

Diagnóstico de Enfermedades poco Frecuentes

Dr. Marcelo A. Andrade

Jefe de Clínica, Consultorios Externos, Hospital Garrahan

EPOF

0,05% (1:2000)

6% de la población mundial: alrededor, de 2.400.000 en Argentina

Alrededor del 50% afectan a chicos y adolescentes

30% muere antes de los 5 años de edad

80% de origen genético

Diagnóstico:
Calidad de vida y consejo genético

Retraso diagnóstico: 5 años

8 médicos

2 - 3 diagnósticos erróneos

Existen más EPOF que enfermedades prevalentes

Diagnóstico de las EPOF

1

Signos y síntomas inespecíficos:
Diagnóstico inicial orientado hacia enfermedades frecuentes en AP

2

Síntomas atípicos y poco evidentes

3

Diagnósticos Erróneos

4

Enfermedades no Diagnosticadas

Diagnóstico clínico

Componentes de la Dolencia
del Paciente

Se centraliza en el Síndrome
con la finalidad de identificar
la Enfermedad mientras
presta atención a la Situación

MURTAGH'S DIAGNOSTIC STRATEGY

- What is the probability diagnosis?
- What serious disorders must not be missed?
- What conditions are often missed (the pitfalls)?
- Could this patient have one of the 'masquerades' in medical practice?
- Is this patient trying to tell me something else?

5

Estrategia Diagnostica

- 1.-Cuál es el diagnóstico más probable?
- 2.- Qué cuadro importante debiera descartar?
- 3.- Qué condiciones suelen no diagnosticarse?
- 4.- Podría el paciente tener una enfermedad simuladora?
- 5.- Está diciéndome algo distinto?

Estrategias para el Diagnóstico Clínico

1.-
Reconocimiento
de un patrón.

2.- Método por
algoritmos

3.- Estrategia
exhaustiva

4.- Método
hipotético-
deductivo

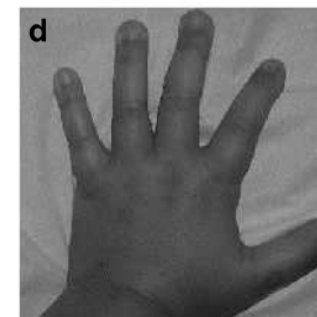
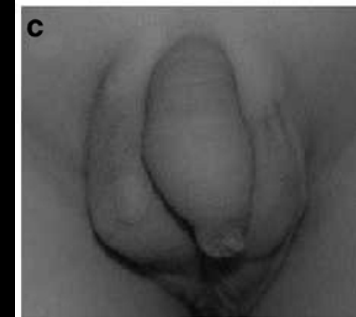
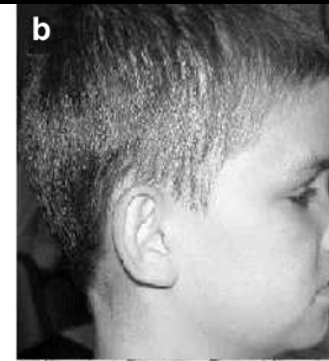
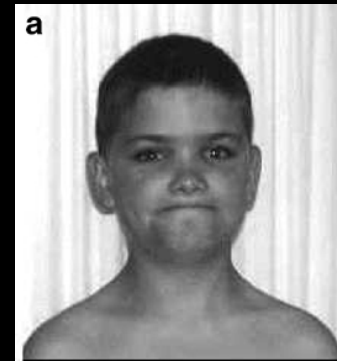
.- Reconocimiento de un patrón

reflejo y no reflexivo

Generalmente visual; también auditivo, palpatorio, olfativo

se aprende con pacientes -- no en el aula

umenta con la experiencia

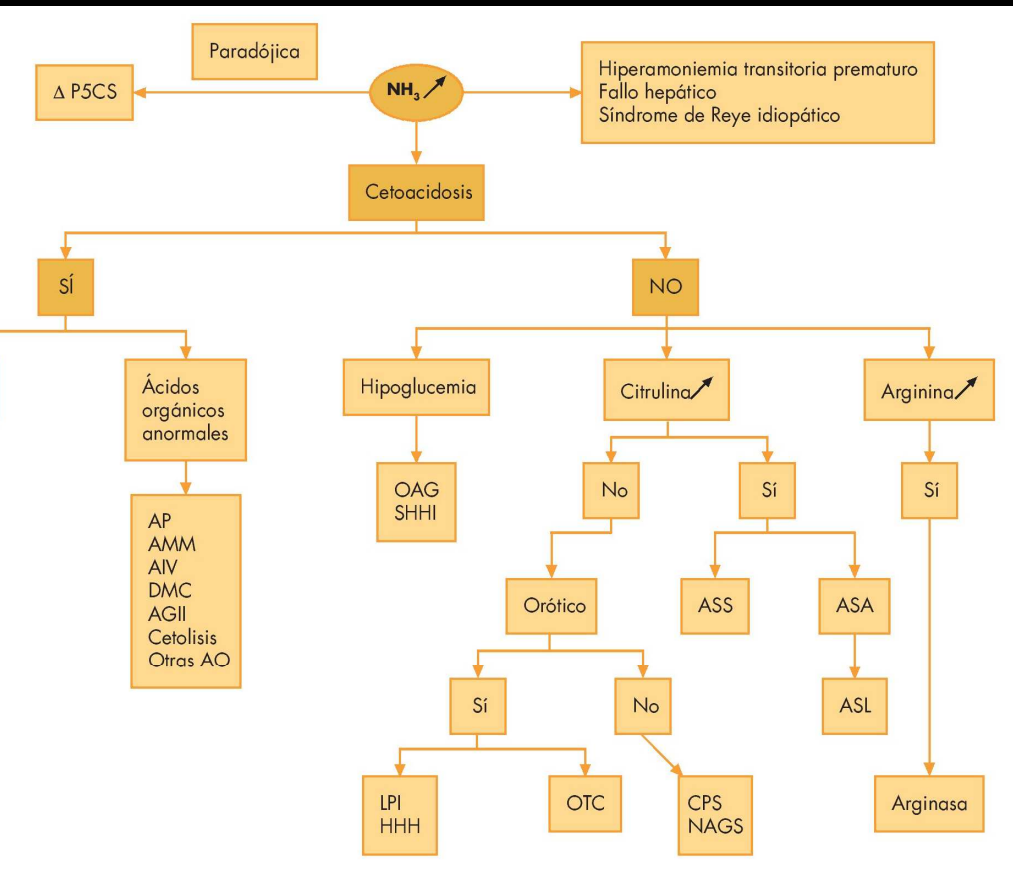


- Reconocimiento de un patrón



2.- Método por algoritmos

- Secuencia lógica que reproduce proceso diagnóstico ideal (experto)
- Para inexpertos, medicina a distancia: traslado



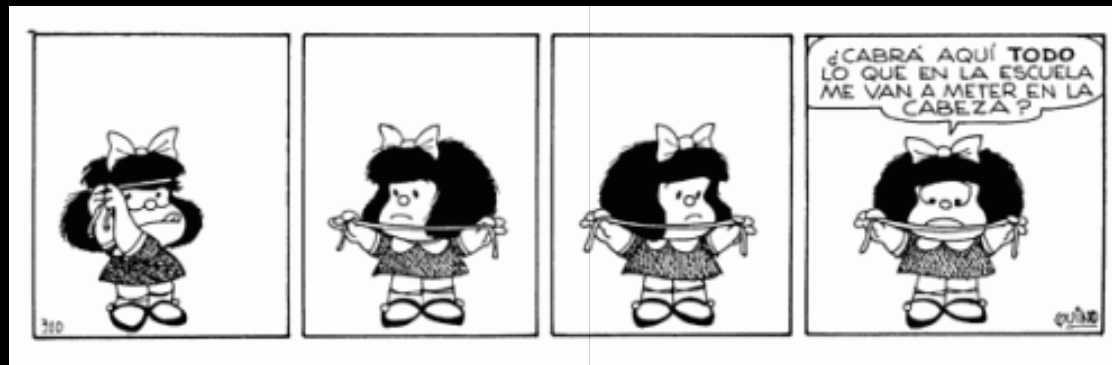
3.- Método Exhaustivo

- Recolección datos del paciente (anamnesis y examen físico) y partir de los cuales en una segunda etapa se plantean hipótesis diagnósticos diferenciales.
- *Todos los estudiantes de medicina debieran aprender cómo hacer una historia y examen físico completos y una vez aprendido debieran aprender a no hacerlo nunca más.*

