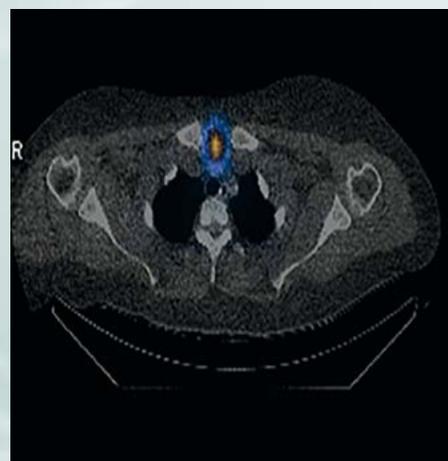
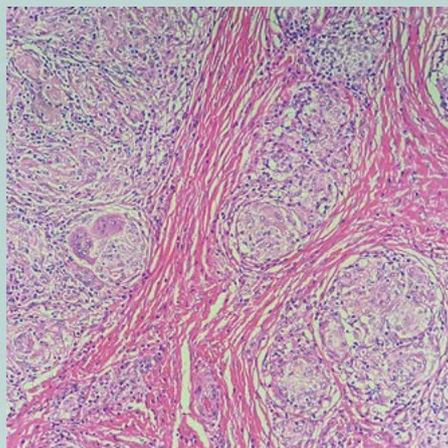


Revista Española de Casos Clínicos

en Medicina Interna

RECCMI

Volumen 3. Número 3. Diciembre 2018. Cuatrimestral. ISSN 2530-0792



Editorial

Aprendizaje a través de un caso clínico

105-106

Carmen Suárez-Fernández

Casos clínicos

Complicación posfibrinólisis como suelta embólica de trombo intracavitario no conocido 107-109

Juncal Sánchez-Arguiano, Maite Arlabán-Carpintero, Enrique Chicote-Álvarez, María Ángeles Ballesteros-Sanz, Manuel Gayol-Fernández

Sarcoidosis subcutánea en paciente con infección crónica por el virus de la hepatitis C 110-112

Marina Fayos, José M. Olmos-Martínez, Remigio Mazorra, Jose D. García-Palacios, José M. Olmos

Aplasia pura de células rojas y síndrome de Good. A propósito de un caso 113-114

Ana Santos-Martínez, Rita García-Jiménez, María Gómez-Antúnez, Blanca Pinilla-Llorente, Antonio Muño-Míguez

Síndrome de Percheron. A propósito de dos casos clínicos 115-117

Daiana García-Sellanes, Lucía Fernández-Rey, Valentina Más, Gustavo Bruno, Beatriz Arciere

Ascitis secundaria a anisakiiasis: la importancia de la historia clínica y las pruebas complementarias 118-121

Marta Sotelo-García, Mónica Calderón, Juan Crespo, Leticia de las Vecillas, Pablo Garmilla-Ezquerria

Helicobacter pullorum aislado en heces de paciente inmunosuprimido, con colestasis y diarrea. A propósito de un caso 122-124

Alex Larruza, Isabel Sanfelix, Sergio Lario

Intoxicación por litio. A propósito de un caso de disfunción multiorgánica 125-126

Helena Sofía Santos-Gonçalves, Andre Terras Alexandre, Ana Filipa Rebelo

Fiebre mediterránea familiar. Nueva mutación MEV con presentación clínica inusual 127-129

Francisco Romero-Santana, Loida García-Cruz, Nieves Jaén-Sánchez, Miguel Hervás-García, Alfredo Santana-Rodríguez, José Luis Pérez-Arellano

Hepatopatía crónica, edemas y ascitis, ¿puede esconder algo más? 130-132

Gema Navarro-Jiménez, Elena Batlle-López

Enfermedad de Graves recurrente tras tiroidectomía 133-135

Inés Castro-Dufourny

Demencia rápidamente progresiva, un reto diagnóstico. A propósito de dos casos clínicos de demencia secundaria a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en una misma familia en Ecuador 136-139

Vanesa Berrú, Brenda Pillajo-Sánchez

Esplenomegalia gigante, dato indirecto de linfoma B de alto grado 140-143

María Virginia Herrero-García, Laura Rivero-Amador, Ana María Espejo-Gil, Araceli Rocío Romero-Dorado, Yacpi Ramos-De León, Covadonga Rodríguez-Mangas

Patología psiquiátrica e ingesta de agua: no siempre es polidipsia psicógena 144-146

