

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i6.2845>

Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano con mutación en el gen fosfolipasa gama 2 (PLCG2) y defectos de la inmunidad

Very early onset inflammatory bowel disease with phospholipase C gamma 2 gene mutation (PLCG2) and immune deficiency.

Celso Tomás Corcuera Delgado,¹ Alfonso Gilberto Ramírez Ristori,¹ Francisco Gutiérrez Méndez,¹ Saúl Oswaldo Lugo Reyes,² Marco Antonio Yamazaki Nakashimada²

RESUMEN CLÍNICO

Lactante femenina de 15 meses de edad, que inició de manera súbita a los 11 meses con astenia, adinamia y vómito de contenido gastroalimentario; posteriormente se percibió somnolienta e irritable. A su ingreso al Instituto Nacional de Pediatría se encontró: Glasgow de 7, acrocianosis, quejido espiratorio e hipoxemia del 80%. A la exploración física llamó la atención el gasto en pozos de café, distensión abdominal y ausencia de ruidos peristálticos, con datos de respuesta inflamatoria sistémica y fiebre, por lo que se inició tratamiento de choque mixto (séptico de foco abdominal e hipovolémico).

El ultrasonido abdominal reportó líquido libre en la cavidad, dilatación de las asas intestinales y el colon, y dos fisuras en la región anal, por lo que se procedió a la laparotomía exploradora en la que se evidenció: salida de líquido peritoneal seroso abundante, asas intestinales con isquemia generalizada secundaria a choque y mesenterio con abundantes ganglios linfáticos. Ingresó a la unidad de terapia intensiva con insuficiencia multiorgánica, tiempos de coagulación prolongados y concentración elevada de dímero D. Evolucionó con anuria, por lo que se inició tratamiento sustitutivo renal lento, continuo al inicio y, posteriormente, hemodiálisis convencional.

¹ Departamento de Patología.

² Servicio de Inmunología.

Instituto Nacional de Pediatría, Cuidad de México.

ORDICD

<http://orcid.org/0000-0002-3565-9724>

<http://orcid.org/0009-0004-1118-0497>

Recibido: 16 de noviembre de 2023

Aceptado: 17 de noviembre de 2023

Correspondencia

Alfonso Gilberto Ramírez Ristori
alfonso.ristori.ap@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Corcuera-Delgado CT, Ramírez-Ristori AG, Gutiérrez Méndez F, Lugo-Reyes SO, Yamazaki-Nakashimada MA. Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano con mutación en el gen fosfolipasa gama 2 (PLCG2) y defectos de la inmunidad. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (6): 450-460.

La paciente tuvo diversos eventos documentados de dermatitis ampollosa de difícil control, complicadas con sangrado; además, durante su hospitalización se informó un episodio de hipotermia de 32 °C inducido por exposición a ambiente frío durante la resonancia magnética, que desapareció con la aplicación de calor.

Continuó con evacuaciones diarreicas hemorrágicas, por lo que se llevó a cabo enteroscopia diagnóstica, que reportó pancolitis exudativa; se obtuvieron biopsias de colon ascendente, transverso, descendente y recto. Se encontraron hallazgos de enfermedad inflamatoria intestinal (calprotectina positiva), y se inició tratamiento inmunosupresor con pulsos de corticosteroide, ciclosporina y mesalazina.

Durante el último mes se aisló *K. pneumoniae* en lúmenes de catéteres y en sangre periférica. Se encontraba en tratamiento con meropenem; posteriormente, se agregó piperacilina-tazobactam por procalcitonina en 3340 ng/mL.

Fue valorada por personal del servicio de Inmunología por sospecha de error innato de la inmunidad, debido a infección grave y enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano.

Continuó con eventos de sangrado abundante, constantes y anemizantes por el tubo digestivo (hematoquecia franca) y mediante el catéter Mahurkar, además de ampollas hemorrágicas con datos de coagulación intravascular diseminada. Tuvo mala evolución con deterioro clínico y muerte, por lo que se decidió solicitar el estudio *postmortem* y efectuar el exoma en la Unidad de Investigación de Inmunodeficiencia.

COMENTARIO CLÍNICO

Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Se sospechó púrpura trombocitopénica trombótica por los siguientes criterios: fiebre, lesión renal, alteraciones neurológicas, anemia microangiopática y trombocitopenia; se realizaron dos determinaciones de la enzima ADAMTS13, con valor del 48% y en el último reporte del 0%, con anticuerpos IgG contra ADAMTS 13 en 4.85, considerados negativos. Con estos datos se descartó el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica congénita (síndrome de Upshaw-Schülman).