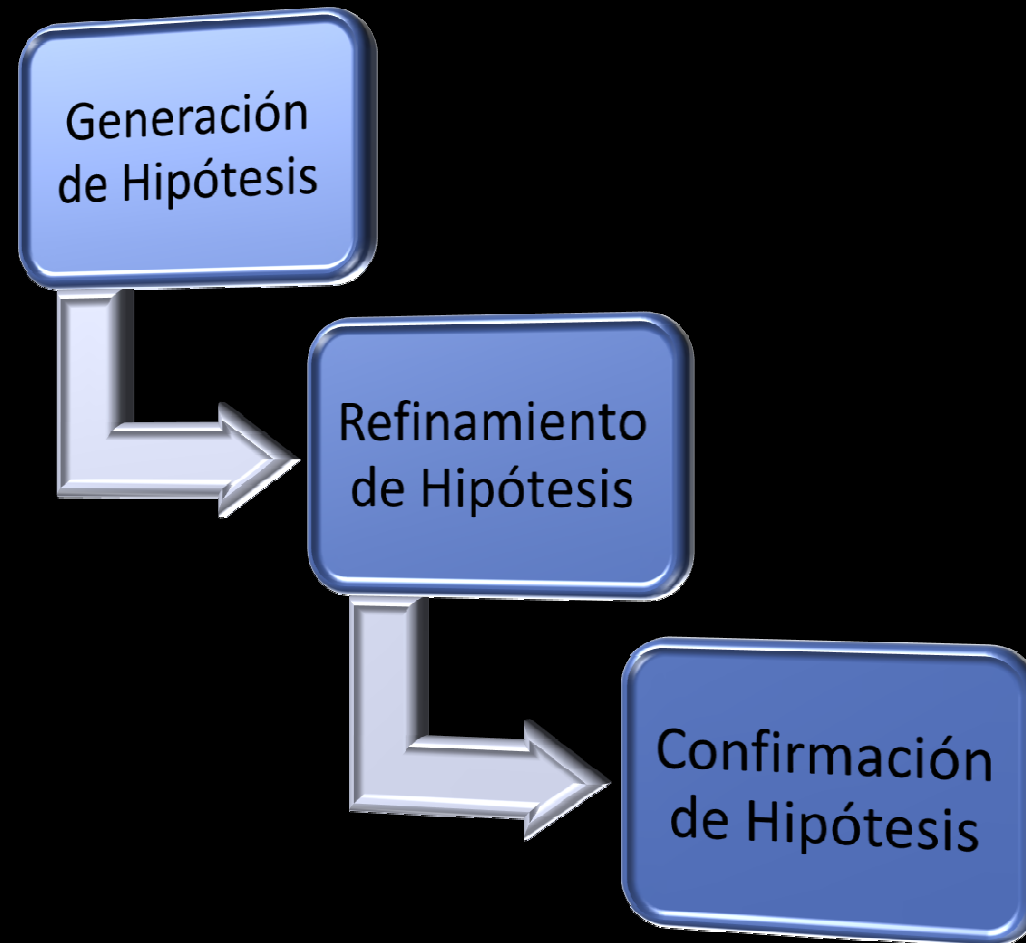
Sackett D, Haynes, Guyatt, Tugwell. Clinical Epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2nd Ed. Boston 1991

4.- Método Hipotético-deductivo

Se realiza una “*lista breve*” de diagnósticos presuntivos (hipótesis) y luego se priorizan selectivamente aspectos del interrogatorio, del examen físico o la solicitud de estudios complementarios para reducir la lista de diagnósticos diferenciales



Diagnóstico de Enfermedades poco Frecuentes en Atención Primaria: Etapas del Razonamiento Clínico



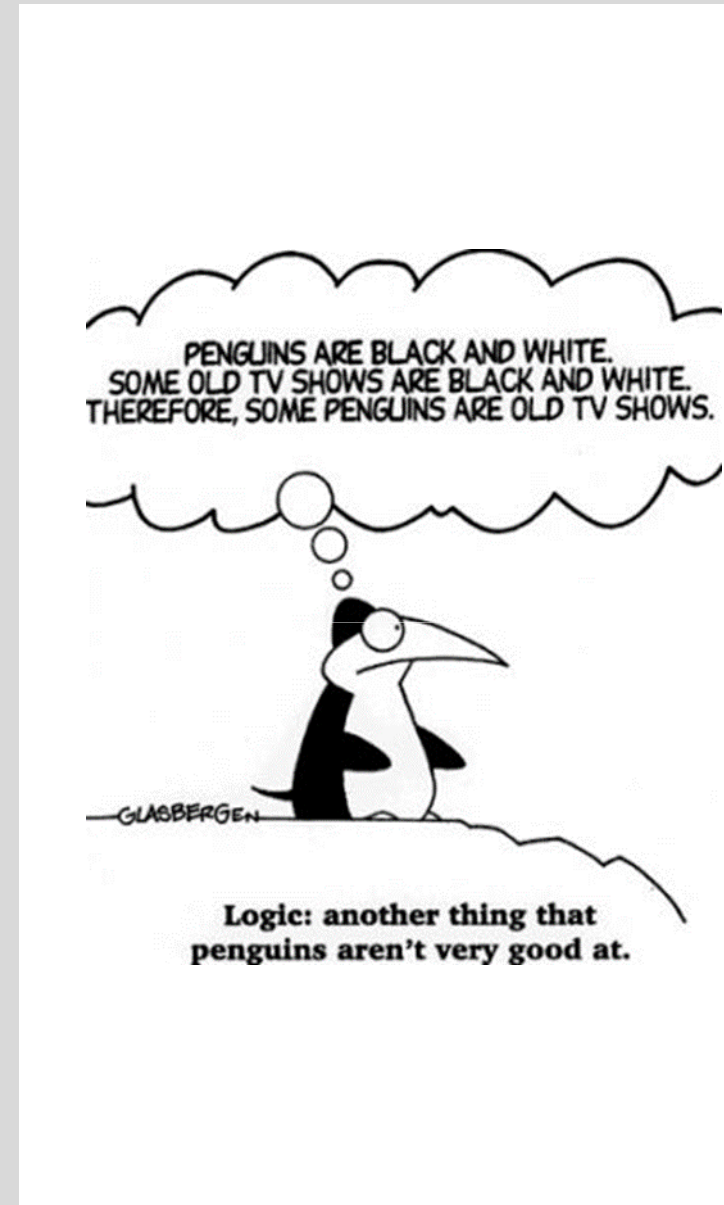
Generación de Hipótesis

Las hipótesis se generan a través de “atajos mentales”: procesos heurísticos

Heurística: mecanismo mental inconsciente, intuitivo, no riguroso, que permite simplificar problemas complejos

Estimación subjetiva de la Probabilidad

en relación con la experiencia





Heurística

- Arte de descubrir hechos planteando hipótesis
- Mecanismos Heurísticos para determinar probabilidad:
 - Representatividad
 - Disponibilidad
 - Anclaje y ajuste

Mecanismos Heurísticos: Representatividad

La probabilidad se estima de acuerdo a cuanto se parecen los signos o síntomas de nuestro paciente al recuerdo que tenemos de una determinada enfermedad

Errores:

