: 34-year-old woman who was diagnosed with a rapidly growing adnexal mass suspicious of malignancy after consulting for abnormal uterine bleeding. After

Correspondencia

José Carlos Mora Palma
josecarlosmorapalma@gmail.com

Recibido: octubre 2024

Aceptado: diciembre 2024

Este artículo debe citarse como:

Lozano-Vidal M, Luque-González P, Mora-Palma JC, Gutiérrez-Domínguez A. Linfoma B de alto grado de ovario, una entidad infrecuente. Revisión bibliográfica a propósito de un caso. Casos Clínicos de GOM 2025; 2 (3): 49-54.

<https://doi.org/10.24245/gom.v2i3.9221>
www.casosclnicosdegom.org.mx

performing an exploratory laparotomy, she was diagnosed with high-grade B ovarian lymphoma with BCL2 and MYC rearrangement. In the extension study, lytic bone lesions were observed in a generalized way. After combined and intrathecal chemotherapy, the patient is in good general condition and without recurrences 36 months after the first consultation.

CONCLUSIONS: Despite being an infrequent entity, it is important to know about its existence. Given its controversial diagnosis and therapeutic management, it is necessary to promote its research and broaden its knowledge, especially high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 translations due to its poor prognosis.

KEYWORDS: ovary; double-hit lymphoma; lymphoma; ovarian neoplasms; MYC translocation; Lymphoma, non-Hodgkin; B cell lymphoma unclassifiable.

ANTECEDENTES

Un linfoma es un proceso neoplásico que deriva de células del sistema linfoide como linfocitos B, T o NK.¹ Clásicamente se han clasificado en dos grupos denominados linfomas Hodgking (LH) y linfomas no Hodgking. A diferencia de este último, el primero se caracteriza por la presencia histológica de células de Hodgkin y Reed-Sternberg² y en Europa se estima una incidencia menor, con una tasa aproximada de 2,7 por cada 100.000 habitantes.³

Habitualmente el linfoma no Hodgking se origina en tejidos u órganos con presencia marcada de células linfoides.⁴ Dicha enfermedad presenta una tasa aproximada de incidencia de 16,4 por cada 100.000 habitantes y es la causante de hasta 49600 muertes anuales en Europa.³ El linfoma no Hodgking ganglionar primario supone la entidad más frecuente. Se localiza principalmente en ganglios linfáticos, bazo, médula ósea y anillo de Waldeyer,⁴ aunque puede encontrarse diseminación extraganglionar en otras regiones como el sistema gastrointestinal y la piel.⁵ El aparato genital femenino está afectado hasta en el 30% de los casos en el contexto de un linfoma no Hodgking ganglionar primario diseminado, la mayoría en el contexto de un linfoma derivado de linfocitos B.^{6,7}

Hasta en el 20% de los casos esta neoplasia puede originarse de manera primaria en territorio extraganglionar como el tracto gastrointestinal, piel, hueso, sistema nervioso central o tracto genital.⁴ El linfoma no Hodgking extraganglionar primario de tracto genital femenino (vagina, cérvix, útero y anexos) es infrecuente, con una prevalencia estimada del 1,1%.⁸

Su presentación clínica es muy variada y depende de la agresividad del subtipo de linfoma. Destaca la presencia de adenopatías palpables y no palpables, hepatoesplenomegalia o citopenia de larga evolución en los casos de linfomas indolentes o el hallazgo de una masa de rápido crecimiento asociado a un síndrome constitucional en aquellos subtipos más agresivos.⁵

Estas características clínicas junto con la inespecificidad en la imagen radiológica suelen conllevar un diagnóstico difícil del linfoma con afectación del tracto genital.⁷ El pronóstico depende tanto del subtipo histológico como del grado de extensión al diagnóstico, y aunque la evidencia terapéutica es escasa, suele proponerse el uso de quimioterapia combinada como primera línea.⁹

El diagnóstico de afectación ovárica por una neoplasia linfática, la categorización de su origen primario o secundario y su tratamiento continúan como un reto clínico. Dada su

infrecuencia y la escasa bibliografía existente sobre esta patología nos parece singular este manuscrito. Se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura disponible a fecha de diciembre de 2022 en la base de datos PubMed entre 2010 y 2022 que incluyeran los términos 'lymphoma', 'ovarian', 'diagnosis' y 'treatment' aunque la revisión incluye otras referencias más antiguas dado que algunos artículos contienen reseñas de publicaciones anteriores a esta fecha que permiten la comprensión del tema.

CASO CLÍNICO

Paciente de 34 años secundigesta sin antecedentes personales de interés, que acudió a consulta de Ginecología por metrorragia escasa de un mes de evolución, en el contexto de ser portadora de un dispositivo intrauterino de cobre desde hacía 3 años. La exploración ginecológica fue normal salvo por el hallazgo en la ecografía transvaginal y abdominal de una imagen de 120 x 80 mm aproximadamente compatible con una masa compleja hipoeoica con áreas quísticas que parecía depender del anexo derecho y que desplazaba tanto a estructuras adyacentes como al anexo izquierdo que parecía normal (**Figura 1**). Dado este hallazgo se solicitó una analítica con marcadores tumorales (CA125, CA19.9, antígeno carcinoembrionario y HE-4) no elevados y algoritmo ROMA que resultó de bajo riesgo de malignidad (2,60%). Al mes acudió a revisión y se completó el estudio de dicha masa mediante ecografía abdominopélvica con Doppler. Se comprobó un aumento de su tamaño de hasta 144x86 mm y una localización preuterina en contacto con el anexo derecho, que era de tamaño normal y con un flujo sanguíneo normal de baja resistencia, descartando torsión

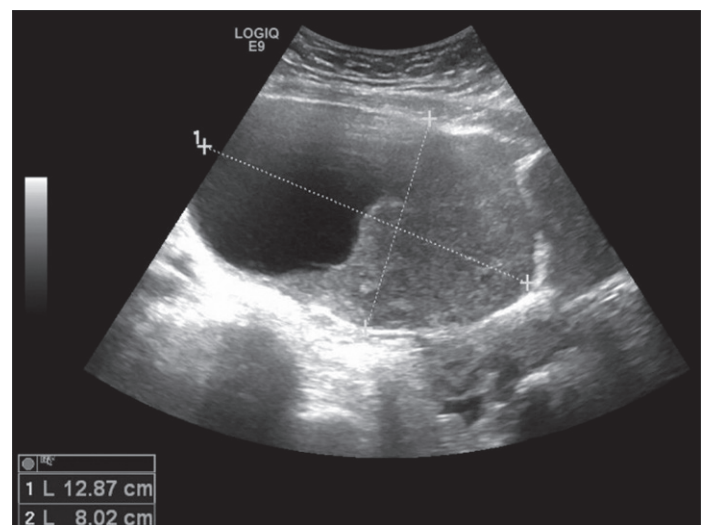


Figura 1. Exploración mediante ecografía pélvica. Se objetiva lesión en anexo derecho de 12.87x8.02cm. Se trata de un quiste unilocular de aspecto solidoquístico, con bordes interno y externo regular. No se aprecia sombra acústica ni signos de ascitis.

ovárica. Se realizó una resonancia magnética nuclear donde se apreció una tumoración heterogénea de 140x97 mm con presencia de componente solidoquístico, multilocular y con tabiques internos. El componente sólido presentó una intensidad de señal baja en T1 e intermedia con supresión grasa en T2. **Figura 2**

Ante la rápida evolución radiológica y aparición de síntomas de dolor abdominal se llevó a cabo una laparotomía exploradora, en la que se apreció una tumoración anexial derecha de 150x110x60 mm y 915 gramos de peso, con la trompa de Falopio de 80 mm sin alteraciones y una formación quística de pared lisa y brillante y sin áreas de disrupción. A su apertura se observó una cavidad uniloculada con un contenido seroso y en su interior un área blanquecina sólida de 110 mm de diámetro de consistencia elástica y homogénea. La

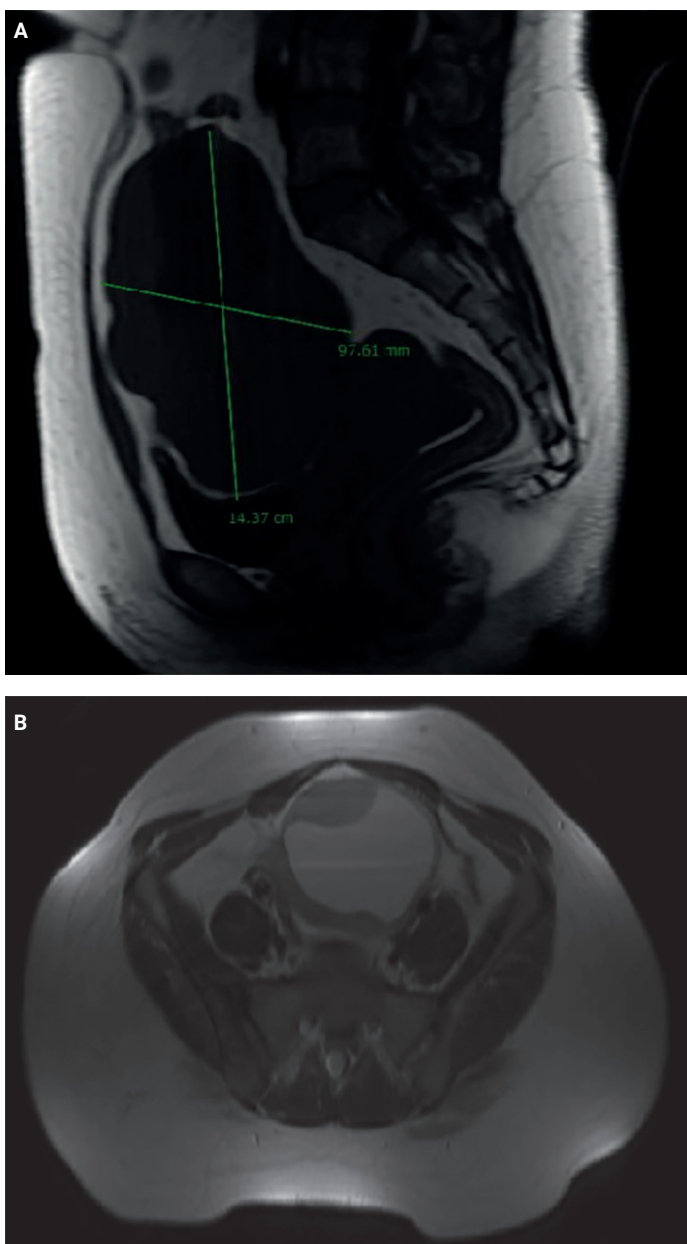


Figura 2. Estudio mediante RMN. **A)** Corte sagital potenciado en T1. **B)** Corte axial potenciado en T2. Se aprecia pelvis ocupada por tumoración de 14x9.7 cm de naturaleza mixta, solidoquística, con un mayor componente sólido de intensidad de señal baja en T1 e intermedia con supresión grasa en T2.