Respecto al seguimiento para los estudios de autoinmunidad y error innato de la inmunidad, se detectó un anticoagulante lúpico en 1.2 y se comentó que dicho valor correspondía a la zona gris, puesto que el perfil de anticuerpos antifosfolipídicos puede reportarse positivo de forma transitoria, secundario a un proceso infeccioso. Otro razonamiento, que fue descartado, fue la posibilidad de algún síndrome de anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia. Esta enfermedad se sospechó con base en la positividad repetida de anticoagulante lúpico con tiempos prolongados y sangrado gastrointestinal grave; sin embargo, no se documentó con la coexistencia de anticuerpos antiprotrombina en caso de algún origen autoinmunitario. También es importante destacar que un proceso infeccioso puede actuar como desencadenante de esta enfermedad. Debido al cuadro clínico y edad de la paciente, habiendo descartado su origen infeccioso y alguna neoplasia, se consideró probable un error innato de la inmunidad.¹

COMENTARIO ANATOMOPATOLÓGICO

Celso Tomás Corcuera Delgado, Alfonso Gilberto Ramírez Ristori, Francisco Gutiérrez Méndez

Antes del fallecimiento y realización del estudio *posmortem*, se documentó la histología del tubo digestivo por endoscopia: en el cuerpo y antro gástricos se encontró un patrón de apoptosis-lesión epitelial intensa y fuera de proporción con la actividad inflamatoria, mostrando similitud con la enfermedad de injerto contra huésped. Además, se observó dilatación glandular con atenuación y cambios epiteliales reactivos de naturaleza regenerativa, con microabscesos glandulares de neutrófilos y restos apoptóticos; también, ocasionales linfocitos y neutrófilos intraepiteliales, sin evidencia de eosinófilos ni células plasmáticas. **Figura 1**

La biopsia de intestino delgado mostró arquitectura conservada sin atrofia, con inflamación crónica activa y difusa, pero la cantidad de células plasmáticas era reducida. El colon transverso y el descendente exhibieron hiperplasia linfoide

y formación de úlceras agudas. En el recto la afectación fue mínima.

Al realizar la autopsia se documentó: aspecto externo con ictericia y extensas lesiones purpúricas, y equimosis generalizadas en todos los segmentos, acentuadas en el tórax anterior. En los arcos costales, las extremidades superiores e inferior derecha se observaron colecciones subdérmicas de sangre; en el lado derecho, en la cadera y el muslo, se encontró una flictena colapsada de 10 cm de diámetro, rodeada de equimosis, parcialmente desprendida.

El examen histológico mostró enterocolitis crónica activa difusa con hiperplasia linfoide y formación de úlceras agudas, sin evidencia de granulomas (**Figura 2**). El tejido linfoide residual, tanto en las áreas intestinales conservadas como en las afectadas, carecía de linfocitos B; respecto a la población de células T, aunque de manera global se encontraba disminuida, la proporción de las subpoblaciones CD4:CD8 estaba conservada. El estudio de los ganglios linfáticos fue similar (ausencia absoluta de linfocitos B), con

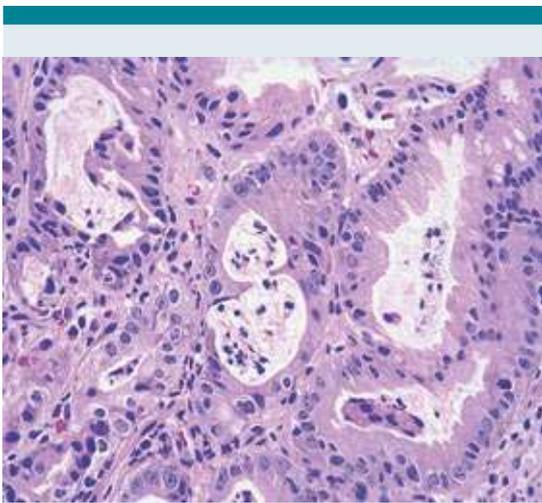


Figura 1. Cambios epiteliales regenerativos prominentes con apoptosis intensa y ocasionales microabscesos.

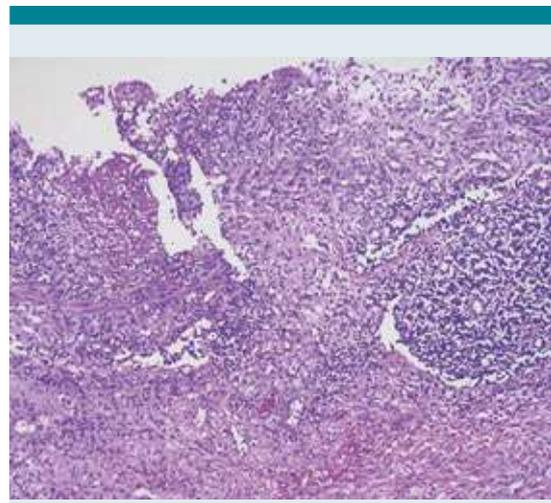


Figura 2. Mucosa de colon con inflamación aguda y crónica, ulceración e hiperplasia linfoide nodular.

subpoblaciones de linfocitos T dentro de los parámetros de referencia. **Figura 3**

El timo mostró arquitectura colapsada, con sustitución adiposa, fibrosis, depleción linfoide acentuada con sus corpúsculos de Hassall calcificados, escasos linfocitos T, con ausencia absoluta de linfocitos B y pérdida extrema de los timocitos.