Desconocimiento de la probabilidad previa

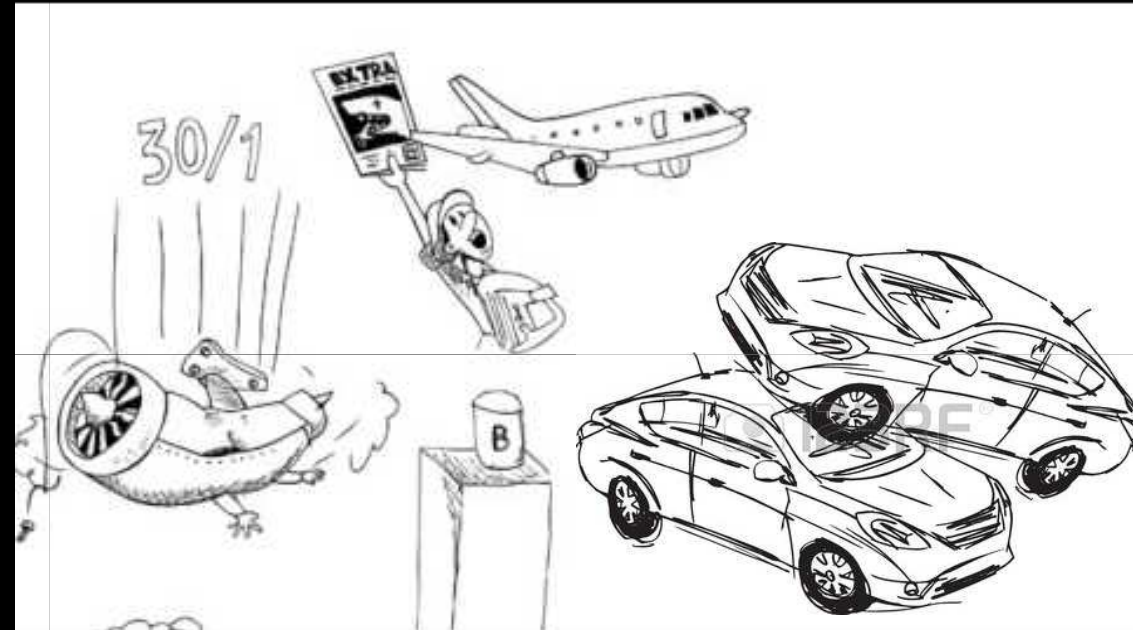
Comparación con experiencias previas poco representativas



Mecanismos Heurísticos: Disponibilidad

(más disponible a nuestro cerebro)

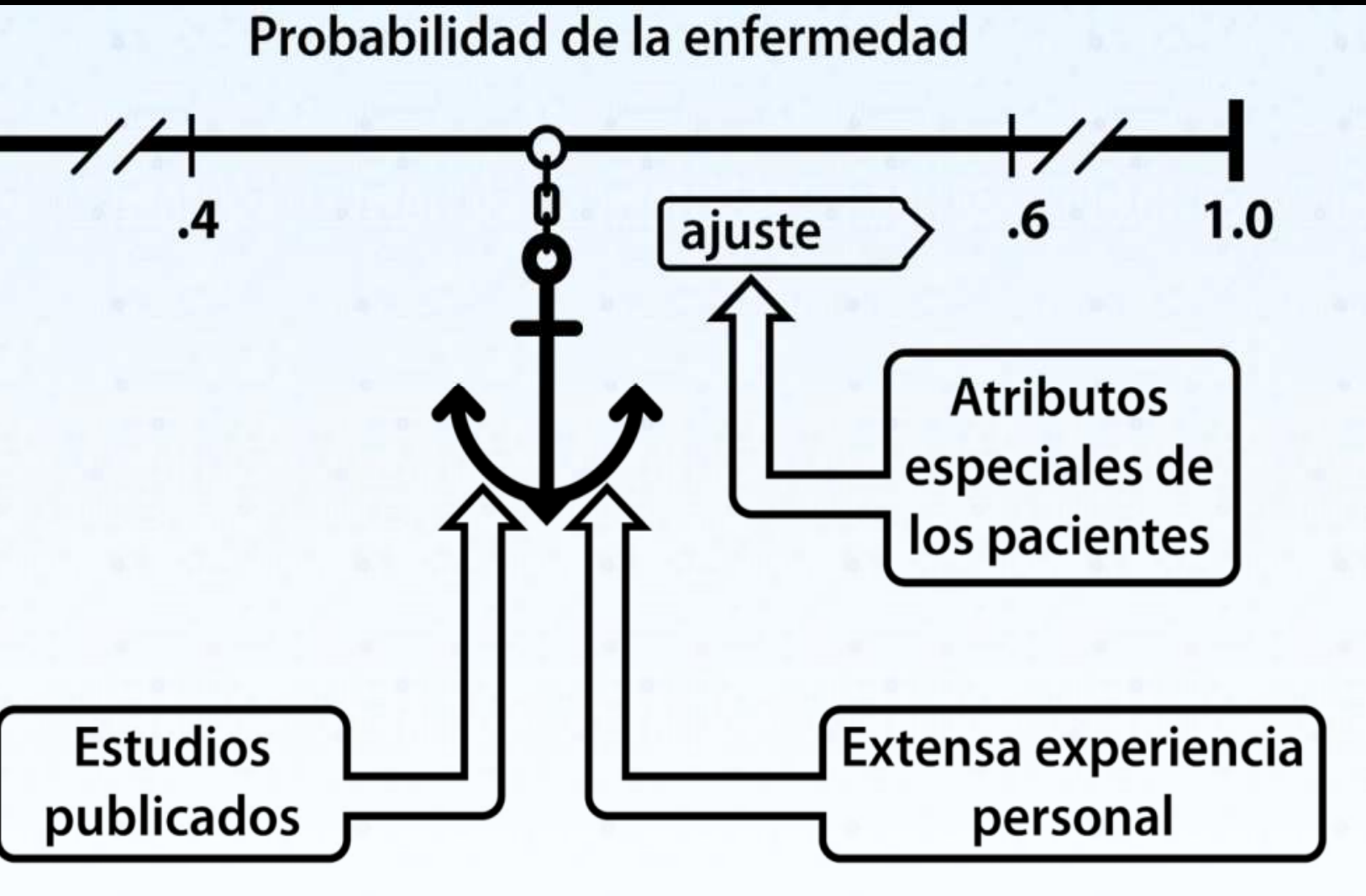
La probabilidad de un evento se establece por la facilidad con la que se recuerda



Sesgo de rareza: sobreestimar probabilidad de EPOF
“si escuchas galopar piensa en caballos”

Sesgo de bienestar: subestimar probabilidad de EPOF
“pero... las cebras también existen!!!”

