

Caso clínico

Hipertensión pulmonar: uno entre un millón

C. APARICIO FERNÁNDEZ DE GATTA¹, B. PLATA IZQUIERDO^{1,2}, H. GÓMEZ^{1,3}, E. MARCOS VADILLO^{4,5},
P. PRIETO MATOS^{1,5}, F. FERNÁNDEZ CARRIÓN^{1,6}

¹Servicio de Pediatría; ²Cardiología Infantil; ³Neurología Infantil; ⁴Genética Molecular, Servicio de Bioquímica; ⁵Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. ⁶Unidad de Enfermedades Raras de Castilla y León.

RESUMEN

Introducción. La hipertensión pulmonar en pediatría suele presentarse con una clínica inespecífica que hace difícil su sospecha diagnóstica, siendo hasta en el 30% de los casos de etiología multifactorial.

Caso clínico. Presentamos el caso de una lactante de 2 meses de edad que comienza con clínica inespecífica (vómitos, rechazo de tomas, irritabilidad), presentando un empeoramiento progresivo que termina en varias paradas cardiorrespiratorias abortadas. En el estudio diagnóstico únicamente se encuentra una hipertensión pulmonar grave que no responde a tratamiento vasodilatador agresivo. Además, muestra hiperecogenicidad periventricular con desarrollo de edema cerebral progresivo, que termina con la vida de la paciente. El estudio metabólico muestra elevación de glicina en líquidos biológicos; y el estudio genético confirma una variante patogénica en homocigosis en el gen NFU1 (NM_001002755.3:c.622G>T, p.Gly208Cys), por lo que se diagnostica de síndrome de disfunción mitocondrial múltiple tipo 1.

Conclusiones. El síndrome de disfunción mitocondrial múltiple tipo 1 es una enfermedad autosómica recesiva con una prevalencia <1/1.000.000, que afecta al metabolismo mitocondrial por alteración del gen NFU1. La clínica comienza en las primeras etapas de la vida por síntomas inespecíficos, neurológicos e hipertensión pulmonar, con un curso

mortal a los pocos meses de edad. Destaca un aumento de glicina y lactato en líquidos biológicos; una leucoencefalopatía periventricular con degeneración quística, cavitaciones y/o necrosis. El diagnóstico de las enfermedades metabólicas precisa de una alta sospecha clínica. El curso rápidamente progresivo y refractario al tratamiento de una hipertensión pulmonar que asocia clínica encefalopática, debe hacernos sospechar una alteración en el metabolismo mitocondrial.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar; Síndrome disfunción mitocondrial múltiple; Proteína NFU1.

ABSTRACT

Introduction. Pulmonary hypertension in children usually presents with non-specific symptoms that makes the suspicion difficult, being up to 30% of cases of multifactorial etiology.

Clinical case. We present the case of a 2-month-old infant who began with nonspecific symptoms, presenting a progressive worsening that results in aborted cardiorespiratory arrest. The diagnostic work-up only shows a severe pulmonary hypertension that does not respond to aggressive vasodilator therapy. In addition, the patient has periventricular hyperechogenicity with progressive cerebral edema, causing the patient's death. The metabolic study shows elevation of glycine in biological fluids; and the genetic study

Correspondencia: Dra. Carlota Aparicio Fernández de Gatta. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Correo electrónico: capariciof@saludcastillayleon.es

© 2022 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

confirmed a homozygous pathogenic variant in the NFU1 gene (NM_001002755.3:c.622G>T, p.Gly208Cys), leading to the diagnosis of type 1 multiple mitochondrial dysfunction syndrome.

Conclusion. Multiple mitochondrial dysfunction syndrome type 1 is an autosomal recessive disease with a prevalence <1/1,000,000, which affects mitochondrial metabolism due to alterations in the NFU1 gene. The clinic begins in the early stages of life presenting with nonspecific symptoms, neurological symptoms and pulmonary hypertension; with a fatal course in all cases. An increase in glycine and lactate in biological fluids is characteristic; it is also typical to find a periventricular leukoencephalopathy with chemical degeneration, cavitations and/or necrosis. The diagnosis of metabolic disorders requires a high clinical suspicion. A severe pulmonary hypertension associated with encephalopathy should lead us to suspect an alteration in mitochondrial metabolism.