En ambos riñones llamó la atención la metaplasia urotelial extensa en los conductos colectores, con pérdida total de su luz en la mayor parte de estos (**Figuras 4 y 5**), comprobada por la coexpresión de uroplaquina y citoqueratina 7

(de bajo peso molecular) en las células superficiales, y de citoqueratinas 5/6 (de alto peso molecular) en las células basales, que conllevó a la obstrucción del flujo urinario. También se encontraron pequeños trombos hialinos y de fibrina en algunos glomérulos, atrofia tubular importante en correlación con edema y fibrosis intersticial difusa; los vasos arteriales estaban dentro de parámetros normales. Los trombos de la microcirculación glomerular estaban asociados a tumefacción reactiva de las células endoteliales y en las zonas más graves a necrosis del penacho glomerular con fragmentación de los eritrocitos y proliferación del epitelio parietal.

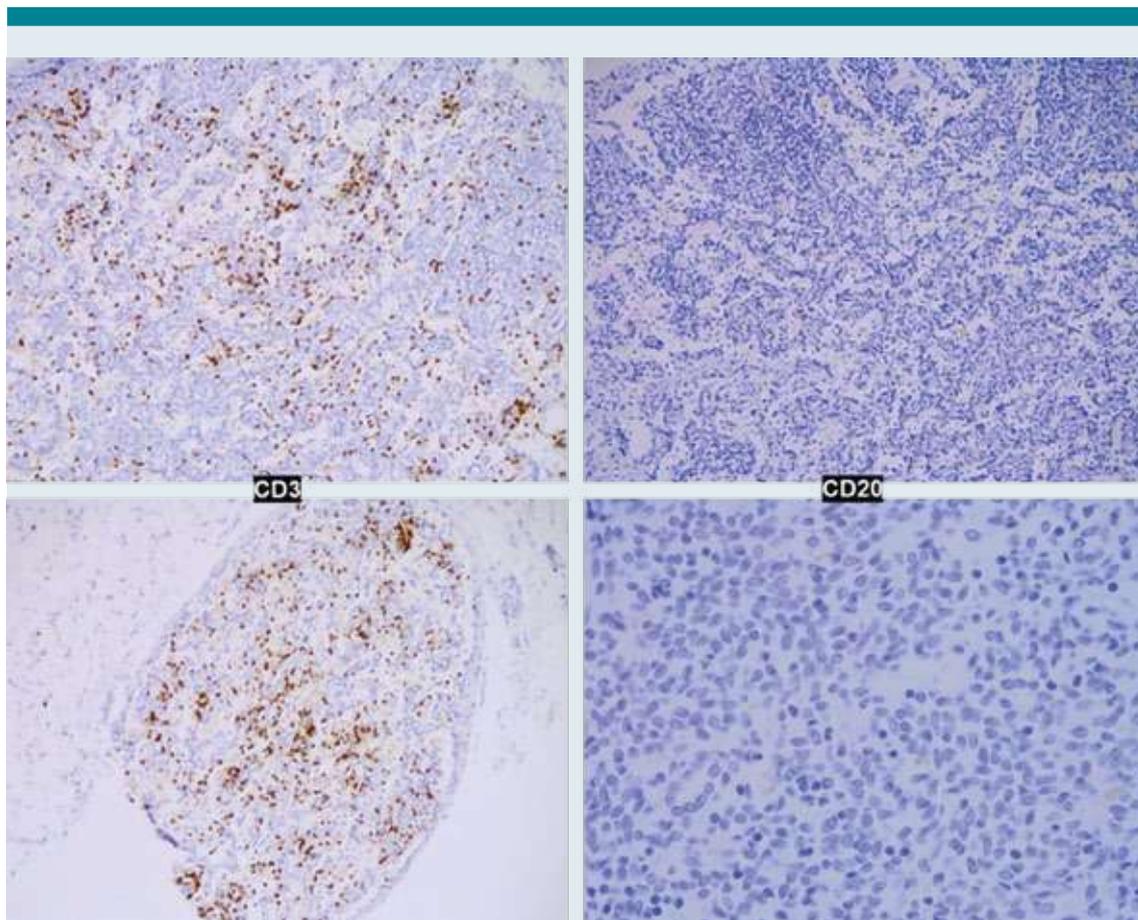


Figura 3. Análisis comparativo de poblaciones de linfocitos T y B (totalmente ausentes) en los ganglios linfáticos.