Mecanismos Heurísticos: Anclaje y ajuste



Sesgos:
Anclaje y/o ajuste incorrectos

Refinamiento de la Hipótesis

El poder de las
observaciones
clínicas

DISCREPANCIAS

Corroborar
elementos
claves

Registrar
evidencias e
inferencias

Comunicación

Escuchar e
interrumpir

Interpretar
conductas no
verbales

Diagnóstico
Longitudinal

Refinamiento de la Hipótesis

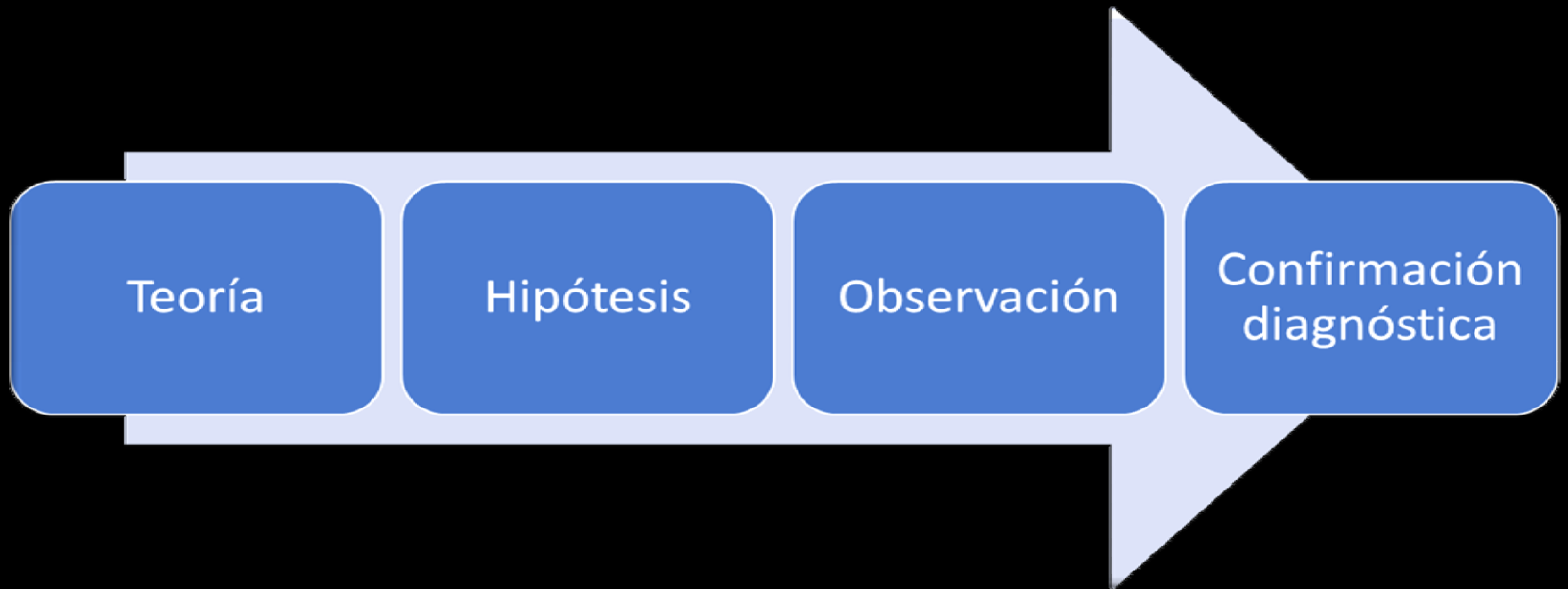
Hallazgos relacionados con la enfermedad

Morbilidad secundaria

Consecuencias terapéuticas o iatrogénicas

Razonamiento Deductivo

- Lógico
- Dominio de las ciencias básicas y habilidades clínicas
- Criterios Diagnósticos: consenso de expertos.



Razonamiento abductivo

(del latín *abdūctiō* y *ab*, desde lejos, y *dūcere*, llevar)



- Considera los datos positivos para arribar a un diagnóstico
- Funciona por medio de silogismo: se considera una premisa mayor como cierta y una menor como probable y concluye que ambas tienen probabilidad semejante
- Probabilidades pre y post-test
- VPP y VPN

	Enfermos	Sanos
Test positivo	a	b
Test negativo	c	d

Sensibilidad = $a / a + c$
Especificidad = $d / b + d$
VPP = $a / a + b$
VPN = $d / c + d$
Tasa de FP = $1 - \text{Especificidad}$
Tasa de FN = $1 - \text{Sensibilidad}$

Razonamiento Inductivo

- A partir de observaciones intenta esclarecer la Fisiopatología subyacent



Las
enfermedades
no leen los
libros

- Fiebres Periódicas sin fiebre
- Síndrome de Hiper IgD con valores normales de IgD
- Hiperkalemia en el Síndrome de Bartter

Grandes
estimuladores:
LES, TBC,
Sífilis,
Tumores

**Errores
Diagnósticos**
Dependientes de la
Enfermedad

Los Nuevos Simuladores

Eccemas y urticarias

Síndromes Auto-inflamatorios

Inmunodeficiencias

Enfermedades Mitocondriales

Errores del Metabolismo

Vasculitis

Enfermedades Inmuno-mediadas

Neuropatías Familiares

Síndrome Hemofagocítico

Trastornos Autonómicos estructurales

EII Clásica y no Clásica



Errores Diagnósticos: Factores del Paciente

Los pacientes sin diagnóstico son percibidos como problemáticos: sesgos en la evaluación clínica



- Familias ansiosas
- Múltiples consultas
- Datos sin jerarquización
- Quejas por experiencias previas
- Síndrome Facticio (Munchausen)?

Errores Diagnósticos: Factores del Médico



“Nunca digas siempre”

“Nunca digas nunca”

- **Argumento de Autoridad** : se defiende como verdad porque quien lo dice tiene autoridad en la materia
- **Sesgo de Confirmación**: se excluyen datos que contradicen el diagnóstico. **Sesgo de Correspondencia** por inseguridad se minimizan datos: “leve taquicardia”
- **Sesgo Afectivo**: las emociones interfieren en el diagnóstico:
 - Pensamiento Benigno y Maligno

Errores Diagnósticos:

Limitaciones de las Pruebas Diagnósticas

sensibilidad, especificidad, VPP y VPN lejos de ser ideales

Un resultado no debiera descartar o asegurar un diagnóstico sino cambiar su probabilidad de ocurrencia (probabilidad post-test)

30% Síndrome QT prolongado tiene ECG normal

20% de las endocarditis tienen hemocultivo negativo

y tendencia a considerar a los datos duros como más importantes que la información obtenida por la anamnesis y examen físico



Paciente sin Diagnóstico

Presentación poco frecuente de enfermedad frecuente?

Puede tener más de una enfermedad?

Puede tratarse de una enfermedad poco frecuente?

Paciente sin Diagnóstico: estrategias



- **Lista Completa** de Diagnósticos Diferenciales
- Sea flexible
- **Enfermedades simuladoras y camaleones** (manifestaciones atípicas, inusuales o no descritas)
 - LES con corea
 - Sífilis Congénita Tardía sólo con hepatitis
 - Fiebre del Mediterráneo sin fiebre
- Unicornios: nuevas enfermedades:
 - Correlación entre genotipo-fenotipo

