

clínicas básicas con pacientes reales, que son más difíciles de adquirir en el hospital, y de aspectos como la promoción y prevención o el abordaje biopsicosocial de las enfermedades.

Consideramos que la rotación por Pediatría de AP debería incluirse en los programas de las facultades de Medicina de todas las universidades españolas, e integrarse con las rotaciones hospitalarias con unos objetivos específicos. Para ello, es recomendable integrar a pediatras de AP como profesores de Pediatría de las universidades. Nuestra experiencia puede servir como modelo para el desarrollo de esta rotación clínica.

Bibliografía

1. Scheiner AP. Guidelines for medical student education in community-based pediatric offices American Academy of Pediatrics Council on Pediatric Education Subcommittee on Medical Student Curriculum. *Pediatrics*. 1994;93 6 Pt 1:956–9.
2. Pipas CF, Peltier DA, Fall LH, Olson AL, Mahoney JF, Skochelak SE, et al. Collaborating to integrate curriculum in primary care medical education: Successes and challenges from three US medical schools. *Fam Med*. 2004;36 Suppl:S126–32.
3. Elnicki DM, Kolarik R, Bardella I. Third-year medical students' perceptions of effective teaching behaviors in a multidisciplinary ambulatory clerkship. *Acad Med*. 2003;78:815–9.
4. Turkeshi E, Michels NR, Hendrickx K, Remmen R. Impact of family medicine clerkships in undergraduate medical education: A systematic review. *BMJ Open*. 2015;5:e008265.
5. Satran L, Harris IB, Allen S, Anderson DC, Poland GA, Miller WL. Hospital-based versus community-based clinical education: Comparing performances and course evaluations by students in their second-year pediatrics rotation. *Acad Med*. 1993;68:380–2.

6. Behmanesh F, Ahanchian H, Vakili R, Ahanchian N, Bagheri S. Teaching final-year medical students in a paediatric ambulatory care unit. *Clin Teach*. 2014;11:361–4.

María Aparicio Rodrigo^{a,b,*}, Carmen Martínez González^{a,c}, María García-Onieva Artazcoz^b, Ángeles Hernández Coboño^d y Jesús López-Herce Cid^{a,e}

^a *Unidad de Pediatría, Departamento de Salud Pública y Materno-infantil, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*

^b *Pediatría de Atención Primaria, Centro de salud Entrevías, Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España*

^c *Pediatría de Atención Primaria, Centro de salud Villablanca, Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España*

^d *Centro de salud Valdebernardo, Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España*

^e *Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marapa04@ucm.es (M. Aparicio Rodrigo).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.020>
1695-4033/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Encefalopatía, fallo renal y retinopatía. Déficit de CoQ10 por mutación de COQ8B



Encephalopathy, kidney failure and retinopathy. CoQ10 deficiency due to COQ8B mutation

Sr. Editor:

La coenzima Q10 (CoQ10) desempeña una función primordial en procesos celulares como la producción de energía a través de la cadena respiratoria mitocondrial, la β -oxidación de ácidos grasos y la biosíntesis de pirimidina; también es uno de los principales antioxidantes celulares. Para su biosíntesis se requieren múltiples enzimas codificadas por diferentes genes (*PDSS1*, *PDSS2*, *COQ2*, *COQ4*, *COQ6*, *COQ8A*, *COQ8B* y *COQ9*). Debido a la ubicuidad de la CoQ10 y a que las enzimas necesarias para su biosíntesis tienen una expresión tisular heterogénea, el déficit de CoQ10 (DCoQ10) se caracteriza por una gran variabilidad clínica, que se muestra como miopatía, retraso psicomotor (RPM), encefalopatía, ataxia cerebelosa, retinopatía, hipertensión pulmonar, miocardiopatía, síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) y enfermedad renal crónica (ERC), dependiendo del gen afectado¹.

Presentamos el caso de un niño de 6 años, con antecedentes de crisis convulsivas febriles y RPM no filiado, que ingresó por encefalopatía hipertensiva (presión arterial 240/170 mmHg). Los padres referían astenia, poliuria, polidipsia, micciones con espuma de 6 meses de evolución y edema palpebral los últimos días. Se realizó tomografía computarizada craneal, que fue normal. Se objetivó hematuria microscópica, proteinuria nefrótica (índice urinario proteínas/creatinina 23 mg/mg, normal <0,2) y fallo renal grave con filtrado glomerular estimado de 4 ml/min/1,73 m² (KDIGO 2012 estadio 3). En la ecografía se observó un tamaño renal disminuido para su edad, pérdida de la diferenciación corticomedular e hiperecogenicidad, hallazgos sugerentes de nefropatía de larga evolución. Se objetivó también retinosis pigmentaria bilateral. Se inició hemodiafiltración venovenosa continua para control de hipervolemia y manejo de alteraciones electrolíticas como hiperfosfatemia e hiperpotasemia; se continuó con hemodiálisis crónica durante 3 meses hasta el trasplante renal de donante cadáver, que tuvo buena evolución. El estudio genético de nefronoptosis (*NPHP1-4*) fue negativo. Posteriormente se amplió el estudio, con secuenciación masiva de 140 genes asociados a enfermedades renales, en el que se observaron 2 variantes no descritas (tabla 1) del gen *COQ8B* (*ADCK4*) en heterocigosis compuesta [c.439T>C, p.(Cys147Arg) y c.1035+2T>C, p.(Δ)], uno de los genes responsables de la síntesis de la CoQ10.