Key words: Pulmonary hypertension; Multiple mitochondrial dysfunctions syndrome; NFU1 protein.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HTP) en la edad pediátrica tiene una presentación clínica que hace difícil su sospecha diagnóstica. En fases precoces, suele ser asintomática. En los lactantes puede presentarse con clínica inespecífica del tipo: fallo de medro, rechazo de tomas, sudoración y fatiga con las tomas, irritabilidad, etc.⁽¹⁾. Se estima una incidencia en pediatría de 4 casos por millón de habitantes menores de 18 años al año⁽¹⁾. La clasificación etiopatogénica de Niza 2018 divide a los pacientes en cinco grupos etiológicos (Tabla I)⁽²⁾. Según el registro español de hipertensión pulmonar pediátrica (REHIPED), el 74% de los pacientes pediátricos con HTP tienen como causa una cardiopatía congénita⁽³⁾. Supone un reto diagnóstico importante, pues se describen hasta un 31% de pacientes con etiología multifactorial⁽³⁾. También la supervivencia varía en función de la etiología, siendo los pacientes del grupo V de la clasificación de Niza (mecanismos multifactoriales no claros) los de peor pronóstico, describiéndose una supervivencia a 5 años menor al 50%⁽⁴⁾.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 2 meses de edad, derivada a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR NIZA 2018.

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
1.1. HAP idiopática
1.2. HAP heredable
1.3. HAP inducida por drogas o toxinas
1.4. HAP asociada con:
1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo.
1.4.2. Infección por VIH
1.4.3. Hipertensión portal
1.4.4. Cardiopatía congénita
1.4.5. Esquistosomiasis
1.5. HAP en respondedores a largo plazo de calcioantagonistas
1.6. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar.
1.7. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
2. Hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda
2.1. Debido a insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada
2.2. Debido a insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica
2.3. Enfermedad valvular
2.4. Enfermedad cardiovascular congénita o adquirida que determina hipertensión pulmonar poscapilar
3. Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar y/o hipoxia
3.1. Enfermedad obstructiva pulmonar
3.2. Enfermedad restrictiva pulmonar
3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto
3.4. Hipoxia sin enfermedad pulmonar
3.5. Alteraciones del desarrollo pulmonar
4. Hipertensión pulmonar por obstrucción de arterias pulmonares
4.1. Tromboembolismo pulmonar crónico
4.2. Otras obstrucciones de arterias pulmonares
5. Hipertensión pulmonar de mecanismo incierto y/o multifactorial
5.1. Alteraciones hematológicas
5.2. Enfermedades metabólicas y sistémicas
5.3. Otros
5.4. Cardiopatía congénita compleja

(UCIP) de nuestro hospital por parada cardiorrespiratoria reanimada.

La lactante procedía de una fecundación in vitro por ovodonación y no presentaba antecedentes perinatales ni familiares de interés. Inicialmente consulta en su hospital de origen por vómitos, rechazo de tomas, estancamiento ponderal e irritabilidad con empeoramiento progresivo. Es ingresada para estudio y durante una manipulación presenta un episodio de hipotonía y bradicardia que desemboca en

una parada cardiorrespiratoria (PCR) que precisa reanimación avanzada durante 20 minutos. Por este motivo es trasladada a nuestro centro, presentando dos nuevos episodios de PCR reanimada en el camino.

Además del tratamiento y cuidados postparada cardiaca se realizaron distintas pruebas complementarias. La analítica inicial muestra una acidosis metabólica grave, con una leve alteración de las enzimas hepáticas y elevación de los reactantes de fase aguda, que se asocian a la PCR previa; en los días siguientes a la parada mantiene un pH mínimo de 6,8 con una elevación de láctico arterial de hasta 13,3 mmol/L a pesar de la estabilidad clínica. La radiografía de tórax (Fig. 1) muestra leve cardiomegalia, aumento de la trama vascular hiliar y disminución de la vascularización periférica, con broncograma aéreo en lóbulos superiores. Se realiza una ecocardiografía transtorácica (Fig. 2) en la que se objetiva una hipertensión pulmonar grave con disfunción y dilatación del ventrículo derecho, sin objetivarse una cardiopatía congénita asociada y con un foramen oval permeable con cortocircuito bidireccional. La ecografía cerebral muestra una hiperecogenicidad periventricular, sin otros hallazgos patológicos inicialmente.