biopsia intraoperatoria la describió como una tumoración maligna ailiar sin poder descartar que se tratara de un linfoma, por lo que únicamente se añadió a la anexectomía derecha la realización de una salpingectomía izquierda dado el deseo anticonceptivo manifiesto de la paciente previo a la intervención. El estudio anatomopatológico definitivo informó de un linfoma no Hodgkin B de alto grado con una proliferación difusa de células intermedias-grandes que expresaban de manera intensa y generalizada CD20 y en más del 80% también BCL2, BCL6 y MYC. El índice de proliferación (Ki67) era del 95% mientras que la hibridación *in situ* para el virus de Epstein-Barr (EBER) fue negativa. Dados estos hallazgos se realizó un estudio de reordenamiento de los genes BCL2, BCL6 y MYC mediante técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), detectando únicamente el reordenamiento BCL2 (90%) y MYC (80%). Por ello se catalogó como un linfoma B de alto grado con reordenamiento de BCL2 y MYC (*double-hit*) (**Figura 3**). El postoperatorio fue favorable y únicamente refería dolor en el miembro superior izquierdo. Se derivó al servicio de hematología que amplió estudios analíticos y de imagen. El hemograma, estudio de coagulación y perfil bioquímico fueron normales, al igual que el *screening* de autoinmunidad, cuantificación de inmunoglobulinas y un proteinograma que no mostró pico monoclonal. Se practicó un estudio serológico ante anticuerpos IgG para citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y virus del herpes simple (1 y 2). Previo a la instauración de tratamiento quimioterápico se tomó una biopsia de médula ósea que descartó la presencia de infiltración neoplásica y un estudio de imagen mediante tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) (**Figura 4**). En este se objetivaron múltiples lesiones hipermetabólicas compatibles con destrucción ósea en cabeza humeral izquierda, apófisis coracoides izquierda, arco costal derecho, cabeza y cuello femoral derecho y ambas hemipelvis, además de afectación de partes blandas adyacentes y adenopatías axilares izquierdas sugestivas de malignidad. Dados estos hallazgos y la afectación tanto ovárica como ósea la enfermedad se catalogó como estadio IV con un índice pronóstico internacional (IPI) de riesgo intermedio/alto (3 puntos) y un IPI revisado (R-IPI) de pronóstico malo (3 puntos). Se instauró una quimioterapia y terapia intratecal de 6 ciclos basada en la combinación con dosis ajustada de rituximab, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina (R-DA-EPOCH) a la que se añadió tratamiento con filgastrim subcutáneo entre ciclos. El tratamiento fue bien tolerado y consiguió ya tras el quinto ciclo una respuesta metabólica excelente de las lesiones esqueléticas y adenopatías con una puntuación en la escala de Deauville de 2. En un nuevo estudio radiológico tras finalizar el tratamiento se objetivó una respuesta metabólica probablemente completa con persistencia de lesiones líticas en el húmero, coracoides izquierdos, hueso ilíaco y fémur derechos. A los 6 meses tras finalizar el tratamiento quimioterápico el dolor en el brazo izquierdo desapareció, aunque persistían las lesiones líticas descritas en PET-TAC de control. A los 30 meses tuvo una sospecha de recurrencia radiológica con afectación de las adenopatías inguinales que se descartó mediante biopsia. Actualmente la paciente continúa en seguimiento ginecológico y hematológico actualmente tras 36 meses de la primera consulta.

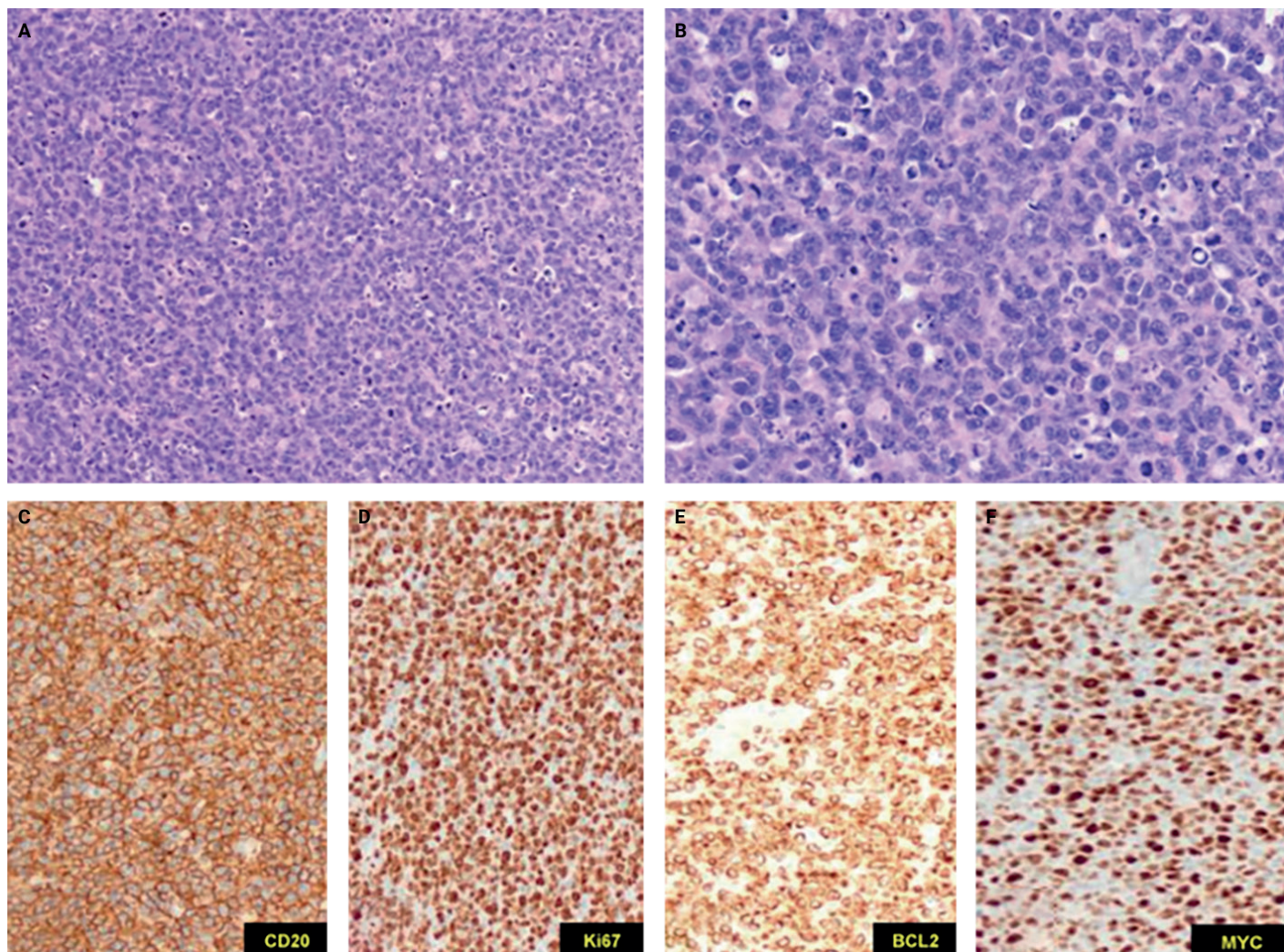


Figura 3. Linfoma B de alto grado de ovario. **A)** A poco aumento, observamos una proliferación neoplásica constituida por células linfoides, con escaso citoplasma. Se aprecia la característica imagen en “cielo estrellado” debido a las numerosas figuras de mitosis y cariorrexis, lo que nos indica la alta tasa de proliferación de la neoplasia (HE,4x). **B)** A mayor aumento vemos claramente las características de este linfoma: células con aspecto centroblástico (varios nucleólos) e inmunoblástico (un único nucleólo). Estas células presentan escaso citoplasma y vemos con mayor detalle abundantes cuerpos apoptóticos y numerosas figuras de mitosis (flechas) (HE,20x). **C)** Inmunorreacción positiva para CD20 (marcador pan-B) lo que nos indica que se trata de un linfoma de estirpe B (CD20,10x). **D)** Con la técnica inmunohistoquímica de Ki67, se observa una alta tasa de proliferación (aproximadamente del 90%) (Ki67,10x). **E)** Inmunorreacción positiva para BCL2 (gen antiapoptótico) (BCL2,10x). **F)** Inmunorreacción positiva para MYC (oncogen) en más del 80% de las células (MYC,10x).

DISCUSIÓN

La etiología del linfoma primario de ovario está aún por esclarecer. Aunque inicialmente se dudó acerca de la existencia de esta patología por la ausencia de tejido linfoide en el ovario posteriormente han surgido diversas teorías sobre su origen.¹⁰

Skodras y colaboradores confirmaron la presencia de tejido linfoide ovárico, aunque en cantidad escasa.¹¹ Propusieron que situaciones favorecedoras de un ambiente inflamatorio como la endometriosis o la enfermedad pélvica inflamatoria aumentarían la población linfoide y la probabilidad de originar un linfoma primario de ovario.