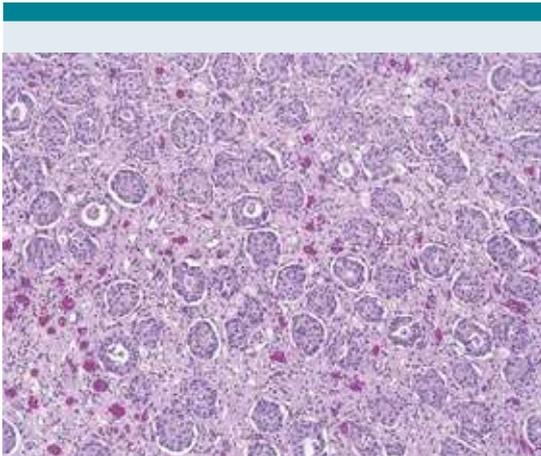


Figura 4. Metaplasia urotelial (también llamada transicional), similar al de la vejiga, confirmada con inmunomarcación.



Figura 5. Acercamiento de túbulo colectores con metaplasia urotelial difusa.

El epitelio biliar de los conductos intrahepáticos mostró metaplasia con fenotipo intestinal incompleto, asociada al defecto monogénico subyacente. **Figura 6**

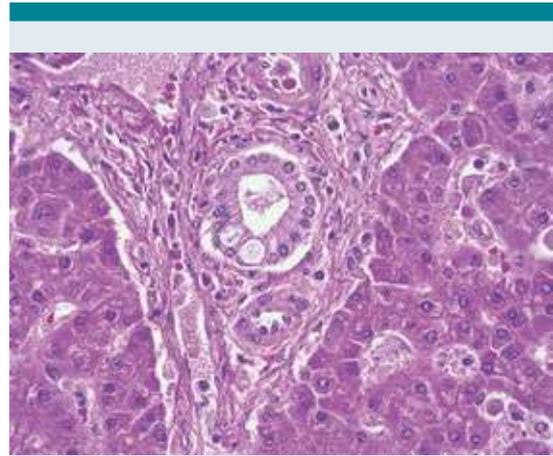


Figura 6. Metaplasia de fenotipo intestinal encontrada en los conductos biliares intrahepáticos.

Se evidenció proliferación de bacilos gramnegativos en el estómago e intestino delgado, con émbolos sépticos en el encéfalo, y se corroboró la septicemia por *Klebsiella pneumoniae* en los cultivos de pulmones, hígado, bazo, placas de Peyer, líquido cefalorraquídeo, sangre y piel. Se encontró hemofagocitosis en la médula ósea con fenómenos regenerativos. Además, el encéfalo mostró peso menor al esperado para edad y talla, con atrofia cortical marcada.

Se identificaron algunos hallazgos relacionados con el tratamiento: pancreatitis subaguda con esteatonecrosis multifocal (antecedente de tratamiento con metilprednisolona durante dos meses); colestasis hepática canalicular y hepatocelular de predominio en la zona 3 asociada con necrosis multifocal de hepatocitos (antecedente de nutrición parenteral total; tromboembolia pulmonar bilateral de material extraño (quirúrgico) con inflamación crónica (historia clínica de cateterismos múltiples); enfisema pulmonar intersticial bilateral y atelectasia del lóbulo inferior del pulmón izquierdo (antecedente de ventilación mecánica asistida y laringotraqueí-

tis crónica erosiva (antecedente de intubación orotraqueal).

Algunos datos anatómicos de choque mixto (séptico e hipovolémico), a los que se atribuyó la causa anatómica de fallecimiento, incluyeron encefalopatía hipóxico-isquémica, daño alveolar difuso en fase exudativa (membranas hialinas), miopatía hipóxico-isquémica multivisceral (corazón, tubo digestivo, vejiga) y necrosis tubular renal aguda isquémica con cambios regenerativos.

DISCUSIÓN

Alfonso Gilberto Ramírez Ristori, Celso Tomás Corcuera Delgado, Saúl Oswaldo Lugo Reyes

El límite de edad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano (VEO-IBD, por sus siglas en inglés) se define, actualmente, con manifestaciones clínicas y diagnóstico antes de los 6 años de edad. Esto se debe al aumento de las causas monogénicas de la VEO-IBD antes de los 6 años comparada con la diagnosticada en edades más avanzadas, aunque esta definición continúa evolucionando con el aumento del conocimiento. Una subcategoría de la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano es la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio durante la infancia, que incluye a los pacientes diagnosticados antes de los 2 años de edad. Algunos autores subcategorizan, además, a la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio neonatal, que aparece dentro de los primeros 27 días de vida.²

El curso de la enfermedad en esta población puede ser más grave y resistente al tratamiento comparada con niños mayores y adultos. Incluso estos pacientes pueden expresar un fenotipo distinto. La enfermedad agresiva y la temprana edad de inicio apuntan a una contribución genómica más significativa de la enfermedad comparada con la herencia poligénica observada

en las poblaciones mayores. Se han identificado defectos monogénicos o mendelianos,³ incluidos los genes implicados en la inmunodeficiencia primaria y los procesos de barrera intestinal, principalmente en niños con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano. Estos hallazgos han llevado a terapias dirigidas efectivas. Por lo dicho, todos los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano deben evaluarse de forma extensa, desde la perspectiva de inmunidad y genética, pues puede sugerir un signo temprano de inmunodeficiencia.⁴

Los hallazgos clínicos asociados con antecedentes de enfermedad de inicio infantil, enfermedad perianal, antecedentes de infección y asociación con otras alteraciones autoinmunes deberían desencadenar la preocupación por defectos genéticos.