Como parte del estudio etiológico de la HTP se realizó ecografía abdominal, serologías, analítica completa etc., sin alteraciones que explicaran dicho cuadro. Ante la situación crítica de la paciente no se pudieron realizar pruebas esenciales como una TAC de alta resolución de tórax o un cateterismo con test vasodilatador; se inició tratamiento vasodilatador agresivo de forma empírica. La paciente fue empeorando rápidamente tanto a nivel hemodinámico como neurológico, presentando un encefalograma con bajos voltajes, brote supresión y una tasa de supresión elevada, además de un edema cerebral progresivo. Ante el mal pronóstico, se decide adecuar el esfuerzo terapéutico, falleciendo la paciente tres semanas después del inicio de la clínica.

La evolución temprana y tórpida de la HTP en ausencia de una causa estructural cardiaca, hizo sospechar causas metabólicas y/o genéticas. El estudio metabólico urgente demostró un aumento de glicina en plasma y en líquido cefalorraquídeo (783 $\mu\text{mol/L}$ y 62 $\mu\text{mol/L}$, con valores normales 241 ± 72 y 7 ± 3 , respectivamente). Se realizó estudio genético mediante análisis de exoma clínico focalizado en formas primarias de HTP, hiperglicinemia no cetósica y deficiencia de *NFU1*. Se halló una variante missense en homocigosis en el gen *NFU1* (NM_001002755.3:c.622G>T, p.Gly208Cys), clasificada como variante patogénica. El padre, sin fenotipo clínico, fue portador en heterocigosis; la muestra materna no pudo ser estudiada por proceder de ovodonación.



Figura 1. Radiografía de tórax posteroanterior. Leve cardiomegalia con aumento de trama vascular hiliar y disminución de la vascularización periférica. Aumento de densidad en lóbulos superiores y ambas regiones bibasales, con broncograma aéreo asociado.

El hallazgo de la variante genética patogénica en homocigosis, el aumento de glicina y lactato en líquidos biológicos, y la clínica compatible, permitieron el diagnóstico del Síndrome de disfunción mitocondrial múltiple tipo 1 (OMIM #605711).

DISCUSIÓN

La mitocondria cuenta con una compleja maquinaria de síntesis y distribución de proteínas. Las proteínas hierro-azufre son emparejadas con diferentes enzimas, convirtiéndose así en cofactores enzimáticos esenciales. Se denominan "cluster Fe-S", y son necesarios para el funcionamiento de los complejos I, II y III de la cadena respiratoria mitocondrial, y para la síntesis de ácido lipoico (cofactor esencial de la enzima piruvato deshidrogenasa y del sistema de lavado de la glicina)⁽⁵⁾.

En el funcionamiento de los cluster Fe-S participan los genes *NFU1*, *BOLA3* y *IBA57*, cuya alteración se denomina "Síndrome de disfunción mitocondrial múltiple"⁽⁵⁾.

Concretamente, la alteración en el gen *NFU1* localizada en el cromosoma 2p13, se denomina "Síndrome de disfunción mitocondrial múltiple tipo 1"⁽⁵⁾. Se trata de una