Los criterios de clasificación como linfoma no Hodgking ganglionar primario o linfoma no Hodgking extraganglionar primario han sido objeto de controversia. Se estima que un 10% de los linfoma no Hodgking no se pueden clasificar según su origen primario o secundario.⁴

En 1977 Hande y su grupo establecieron que la localización primaria del tumor (ganglionar o extraganglionar) se define como el lugar en el que el tumor fue advertido por primera vez y que por tanto es el lugar predominante de la enfermedad clínicamente detectable en el momento del diagnóstico.¹² En 1998 Fox *et al.* propusieron que para considerar un linfoma no Hodgking primario de ovario se debe cumplir una serie de criterios diagnósticos como que el linfoma esté clínicamente limitado al ovario o a adenopatías y estructuras pélvicas adyacentes con ausencia de células neoplásicas en sangre y médula ósea.¹³ En el caso de presentar enfermedad a distancia extraovárica debe constataarse esta tras meses del diagnóstico de linfoma ovario.⁷

Como se ha referido clasificar un linfoma con afectación ovárica como primario o secundario puede suponer un reto al diagnóstico. El caso presentado resulta asimismo complejo de clasificar. Osataphan y colaboradores presentaron un caso de características similares al diagnóstico y fue clasificado como un linfoma no Hodgking primario de

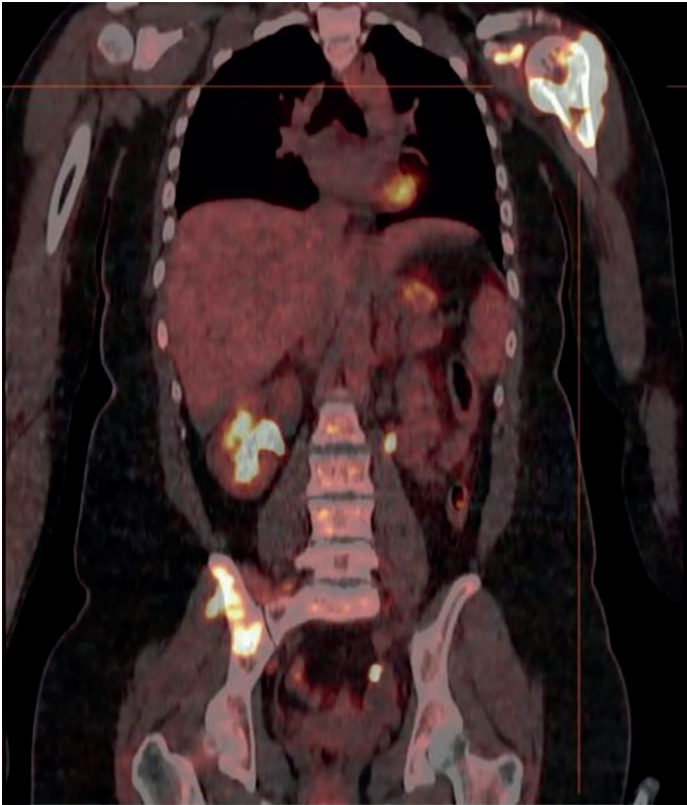


Figura 4. Estudio de extensión mediante PET-TAC de tórax y abdomen. Se objetivan lesiones hipermetabólicas y afectación de partes blandas adyacentes, así como adenopatías axilares izquierdas sugestivas de malignidad.

ovario con metástasis a distancia.¹⁴ Según los criterios de Hande y su grupo se definiría como un linfoma no Hodgking extraganglionar primario mientras que según los criterios establecidos por Fox y coautores no se podría realizar tal apreciación al desconocer el curso evolutivo entre la afectación ovárica y la extraovárica.^{12,13}

Suele presentarse en mujeres adultas de mediana edad. La edad media al diagnóstico según los datos publicados en la bibliografía es de 41 años para linfoma primario de ovario y de 33 años en linfomas con afectación ovárica secundaria.⁷ La clínica del linfoma ovárico es inespecífica, siendo la más frecuente la presencia de una masa abdominal acompañada o no de dolor abdominal difuso o focalizado en hipogastrio, dolor lumbar o la existencia de un síndrome constitucional.^{7,9,15} Se han descrito otros síntomas más infrecuentes como sangrado uterino anómalo o ascitis^{7,14} e incluso puede realizarse el diagnóstico de una masa anexial de manera accidental.^{7,15} Este es el caso de nuestra paciente de 34 años, que consultó inicialmente por sangrado uterino anómalo y fue diagnosticada de una masa anexial sospechosa de malignidad.

A pesar de que el patrón de referencia para el diagnóstico de masas anexiales es la ecografía, la información acerca de las características radiológicas de los linfomas ováricos es inespecífica y escasa, a expensas de series de casos. Suelen definirse mediante ecografía como lesiones ováricas homogéneas e hipoeocogénicas con escasa vascularización demostrada mediante estudio Doppler.^{16,17} Se ha descrito de manera característica la presencia de ambos ovarios adheridos entre sí, lo que se conoce como signo del beso

(*kissing ovaries*).¹⁶ En el estudio mediante RMN suele presentarse como masas homogéneas moderadamente hipointensas en las imágenes potenciadas en T1 y ligeramente hiperintensas o de intensidad intermedia en T2. Ante estas características algunos autores han propuesto una serie de ideas para intentar facilitar su diagnóstico diferencial. Ferrozi y colaboradores sugieren que debe tenerse en cuenta el linfoma ovárico como posible diagnóstico ante la presencia de un tumor bilateral homogéneo y la ausencia de ascitis,¹⁷ mientras que Slonimsky y su grupo lo consideran ante la existencia de una masa ovárica uni o bilateral homogénea con el signo del beso en una paciente joven.¹⁶ Sin embargo, presentamos un caso en el que la imagen radiológica no concordó con la descrita en la bibliografía, lo que dificultó la sospecha de linfoma ovárico.

En el año 2016 la Organización Mundial de la Salud publicó su actualización de la clasificación de las neoplasias linfoides. En esta edición se creó un nuevo grupo que incluye el linfoma de células B de alto grado (HGBL), con translocaciones de los genes MYC y BCL2 y/o BCL6.¹ Se ha descrito que la mutación en el gen MYC y BCL2 inhibe la apoptosis celular, lo que confiere a este tipo de neoplasia un patrón agresivo.¹⁸ Nuestro caso se engloba en esta nueva categoría, presentando reordenamiento MYC y BCL2.

Aunque el HGBL no tiene un patrón clínico característico destaca su agresividad, afectando frecuentemente al sistema nervioso central.²⁰ Su pronóstico es ominoso, principalmente aquellos casos de mutación MYC y BCL2, con una mediana de supervivencia de 4,5 a 34 meses.¹⁹ El reporte en la bibliografía de HGBL con afectación ovárica es escasa y estos casos suelen diagnosticarse de manera accidental sin sospecha inicial de su histopatología al igual que sucedió en nuestro caso. En 2017 Afzal y coautores reportaron un caso de HGBL diagnosticado accidentalmente tras la realización de una anexectomía por la sospecha radiológica de un teratoma quístico maduro.²⁰ En 2021 Osataphan y colaboradores publicaron un caso de HGBL diagnosticado accidentalmente tras el análisis anatomopatológico de una pieza quirúrgica de torsión ovárica.¹⁴ En el mismo año Xie y su grupo reportaron el caso de una gestante de segundo trimestre diagnosticada de HGBL con afectación ovárica tras una citología de líquido de derrame pleural. La paciente decidió interrumpir la gestación para iniciar el tratamiento correspondiente.²¹

Su tratamiento no está bien definido ya que se trata de una entidad relativamente nueva. Se propone como primera línea de tratamiento el régimen de quimioterapia combinada que recibió nuestra paciente: rituximab, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina (R-DA-EPOCH).¹⁸ Dada su capacidad de afectación del sistema nervioso central se recomienda realizar tratamiento quimioterápico intratecal.¹⁷ Nuestra paciente evolucionó favorablemente con estas terapias descritas, si bien encontramos en la literatura casos en los que se necesitan más dianas terapéuticas.^{14,21} Las pacientes resistentes al tratamiento primario tienen mal pronóstico y pueden optar a terapias experimentales en estudio.¹ como inhibidores específicos de MYC y BCL2.¹⁴ A pesar de que la cirugía de citorreducción no está indicada, en nuestro caso fue necesaria ante el proceso diag-

nostico-terapéutico de una masa anexial sospechosa de malignidad. Si bien esta enfermedad es muy sensible a la quimioterapia referida, existe una alta tasa de recurrencia tras conseguir la respuesta completa, por lo que es preciso mantener un seguimiento estrecho.²¹ Nuestra paciente se mantiene estable tras 36 meses sin signos de recurrencia.

CONCLUSIONES

La afectación ovárica por una neoplasia de origen linfoide es poco frecuente. Clasificar su origen según sea primario o secundario es un proceso complejo y en determinadas situaciones clínicas no es posible, lo que puede dificultar establecer una conducta terapéutica óptima. Al diagnosticar una masa anexial es necesario establecer un buen diagnóstico diferencial, debiendo incluir el linfoma ovárico en aquellos casos de pacientes jóvenes con una masa ovárica uni o bilateral homogénea y con el signo 'kissing ovaries'. Resulta esencial fomentar la investigación y el conocimiento sobre este tipo de patología, principalmente el linfoma de células B de alto grado con translaciones MYC y BCL2, una entidad reconocida recientemente con un pronóstico ominoso.

REFERENCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127 (20): 2375. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
2. Aggarwal P, Limaïem F. Reed Sternberg Cells. In: *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition*. New York: Elsevier, 2022; 113-15.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (3): 209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Krol ADG, Le Cessie S, Snijder S, Kluin-Nelemans JC, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2003; 14 (1): 131-39. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg004>
5. Freedman AS, Friedberg JW, Aster JC. Clinical presentation and initial evaluation of non-Hodgkin lymphoma. In A.Lister (Ed). 2022. <https://uptodate.com>
6. Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, Craver LF. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40 (1): 31-84. <https://doi.org/10.1097/00005792-196102000-00002>
7. Monterroso V, Jaffe ES, Merino MJ, Medeiros LJ. Malignant lymphomas involving the ovary. A clinicopathologic analysis of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (2): 154-70. <https://doi.org/10.1097/00000478-199302000-00007>
8. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29 (1): 252-60. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197201\)29:1<252::aid-cn-cr2820290138>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197201)29:1<252::aid-cn-cr2820290138>3.0.co;2-#)
9. Lagoo AS, Robboy SJ. Lymphoma of the female genital tract: current status. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25 (1): 1-21. <https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000183049.30212.f9>
10. Nelson GA, Dockerty MB, Pratt JH, Remine WH. Malignant lymphoma involving the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 76 (4): 861-71. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(58\)90022-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(58)90022-x)
11. Skodras G, Fields V, Kragel PJ. Ovarian lymphoma and serous carcinoma of low malignant potential arising in the same ovary. A case report with literature review of 14 primary ovarian lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118 (6): 647-50. PMID: 8204013
12. Hande KR, Reimer RR, Fisher RI. Comparison of nodal primary versus extranodal primary histiocytic lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 999-1000.
13. Fox H, Langley FA, Govan AD, Hill AS, et al. Malignant lymphoma presenting as an ovarian tumour: a clinicopathological analysis of 34 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95 (4): 386-390. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0528.1988.TB06611.X>
14. Osataphan S, Augustynowicz A, Perrino C, Lam P. Triple-hit high-grade B-cell lymphoma presenting with ovarian torsion. *BMJ Case Rep* 2021; 14 (5). <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242423>
15. Crawshaw J, Sohaib SA, Wotherspoon A, Shepherd JH. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the ovaries: imaging findings. *Br J Radiol* 2007; 80 (956). <https://doi.org/10.1259/bjr/35049074>
16. Slonimsky E, Korach J, Perri T, Davidson T, et al. Gynecological Lymphoma: A Case Series and Review of the Literature. *J Comput Assist Tomogr* 2018; 42 (3): 435-40. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000709>
17. Ferrozzi F, Catanese C, Uccelli M, Bassi P. Ovarian lymphoma. Findings with ultrasonography, computerized tomography and magnetic resonance. *Radiol Med* 1998; 95 (5): 493-7. PMID: 9687927
18. Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. *Blood Rev* 2017; 31 (2): 37. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.09.004>
19. Novo M, Castellino A, Nicolosi M, Santambrogio E, et al. High-grade B-cell lymphoma: how to diagnose and treat. *Expert Rev Hematol* 2019; 12 (7): 497-506. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1624157>
20. Afzal S, Zaman S. High Grade B- cell non-Hodgkin's lymphoma arising in a mature cystic teratoma of the ovary: A case report. *Int J Mol Cell Med* 2017; 6 (4): 239. <https://doi.org/10.22088/BUMS.6.4.239>
21. Xie F, Zhang LH, Yue YQ, Gu LL, et al. Double-hit lymphoma (rearrangements of MYC, BCL-2) during pregnancy: A case report. *World J Clin Cases* 2021; 9 (2): 482. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i2.482>

Migración pulmonar de un implante anticonceptivo de varilla única y resección intervencionista

Pulmonary migration of a single-rod contraceptive implant and interventional resection.

