

Metabolopatía con tríada clínica característica: síndrome de Sengers[☆]



Metabolopathy with characteristic clinical triad: Sengers syndrome

Sra. Editora,

Exponemos el caso de una recién nacida a término con peso adecuado. La madre tenía 28 años, era secundigesta (un aborto espontáneo en el primer trimestre), con antecedente de diabetes mellitus de tipo 2, insulinizada, y con artritis reumatoide en tratamiento con factor biológico (certolizumab). Los abuelos maternos eran de Pakistán, consanguíneos (primos hermanos). Dos primos hermanos maternos habían fallecido antes de los 2 años de edad, sin otros antecedentes familiares.

En las ecografías prenatales destacaba un retraso del crecimiento intraútero con flujos Doppler normales, sin otros hallazgos patológicos.

Nació por parto eutócico, con Apgar 9/10/10 y pH de cordón correcto (pH venoso 7,31). A las 18 h de vida se inició un cuadro de hipoactividad, con quejido respiratorio, hipoglucemia de 35 mg/dL e hipoxemia mantenida (saturaciones basales 90-92%), por lo que fue ingresada en la unidad neonatal.

En el estudio analítico inicial destacaba una acidosis metabólica grave con hiperlactacidemia (máximo 22 mmol/L a las 21 h de vida). Se descartó la causa infecciosa y, ante la sospecha de enfermedad mitocondrial, se inició tratamiento con cofactores: tiamina, biotina, riboflavina, coenzima Q10 y L-carnitina por vía oral.

El perfil de aminoácidos-ácidos orgánicos mostraba acidemia láctica con aumento de alanina y prolina.

El estudio cardiológico evidenció disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo con fracción de eyección del 37%. Se le dio soporte con milrinona y furosemida, con buena respuesta clínica, resolución de la acidosis metabólica y descenso de lactato a < 5 mmol/L. Pudo reducirse la dosis de milrinona hasta suspenderse tras el inicio de carvedilol. Posteriormente se añadió captopril, que se mantuvo hasta el alta hospitalaria.

Los controles ecocardiográficos reglados mostraron normalización de la función sistólica biventricular y mejoría estructural, aunque persistía un ventrículo izquierdo engrosado y ventrículo derecho trabeculado (fig. 1).

En el estudio de extensión se objetivaron, además, cataratas puntiformes bilaterales.

Ante la tríada clínica de acidosis láctica, cataratas y miocardiopatía (de probable evolución a hipertrófica por ventrículo izquierdo engrosado), se sospechó el síndrome de Sengers, que se confirmó mediante exoma clínico. Se halló una variante patogénica *nonsense* en homocigosis en el gen *AGK* (NM_018238.3: c.632G>A).

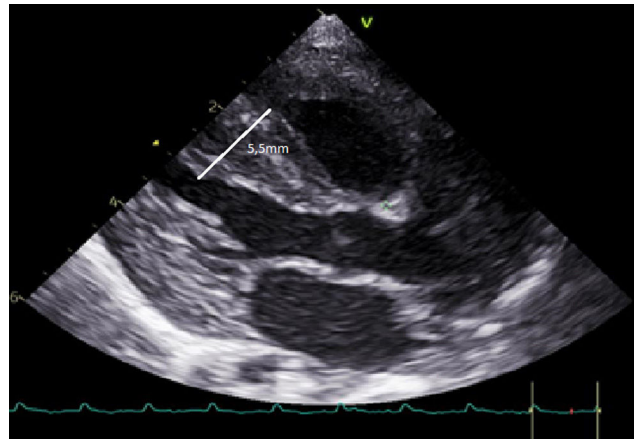


Figura 1 Ecocardiografía en plano paraesternal largo en la que se objetiva engrosamiento del tabique interventricular (5,5 mm).

La paciente mantuvo una buena curva pondoestatural con lactancia mixta y, dada la buena evolución, fue dada de alta de la unidad neonatal a los 38 días de vida bajo tratamiento con carvedilol, captopril y furosemida. Al alta hospitalaria precisaba de sonda nasogástrica para completar las tomas con el objetivo de evitar la fatiga muscular y la hiperlactacidemia consecuente.