Guillermo Ropero-Luis, Ana Muñoz-Sánchez, Almudena López-Sampalo, Juan-José Mancebo-Sevilla, Ricardo Gómez-Huelgas

Aprendizaje a través de un caso clínico

En un editorial previo de esta revista, realizado por el Dr. García Alegría, se exponían las diferentes razones que justifican la elaboración de un caso clínico para su publicación en una revista científica, en un momento en el que la generación de información científica y su difusión pivotan, fundamentalmente, en los grandes ensayos clínicos, en los que se incluyen miles y miles de pacientes por ser generadores del máximo nivel de evidencia, aspecto que hoy rige gran parte de la toma de decisiones en la práctica clínica. Sin embargo, el caso clínico sigue aportando valor, y entre los distintos motivos que justifican su publicación se encuentra su consideración como herramienta docente.

La metodología docente, tanto en el grado como durante el periodo de especialización, ha tenido importantes modificaciones en los últimos años. El actual reto no es enseñar conocimientos teóricos, mediante formatos tradicionales, sino enseñar a aprender a través de diferentes metodologías en las que el papel del discente es mucho más proactivo y creativo, y en el que la función del docente es principalmente ser un facilitador. Son las denominadas "metodologías activas". Así, entre estas metodologías activas utilizadas en el grado se encuentra el "Aprendizaje a través del caso clínico", por medio del cual el alumno emplea conocimientos previos para el análisis del problema y la propuesta de soluciones facilitando la generación de conceptos inclusivos; y retiene la información y el conocimiento adquirido al discutir y practicar acerca de los conceptos utilizados.

¿Sirve el caso clínico para adquirir conocimientos durante el periodo de especialización? Indudablemente, sí. Una de las recomendaciones que facilitamos a nuestros residentes es que, en lugar de estudiar en los textos las diferentes patologías que deben conocer de forma genérica, las estudien

y repasen a raíz de un paciente concreto, con sus peculiaridades, de cuyo cuidado son responsables. A través de ese caso clínico fijarán conceptos y adquirirán experiencia. Cuando las peculiaridades de ese paciente, ya sea por su rareza, comportamiento inhabitual, relevancia o cualquier motivo diferenciador, lo convierten en un caso especial, se le ofrece al clínico una nueva oportunidad no sólo de aprender sino de generar conocimiento que compartirá a través de la publicación científica del caso, contribuyendo a la formación de sus compañeros.

El impacto de estos casos clínicos es tal que, tras muchos años de experiencia profesional, seguimos recordando aquellos casos que durante el periodo de residencia publicamos. Y, ¿por qué es tal el impacto? Son muchos los factores que pueden contribuir a ello. La preparación de la publicación de un caso clínico obliga a una revisión exhaustiva de la literatura, a una tabulación de los casos similares, identificando los aspectos diferenciadores y comunes entre todos ellos, y a un ejercicio de síntesis que se plasmará en forma de una publicación científica.

Es realmente acertada la denominación de "A propósito de un caso clínico...", porque es a propósito de él por lo que el clínico ha revisado la literatura, ha contribuido a estructurar y resumir el conocimiento existente sobre esa patología, muchas veces disperso y escaso, y ha colaborado en la formación de sus compañeros lectores.

Es por ello que publicaciones como la *Revista Española de Casos Clínicos en Medicina Interna* (RECCMI) desempeña un papel fundamental en la formación de los internistas.

Carmen Suárez-Fernández

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de La Princesa.
Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España*

Citar como: Suárez-Fernández C. Aprendizaje a través de un caso clínico. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 105-106. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a1.

csuarezf@salud.madrid.org

Bibliografía

1. Akers KG. New journals for publishing medical case reports. *J Med Libr Assoc.* 2016; 104(2): 146-149.
2. Bain K. Lo que hacen los mejores profesores universitarios. PUV. 2005.
3. Biggs J. Calidad del aprendizaje universitario. Narcea. 2004.
4. De Miguel Díaz M (coord.). Metodologías de enseñanza y aprendizaje para el desarrollo de competencias. Alianza Editorial. 2006.
5. Finkel D. Dar clase con la boca cerrada. PUV. 2008.
6. García-Alegría J. Razones para un caso clínico. *Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI).* 2017 (Dic); 2(3): 105-106.
7. Seifter JL. Don't abandon the case report in the race for big data. *Medscape.* Sep 03, 2015.
8. Wassermann S. El estudio de casos como método de enseñanza. Amorrortu Editores. 1994.