Guadalupe Yadira Gordillo Acevedo,¹ Jorge Arturo Barbabosa Vilchis,² Narmy Olivera-García,³ Sara Elia Hernández-Flores,⁴ Guillermo Palestino-Rojas,⁵ José Roberto Castillo-Cruz¹

¹ Médico cirujano naval, residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia.

² Ginecoobstetra, subdirector de Ginecología y Obstetricia.

³ Ginecoobstetra, diplomado en Colposcopia, jefa del Departamento de Atención especializada, Clínica de Displasias.

⁴ Ginecoobstetra, alta especialidad en Endoscopia ginecológica, jefa del Departamento de Toco-cirugía.

⁵ Ginecoobstetra, alta especialidad en Medicina materno fetal. Centro Médico Naval, Secretaría de Marina, Armada de México.

Resumen

ANTECEDENTES: El hecho de que algunos implantes de varilla sean radioopacos facilita su localización cuando migran.

CASO CLÍNICO: Paciente de 25 años, con antecedente de un embarazo y un parto; además, un implante subdérmico de etonogestrel. Acudió a consulta para el retiro del implante, luego de tres años de uso; sin embargo, la extracción fue fallida, pues no se logró su palpación. En la radiografía de tórax, en el parénquima pulmonar, se advirtió una imagen hiperintensa. Se solicitó la valoración del cirujano vascular, quien indicó y efectuó el procedimiento quirúrgico para la extracción, con cateterismo cardiaco derecho y un mini catéter para extracción del implante, de 2 a 4 mm y de 17.5 cm de largo. La intervención fue exitosa y transcurrió sin contratiempos.

CONCLUSION: Cuando el dispositivo subdérmico implantado no es palpable debe pensarse no solo en una implantación profunda sino en la migración a distancia o embolización de la arteria pulmonar. Por sus características radioopacas los implantes pueden detectarse con el auxilio de medios de imagen avanzados, ubicarlos y extraerlos.

PALABRAS CLAVE: Migración pulmonar; embarazo; etonogestrel; parénquima pulmonar; cirujano vascular; cateterismo cardiaco derecho; arteria pulmonar.

Correspondencia

Guadalupe Yadira Gordillo Acevedo
yadira.gorace29@gmail.com

Recibido: julio 2024

Aceptado: septiembre 2024

Este artículo debe citarse como:

Gordillo-Acevedo GY, Barbabosa-Vilchis JA, Olivera-García N, Hernández-Flores SE, Palestino-Rojas G, Castillo-Cruz JR. Migración pulmonar de un implante anticonceptivo de varilla única y resección intervencionista. Casos Clínicos de GOM 2025; 2 (3): 55-59.

<https://doi.org/10.24245/gom.v2i3.34>
www.casosclnicosdegom.org.mx

Abstract

BACKGROUND: The fact that some rod implants are radio-opaque makes it easier to locate them when they migrate.

CLINICAL CASE: 25-year-old female patient with a history of pregnancy and childbirth and a subdermal etonogestrel implant. She presented to the clinic for removal of the implant after three years of use; however, the extraction was unsuccessful as it could not be palpated. The chest x-ray revealed a hyperintense lung parenchyma. The vascular surgeon was asked to evaluate the situation, and he ordered and performed the surgical procedure for extraction with right heart catheterization and a miniature implant extraction catheter, 2 to 4 mm and 17.5 cm long. The operation was successful and uneventful.

CONCLUSION: If the implanted subdermal device is not palpable, not only deep implantation but also migration to a distant site or embolization of the pulmonary artery

should be considered. Because of their radio-opaque properties, the implants can be detected, localized, and removed using advanced imaging techniques.

KEYWORDS: Lung migration; Pregnancy; Etonogestrel; Lung parenchyma; Vascular surgeon; Right heart catheterization; Pulmonary artery.

ANTECEDENTES

Algunos implantes subdérmicos pueden, ocasionalmente, por sus características radioopacas, ser difíciles de localizar, incluso mediante técnicas de imagen avanzadas.¹ Cuando se ubican fuera del área de colocación, lo hacen a sitios diferentes, incluso al sistema arterial pulmonar.²

El implante de etonogestrel proporciona un efecto anticonceptivo con alcance hasta de tres años. Contiene 15 mg de sulfato de bario (lo que lo hace radioopaco) para permitir su visualización con métodos de imagen.³ Es una varilla de 4 cm de longitud y 2 mm de diámetro que se coloca entre 8 y 10 cm por encima del cóndilo lateral interno del codo, en la cara medial del brazo no dominante.⁴

En algunas ocasiones, los implantes se colocan sin seguir el procedimiento y técnica descrita por el fabricante; en consecuencia, no siempre es fácil ubicarlos por medio de la palpación, otras veces se dejan en sitios incorrectos que requieren técnicas complejas para su retiro.⁵

Cuando en algunas pacientes la radiografía de tórax y la tomografías computada no logran localizar el implante se recurre a la ecografía de alta frecuencia y resonancia magnética del brazo.^{6,7}

Los implantes están diseñados para detectarse mediante palpación directa en el brazo donde se colocan; sin embargo, en raras ocasiones embolizan. Se ha descrito un probable recorrido desde una vena grande, cercana al sitio de inserción, con recorrido hacia la aurícula o ventrículo derechos hasta alcanzar la vasculatura pulmonar.⁷ Las pacientes deciden recibir y retirar el dispositivo en distintas etapas de la vida y por múltiples razones.⁷ La mayoría son pacientes jóvenes, sin comorbilidades.⁷ Cuando estos dispositivos migran, la paciente puede volverse, de un momento a otro o gradualmente sintomática o permanecer asintomática. O, bien, sospechar la migración cuando no se percibe el dispositivo por palpación.^{8,9}

A partir del año 2011, los servicios de Planificación Familiar y de Radiología del Hospital General de México colaboran con otros servicios de planificación familiar del área metropolitana en la ubicación y retiro de implantes de difícil localización.^{3,4}

Los efectos secundarios del uso prolongado de los implantes de etonogestrel se han investigado ampliamente, sobre todo los relacionados con empeoramiento de la función sexual, con disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), con potencial efecto negativo en la calidad de vida de las usuarias.¹⁰

CASO CLÍNICO

Paciente de 25 años, con menarquia a los 13 años, e inicio de la vida sexual activa a los 18 años, dismenorrea, ciclos irregulares, un embarazo, un parto y aplicación posparto de un implante subdérmico de etonogestrel. Tres años después de la colocación acudió a la unidad de planificación familiar para el retiro del implante, con extracción fallida (no se logró palparlo). Se practicaron estudios de imagen complementarios para su ubicación, entre ellos una radiografía de tórax (**Figura 1**) en la que se visualizó una imagen hiperintensa en el área del parénquima pulmonar.

En la valoración integral de la paciente se advirtieron indicios de dificultad respiratoria, con polipnea al momento de esfuerzos físicos de pequeña intensidad. La angiografía computada de las arterias pulmonares, indicada por la imagen sugerente de implante subdérmico en torno del parénquima pulmonar y que se corroboró en la rama de la arteria pulmonar izquierda. **Figura 2**

En la valoración por parte del cirujano vascular se indicó el tratamiento quirúrgico que permitiera la extracción del implante. Se le aplicó un cateterismo cardiaco derecho y un mini catéter para extracción de 2-4 mm y de 17.5 cm de largo. **Figura 3**

El procedimiento quirúrgico transcurrió sin contratiempos, con la extracción del implante de etonogestrel (**Figura 4**). La fluoroscopia en tiempo real que evidenció la integridad vascular. La evolución posoperatoria fue favorable y luego del alta hospitalaria ha tenido valoraciones periódicas en la consulta externa sin reporte de alteraciones o molestias.

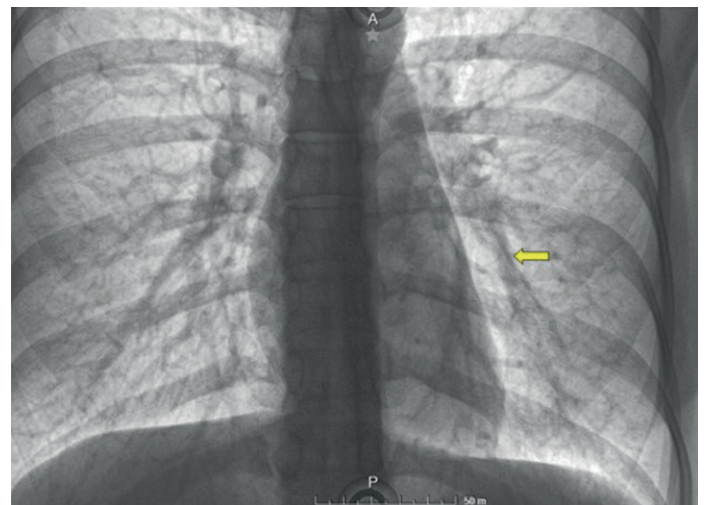


Figura 1. Radiografía de tórax de frente. Se observa una imagen lineal radioopaca en disposición longitudinal en la base del pulmón izquierdo, en situación de paracaídas.