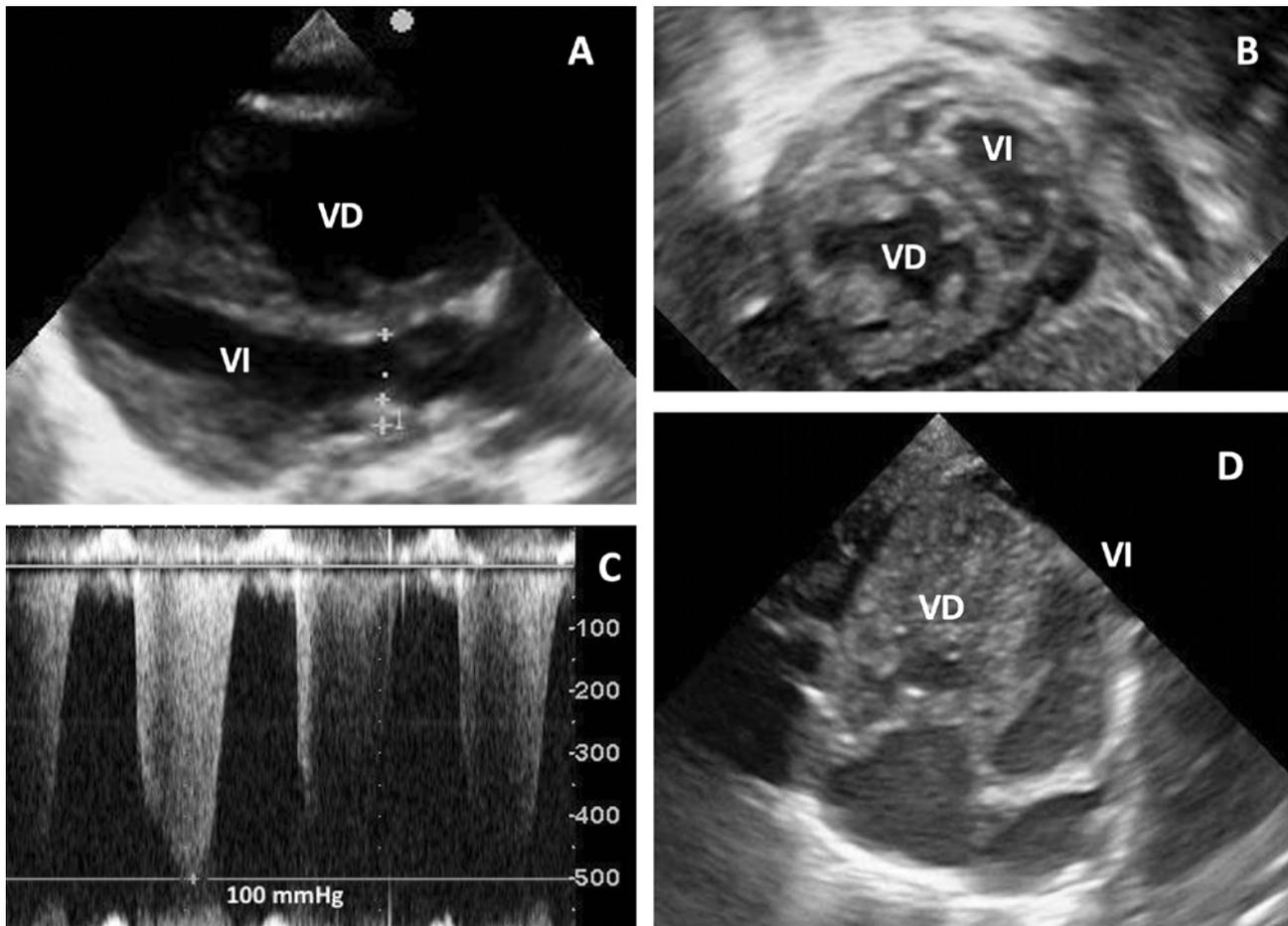


Figura 2. Ecocardiografía transtorácica. A) Plano paraesternal eje largo. Ventriculo derecho dilatado. B) Plano paraesternal eje corto. Tabique interventricular tipo III, ventriculo derecho dilatado y con derrame pericárdico. C) Presión pulmonar sistólica estimada por insuficiencia tricuspídea de 100 mmHg + presión aurícula derecha. D) Plano apical 4 cámaras con hipertrofia y dilatación ventricular derecha y aurícula derecha dilatada. VD: *ventrículo derecho*. VI: *ventrículo izquierdo*.

enfermedad autosómica recesiva con una prevalencia estimada $< 1/1.000.000$ de habitantes⁽⁶⁾. La variante c.622G>T, p.Gly208Cys, se ha observado en pacientes españoles y franceses, sugiriendo un efecto fundador común⁽⁵⁾.

La clínica del síndrome de disfunción mitocondrial múltiple tipo 1 comienza a manifestarse en las primeras etapas de la vida, con HTP y/o clínica encefalopática^(5,7-9). La HTP es moderada-severa, progresiva, persistente y sin causa estructural identificable. La encefalopatía se caracteriza por hipotonía muscular, letargia, convulsiones, retraso psicomotor y/o regresión neurológica⁽⁹⁾. Se han descrito episodios de apnea y bradicardia (de inicio o como clínica asociada)⁽⁵⁾.

En la resonancia magnética y/o ecografía cerebral es típica la leucoencefalopatía periventricular, que progresa hacia degeneración quística y necrosis. Se encuentra incluso en casos sin afectación neurológica clara^(5,7). En el caso de

nuestra paciente no se encontraron estos hallazgos, probablemente por la rápida evolución del cuadro.

Las pruebas bioquímicas muestran incremento de glicina y lactato en plasma, orina y/o líquido cefalorraquídeo. La excreción urinaria de los intermediarios del ciclo de Krebs se encuentra aumentada^(5,7). El estudio de fibroblastos y músculo esquelético revela una disminución de la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa^(5,7). En la biopsia pulmonar se encuentra vasculopatía obstructiva^(7,8).