Se mantuvo el seguimiento multidisciplinar con apoyo de la unidad de atención al paciente crónico complejo.

Durante el seguimiento de cardiología pediátrica se objetivó una progresión a miocardiopatía hipertrófica, clínicamente controlada con el tratamiento médico descrito.

La paciente presentaba signos de limitación de la agudeza visual secundaria a cataratas congénitas bilaterales. Dada la estabilidad cardiológica, que hacía pensar en una esperanza de vida más larga de la esperada inicialmente, y con el fin de mejorar su calidad de vida y su relación con el entorno, se decidió, de forma multidisciplinar, realizar cirugía de cataratas a los 6 meses de vida. En el postoperatorio (>24 h) falleció por parada cardiorrespiratoria.

El síndrome de Sengers es una enfermedad minoritaria, con unos 40 casos descritos actualmente. Consiste en una enfermedad mitocondrial autosómica recesiva causada por variantes patogénicas bialélicas en el gen *AGK*, que codifica la enzima acilglicerol cinasa mitocondrial. La proteína codificada es parte de la membrana mitocondrial y del complejo TMEM22. Interviene en funciones de señalización, estabilidad del ADN mitocondrial y del metabolismo energético mitocondrial a través de la cadena respiratoria mitocondrial. Destaca su papel crucial en la síntesis de lípidos, como la cardiolipina. De hecho, un fármaco estabilizador de la estructura del mitocondrio a través de la cardiolipina se ha estudiado como opción terapéutica en este defecto (elamipretida)¹⁻³.

El síndrome se caracteriza por cataratas congénitas, miocardiopatía hipertrófica y acidosis láctica, que puede asociarse a miopatía esquelética. Existen 2 formas clínicas: 1) una infantil grave, caracterizada por inicio precoz de miocardiopatía, acidosis láctica y muerte prematura, como el caso descrito; y 2) una más leve, con esperanza de vida de hasta la cuarta década, en la que se desarrolla la miocardiopatía en estadios más avanzados^{1,2}.

[☆] Presentado en la 26.ª Reunión anual de la Sociedad Catalana de Pediatría. Comunicación oral breve: Hiperlactacidemia en el neonato, ¿en qué debemos pensar? Lérida (Cataluña, España), 10-11 de junio de 2022.

Aunque no se ha establecido una correlación genotipo-fenotipo clara, se ha reportado que la presencia de variantes patogénicas *nonsense* en homocigosis, como en este caso, se asocia con un fenotipo caracterizado por una alta incidencia de mortalidad infantil y una menor esperanza de vida.

El manejo anestésico supone un riesgo elevado de muerte súbita por la inhibición del metabolismo mitocondrial producido por los agentes anestésicos y la disfunción cardíaca subyacente^{4,5}.

La mortalidad alcanza el 50% antes del año de vida, mayoritariamente causada por insuficiencia cardíaca. Es importante sospecharla ante la tríada comentada, dadas las implicaciones pronósticas y de asesoramiento genético.

Bibliografía

1. Beck DB, Cusmano-Ozog K, Andescavage N, Leon E. Extending the phenotypic spectrum of Sengers syndrome: Congenital lactic acidosis with synthetic liver dysfunction. *Transl Sci Rare Dis*. 2018 Abr 13;3:45–8, <http://dx.doi.org/10.3233/TRD-180020>. PMID: 29682452; PMID: PMC5904566.
2. Wu CW, Caha M, Smoot L, Harris DJ, Roberts AE, Sacharow S, et al. Sengers syndrome and AGK-related disorders - Minireview of phenotypic variability and clinical outcomes in molecularly confirmed cases. *Mol Genet Metab*. 2023 Jul;139:107626, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107626>. Epub 2023 Jun 10. PMID: 37354892.
3. Koenig MK, Russo SN, McBride KL, Bjornsson HT, Gunnarsdottir BB, Goldstein A, et al. Use of elamipretide in patients assigned

ned treatment in the compassionate use program: Case series in pediatric patients with rare orphan diseases. *JIMD Rep*. 2022 Sep 21;64:65–70, <http://dx.doi.org/10.1002/jmd2.12335>. PMID: 36636586; PMID: PMC9830009.