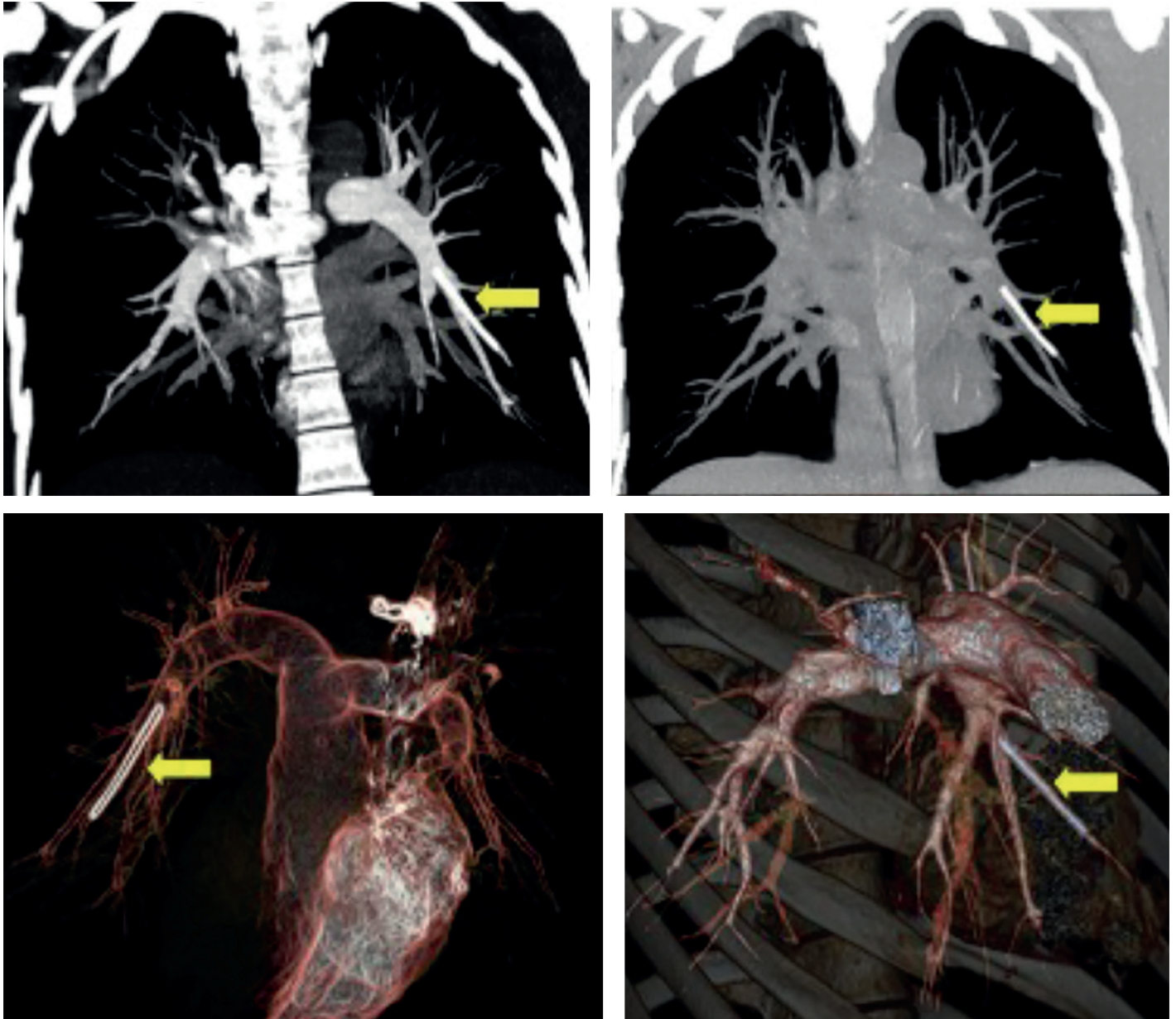


Figura 2. Angiotomografía computada multicorte de tórax con contraste intravenoso y con reconstrucción volumétrica del corazón y ramas de arterias pulmonares, marcada con flechas una imagen lineal de disposición longitudinal en una rama segmentaria inferior de la arteria pulmonar izquierda.



Figura 3. Mini catéter cardiaco utilizado para la extracción del implante subdérmico.

DISCUSIÓN

La incidencia estimada de migración del implante de etonogestrel a la vasculatura pulmonar se ha descrito en 3.17 por cada 100,000 implantes.^{10,11} La migración de alto grado (definida como un desplazamiento mayor de 2 cm) es poco frecuente.¹¹ La estadística descrita por la Encuesta Nacional de Crecimiento familiar estimó que el 5.6% de las mujeres de entre los 15 a 49 años utilizan implantes anticonceptivos (n = 5594), y de 5.8 del 2017 al 2019 (n = 6141).^{11,12} Aún no se ha encontrado alguna explicación razonable del porqué de la migración del implante subdérmico. Una posible explicación es una técnica de inserción defectuosa, por inexperiencia, a demasiada profundidad o al avanzar el introductor.¹⁶

Está descrito que una implantación profunda, y no la migración, es la causa de gran parte de los casos no palpables.¹² Otra causa teórica descrita es el cambio rápido en el peso corporal entre el tiempo de la colocación y el de extracción, o una actividad extenuante.¹³ Una pérdida sustancial de peso posterior a la inserción del dispositivo puede provocar una

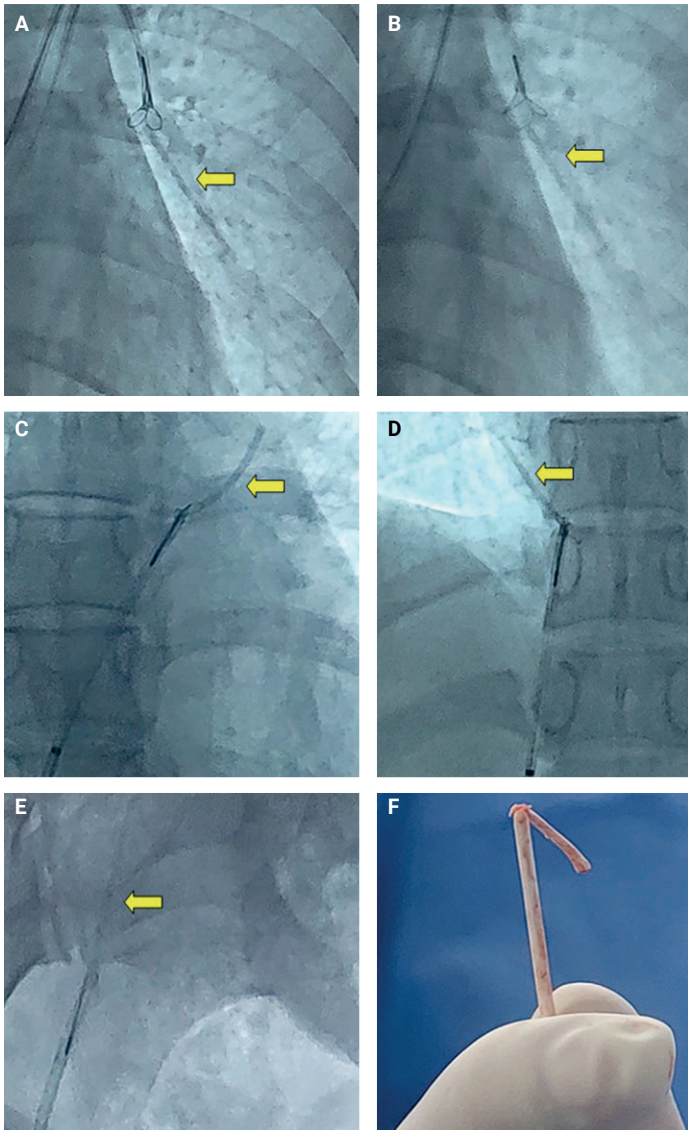


Figura 4. Imágenes del proceso de extracción del implante por medio de cateterismo cardiaco intervencionista. La flecha amarilla señala al implante durante su trayecto, (A y B). El implante se observa en la rama arterial pulmonar (C) Trayectoria a través de la aurícula derecha. (D) Extracción del implante sobre el trayecto de las vértebras torácicas. (E) Trayecto femoral interno. (F) Implante en manos del cirujano.

reducción del soporte por parte de los tejidos circundantes, con aumento de la probabilidad de migración cráneo-caudal.¹³

Enseguida de la colocación del implante debe enseñársele a la paciente a palpar el dispositivo, para que en cualquier momento pueda localizarse.¹³ Además, que ante cualquier irregularidad al respecto acudan de inmediato a la consulta médica.¹⁴

La radiopacidad de estos dispositivos permite su identificación mediante radiografías simples. Al no percibirse por palpación se indica una radiografía de brazo, que en caso de no ser concluyente el siguiente paso es una radiografía de tórax. Si hubiera alguna alteración proceder a la tomografía computada para una localización más precisa.¹⁴

Si la paciente desea la extracción del implante, o si se encuentra sintomática a causa del dispositivo, debe considerarse un procedimiento mínimamente invasivo, como la extracción endovascular. La ventaja de ésta es la conserva-

ción del tejido pulmonar y evitar el dolor de las incisiones en la pared torácica. Desde luego que siempre es posible que se dificulte la extracción por la tendencia del implante a encapsularse y adherirse al tejido adyacente. Si bien el encapsulamiento tiene como propósito impedir que el implante abandone su lugar de colocación primario, ello puede resultar problemático si sobreviene luego de que el dispositivo se ha desplazado.^{14,15}

De los casos notificados de migración de un dispositivo anticonceptivo desde la parte superior del brazo a la vasculatura pulmonar puede considerarse la extracción endovascular por un médico intervencionista, como en la paciente del caso, lo que disminuye la necesidad de un procedimiento abierto, con mayor morbilidad y riesgo de complicaciones.^{14,15}

Están descritos 55 casos en los que se reporta la embolización del implante anticonceptivo, con una recuperación exitosa de 21 de los casos sin complicaciones relevantes.¹⁴ La sospecha de migración es muy variada, algunas pacientes pueden permanecer asintomáticas, con signos de embolia pulmonar en caso de migración del implante, hasta la lesión de un lóbulo pulmonar que requerirá de su extracción.¹⁵ Existen pocos estudios en los que se correlacione el tiempo transcurrido desde la implantación con el éxito de la extracción endovascular.^{15,16}

CONCLUSION

Cuando el dispositivo anticonceptivo subdérmico implantado no es palpable, el clínico debe considerar la posibilidad no solo de implantación profunda sino también de migración a distancia o embolización de la arteria pulmonar.^{17,18} Por sus características radiopacas, el implante puede detectarse mediante radiografía intervencionista, lo que hace más fácil su localización y extracción. La técnica de colocación del dispositivo es en realidad lo más importante; debe evitarse el surco entre el bíceps y el tríceps, por donde discurren las venas basílica y sus ramas. La palpación y visualización del médico y la paciente inmediatamente después de colocar el implante y su apropiada documentación evidenciada en la nota clínica y una radiografía como parte del protocolo de correcta localización e inserción del implante permitirán la pronta localización si deja de ser palpable.