Existen diversos tipos de inmunodeficiencias y defectos de células epiteliales que pueden asociarse con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano. Las diferentes vías inmunitarias funcionales y las inmunodeficiencias subyacentes o trastornos genéticos identificadas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano incluyen: función de barrera epitelial intestinal, destrucción bacteriana de fagocitos, vías inflamatorias hiperinmunes o autoinmunes, además del desarrollo y función del sistema inmune adaptativo.⁵

La superficie epitelial es la primera línea de defensa del huésped. La barrera intestinal es necesaria para mantener la separación física entre las bacterias comensales y el sistema inmune del huésped; por lo tanto, cualquier ruptura en esta defensa provoca inflamación intestinal crónica. El aumento de la translocación de bacterias o la translocación de bacterias inapropiadas, como es el caso de la disbiosis, conduce a un bucle inflamatorio.

Las mutaciones homocigotas de pérdida de la función en el ligando IL10 y los receptores IL10RA e IL10RB fueron los primeros genes identificados como causantes de enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano. Se asocian con inflamación intestinal severa, particularmente en la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano neonatal o infantil, con un fenotipo de enterocolitis grave, foliculitis y enfermedad perianal.

Diversas variantes genéticas pueden alterar el desarrollo y la función de las células inmunes adaptativas de una manera intrínseca o extrínseca celular. Los estudios de laboratorio muestran aumento de las células T oligoclonales y disminución de las células B, y la histología puede revelar una apariencia de injerto intestinal contra huésped, incluida la apoptosis de cripta.

Los defectos en el desarrollo de las células B conducen a ausencia de células B maduras circulantes y producción de anticuerpos, que se han relacionado con algún fenotipo de enfermedad inflamatoria intestinal. La relación entre los defectos de las células B y la enfermedad intestinal puede reflejar cambios en el microbioma debido a la falta de presión selectiva, la alteración de la tolerancia inmune, el aumento de la translocación microbiana, la señalización afectada dentro del conducto gastrointestinal o la estimulación de respuesta aberrante debido a la infección activa.

La frecuencia de defectos de un solo gen (monogénica) que causan enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano es del 15 al 20%. Por lo tanto, las estrategias actuales se centran en identificar este subconjunto de niños.

Los aspectos importantes de la historia clínica incluyen: edad de inicio (la edad de inicio más temprana se asocia con mayor frecuencia de causas monogénicas), antecedentes de dermatitis, infecciones significativas y autoinmunidad,

y son decisivas para establecer el diagnóstico diferencial.

El examen físico es fundamental y debe centrarse en los signos agudos de la enfermedad (palidez y abdomen sensible). También es importante evaluar, específicamente, la enfermedad perianal.

Deben llevarse a cabo estudios de laboratorio integrales de referencia, por ejemplo: biometría hemática y perfil metabólico completos, y determinación de marcadores inflamatorios. Los estudios inmunológicos iniciales incluyen la evaluación de la inmunidad humoral y deficiencia de anticuerpos. Estos estudios pueden detectar deficiencias selectivas de anticuerpos (IgA o agammaglobulinemia que conduce a la deficiencia de células B maduras y ausencia de IgM, IgG e IgA, o los defectos combinados de células T y células B). Por lo tanto, en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano deben determinarse las concentraciones de IgG, IgA, IgM e IgE, y títulos de vacunas (si el niño tiene la edad suficiente de haberse inmunizado), que buscarán defectos de memoria inmunológica.

Los análisis de subconjuntos de linfocitos pueden ser informativos. Esto es particularmente crítico, porque si bien la mayor parte de los defectos monogénicos conocidos tienen un fenotipo inmunológico demostrable, los hallazgos clave en cada enfermedad son diversos. Estos estudios pueden detectar defectos de células T mediante la evaluación de frecuencias de subconjuntos de células T, maduración de células B mediante la identificación y frecuencia de células B de memoria conmutada y defectos combinados. Incluso deben detectarse los defectos en la destrucción citolítica, incluidos los genes de linfocitosis hemofagocítica.

La endoscopia y la colonoscopia en asociación con la histopatología siguen siendo el estudio de referencia para establecer el diagnóstico. Los

principales hallazgos morfológicos incluyen: criptitis aguda neutrofílica con formación de abscesos, fenómeno de apoptosis acentuado (similar a la enfermedad de injerto contra huésped), daño crónico de la mucosa (distorsión arquitectural y glandular, con desprendimiento de criptas) e inflamación crónica de proporción variable (desde hiperplasia nodular linfoide, disminución o ausencia de linfocitos B y depleción de células plasmáticas), a veces con formación de un patrón con abundantes eosinófilos, incluso un patrón granulomatoso no necrosante.⁶

Aunque la evaluación anterior es decisiva para determinar la extensión de la enfermedad e identificar el inmunofenotipo, la secuenciación genética suele ser necesaria para detectar las formas monogénicas específicas o confirmar un defecto sospechoso.