Simulador 1: Síndromes Auto-inflamatorios

Fiebre recurrente o persistente, artritis, erupción, aftas

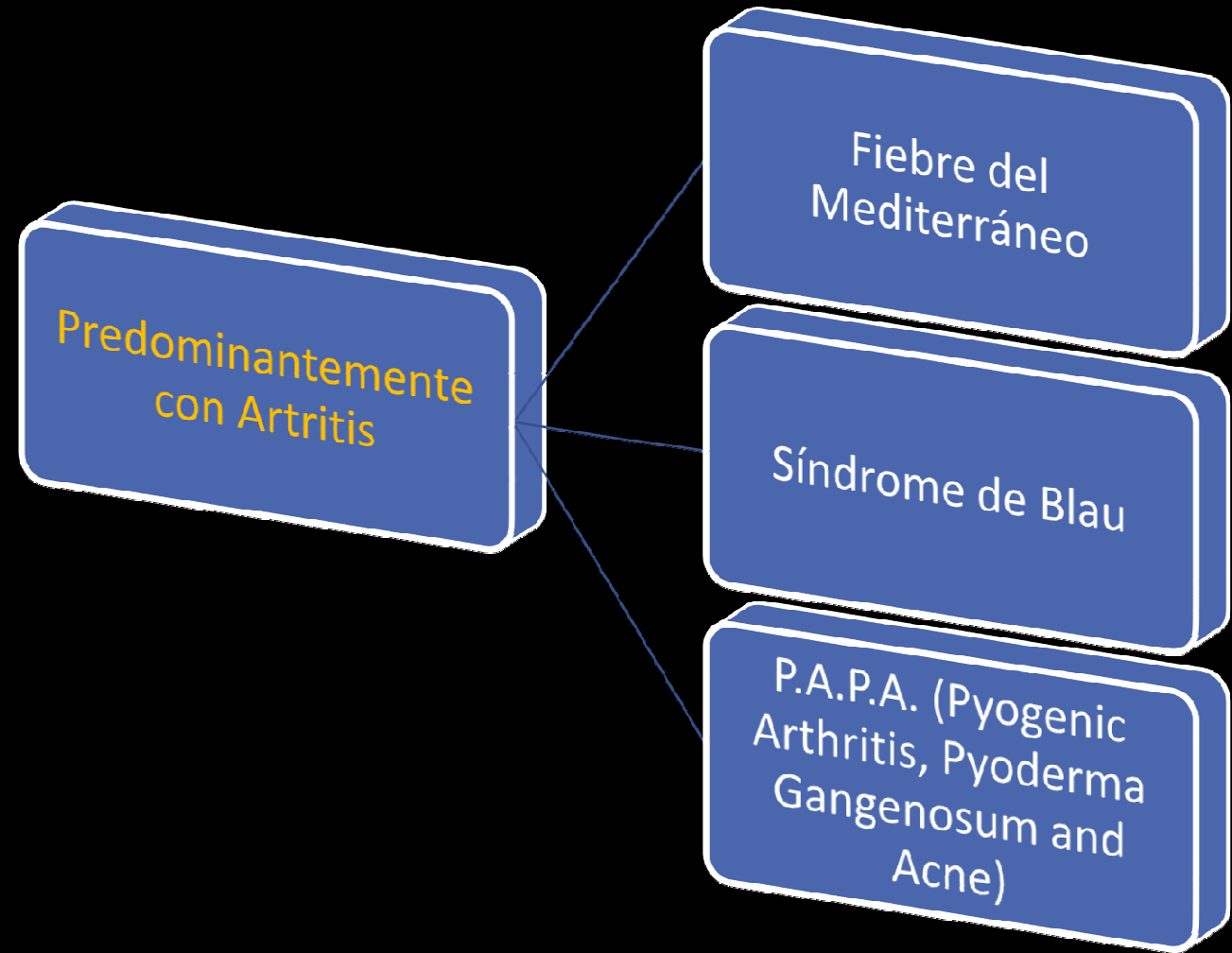
Descartar

Predominantemente con Fiebre

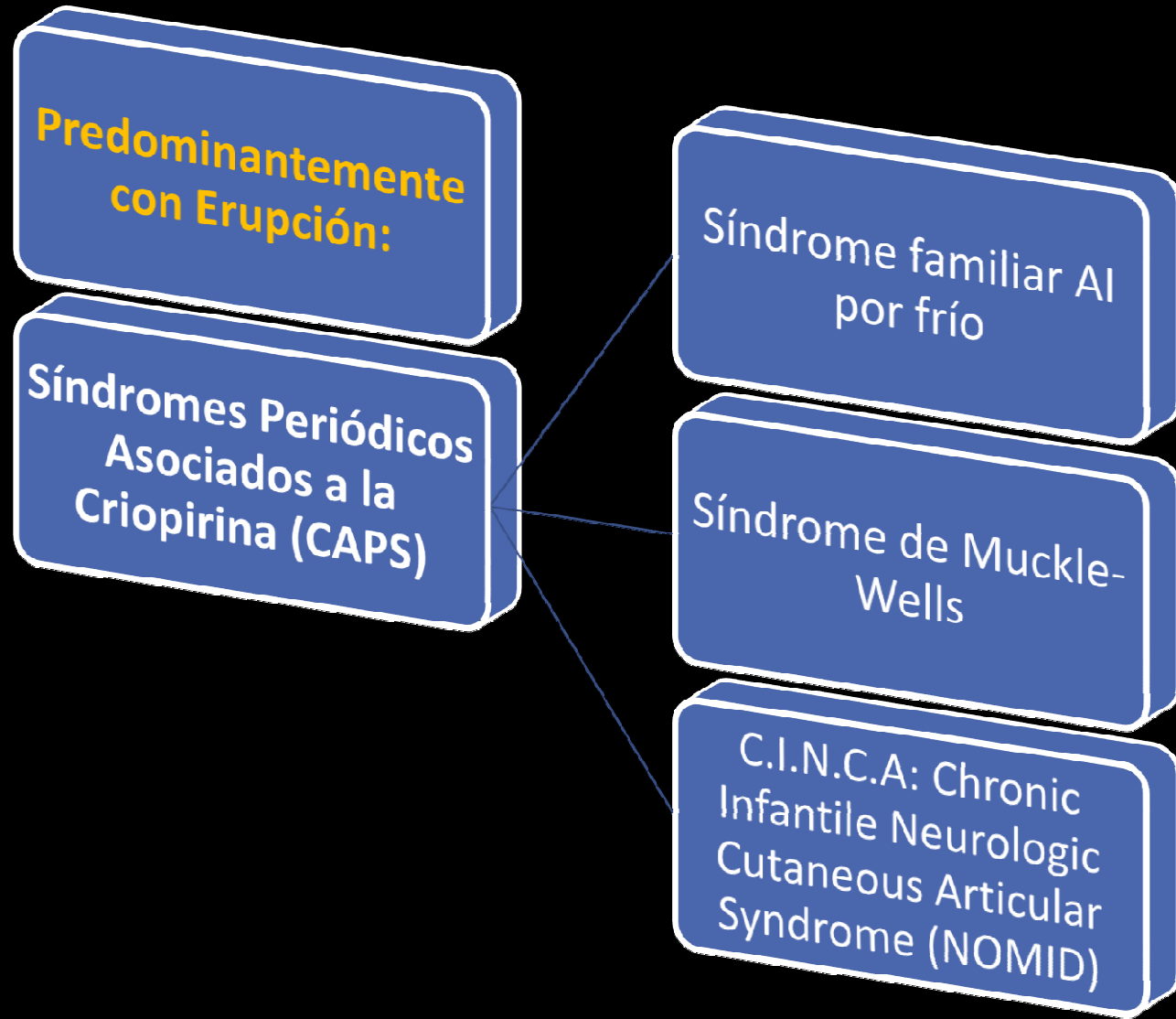
- Enfermedades oncológicas, autoinmunes e inmunodeficiencias.

- **PFAPA** (*Periodic Fever, Aphstous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*)
- **TRAPS** (*Tumor Necrosis Factor Recept Associated Periodic Syndrome*)
- **Síndrome hiper IgD (HIDS)** (aciduria mevalónica)
- **Osteomielitis Crónica Recurrente Multifocal** (*anemia diseritropoyética dermatosis neutrofílica: Síndrome de Majeed*)