REFERENCIAS

1. Akhtar MM, Bhan A, Lim Z, Akhtar MA, et al. Percutaneous extraction of an embolized progesterone contraceptive implant from the pulmonary artery. *J Contracept* 2018; 9: 57-61. <https://doi.org/10.2147/oajc.s165827>
2. Barlow-Evans R, Jaffer K, Balogun M. Migration of a Nexplanon contraceptive implant to the pulmonary artery. *BMJ Case Reports* 2017; 219259. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-219259>
3. Buitron R, Rodriguez A, Gonzalez J, Vargas A, et al. P711 Complex location of subdermic single-rod contraceptive implant: A case report. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 107 (S2), S616. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(09\)62202-5](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(09)62202-5)
4. Buitrón-García FR, Oropeza-Rechy G, González-de la Cruz J, Lara-Ricalde R. Complex location of a single rod contraceptive implant. *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82 (10): 666-71.
5. Gómez-Fredes PV, Pierucci A, Martín N, Urquiola C. Migración de implante anticonceptivo subdérmico a rama segmentaria

- de la arteria pulmonar. *Revista Argentina de Radiología* 2023; 86 (1). <https://doi.org/10.24875/rar.m22000005>
6. Hindy JR, Souaid T, Larus CT, Glanville J, Aboujaoude R. Nexplanon migration into a subsegmental branch of the pulmonary artery: A case report and review of the literature. *Medicine* 2020; 99 (4): e18881. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018881>
 7. Kafi Mallak F, Kopp Kallner H. Migration of a subdermal contraceptive implant into a subsegmental pulmonary artery and etonogestrel serum concentration over time - a case report. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2022; 27 (3): 261-64. <https://doi.org/10.1080/13625187.2022.2036977>
 8. Kew EP, Senanayake E, Djearaman M, Bishay E. Migration of contraceptive implant into the left pulmonary arterial system. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2017; 25 (7-8): 537-539. <https://doi.org/10.1177/0218492317716589>
 9. Maybury EK, Affrin ZC, Popa C, Fowler M, et al. Nexplanonec-tomy-the surgical removal of an embolized implanted contra-ceptive device: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2024; 18 (1): 234. <https://doi.org/10.1186/s13256-024-04547-7>
 10. O' Brien A, O'Reilly MK, Sugrue G, Lawler L, et al. Subdermal contraceptive implant embolism to a pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 2015; 99 (6): 2254-55. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.12.017>
 11. Park JU, Bae HS, Lee SM, Bae J, Park JW. Removal of a subdermal contraceptive implant (Implanon NXT) that migrated to the axilla by C-arm guidance: A case report and review of the literature. *Medicine* 2017; 96 (48): e8627. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000008627>
 12. Patel A, Shetty D, Hollings N, Dodds N. Contraceptive implant embolism into the pulmonary artery. *Ann Thorac Surg* 2014; 97 (4): 14521452. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.029>
 13. Rivera F, Bianciotto A. Contraceptive subcutaneous device mi-gration: what does an orthopaedic surgeon need to know? A case report and literature review. *Acta Bio-Medica* 2020; 91 (4-S): 232-237. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i4-S.9498>
 14. Rowlands S, Mansour D, Walling M. Intravascular migration of contraceptive implants: two more cases. *Contraception* 2017; 95 (2): 211-14. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.07.015>
 15. Thomas PA, Di Stefano D, Couteau C, D'Journo XB. Contracep-tive implant embolism into the pulmonary artery: Thoracoscop-ic retrieval. *Ann Thorac Surg* 2017; 103 (3): e271-e272. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.08.094>
 16. Moreira IF, Bianchini MP, Moreira GRC, Almeida AM, et al. Sex-ual function and metabolic/hormonal changes in women us-ing long-term hormonal and non-hormonal contraceptives: a pilot study. *BMC Women's Health* 2020; 20 (1). <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01107-1>

Transposición de grandes vasos asociada con microdelección del cromosoma 1q21.1

Transposition of great vessels associated with microdeletion of chromosome 1q21.1.

María Alejandra Aguirre Martínez,¹ Lina Johanna Moreno,² Armicson Felipe Solano Montero³

¹ Residente de Ginecología y Obstetricia, Epidemiología, Universidad Libre Cali, Colombia.

² Pediatra, Máster y Doctorado en Genética Médica.

³ Ginecoobstetra, Medicina Materno Fetal, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS, Colombia.

Resumen

ANTECEDENTES: La transposición de las grandes arterias es un padecimiento común, con una alta tasa de morbilidad y mortalidad atribuidas, el diagnóstico prenatal temprano es importante para mejorar la supervivencia posnatal mediante la corrección quirúrgica.

CASO CLÍNICO: Paciente de 22 años, con reporte ecográfico de detalle anatómico: transposición de grandes vasos y restricción del crecimiento intrauterino. Estudios genéticos con cariotipo normal y microarray con microdelección de 1.4Mb del cromosoma 1q21.1. Nació con dismorfia facial asociada a cardiopatía.

CONCLUSIÓN: La microdelección 1q21.1 es una alteración cromosómica rara, en la que se ven afectados múltiples genes, anomalía que se traduce en una amplia variedad de alteraciones fenotípicas, lo que denota la importancia de los estudios genéticos como método de elección para su identificación, además de poder resaltar la importancia de la medicina 5P.

PALABRAS CLAVE: Cardiopatías congénitas mayores; transposición de las grandes arterias; diagnóstico prenatal temprano; microdelección; genómica; bioinformática.

Abstract

BACKGROUND: Transposition of the great arteries is a common condition associated with high morbidity and mortality. Early prenatal diagnosis is important to improve postnatal survival by surgical correction.

CLINICAL CASE: 22-year-old female patient with ultrasound findings of transposition of the great arteries and intrauterine growth restriction. Genetic studies with normal karyotype and microarray with microdeletion of 1.4Mb of chromosome 1q21.1. He was born with facial dysmorphism associated with heart disease.

CONCLUSION: 1q21.1 microdeletion is a rare chromosomal alteration involving multiple genes, an anomaly that leads to a wide variety of phenotypic alterations, highlighting the importance of genetic studies as the method of choice for its identification, in addition to highlighting the importance of 5P medicine.

KEYWORDS: Major congenital heart disease; Transposition of the great arterie; Early prenatal diagnosis; Microdeletion; Genomics; Bioinformatics.

Correspondencia

María Alejandra Aguirre Martínez
male-aguirre@hotmail.com

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-2565-2676>
<https://orcid.org/0000-0002-2182-3757>
<https://orcid.org/a0000-0002-8137-9877>

Recibido: octubre 2024

Aceptado: noviembre 2024

Este artículo debe citarse como:

Aguirre-Martínez MA, Moreno LN, Solano-Montero AF. Transposición de grandes vasos asociada con microdelección del cromosoma 1: Reporte de un caso. Casos Clínicos de GOM 2025; 2 (3): 60-54.

<https://doi.org/10.24245/gom.v2i3.109>
www.casosclnicosdegom.org.mx

ANTECEDENTES

La trasposición de las grandes arterias es una cardiopatía congénita importante, caracterizada por una discordancia ventrículo-arterial en el contexto de conexiones auriculo-ventriculares normales.¹ Es una afección en la que la aorta sale del ventrículo derecho y la arteria pulmonar proviene del ventrículo izquierdo.² Representa del 5 al 7% de todas las cardiopatías congénitas; es la más común de las enfermedades cianóticas, con una incidencia de 2 a 3 casos por cada 10,000 nacidos vivos y se asocia, pobremente, con anomalías extracardiacas. Es más frecuente en varones con una relación 2:1 y su tasa de diagnóstico prenatal entre 40 al 80% debido a la visualización ecocardiográfica de los conductos de salida.³

Se han descrito dos tipos de trasposición de las grandes arterias: una forma simple con discordancia ventriculoarterial, sin otras anomalías cardíacas y la forma compleja con asociación de defectos septales ventriculares (45% asociados a CIV, 15% sin alteración hemodinámica), obstrucción de la vía de salida ventricular 20-30%, coartación de la aorta 5%. La supervivencia se estima entre 75 a 80% o 98 a 99%, dependiendo del tipo de anomalía en las arterias coronarias.¹

Puesto que la trasposición de las grandes arterias es un padecimiento común, con una alta tasa de morbilidad y mortalidad atribuidas, el diagnóstico prenatal temprano es importante para mejorar la supervivencia posnatal mediante la corrección quirúrgica. Su causa exacta sigue sin conocerse por completo y rara vez se asocia con aberraciones cromosómicas numéricas y anomalías extracardiacas.⁴ Entre las microdeleciones o duplicaciones estudiadas para esta anomalía, se han descrito en diferentes regiones: 22q11, 16p11.2 y 1q21.1. Las microdeleciones en 1q21.1 rara vez se encuentran en la población general y se ha descrito una

expresividad clínica variable, incluidas las alteraciones en el desarrollo motor, trastornos psiquiátricos, microcefalia, alteraciones cardíacas y en la talla, convulsiones y alteraciones renales.⁵

Hasta la fecha, la investigación genética se ha basado en el estudio de pacientes con una misma enfermedad o características clínicas similares e investigación de los cambios genéticos que podrían ser los responsables. Esto ha permitido, a lo largo de la historia, identificar las causas genéticas de múltiples enfermedades y los mecanismos moleculares implicados.⁶ Este concepto, llamado fenotipado inverso, tiene un especial interés en la medicina preventiva, con el fin de poder ofrecer a las pacientes un consejo previo a la concepción y, finalmente, el mejor tratamiento según el padecimiento en estudio.⁶

El caso aquí reportado describe una cardiopatía congénita mayor, asociada con una micropérdida en el cromosoma 1q21.1, como un caso de interés en la correlación genotipo-fenotipo que busca resaltar la importancia de la medicina 5P en la que se busca una asesoría personalizada, según el diagnóstico del paciente, predictiva, preventiva, a través de la consejería previa a la concepción, participativa y poblacional, en donde se den alternativas de tratamiento, seguimiento y pronóstico.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente primigesta de 22 años, sin antecedentes familiares de importancia. Durante el seguimiento del control prenatal, a las 22.2 semanas de embarazo, en la ecografía de detalle anatómico se advirtió un hallazgo anormal. Se reportó un feto en crecimiento, en percentil 11, con peso de 424 g, hueso nasal hipoplásico y cardiopatía compleja (transposición de grandes arterias), además de comunicación interventri-