Puede detectarse con el estudio de secuenciación completa del exoma (WES) o secuenciación del genoma completo (WGS) una variante que no ha sido previamente validada como causal (conocida como variante de significado desconocido) y es necesaria una investigación adicional. Como parte de la investigación, el modo de herencia es crítico, por lo que el análisis debe incluir la evaluación de ambos padres.

Las mutaciones en el gen de fosfolipasa C gamma 2 (*PLCG2*) pueden asociarse con diversas enfermedades: desde alergia e inmunodeficiencia hasta la autoinmunidad y autoinflamación.⁷ Es importante destacar que el fenotipo de nuestra paciente no coincide con lo reportado en la bibliografía.

El gen *PLCG2*, también llamado fosfolipasa C gamma 2, se localiza en 16q23.3, y la proteína codificada está integrada por los dominios PH – EF – TIM-X – spPH – nSH2 – cSH2 – spPH – TIM-Y – C2; de éstos, los dominios nSH2, cSH2 y SH3 forman un complejo necesario y suficiente para ejercer un efecto autorregulatorio en el

sistema inmune, y forma parte de las cadenas de señalización mediadas por fosfatidil-inositol a través de su interacción con Syk Btk, Lyn, Vav y Rac2. Las mutaciones de efecto patogénico (casi todas consisten en mutaciones de tipo *missense* o deleciones en los exones 19 -22, y corresponden a los dominios cSH2 y SH3) se asocian con diferentes fenotipos patológicos actualmente clasificados en cuatro diagnósticos: 1) deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociadas con *PLCG2* (PLAID), 2) autoinflamación, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria relacionadas con *PLCG2* (APLAID), 3) síndrome autoinflamatorio frío familiar 3 (FCAS3) y 4) inmunodeficiencia común variable (CVID), aunque recientemente se ha propuesto llamarles “deficiencias de *PLCG2*”, debido a la variabilidad en su manifestación, que incluye, pero no está restringido a: disminución en la cantidad de células B, agammaglobulinemia y otras manifestaciones de inmunodeficiencia y autoinflamación. Debido a la amplia gama de funciones de *PLCG2*, otras afectaciones causadas por su mutación incluyen la resistencia o vulnerabilidad conferidas a la enfermedad de Alzheimer, debido a su capacidad de modificar la cantidad de proteína Tau que la microglía afectada es capaz de metabolizar, y puede tener participación importante en el origen de algunas neoplasias sólidas.⁷⁻¹⁰

La fosfolipasa C es una enzima importante en el metabolismo de los fosfoinosítidos. *PLCγ*, codificado por *PLCG2*, es una isoenzima de tipo fosfolipasa C que participa en la regulación del desarrollo y función de las células hematopoyéticas. Los fenotipos asociados con las variantes patogénicas de *PLCG2* se informaron por primera vez en 2012 e incluyen la deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2*, y autoinflamación y deficiencia de anticuerpos asociada con *PLCγ2* y desregulación inmune (APLAID) causadas por deleciones heterocigotas en el marco o las variantes patogénicas sin sentido, respectivamente. La desregulación

del sistema inmune y diversas formas de inflamación son características comunes de estas deficiencias inmunitarias primarias. Además, la fosfolipasa C desempeña un papel importante en la diferenciación de queratinocitos y la adhesión celular a través de la regulación de proteína-quinasa. Considerando la asociación de la activación de proteína-quinasa con la alteración de las proteínas desmosómicas y la pérdida de adhesión celular, es plausible que la activación de PKC inducida por las variantes patogénicas del gen *PLCG2* provoca la pérdida de adhesión celular, lo que resulta en acantólisis.¹¹

Las mutaciones monoalélicas en *PLCG2* se asocian con inmunodeficiencia humoral variable y desregulación inmunitaria en los síndromes de deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2*, y autoinflamación, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2*. Las alteraciones de las células B observadas en los pacientes con autoinflamación, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2* son variables, desde pacientes con bajas concentraciones de células B hasta ausencia de células B. Los pocos datos disponibles de los defectos del linaje de células B en pacientes con autoinflamación, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2* no permiten extraer conclusiones firmes de los mecanismos moleculares precisos que subyacen a la deficiencia humoral.¹²

También se ha reportado que los defectos del gen *PLCG2* causan desórdenes funcionales en la tirosina-quinasa de Bruton (BTK), que conllevan al retraso en el desarrollo de los linfocitos B y disminución en la producción de anticuerpos.¹³