Complicación posfibrinólisis como suelta embólica de trombo intracavitario no conocido

Juncal Sánchez-Arguano¹, Maite Arlabán-Carpintero¹, Enrique Chicote-Álvarez¹, María Ángeles Ballesteros-Sanz¹, Manuel Gayol-Fernández²

¹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (Cantabria). España

²Atención Primaria. Servicio de Salud del Principado de Asturias. España

Recibido: 07/07/2018

Aceptado: 26/10/2018

En línea: 31/12/2018

Citar como: Sánchez-Arguano J, Arlabán-Carpintero M, Chicote-Álvarez E, Ballesteros-Sanz MA, Gayol-Fernández M. Complicación posfibrinólisis como suelta embólica de trombo intracavitario no conocido. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 107-109. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a2.

Autor para correspondencia: Juncal Sánchez-Arguano. mjuncalsar@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Trombo móvil cardíaco
- ▷ Trombólisis
- ▷ Ictus múltiple

Keywords

- ▷ Mobile cardiac thrombus
- ▷ Thrombolysis
- ▷ Multiple ictus

Resumen

La terapia fibrinolítica es el pilar del tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico. Las complicaciones embólicas como consecuencia del tratamiento fibrinolítico están descritas en casos escasos en la literatura, y se cree que puedan deberse a la desintegración de un trombo ya formado previamente. Se presenta el caso de una paciente de 63 años que ingresa por accidente cerebrovascular agudo isquémico de la arteria cerebral media izquierda, que se somete a fibrinólisis y que sufre posteriormente infartos múltiples en distintos territorios vasculares como consecuencia de una liberación de fragmentos de un trombo intraventricular no conocido. Se establece como conclusión que ante un deterioro neurológico temprano tras la administración de fibrinolítico, si además asocia clínica correspondiente a otro territorio vascular distinto del inicialmente afectado, deberíamos pensar en esta entidad.

Abstract

Fibrinolytic therapy is the mainstay of the treatment of acute ischemic stroke. New embolic strokes as a complication of fibrinolytic treatment are described in a few cases in literature. It is believed that it could be due to the disintegration of a preexisting intracardiac thrombus. We present the case of a 63-year-old patient admitted for ischemic stroke of the left middle cerebral artery who undergoes fibrinolysis, after that she suffered multiple infarctions in different vascular territories, as consequence of a release of fragments of an intraventricular not-known thrombus. Conclusion: early neurological deterioration after thrombolysis, with association of clinical signs corresponding to another vascular territory (different from the initially affected one), we should think about this entity.

Puntos destacados

- ▷ Se presenta el caso de una suelta embólica de un trombo intracavitario no conocido, posfibrinólisis, con el desarrollo de múltiples áreas isquémicas cerebrales.
- ▷ Dicha entidad se debe barajar como diagnóstico diferencial ante un deterioro neurológico temprano tras terapia fibrinolítica.

piensa que puedan ser debidos a la desintegración de un trombo previamente ya formado en otra localización.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer con múltiples embolismos tras la realización de una fibrinólisis terapéutica de un ACVA de perfil cardioembólico en la región de la arteria cerebral media izquierda (ACMI). Se trata de una mujer de 63 años, con múltiples factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2); en tratamiento con enalapril, metformina y vidagliptina; y portadora de marcapasos por enfermedad del seno; que ingresa por hemiparesia derecha y afasia motora. Se activa protocolo Código ICTUS y se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) basal, así como TAC de

Introducción

El accidente cerebrovascular agudo (ACVA) isquémico es una de las primeras causas de muerte en nuestro medio, siendo la terapia fibrinolítica el pilar del tratamiento precoz, idealmente inferior a 4,5 horas¹, aprobada en España desde 2003. Las posibles complicaciones embólicas o el ictus recurrente tras la terapia fibrinolítica en el ACVA isquémico son incidentes anecdóticos, que se

perfusión cerebral. Dichas pruebas mostraban defectos de repleción en ramas distales de ACMI, diagnosticándose de ictus isquémico agudo de ACMI de perfil cardioembólico, con menos de 3 horas de evolución. Se decide inicio de terapia fibrinolítica intravenosa (alteplasa), según protocolo habitual del centro, constatándose una mejoría en los minutos posteriores, con presencia de parálisis facial central derecha moderada, disartría y extinción visual.