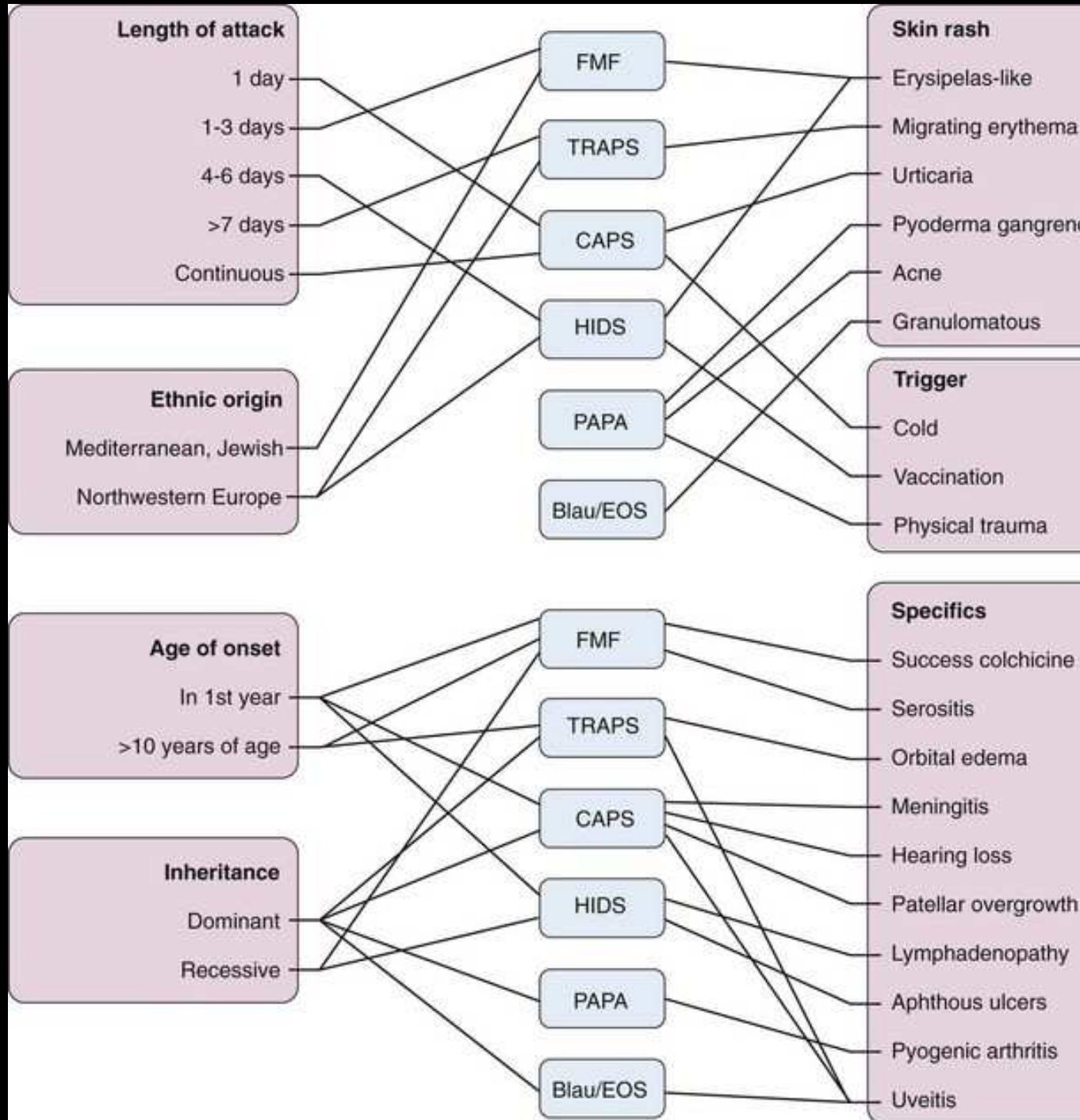
Simulador 1: Síndromes Auto- inflamatorios



Simulador 1: Síndromes Auto- inflamatorios



Síndromes Auto inflamatorios Familiares: Diagnóstico Diferencial



Keylley's Textbook of Rheumatology ed 9,
Philadelphia 2012, Sanders Fig. 97-2

Simulador 2: Enfermedades de la piel

Eccema

Inmunodeficiencias Primarias

Síndrome de Hiper-IgE AD
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Inmunodeficiencia Combinada severa (SCID)
Síndrome de IPEX (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, X-linked Syndrome)
Síndrome de Netherton (Ictiosis, alopecia, anomalías del pelo)

Micosis Fungoide

Linfoma T cutáneo primario

Deficiencias Nutricionales

Pelagra (déficit de Niacina por falta de disponibilidad de Triptofano): DDD
(Enfermedad de Hartnup: pelagra-like)
Déficit de Zn (Acrodermatitis Enteropática): Dermatitis periorificial, diarrea y alopecia
Kwashiorkor

Estimulador 2: Enfermedades de la piel

Urticaria Crónica como manifestación de Síndrome Autoinflamatorios

Febre, artritis, serositis, hepato-splenomegalia, compromiso ocular y/o neurológico

Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS):

- C.I.N.C.A: Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular (NOMID)
- Síndrome de Muckle-Wells
- Síndrome familiar autoinflamatorio por frío

Síndrome de Fiebre periódica por IgD

AIJ de comienzo sistémico

Simulador 3: Enfermedades Mitocondriales

Pistas para el Diagnóstico

- Síntomas neuromusculares diversos y de difícil explicación
- Enfermedad progresiva
- Enfermedad fluctuante
- Compromiso de diversos órganos y sistemas
- Intolerancia al ejercicio: fatiga prematura
- Acidosis láctica

Simulador 3: Enfermedades Mitocondriales

Pistas para el Diagnóstico: cerebro-músculo-hígado

Neurológicas: ACV atípicos, Encefalopatía recurrente o asociada a Valproato, Cuadros neurodegenerativos, Epilepsia Parcial Continua, Mioclonías, Ataxia.

Cardiovasculares: Miocardiopatía hipertrófica con arritmias, Bloqueo cardiaco, Miocardiopatía con acidosis láctica, Miocardiopatía dilatada con miopatía, Arritmia asociada a WPW

Oftalmológicas: Degeneración retiniana, Ceguera nocturna o a los colores, Disminución de la agudeza visual, retinosis pigmentaria, oftalmoplegía, ptosis, neuritis óptica

Gastroenterológicas: fallo hepático inexplicable o por Valproato, pseudo-obstrucción intestinal

Metabólicas: Hipotonía, debilidad, fallo de crecimiento, acidosis láctica, intolerancia al ejercicio, rhabdomiólisis aguda, hipertermia maligna, abortos recurrentes

Simulador 3: **Enfermedades** **Mitocondriales**

MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic acidosis stroke-like episodes)

MERRF (Myoclonic Epilepsy with red ragged fibers)

Progressive External Ophthalmoplegia (Kearn Sayre)

Síndrome de Alpers: epilepsia intratable y fallo hepático

Neuro-hepatopatía de Navajo: anestesia corneal, encefalopatía, neuropatía periférica, acidosis metabólica, hepatopatía y fallo de medro

Enfermedad de Leigh

Considerar en pacientes con manifestaciones inusuales en particular en combinación con autoinmunidad incluyendo Neumonitis Intersticial Linfoidea

10% de pacientes con Síndrome de Evans desarrollará CVID

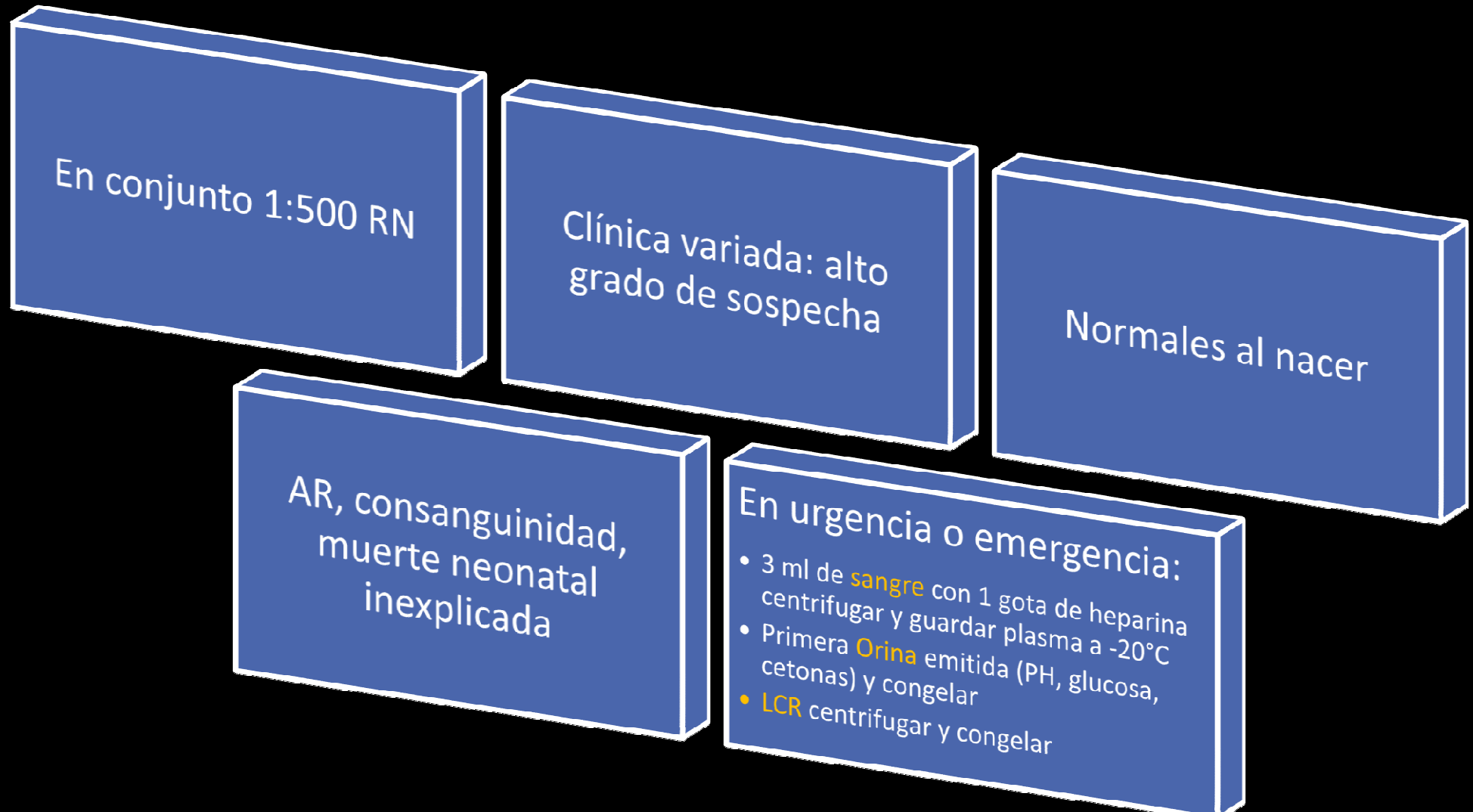
CVID (1:10000-1:100000), IgG↓, IgA e IgM,↓ o normales y exclusión de otras causas de hipogamaglobulinemia, ↓CD4