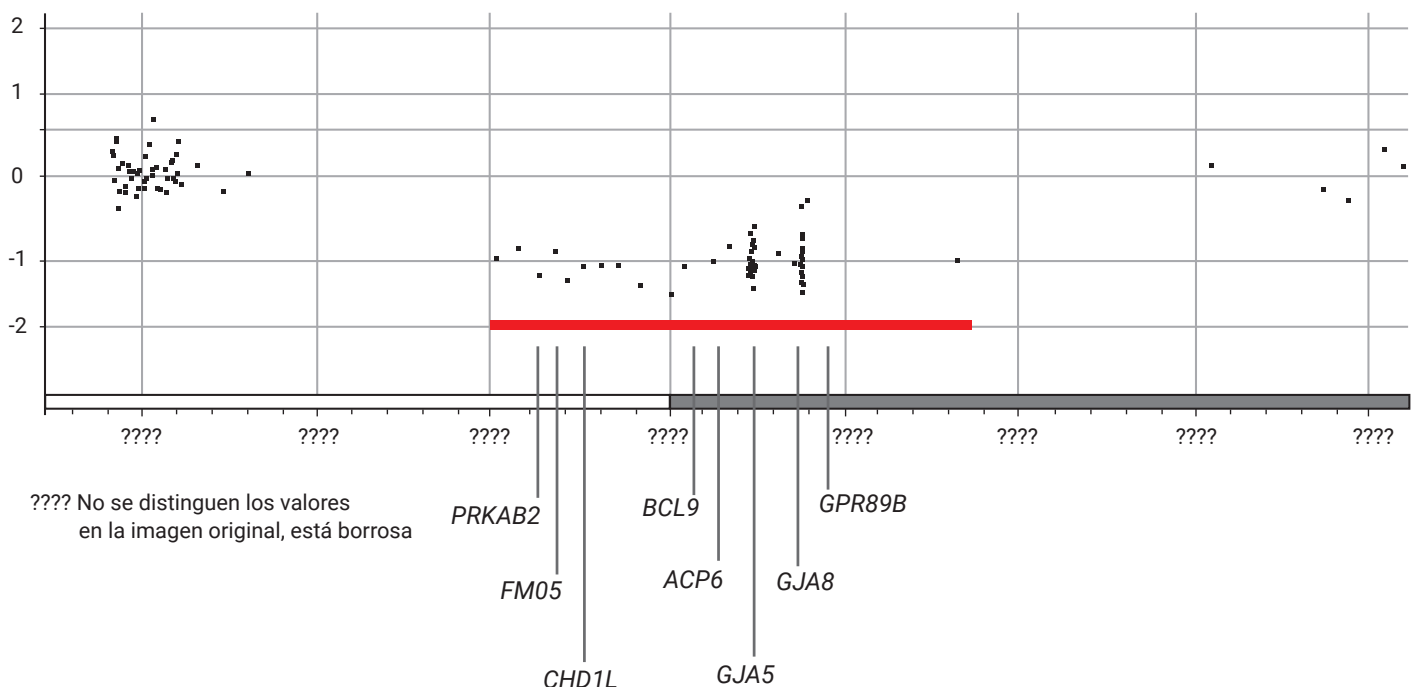


Figura 1. Genes OMIM reportados en la región 1q21.1 [Fuente: Chen et al 2018].

El síndrome de deleción del cromosoma 1q21.1 se presenta en el 0,2% (46/22 563) de los casos con retraso del desarrollo, malformaciones cardíacas, discapacidad intelectual y/u otras anomalías congénitas evaluadas mediante hibridación genómica comparativa por matriz (aCGH). Incluye al menos 12 genes, entre ellos PRKAB2, FMO5, CHD1, BCL9, ACP6, GJA5, GJA8 y GPR89B.

cular perimembranosa. Durante el seguimiento ecográfico del bienestar fetal, en las ecografías de las semanas 23 y 26, se advirtió la restricción del crecimiento intrauterino (percentil 2) con Doppler normal, además de la cardiopatía ya mencionada en la ecografía y ecocardiografía.

Debido a los hallazgos se practicó una amniocentesis diagnóstica, cariotipo en bandas G e hibridación genómica comparativa. La primera con reporte normal 46XY y la segunda con reporte anormal arr [GRCh38] 1q21.1q21.2 (147,029,795_148,437,975) X1 interpretado como una microdelección en la región cromosómica 1q21.1.

Matriz de puentes genómicos comparativos aCGH

Variante	Localización cromosómica	Coordenadas genómicas	Tamaño
Supresión	1t21.1	1t21.1t21.2	1.4 Mb

Se identificó una microdelección en la región cromosómica 1q21.1 de 1,4 Mb que se clasificó patógena con afectación a 36 genes HGNC y 8 genes de referencia OMIM. Se trata de una microdelección recurrente reportada en la bibliografía.

Análisis de interacción génica

Con uso de la base de datos del Sistema de Predicción de Interacciones Funcionales de Genes, obtenida GeneMANIA, se evaluaron las redes de expresión de las interacciones físicas, co-expresión, predicción, rutas, co-localización, interacciones genéticas y dominios proteicos de los genes. Si bien estos genes, en conjunto, no presentan interacción alguna, individualmente se relacionan con uniones en hendidura, unión célula-célula, actividad de fosfatasa, organización lítica vacuolar y diversos procesos metabólicos de interés. **Figura 2**

Luego de haber confirmado el diagnóstico se otorgó el asesoramiento genético respectivo y la paciente decidió continuar con el embarazo.

A las 37.4 semanas se atendió el parto, en un centro de tercer nivel de atención, con recién nacido, de peso adecuado para la edad gestacional, buena adaptación neonatal, sin signos de dificultad respiratoria, pero con cianosis generalizada, además de facies dismórfica. El recién nacido permaneció hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos neonatales para tratamiento médico.

- ✗ gap junction
- ✗ cell-cell junction
- ✗ gap junction channel activity
- ✗ phosphatase activity
- ✗ lytic vacuole organization
- ✗ Av node cell to bundle of His cell communication
- ✗ polyol metabolic process

Figura 2.

Durante su hospitalización fue valorado por el oftalmólogo pediátrico, con hallazgos normales para su edad. Los cardiólogos le practicaron un nuevo ecocardiograma que confirmó los hallazgos, además de una CIA tipo *ostium secundum*. Los estudios de extensión, para descartar síndromes genéticos asociados y malformaciones extracardiacas, no pudieron practicarse debido a la complejidad de la afección y la necesidad de atención especializada y el requerimiento de un mayor nivel de atención. El recién nacido falleció, sin autopsia. Se refirió, como causa de muerte, el diagnóstico de sepsis.

DISCUSIÓN

Como está descrito en la bibliografía, la prevalencia de malformaciones mayores a nivel internacional corresponde a un 2 a 4%, porcentaje que varía dependiendo de la edad de la población evaluada y si el diagnóstico se estableció antes del nacimiento o luego de ésta,⁸ lo que supone un grave problema de salud y social. Es indudable que la correcta evaluación ecográfica prenatal permite detectar hasta el 90% de las enfermedades cardíacas graves, cuando la practican especialistas experimentados.⁹

Una vez sospechado el diagnóstico es necesario descartar causas cromosómicas-genéticas para que el proceso de atención médica sea integral, dirigido, que permita establecer opciones terapéuticas tempranas, con seguimiento y pronóstico precisos y, sobre todo, la prevención de la aparición de nuevos casos mediante un adecuado consejo genético familiar.¹⁰

Históricamente, la técnica más utilizada para el análisis cromosómico ha sido el cariotipo, que detecta grandes pérdidas o ganancias de material genético y reordenamientos estructurales hasta en un 5% de los pacientes. Sin embargo, para mejorar el rendimiento diagnóstico se han implementado técnicas, como los arrays de hibridación genómica comparativa, que permiten explorar múltiples loci del genoma de manera simultánea y compararlos con la población sana.¹⁰ Esos ensayos de hibridación de *microarrays* son la herramienta fundamental para la detección de deleciones y duplicaciones.

Los estudios de deleciones y duplicaciones sugieren que los efectos fenotípicos de los cambios en la cantidad de copias son pleiotrópicos e implican la existencia de vías biológicas compartidas entre múltiples condiciones del neurodesarrollo, lo que puede explicar la variabilidad de las manifestaciones que pueden manifestar los pacientes.¹¹

Esta herramienta tiene ventajas frente a las convencionales porque permite una mayor resolución en la detección de alteraciones o cambios en la cantidad de copias, permite localizar con precisión la alteración, su tamaño y el contenido del gen, lo que facilita un diagnóstico genético más efectivo, preciso y mayor predicción de la enfermedad asociada.¹²

Teniendo en cuenta lo anterior, y en virtud de la necesidad de evaluar las variantes genéticas encontradas en diferentes enfermedades, así como la interacción de los genes entre sí, surge la necesidad de incluir a la bioinformática como el camino que aporte pistas de mecanismos moleculares,

vías de interacción, arquitectura molecular y modelos de predicción de enfermedades, además de ayudar a descubrir nuevas dianas terapéuticas y fármacos.¹³

La bioinformática es una disciplina científica, emergente, en las ciencias biomédicas que utiliza la tecnología de la información para organizar, analizar y distribuir información biológica, utilizando ADN, ARN, secuencias de aminoácidos, proteínas, estructuras moleculares tridimensionales, interacciones de genes, vías metabólicas, entre otros. Surgió a partir de las bases de datos obtenidas del Proyecto Genoma Humano y a través de la experimentación *in silico*, permite comprender mejor la relación entre la herencia y el riesgo de padecer una enfermedad, revelando la influencia genética en la aparición y evolución de enfermedades, así como desarrollar pruebas diagnósticas y alternativas terapéuticas para estas afecciones.¹⁴ Además, reconoce los genes que se encuentran en regiones eliminadas o insertadas, se realizan análisis en bases de datos GeneMania y/o STITCH en la búsqueda de anotaciones funcionales de genes candidatos, características de genes involucrados en enfermedades conocidas, redes de regulación genética e interacciones proteína-proteína, que permitirán establecer una correlación genotipo-fenotipo.

