Rev Clin Esp. 2024;224(Supl 1):S608

Revista Clínica Española

https://www.revclinesp.es

672 - IMPACTO CLÍNICO DE LA MUTACIÓN TREX1 EN DOS GENERACIONES: ANÁLISIS DE UN CASO FAMILIAR

Tatiana Pire García[1], *Ana Sofía Romero León*[1], *María Barrientos Guerrero*[1], *Elena García Martínez*[1], *Cristina Ausín García*[1], *Héctor Balastegui Martín*[2], *María Victoria Villalba García*[1] *y Cristina Lavilla Olleros*[1]

[1]*Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.* [2]*Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.*

Resumen

Objetivos: Describir y comparar las manifestaciones clínicas entre dos individuos de una familia portadores de la mutación TREX1.

Métodos: Se registraron datos clínicos de padre e hija con diagnóstico de variante patogénica para TREX1. Se compararon los resultados con una revisión de la literatura.

Resultados: Caso 1. Varón de 56 años, hipertenso, con tabaquismo y enolismo crónico. Consulta en agosto de 2022 por debilidad de hemicuerpo derecho, mostrando en una resonancia magnética craneal (RMN) varias lesiones en sustancia blanca de ambos hemisferios, con realce en anillo y calcificaciones. Una biopsia cerebral descarta malignidad, mejorando con corticoterapia. Dos meses después acude por perforación intestinal. La biopsia quirúrgica muestra vasculitis de pequeño vaso, interpretándose como probable poliarteritis nodosa, iniciando tratamiento con ciclofosfofamida 500 mg. En los siguientes tres meses presenta fiebre y derrame pleural refractario a antibioterapia, con una biopsia pleural y adenopática compatibles con sarcoidosis, iniciándose metotexato 15 mg/semanal. Se solicita valoración oftalmológica pese a estar asintomático, mostrando vasculitis retiniana. Finalmente, el estudio genético de exoma clínico mediante secuenciación masiva (NGS) identifica una variante patogénica en heterocigosis en el gen TREX1 (c.703dup; p.Val235Glyfs*6) que permite establecer el diagnóstico molecular de vasculopatía retiniana con leucoencefalopatía cerebral y manifestaciones sistémicas (RVCL-S), compatible con la clínica del paciente. Se inicia tratamiento con ruxolitinib 5 mg/12 h, logrando estabilidad clínica. Caso 2. Mujer de 25 años, con antecedente de obesidad grado I. Asintomática, sin signos de interés. Analíticamente destaca creatina quinasa (CK) de 207 U/L. Radiografía de tórax, ecocardiograma transtorácico y RMN craneal sin alteraciones. Un estudio genético de segregación familiar mediante secuenciación SANGER confirma que es portadora en heterocigosis de la misma variante identificada en su padre en el gen TREX1 (c.703dup; p.Val235Glyfs*6). Actualmente sin tratamiento, mantiene un seguimiento estrecho, con valoración oftalmológica y RMN craneal anual.

	Caso 1	**Caso 2**
Edad al diagnóstico genético	56	25
Características clínicas mayores:		
Retinopatía	Sí	No

Alteraciones neurológicas focales	Sí	No
Deterioro cognitivo	No	No
Enfermedad psiquiátrica	No	No
Convulsiones	No	No
Alteraciones en RMN:		
Lesiones de sustancia blanca con realce en anillo	Sí	No
Calcificaciones	Sí	No
Otras características clínicas:		
Hipertensión arterial	Sí	No
Enfermedad hepática	No	No
Enfermedad renal	No	No
Enfermedad gastrointestinal	Sí	No
Migraña	No	No
Fenómeno de Raynaud	No	No
Tratamientos recibidos:		
Corticosteroides	Sí	No
Ciclofosfamida	Sí	No
Metotrexate	Sí	No
Ruxolitinib	Sí	No

Discusión: RVCL-S es una enfermedad sistémica de aparición en la edad adulta, de herencia autosómica dominante, causada por mutaciones monoalélicas en el gen TREX1, que produce vasculopatía de pequeño vaso. El caso índice supone el paradigma de RVCL-S (tabla), presentando un déficit neurológico focal, lesiones de sustancia blanca que realzan en anillo, vasculitis retiniana y afectación intestinal. Su hija es actualmente portadora asintomática de la misma variante patogénica, pero hasta la fecha ningún portador ha vivido sin desarrollar RVCL-S. Aunque se desconoce la historia natural de la enfermedad, parece que entre los 35 y 50 años debuta la enfermedad neurológica progresiva, falleciendo a los 10 años del diagnóstico. No hay tratamiento específico para RVCL-S. Se han utilizado corticoesteroides, ciclofosfamida, o rituximab, sin beneficio. Más recientemente, inhibidores de JAK como ruxolitinib han mostrado mejores resultados en un paciente sintomático con la misma mutación.

Conclusiones: Esta serie contribuye a la comprensión de RVCL-S, siendo el exoma clínico una herramienta crucial para el diagnóstico. El asesoramiento genético y manejo clínico de los portadores asintomáticos supone un desafío, dada la aparición tardía de síntomas, falta de tratamientos y curso letal de la enfermedad. El uso de inhibidores de JAK parece una opción prometedora.

0014-2565 / © 2024, Elsevier España S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.