Tabla 1 Mutaciones en *COQ8B* descritas y series de casos publicados

Series de casos	N	Alteración de nucleótidos	Cambio de aminoácido	Grupo étnico
Ashraf et al.	15	c.101G>A	p.W34*	Europeo
		c.954_956dup	p.T319dup	Europeo
		c.532C>T	p.R178W	Árabe
		c.645delT	p.F215Lfs*14	Argelino
		c.1430G>A	p.R477Q	Argelino
		c.857A>G	p.D286G	Desconocido
		c.1447G>T	p.E483*	Desconocido
		c.958C>T	p.R320W	Tunecino
		c.1027C>T	p.R343W	Marroquí
		c.1199-1200insA	p.H400Nfs*11	Turco
		c.1356-1362del	p.Q452Hfs	Indio
Korkmaz et al.	26	c.293T>G	p.L98R	Turco
		c.929C>T	p.P310L	Turco
		c.1493-1494CC>AA	p.A498E	Turco
		c.1339dupG	p.E447Gfs*10	Turco
Li et al.	2	c.625C>G	p.D209H	Chino
Wang et al.	8	c.241G>T	p.E81*	Chino
		c.1468C>T	p.R490C	Chino
		c.448C>T	p.R150*	Chino
		c.748G>C	p.D250H	Chino
		c.737G>A	p.S246N	Chino
Feng et al.	2	c.614C>T	p.S205N	Chino
Estudio actual	1	c.439T>C)	p.C147R	Europeo
		c.1035+2T>C	p.(¿)	Europeo

* La mutación no produce un cambio de aminoácido si no un codón de parada.

El diagnóstico genético justificó el tratamiento con ubiquinona (5 mg/kg al día), con mejoría del desarrollo psicomotor y del rendimiento escolar. En la actualidad, el paciente tiene 12 años y mantiene una función del injerto renal y presión arterial normales. No ha presentado nuevos episodios convulsivos y ha sido posible suspender los fármacos anticomiciales. A la exploración persiste dismetría leve con maniobra dedo-nariz y temblor intencional en manos, pese a una neuroimagen por resonancia magnética normal a los 11 años.

La afectación glomerular, de forma aislada o sindrómica, en el DCoQ10 se asocia a los genes *COQ2*, *COQ6*, *PDSS2* y *COQ8B* (*ADCK4*). Un 1-1,9% de SNCR es debido a un DCoQ10 por afectación de estos genes.

COQ8B codifica para una cinasa (*aarF domain containig kinase 4*, *ADCK4*)² que se expresa en las mitocondrias y, en particular, en los procesos podocitarios, en túbulo proximal y en túbulos colectores. Interacciona también con *COQ6* a nivel podocitario³.

Mutaciones en *COQ8B* producen una pérdida de función de *ACDK4* con descenso de los niveles de CoQ10 y reducción de la migración de los podocitos, sin causar una proliferación o apoptosis en fibroblastos ni en podocitos. Al inicio, que suele ocurrir en la adolescencia, el 44% de los pacientes presentan SNCR y el 46% ERC avanzada (estadio 3-5)⁴. El patrón histológico renal es de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. De forma ocasional, hay sintomatología extrarrenal, como retinosis pigmentaria, crisis convulsivas y

RPM. Los pacientes que empiezan como SNCR pueden progresar rápidamente a ERC terminal y precisar trasplante renal.

La administración de CoQ10 puede mejorar la sintomatología y disminuir la proteinuria y la progresión de la ERC. En las series de casos de DCoQ10 por mutaciones en *COQ8B* (*ADCK4*) publicadas hasta el momento, 4 de 43 pacientes mostraron una respuesta parcial o total al tratamiento³⁻⁵. En 3 de ellos la afectación renal se encontraba en un estadio temprano.

Ante SNCR, ERC no filiada con o sin afectación extrarrenal como retinosis pigmentaria, crisis convulsivas y RPM se debe plantear el estudio genético, que incluya genes relacionados con la biosíntesis de CoQ10. Los beneficios son múltiples: proporcionar un diagnóstico molecular inequívoco a pacientes y familias, describir la relación genotipo-fenotipo y ofrecer un tratamiento que, si se inicia de forma precoz, podría disminuir de forma parcial o total la progresión de la afectación renal y extrarrenal. El análisis genético mediante secuenciación masiva de paneles de genes y su posterior comprobación mediante secuenciación de Sanger es la aproximación más costo-efectiva actualmente⁶.

Este caso ilustra el valor añadido del diagnóstico genético ante un paciente pediátrico con ERC grave de origen no filiada y la importancia de detectar las manifestaciones asociadas.