Las complicaciones no infecciosas de la CVID son la causa más frecuente de muerte (en pacientes tratados con inmunoglobulinas)

IPEX mutación del gen FOXP3: Fallo del crecimiento, diarrea acuosa, **eccema** y DBT1, infecciones severas, ↑ IgE, adenopatías, esplenomegalia. Síndromes IPEX-Like

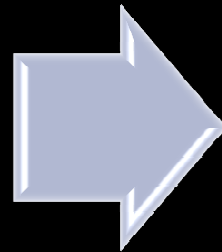
Simulador 4: Inmunodeficiencias Primarias

Simulador 5: Errores Congénitos del Metabolismo



Simulador 5: Errores Congénitos del Metabolismo

En neonatos: Clínica inespecífica: apnea, letargia, vómitos, coma, fallo de crecimiento, convulsiones
DD: sepsis, síndrome pilórico



Tipos:

- **Intoxicación:** Galactosemia, Tirosinemia, Fructosemia, Acidosis orgánicas, aminocidopatías, T.C Urea
- **Déficit energético:** Beta oxidación, PDH, PC, Krebs, Cadena respiratoria
- **Acumulación**

Classification of pediatric vasculitis

Dominantly large vessel vasculitis

Kawasaki arteritis

Dominantly medium-sized vessel vasculitis

Childhood PAN

Cutaneous polyarteritis

Kawasaki disease

Dominantly small vessels vasculitis

Granulomatous

GPA

Eosinophilic GPA

Nongranulomatous

Microscopic polyangiitis

HSP

Isolated cutaneous leukocytoclastic vasculitis

Hypocomplementemic urticarial vasculitis

Other vasculitides

Behçet disease

Vasculitis secondary to infection (including hepatitis B-associated PAN), malignancies, and drugs, including hypersensitivity vasculitis

Vasculitis associated with connective tissue diseases

Isolated vasculitis of the central nervous system

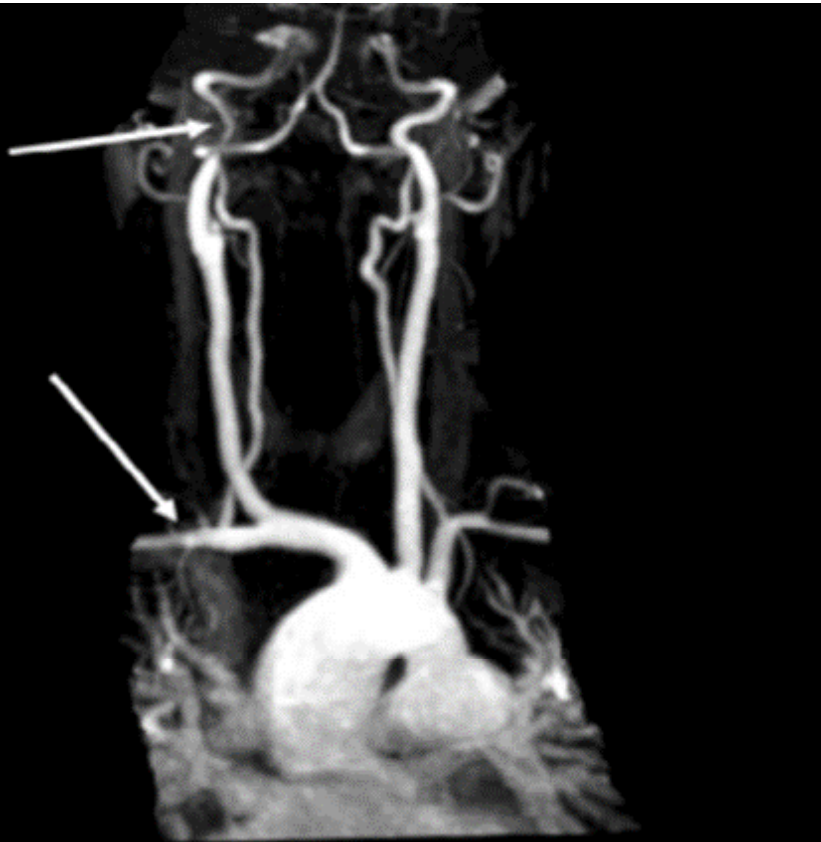
Organ syndrome

Unclassified

Adapted from Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:937.

Simulador 6: Vasculitis

- Afectan múltiples órganos y sistemas
- Muchas se asocian con síntomas generales como fiebre, decaimiento y pérdida de peso
- Pueden simular otras enfermedades



Infections

Syphilis

Tuberculosis

Human immunodeficiency virus

Leprosy

Mycotic aneurysms

Congenital and genetic vascular anomalies

Neurofibromatosis

Coarctation of the aorta

Middle aortic syndrome

Marfan syndrome

Ehlers-Danlos syndrome types IV and VI

Loeys-Dietz syndrome

Pseudoxanthoma elasticum

Fibromuscular dysplasia

Iatrogenic

After irradiation therapy

Adapted from Molloy ES, Langford CA. Vasculitis mimics. Curr Opin Rheum 2008;2

Cuadros simuladores de arteritis de grandes vasos



Mimics of medium vessel vasculitis

Viral infection

Hepatitis B, C

Human immunodeficiency virus

Herpes viruses

Other infections

Endocarditis

Mycotic aneurysms

Malignancies

Leukemia

Lymphoma

Congenital and genetic vascular anomalies

Ehlers-Danlos syndrome type IV

Neurofibromatosis

Grange syndrome

Fibromuscular dysplasia

Hypercoagulable states

Antiphospholipid syndrome

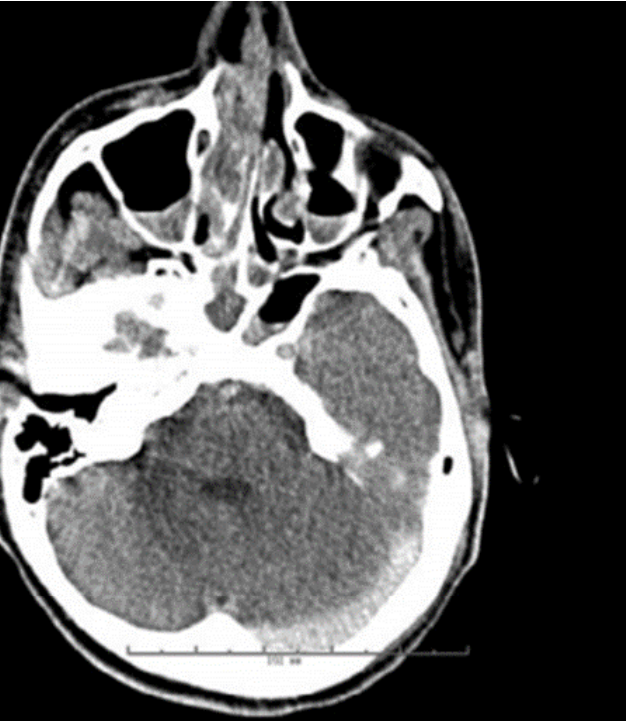
Thrombotic thrombocytopenic purpura

Iatrogenic

Postprocedural

Adapted from Molloy ES, Langford CA. Vasculitis mimics. Curr Opin Rheum 2008;20:30;