Las mutaciones de *PLCG2*, responsables de la deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2*, son delecciones que interrumpen el dominio cSH2 de la isoenzima PLC γ 2, lo que resulta en aumento de

la actividad de fosfolipasa constitutiva; a pesar de ello, los pacientes tienen disminución en la transducción de señales mediadas por PLC γ 2 a temperatura fisiológica (probablemente por retroalimentación negativa a la ganancia constitutiva). En cambio, las mutaciones *PLCG2* en pacientes con autoinflamación, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2* son de sentido erróneo (*missense*) con ganancia funcional, que generan un sitio adicional de fosforilación, lo que disminuye el umbral de activación de PLC γ 2 (por afectación de su autoinhibición) y, por tanto, aumentan su activación.^{14,15}

En el Instituto Nacional de Pediatría de México se informó el caso de un niño de 3 años con autoinflamación, deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada con *PLCG2*, genotipo heterocigoto LRG_376t1: c.2543T>C o p. (Leu848Pro), variante que curiosamente se había documentada en un paciente de ascendencia portuguesa con padres sanos y genotipos *PLCG2* normales.¹⁵

En el caso aquí descrito encontramos una variante de un solo nucleótido (SNV) tipo *missense* heterocigota en el exón 18/33 de *PLCG2* (c.1895C>T, p. Thr632Met). Muy rara (gnomAD MAF 0.000012) y patogénica (CADD Phred 34), que hasta el momento no se reportado en la bibliografía.

La metaplasia escamosa y mucinosa de la vejiga urinaria y la pelvis renal se ha descrito anteriormente asociada con irritación crónica. Sin embargo, existen pocos informes de metaplasia transicional y mucinosa que afecte la pelvis renal y los conductos colectores.^{16,17} Esta alteración recalca el potencial metaplásico del epitelio del conducto urinario. En este caso se consideró una lesión tóxica; sin embargo, no se observó ninguna lesión específica de este tipo en los túbulos colectores o conductos biliares intrahepáticos. Estas alteraciones también pueden explicarse

con base en la inflamación; es posible que las alteraciones tubulares, relacionadas con los defectos hiperinflamatorios y autoinflamatorios, provocaron los cambios metaplásicos. Otra posibilidad es la relación con la diálisis; no obstante, se informó un caso de metaplasia escamosa en el que los túbulos metaplásicos se relacionaban con áreas de infarto y no se especificó exactamente qué tipo de túbulos estaban afectados.¹⁶

También se ha informado transformación urotelial intrarrenal después de la obstrucción o lesiones isquémicas,^{17,18} debido a la respuesta adaptativa para asegurar una barrera eficaz durante la hidronefrosis. Como ocurre con el resto de los órganos, la respuesta adaptativa puede convertirse en un “arma de doble filo”, inicialmente protegiendo y después dañando el tejido renal. En la paciente de este caso, este tipo de alteraciones tampoco pueden explicarse por obstrucción, porque el sistema pélvico no estaba dilatado ni había evidencia histológica de inflamación en el uréter o la pelvis. La característica clínica significativa en nuestro caso fue el antecedente de choque mixto, e histológicamente fibrosis intersticial difusa en la corteza y la médula, con infiltrado leve de células inflamatorias mononucleares.

CONCLUSIONES

Este es un caso complejo que incita a profundizar en la investigación genética y clínica. El papel fisiológico de la fosfolipasa C y su isoenzima PLC γ es amplio, teniendo implicaciones de diferenciación celular tanto en linaje hematopoyético como de células epiteliales. Lo anterior explica que las mutaciones constitucionales de línea germinal del gen *PLCG2* están profundamente implicadas en defectos de la inmunidad, como en este caso, y también explica, dentro del cuadro conceptual de su función, los defectos de barrera epitelial que pudimos documentar en esta autopsia. Existen todavía discrepancias con respecto a lo descrito en literatura consultada

sobre las metaplasias específicas que nosotros hallamos, contra los defectos epiteliales clásicamente relatados; sin embargo, todavía hay pocos casos publicados con mutaciones de *PLCG2* a nivel mundial, lo cual da pauta a concebir un panorama mucho más amplio de defectos epiteliales conforme se vayan recolectando reportes en la literatura. Esto mismo explica el por qué la variante que se logró documentar en nuestro caso es totalmente distinta a las ya reportadas, y no por ello es menos patogénica, dada la evolución clínica y desenlace del caso aquí descrito. También puede haber sobreposición de algunos hallazgos morfológicos que pueden estar relacionados con la enfermedad genética de base, con otras alteraciones que se pudieron adquirir de manera multifactorial en las condiciones clínicas en que evolucionó el caso, como la metaplasia urotelial y la microangiopatía trombótica en el compartimento glomerular, que bien pudo ser consecuencia del estado séptico progresivo con daño tubular secundario importante.