No existe tratamiento curativo para esta enfermedad. El desenlace es fatal antes de los 30 meses de vida debido a la hipertensión pulmonar grave o al fallo multiorgánico secundario a la disfunción metabólica^(5,7).

La implicación del gen *NFU1* en la patogenia de la HTP es difícil de establecer. Sin embargo, en 2020 Niihori *et al.* describe en ratas modificadas genéticamente (p.Gly208Cys

en el gen *NFU1*) hallazgos como: incremento de la presión sistólica del ventrículo derecho, hipertrofia ventricular derecha y remodelación vascular oclusiva en la vasculatura pulmonar⁽¹⁰⁾. Además, objetivaron una disminución en la oligomerización de la proteína NFU1, de la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa, y de la expresión y actividad de los complejos I y II de la cadena respiratoria⁽¹⁰⁾. Estos datos apoyan la teoría de causalidad entre la alteración de *NFU1* y la vasculopatía pulmonar, suponiendo esto una nueva línea de investigación para el tratamiento de esta enfermedad mortal.

El curso rápidamente progresivo y refractario al tratamiento de una hipertensión pulmonar primaria, fue el signo clínico guía de nuestra paciente que hizo sospechar una alteración metabólica de probable causa genética. Para el diagnóstico de una enfermedad metabólica es esencial tener una alta sospecha clínica. Encontrar un diagnóstico permitirá un tratamiento precoz (en los casos disponibles) y un adecuado consejo genético. Gracias a la investigación clínica, el tratamiento para este tipo de enfermedades está cada vez más cerca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albert Brotons DC. Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente [Internet]. 2015. p. 274-86 Disponible en: <https://secardioped.org/protocolos/>
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53: 1801913.
3. Del Cerro Marín M, Sabaté Rotés A, Rodríguez Ogando A, Mendoza Soto A, Quero Jiménez M, Gavilán Camacho J, et al. Assessing pulmonary hypertensive vascular disease in childhood data from the Spanish registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(12): 1421-9.
4. Labrandero de Lera C. Hipertensión pulmonar pediátrica: Epidemiología, clasificación y clínica. Máster en diagnóstico y tratamiento en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. Universidad CEU Cardenal Herrera. 2020; 1-10.
5. Ahting U, Mayr J, Vanlander A, Hardy S, Santra S, Makowski C, et al. Clinical, biochemical, and genetic spectrum of seven new patients with NFU1 deficiency. *Front Genet*. 2015; 6(123): 1-13.
6. Orpha.net [Internet]. 2020. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=22845&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=sindrome-de-disfuncion-mitocondrial-multiple&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-disfunci-n-mitocondrial-m-lti-ple-tipo-1&title=S%EDndrome%20de%20disfunci%F3n%20mitocondrial%20m%FAltipl%20tipo%201&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=22845&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=sindrome-de-disfuncion-mitocondrial-multiple&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-disfunci-n-mitocondrial-m-lti-ple-tipo-1&title=S%EDndrome%20de%20disfunci%F3n%20mitocondrial%20m%FAltipl%20tipo%201&search=Disease_Search_Simple) [Consultado 24 Ene 2022]
7. Navarro-Sastre A, Tort F, Stehling O, Uzarska MA, Arranz JA, Del Toro M, et al. A fatal mitochondrial disease is associated with defective NFU1 function in the maturation of a subset of mitochondrial Fe-S proteins. *Am J Hum Genet*. 2011; 89(5): 656-67.
8. Birjiniuk A, Glington KE, Villafranco N, Boyer S, Laufman J, Mizerik E, et al. Multiple mitochondrial dysfunctions syndrome 1: An unusual cause of developmental pulmonary hypertension. *Am J Med Genet A*. 2020; 182(4): 755-61.
9. Invernizzi F, Ardisson A, Lamantea E, Garavaglia B, Zeviani M, Farina L, et al. Cavitating leukoencephalopathy with multiple mitochondrial dysfunction syndrome and NFU1 mutations. *Front Genet*. 2014; 5: 1-6.
10. Niihori M, Eccles CA, Kurdyukov S, Zemskova M VM, Stepanova AA et al. Rats with a human mutation of NFU1 develop pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020; 62: 231-42.