Simulador 6: Vasculitis



Vasculitis de vasos pequeños

Vasculitis del SNC de pequeños y grandes vasos

Mimics of central nervous system vasculitis

Sarcoidosis

Susac syndrome

Infections (bacterial, mycobacterial, fungal, viral, protozoal)

Malignancies (lymphoma)

Vasospasm

Fibromuscular dysplasia

Antiphospholipid antibody syndrome

Thrombotic thrombocytopenic purpura

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)

Mitochondrial disease

Fabry disease

Sneddon syndrome

Sickle cell disease

Leukoencephalopathies

Adenosine deaminase-2 deficiency

Cerebral hemorrhage

Moyamoya disease

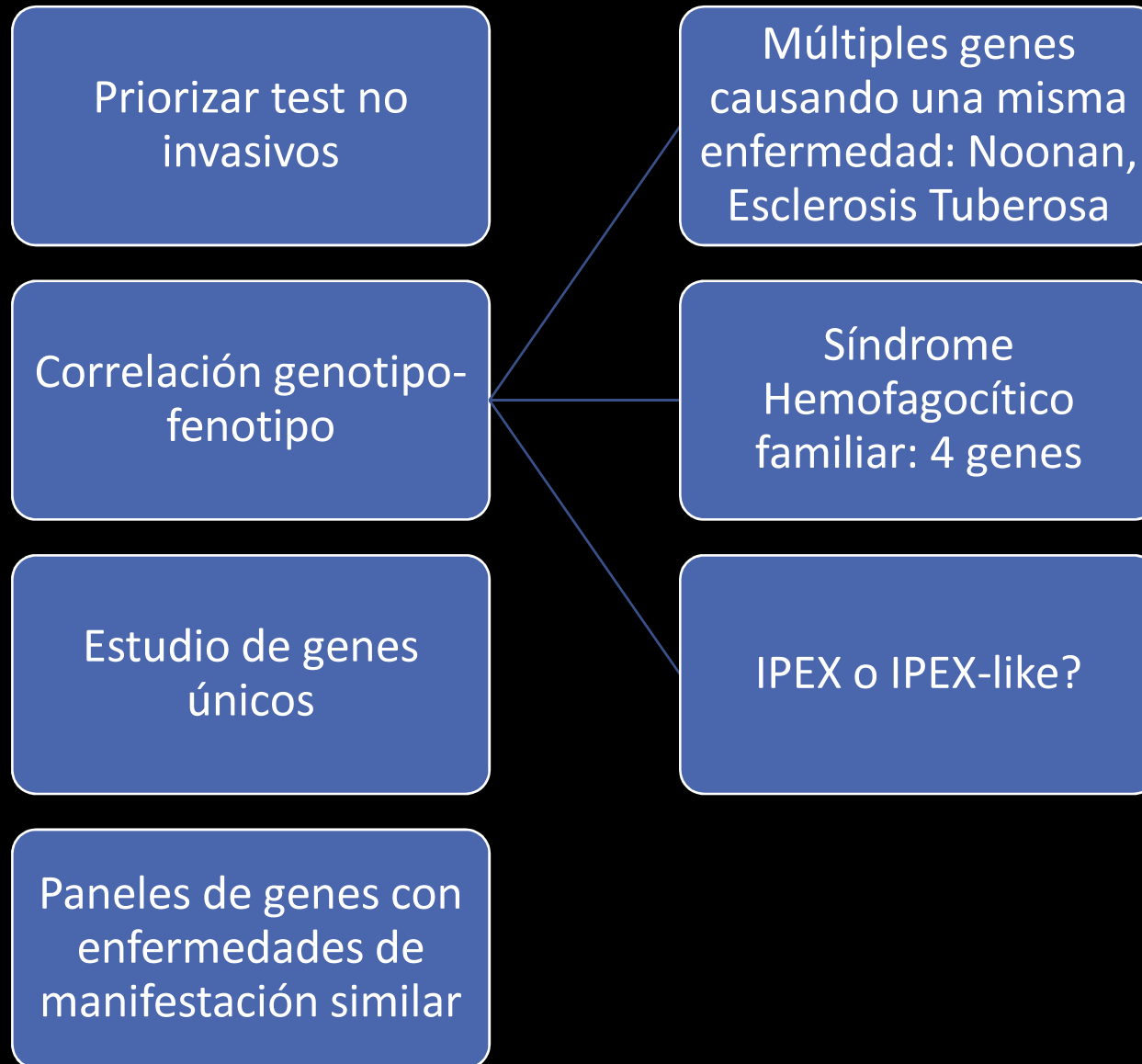
Thrombus

Endocarditis

Myxoma

Adapted from Molloy ES, Langford CA. Vasculitis mimics. Curr Opin Rheum 2008;20:32 permission.

Prueba de Hipótesis: confirmación diagnóstica



Pros y Contras de la Secuenciación Genética

- FISH. Comparative Genomic Hybridation (Microarray), MLPA
- **WES (Whole Exoma Sequencing):** 24.000 genes: 1,5% del genoma
- Identifica 25% de los pacientes sin diagnóstico (30-40% cuando se analizan familiares)
- Categorización de variantes (mutaciones)
 - Variantes patogénicas
 - Variantes probablemente patogénicas
 - Variantes de significado desconocido
 - Variantes probablemente benignas
 - Variaciones de un solo nucleótido
- **El valor del fenotipo en la interpretación**
- Detecta mutaciones
- No detecta deleciones, duplicaciones o fragilidad: microarray,
- En el futuro WGS

Busqueda Bibliografica usando Palabras Claves (MeSH) para encontrar EPOF, diagnósticos diferenciales y errores diagnósticos

(MeSH) Diagnosis, differential	Novel presentation	Misdiagnosis	Simulatio
(MeSH) Diagnostic errors	Unusual presentation	Resemble	
nameleon			
(MeSH) Delayed diagnosis	Uncommon presentation	Mistaken	Mislead
ypical	Like	Masquerade	Mimic

The screenshot shows the PubMed website interface. At the top, there is a navigation bar with 'NCBI Resources' and 'How To' menus. Below this is the 'PubMed.gov' logo and a search bar with a 'Search' button. The main content area features a 'PubMed' header and a description of the database. Below the header, there are three columns of links: 'Using PubMed', 'PubMed Tools', and 'More Resources'. A red arrow labeled '1' points to the 'MeSH Database' link in the 'More Resources' section.

Diagnóstico en equipo

- *“Ninguno de nosotros es tan inteligente como todos nosotros”*

Proverbio ancestral japonés

- *NIH sugiere que un equipo diagnóstico debiera*
 - *Compartir objetivos*
 - *Establecer roles claros*
 - *Confianza mutua*
 - *Comunicación efectiva*
 - *Evaluar los procesos*

MUCHAS GRACIAS!!!