Considerando el contexto clínico del inicio de la enfermedad, siendo súbito en un paciente por lo demás aparentemente sano, podríamos especular que la enfermedad manifiesta como tal requiere de un evento “gatillo” que desencadena una serie continua de situaciones patológicas con detrimento progresivo, en este caso hacia el fallecimiento. Por tanto, la mutación del gen *PLCG2* debe considerarse una situación patológica importante con posibilidad de desarrollar inmunodeficiencia primaria y a su vez defectos de la diferenciación celular en distintos niveles, lo cual se aterriza claramente en la presentación de enfermedad intestinal inflamatoria de inicio muy temprano (la EII siempre se ha considerado una enfermedad multifactorial con influencias genéticas, inmunológicas y de defecto de barrera); a la inversa, sugerimos con este trabajo que la enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano sea una situación patológica que infiere un defecto primario de la inmunidad, y en la cual es imprescindible la correlación del

marco clínico con los hallazgos en estudios de laboratorio y de extensión, incluyendo paneles genéticos o secuenciación del genoma y/o exoma, ya que es necesario discriminar las mutaciones puntuales como las implicadas en PLAID y APLAID.

REFERENCIAS

1. Sun YH, Nie WJ, Tian DD, Ye Q. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome in children: Three case reports and systematic review of the literature. *Lupus* 2023; 32 (10): 1211-1221. doi: 10.1177/09612033231191153.
2. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, Shouval DS, et al. Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Approach With a Focus on the Role of Genetics and Underlying Immune Deficiencies. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26 (6): 820-842. doi: 10.1093/ibd/izz259.
3. Arai K. Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Challenging Field for Pediatric Gastroenterologists. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2020; 23 (5): 411-422. doi: 10.5223/pghn.2020.23.5.411.
4. Pazmandi J, Kalinichenko A, Ardy RC, Boztug K. Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. *Immunol Rev* 2019; 287 (1): 162-185. doi:10.1111/imr.12726.
5. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh S, Singh N, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70 (3): 389-403. doi: 10.1097/MPG.0000000000002567.
6. Wilkins BJ, Kelsen JR, Conrad MA. A Pattern-based Pathology Approach to Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease: Thinking Beyond Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Adv Anat Pathol* 2022; 29 (1): 62-70. doi: 10.1097/PAP.0000000000000327.
7. Tsai AP, Dong C, Lin PBC, Messenger EJ, et al. PLCG2 is associated with the inflammatory response and is induced by amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Genome Med* 2022; 14 (1): 1-13. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01022-0>
8. Magno L, Bunney TD, Mead E, Svensson F, et al. TREM2/PLCy2 signalling in immune cells: function, structural insight, and potential therapeutic modulation. *Molecular Neurodegeneration* 2021; 16 (1): 1-16. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00436-5>
9. Jackson JT, Mulazzani E, Nutt SL, Masters SL. The role of PLCy2 in immunological disorders, cancer, and neurodegeneration. *J Biol Chem* 2021; 297 (2): 100905. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100905>
10. Zhou Q, Lee GS, Brady J, Datta S, et al. A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase Cy2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Gen* 2012; 91 (4): 713-720. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.08.006>
11. Welzel T, Oefelein L, Holzer U, Müller A, et al. Variant in the PLCG2 Gene May Cause a Phenotypic Overlap of APLAID/PLAID: Case Series and Literature Review. *J Clin Med* 2022; 11 (15): 4369. doi: 10.3390/jcm11154369.
12. Park HS, Oh A, Keum CW, Lee J, et al. A novel likely pathogenic PLCG2 variant in a patient with a recurrent skin blistering disease and B-cell lymphopenia. *Eur J Med Genet* 2022; 65 (1): 104387. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104387.
13. Martín-Nalda A, Fortuny C, Rey L, Bunney TD, et al. Severe Autoinflammatory Manifestations and Antibody Deficiency Due to Novel Hypermorphic PLCG2 Mutations. *J Clin Immunol* 2020; 40 (7): 987-1000. doi: 10.1007/s10875-020-00794-7.
14. Kutukculer N, Topyildiz E, Berdeli A, Guven Bilgin B, et al. Four diseases, PLAID, APLAID, FCAS3 and CVID and one gene (PHOSPHOLIPASE C, GAMMA-2; PLCG2): Striking clinical phenotypic overlap and difference. *Clin Case Rep* 2021; 9 (4): 2023-2031. doi: 10.1002/ccr3.3934.
15. Morán-Villaseñor E, Saez-de-Ocariz M, Torrelo A, Arostegui JI, et al. Expanding the clinical features of autoinflammation and phospholipase Cy2-associated antibody deficiency and immune dysregulation by description of a novel patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33 (12): 2334-2339. doi: 10.1111/jdv.15918.
16. Verani RR. Transitional and mucous metaplasia of the renal collecting ducts and renal papilla. *Am J Surg Pathol* 1987; 11 (1): 83-4. doi: 10.1097/00000478-198701000-00012.
17. Huang WY, Rosen S. Intrarenal urothelial transformation after obstruction: a novel metaplasia. *Kidney Int* 2012; 82 (4): 377-9. doi: 10.1038/ki.2012.153.
18. Chen WY, Yang JL, Wu YH, Li LC, et al. IL-33/ST2 axis mediates hyperplasia of intrarenal urothelium in obstructive renal injury. *Exp Mol Med* 2018; 50 (4): 1-11. doi: 10.1038/s12276-018-0047-8.