En la microdelección 1q21.1, encontrada en el paciente del caso, se ha reportado una amplia gama de características clínicas: rasgos faciales dismórficos leves-variables asociados con prominencia frontal, ojos hundidos, pliegues epicánticos, puente nasal grande, filtrum largo, paladar muy arqueado y trigonocefalia (mayor del 75%); retraso del desarrollo leve a moderado, incluido el retraso motor y del habla (50 a 75%); microcefalia, baja estatura, discapacidad intelectual y anomalías oculares de microftalmia, colobomas coriorretinianos y del iris, estrabismo y cataratas (25-50%); trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad congénita por calor, hipotonía, retraso del crecimiento y convulsiones (10 - 25%); y trastornos del espectro autista (TEA), esquizofrenia, malformaciones cerebrales, anomalías esqueléticas, malformaciones genitourinarias y sordera neurosensorial en menos del 10% de los pacientes.¹¹

La cardiopatía congénita (CHD) es una característica importante de la microdelección 1q21.1 y, ocasionalmente, también se ha informado de su existencia en la duplicación 1q21.1. Según Digilio y colaboradores se ha informado que los individuos con la microdelección recurrente 1q21.1 tienen cardiopatías; entre ellas: conducto arterioso persistente, tronco arterioso, defectos del tabique auricular y ventricular, tetralogía de Fallot, válvula aórtica bicúspide, dilatación de la aorta ascendente, insuficiencia aórtica, coartación de la aorta, interrupción del arco aórtico, origen anómalo de la arteria coronaria derecha, estenosis de la válvula pulmonar y transposición de los grandes vasos en individuos con deleciones. Hace poco se documentó una asociación entre la tetralogía de Fallot y la duplicación 1q21.1 o variantes en el mapeo del gen GJA5.¹⁵

La deleción del cromosoma 1q21.1 fue propuesta, por primera vez, como causa de enfermedad coronaria por Christiansen y su grupo, quienes encontraron deleciones

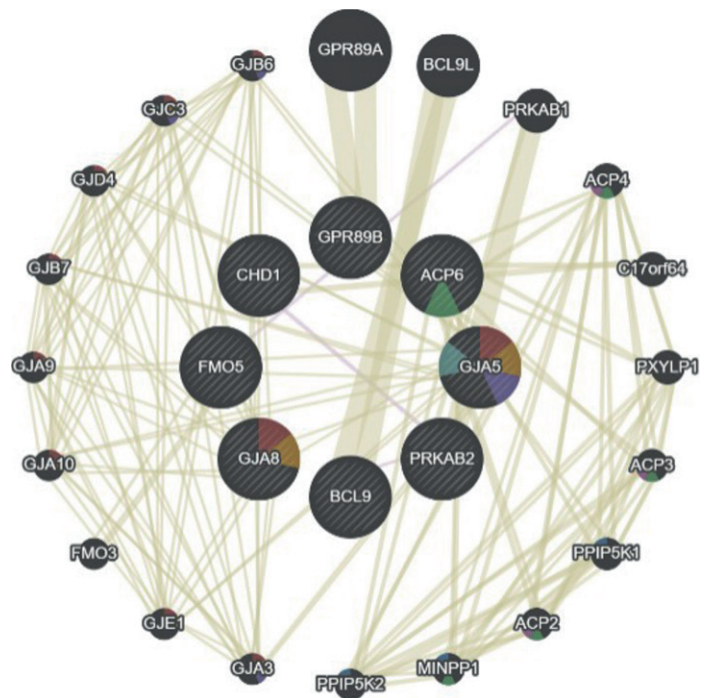


Figura 3. Construcción de red de interacción de genes involucrados en la región cromosómica 1q21.1 a través de la herramienta GeneMANIA.

que abarcaban toda la región crítica de 1q21.1 en un caso de enfermedad coronaria síndromica y dos no síndromicas entre 505 pacientes derivados para la evaluación genética clínica por sospecha de síndrome de DiGeorge o Williams con obstrucción del arco aórtico como parte de su fenotipo.¹⁶

Christiansen y coautores evaluaron 505 casos de pacientes con defectos congénitos a los que se les hizo un estudio citogenético que encontró una microdelección en el cromosoma 1q21.1 asociada con la expresión génica. GJA5, GJA8, FMO5, CHD1L, BCL9, ACP6.¹⁶ Entre las alteraciones cardíacas encontradas en este estudio están: defectos del tabique ventricular, estenosis subaórtica, coartación de la aorta.¹⁶ Al compararlo con el caso aquí reportado, se evidencian los mismos genes involucrados, lo que puede explicar la amplia heterogeneidad en la presentación clínica.

Digilio y su grupo reportaron una serie de pacientes con alteraciones cardíacas, donde la más común fue la estenosis aórtica, además de talla baja, manifestaciones neurológicas: convulsiones y retraso mental. En el análisis citogenético se encontró una duplicación en el cromosoma 1q21.1, con genes asociados GJA5, CHD1L, PRKAB2. Así mismo, al comparar con el caso que aquí se reporta puede observarse la amplia heterogeneidad en cuanto al espectro de presentación de afección cardíaca asociada con las variantes en los genes.¹⁵

Soemedi y colaboradores evaluaron las características fenotípicas específicas asociadas con las variantes en el cromosoma 1q21.1 que involucraban la sobreexpresión del gen GJA5. Ellos encontraron que, en términos de fenotipos de enfermedad cardíaca, los más comunes fueron: transposición de grandes arterias, defectos del tabique auricular, displasia de la válvula mitral y defectos del tabique ventricular.¹⁷

Upadhyai y coautores reportaron el caso de un paciente con dismorfia facial, microcefalia, baja estatura, microretrognatia, estrabismo, orejas grandes, labio y paladar hendido, microftalmia, microcórnea. Al hacer el análisis encontraron una delección en el cromosoma 1q21.1 con los siguientes genes involucrados: NBPF11, PRKAB2, FMO5, CHID1L, BCL9, ACP6, GJA5, GJA8.¹⁸ A pesar de tener la misma variante genética que el paciente del caso aquí comunicado, en ese paciente no se detectó cardiopatía congénita, lo que sigue apuntando a la hipótesis de una amplia heterogeneidad en cuanto a la presentación fenotípica de las diferentes interacciones genéticas.

CONCLUSIONES

La microdelección 1q21.1 es una alteración cromosómica rara en la que se ven afectados múltiples genes, lo que puede traducirse en una gran variedad de alteraciones fenotípicas. Existe, además, un amplio rango de presentación en cuanto a afectación cardíaca y su asociación con otros síndromes genéticos, lo que deja de manifiesto la importancia de los estudios genéticos como método de elección para su identificación y correcta atención multidisciplinaria, además de poder resaltar la importancia de la medicina 5P (personalizada, predictiva, preventiva, participativa y poblacional). Con base en los hallazgos mencionados es relevante hacer hincapié en la importancia de establecer correctamente un diagnóstico preconcepcional, tanto con las herramientas básicas disponibles durante el control prenatal como la ecografía, así como la evaluación genética necesaria, como la implementación de *arrays* como método de evaluación de interacción genética que, finalmente, permita tener un diagnóstico claro, para así generar estrategias de tratamiento postnatal, además de una asesoría preconcepcional multidisciplinaria para futuros embarazos.

REFERENCIAS

- Domínguez-Manzano P, Mendoza A, Herraiz I, Escribano D, et al. Transposition of the great arteries in fetal life: diagnostic accuracy and short-term outcome. *Fetal Diagn Ther* 2016; 40 (4): 268-76. <https://doi.org/10.1159/000444296>
- Freire G, Miller M, Huhta J. Ecocardiografía fetal de la transposición de las grandes arterias y el tronco arterial común. *Cardiol Young* 2012; 22 (6): 671-6. <https://doi.org/10.1017/S104795111200162X>
- C AAR. Una guía práctica para la ecocardiografía fetal: corazones normales y anormales. Transposición de las grandes arterias. 5-Minute Pediatr Consult 8.ª edición, 2022; 4ª ed. (capítulo 37): 956-7.
- Lee MY, Won HS, Han YJ, Ryu HM, et al. Clinical value of chromosomal microarray analysis in prenatally diagnosed dextrorotation of the great arteries. *J Matern Neonatal Med* 2020; 33 (9): 1480-5. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1519800>
- Edwards SD, Schulze KV, Rosenfeld JA, Westerfield LE, et al. Clinical characterization of individuals with the distal 1q21.1 microdeletion. *Am J Med Genet Part A*. 2021; 185 (5): 1388-98. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62104>
- Wilczewski CM, Obasohan J, Paschall JE, Zhang S, et al. Genotype first: Clinical genómica research through a reverse phenotyping approach. *Am J Hum Genet* 2023; 110 (1): 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.12.004>
- De Ita M, Cisneros B, Rosas-Vargas H. Genética de la transposición de grandes arterias: entre la anormalidad de lateralidad y el defecto del tracto de salida. *Revista de Cardiología* 2021; 14 (3): 390-9.
- Vargas P, Mergudich T, Martinovic C, Córdova V, et al. Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas: resultado de la experiencia CIMAF, Hospital Dr. Sótero Del Río. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2020; 85 (4): 358-65. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262020000400358>
- Muñoz H, Copado Y, Díaz C, Muñoz G, et al. Diagnóstico prenatal y manejo de la enfermedad cardíaca fetal. *Rev Médica Clínica Las Condes* 2016; 27 (4): 447-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.07.006>
- Castells-Sarret N, Cueto-González AM, Borregan M, López-Gronzona F, et al. Array CGH como primera opción en el diagnóstico genético: 1.000 casos y análisis de coste-beneficio. *Una Pediatría* 2018; 89 (1): 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.07.011>
- Bernier R, Steinman KJ, Reilly B, Wallace AS, et al. Clinical phenotype of the recurrent 1q21.1 copy-number variant. *Genet Med* 2016; 18: 341-349. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.78>
- Querejeta ME, Nieva B, Navajas J, et al. Diagnóstico prenatal y array-CGH II: gestaciones de bajo riesgo. *Diagnóstico Prenatal* 2012; 23 (2): 49-55. <https://doi.org/10.1016/j.diapre.2012.01.004>
- Persidis A. Data mining in biotechnology. *Nat Biotechnol* 2000; 18 (2): 237-8. <https://doi.org/10.1038/72722>
- Oliver GR, Hart SN, Klee EW. Bioinformatics for clinical next generation sequencing. *Clin Chem* 2015; 61 (1): 124-35. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.224360>
- Digilio MC, Bernardini L, Consoli F, Lepri FR, et al. Congenital heart defects in recurrent reciprocal 1q21.1 deletion and duplication syndromes: rare association with pulmonary valve stenosis. *Eur J Med Genet* 2013; 56 (3): 144-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.12.004>
- Christiansen J, Dyck JD, Elyas BG, et al. Chromosome 1q21.1 contiguous gene deletion is associated with congenital heart disease. *Circ Res* 2004; 94 (11): 1429-35. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000130528.72330.5c>
- Soemedi R, Topf A, Wilson IJ, Darlay R, et al. Phenotype-specific effect of chromosome 1q21.1 rearrangements and GJA5 duplications in 2436 congenital heart disease patients and 6760 controls. *Hum Mol Genet* 2012; 21 (7): 1513-20. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr327>
- Upadhyai P, Amiri EF, Guleria VS, et al. Recurrent 1q21.1 deletion syndrome: report on variable expression, nonpenetrance and review of literature. *Clin Dysmorphol* 2020; 29 (3): 127-31. <https://doi.org/10.1097/MCD.0000000000000327>