Bibliografía

- Desbats MA, Lunardi G, Doimo M, Trevisson E, Salviati L. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q10 (CoQ10) deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2015;38:145–56.
 - Vazquez Fonseca L, Doimo M, Calderan C, Desbats MA, Acosta MJ, Cerqua C, et al. Mutations in COQ8B (ADCK4) found in patients with steroid resistant nephrotic syndrome alter COQ8B function. *Human Mutation*. 2018;39:406–14.
 - Ashraf S, Gee HY, Woerner S, Xie LX, Vega-Warner V, Lovric S, et al. ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption. *J Clin Invest*. 2013;123:5179–89.
 - Korkmaz E, Lipska-Zietkiewicz BS, Boyer O, Gribouval O, Fourrage C, Tabatabaei M, et al. ADCK4-associated glomerulopathy causes adolescence-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:63–8.
 - Feng C, Wang Q, Wang J, Liu F, Shen H, Fu H, et al. Coenzyme Q10 supplementation therapy for 2 children with proteinuria renal disease and ADCK4 mutation: Case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8880.
 - Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: When and how? *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1813–21.
- Víctor Adán Lanceta^{a,*}, Yolanda Romero Salas^b,
María Luisa Justa Roldán^b,
María Concepción García Jiménez^c
y Gema Ariceta Iraola^d
- ^a Servicio de Pediatría, Hospital Obispo Polanco, Teruel, España
^b Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España
^c Unidad de Metabolopatías, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España
^d Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: victoradanlanceta@gmail.com
(V. Adán Lanceta).
- <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.019>
1695-4033/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bloqueo auriculoventricular completo asociado a infección por virus respiratorio sincitial: presentación de un caso y revisión de la literatura



Complete atrioventricular block associated with respiratory syncytial virus: Presentation of a case and a literature review

Sr. Editor:

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa más común de infección de las vías respiratorias inferiores en la infancia. Ocasionalmente, el VRS puede producir afectación cardiovascular y del sistema nervioso central graves, como miocarditis o encefalitis necrosante¹. Presentamos el caso de una niña con miocarditis aguda y bloqueo auriculoventricular completo (BAVC) asociado a VRS.

Niña de un mes ingresada en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) por bronquiolitis grave por VRS conectada a ventilación mecánica no invasiva. A las pocas horas presenta episodio de bradicardia prolongada y precisa intubación, persistiendo, no obstante, frecuencias cardíacas (FC) bajas (60-70 lpm), desarrollando además hipotensión arterial. Se inicia una perfusión de adrenalina y se realiza electrocardiograma (ECG), que muestra bradicardia de QRS estrecho (fig. 1A). Cada QRS es precedido de onda P, pero parece que existen ondas P bloqueadas ocultas en la onda T. Se realizó ECG con derivación esofágica que confirma un BAVC (fig. 1B). Se inicia perfusión de isoproterenol (0,2 µg/kg/min) con aumento de la FC a 120-130 bpm y resolución de la hipotensión. Veinticuatro horas más tarde la paciente desarrolla disfunción ventricular

(FEVI 42%), láctico elevado (3,8 mmol/l), edema pulmonar y elevación de troponinas (troponina T ultrasensible máxima 27 ng/l) sugestivo de miocarditis. Precisa soporte con milrinona (0,5 µg/kg/min) y adrenalina (hasta 0,3 µg/kg/min). Se obtiene un panel diagnóstico incluyendo anticuerpos antiRo y antiLa en el niño y su madre, hormonas tiroideas, serología de la enfermedad de Lyme, cultivos de sangre, orina y LCR, PCR viral y bacteriana en sangre, heces y aspirado nasofaríngeo, aminoácidos plasmáticos y perfil de acilcarnitinas. Se administra gammaglobulina intravenosa (1 g/kg, 2 días), carnitina, ribavirina y palivizumab. Presenta una rápida mejoría hemodinámica, retirándose la adrenalina y la milrinona en el 3.º y 5.º día, respectivamente. Sin embargo, el BAVC persiste. Se administra metilprednisolona intravenosa en dos ocasiones (2 mg/kg durante 5 días), sin cambios. La paciente tolera una FC de 60-75 lpm, por lo que no precisa la implantación de marcapasos. La PCR para el VRS-B en el hisopo nasofaríngeo y la sangre obtenida en la fase aguda fueron positivas. En el seguimiento, la paciente permanece asintomática. En el ECG a los 3 meses se recupera la conducción auriculoventricular (AV), observándose un BAV de 1.º grado residual, situación que mantiene 9 meses tras el evento.

El BAVC es una manifestación inusual durante el curso de la miocarditis aguda. En un estudio reciente en 31.760 adultos la ocurrencia fue del 1,1%, asociándose a mayor estancia hospitalaria y mortalidad². En 2014 Anderson et al.³ revisaron el impacto de las arritmias en el pronóstico de la miocarditis pediátrica. De 2.041 pacientes, se produjo un BAVC en el 1,1%, sin asociarse a un peor pronóstico. Parece que el BAVC es más frecuente en la miocarditis aguda fulminante, con una prevalencia entre el 14 y el 71%^{4,5}. El BAVC suele resolverse durante la fase aguda de la miocarditis y la mayoría de los autores concluyen que el BAVC no influye en el resultado final si se administra un tratamiento adecuado.