4. Niezgodá J, Morgan PG. Anesthetic considerations in patients with mitochondrial defects. *Paediatr Anaesth*. 2013 Sep;23:785–93, <http://dx.doi.org/10.1111/pan.12158>. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23534340; PMID: PMC3711963.
5. Fnon NF, Hassan HH, Ali HM, Sobh ZK. Sengers syndrome: A rare case of cardiomyopathy combined with congenital cataracts in an infant: post-mortem case report. *Cardiovasc Pathol*. 2021 Sep-Oct;54:107371, <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2021.107371>. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34274418.

Laura Naqui Xicota*, Elisenda Cortès-SaladelaFont, Elena Berrocal Acevedo, Andrea Ros Peña, Berta Brussosa Ventura y Roser Porta Ribera

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: naqui.laura@gmail.com (L. Naqui Xicota).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.08.007>
1695-4033/ © 2024 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

La expresión de CD64 en neutrófilos aumenta en lactantes menores de tres meses con fiebre sin foco: estudio piloto en urgencias pediátricas



Neutrophil CD64 expression increases in infants aged less than 3 months with fever without source: pilot study in the paediatric emergency care setting

Sra. Editora,

La fiebre sin foco (FSF) en lactantes menores de 90 días es un motivo común de consulta en los servicios de urgencias pediátricas (SUP). Actualmente, la evaluación clínica, el hemograma, las pruebas microbiológicas rápidas y los marcadores bioquímicos y hematológicos específicos (incluyendo el recuento leucocitario, la proteína C-reactiva sérica [PCR] y la procalcitonina [PCT]) se utilizan para guiar el diagnóstico etiológico presuntivo y el manejo del paciente¹.

El análisis de la respuesta inmune mediante citometría de flujo (CF) en procesos infecciosos está adquiriendo relevancia en la práctica clínica². La CF determina la presencia o ausencia de proteínas de superficie leucocitarias ligadas a un fluorocromo mediante su estimulación con láser³. Uno de los antígenos más estudiados es el CD64, un receptor Fc inmunoglobulínico expresado de forma constitutiva en la superficie

de los monocitos y los macrófagos. Su expresión aumenta en estas células y surge en los neutrófilos en respuesta a las citoquinas inflamatorias⁴.

En el caso del CD64, el porcentaje de neutrófilos positivos y su expresión en la superficie parecen ser superiores en las infecciones bacterianas en comparación con las virales⁵. Por lo tanto, el CD64 se ha propuesto como un potencial biomarcador infeccioso³. Además, el hecho de que la determinación de CD64 requiera una cantidad mínima de sangre, así como su especificidad, hacen que este marcador sea de particular interés en los lactantes⁵.

Esta carta científica presenta los resultados del estudio piloto que evaluó la viabilidad del uso del CD64 como biomarcador de infección en lactantes menores de 90 días con FSF atendidos en SUP. El objetivo principal fue describir las poblaciones leucocitarias y la expresión de CD64 en neutrófilos. Los hallazgos obtenidos se compararon con los de una cohorte de niños sanos y se estudió su correlación con biomarcadores clásicos de infección.

Se llevó a cabo un estudio piloto unicéntrico prospectivo y descriptivo. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité ético del hospital (código R-0049/20). Se recogieron datos clínicos, analíticos y citométricos (CF) tras recibir el consentimiento a la participación de los padres o cuidador/a. La CF se llevó a cabo en especímenes de 100 µL de sangre obtenidas del volumen restante de la muestra obtenida para el hemograma en el SUP. Se determinaron las subpoblaciones leucocitarias y la expresión de CD64 en neutrófilos (metodología detallada en [Anexo 1](#)). Se incluyó a los lactantes menores de tres meses con FSF que acudie-