Aproximadamente 45 minutos después del procedimiento, sufre un deterioro súbito del nivel de consciencia y crisis tónico-clónicas generalizadas. Se realiza TAC basal que descarta complicaciones hemorrágicas posfibrinólisis y, ante la persistencia de un nivel de consciencia bajo (escala de coma de Glasgow [GCS] 5), se decide intubación orotraqueal y traslado a Cuidados Intensivos, diagnosticándose como probable crisis tónico-clónica tras ACVA. Durante su estancia en la unidad, la paciente permanece estable sin necesidad de infusión de aminas, las analíticas de rutina realizadas (bioquímica, hematemetría y coagulación) se encontraban en el rango de la normalidad, y se mantiene con ritmo de marcapasos a 60 latidos por minuto.

En las 10 horas posteriores, se retira la sedoanalgesia para nueva exploración neurológica, constatándose un valor de GCS de 3, por lo que se realiza nueva TAC craneal que muestra áreas hipodensas en región frontoparietal derecha, así como en frontoinsular y parietal alta izquierdas compatibles con isquemia aguda (Figura 1). La paciente evoluciona de manera desfavorable en las horas posteriores hasta la muerte encefálica. Se realiza ecocardiografía transefágica (Figura 2) en la que se evidencia trombo digitiforme móvil en la cavidad ventricular izquierda anclada a zona acinética apical, sin otras alteraciones ecocardiográficas destacables (cavidades no dilatadas y sin valvulopatías reseñables). Finalmente, es considerada como donante multiórgano, evidenciándose durante la extracción orgánica una isquemia mesentérica masiva.



Figura 1. Corte transversal de TAC craneal que muestra áreas isquémicas en al menos dos territorios vasculares cerebrales distintos

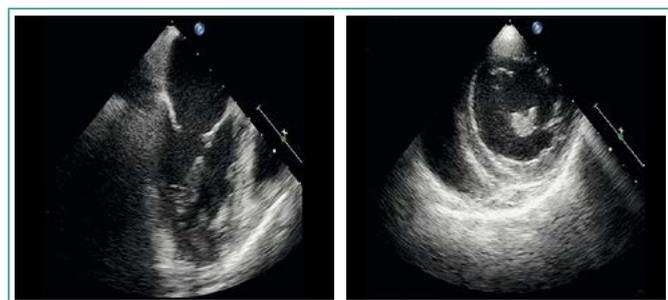


Figura 2. Imágenes de ecocardiografía transefágica que muestran el trombo móvil y pediculado. En eje longitudinal de dos cámaras (izquierda), trombo anclado a ápex. En eje corto de dos cámaras (derecha), trombo pediculado a la altura de músculos papilares

Discusión

Los casos descritos en la bibliografía como complicaciones de ACVA posfibrinólisis hacen referencia, en su mayoría, al desarrollo de hemorragias o angioedema orolingual². Las complicaciones embólicas como complicación del propio tratamiento del ictus se registran de forma escasa en la literatura^{3,4} y pueden ser como complicaciones trombóticas a otros niveles⁵ o, como en el caso que se describe, en arterias del polígono de Willis^{3,4}, siendo más frecuentes los desprendimientos de trombos intracavitarios que produzcan ACV isquémicos, bien espontáneos⁶, bien postratamiento fibrinolítico de un infarto^{4,7} que pudo producir una desestabilización del trombo preexistente con dicho tratamiento. La existencia de un trombo previo constituye un factor de riesgo esencial para el desarrollo de la propia entidad⁷. Además, con respecto a la etiología de las otras entidades, no puede descartarse la preexistencia de un trombo⁵ que pudiera haber desaparecido tras el tratamiento fibrinolítico, ya que esto ocurre con cierta frecuencia⁷. Sí se han registrado series de ACV isquémico recurrente tras tratamiento con alteplasa con una tasa del 2,6%, generalmente asociado a fibrilación auricular³. Un deterioro neurológico abrupto, tras o durante la infusión de fibrinolítico, debe hacernos sospechar el desarrollo de un nuevo ACV isquémico⁸ o bien una falta de recanalización de la arteria con progresión de la isquemia o el desarrollo de nuevas complicaciones.

Como factores de riesgo reportados en la bibliografía para el desarrollo de trombos intracardíacos están, entre otros muchos, los siguientes: obesidad, infecciones sistémicas, neoplasias malignas, enfermedades renales, síndrome de distrés respiratorio, enfermedad cardíaca congénita, miocardiopatía dilatada, catéteres intravasculares, enfermedades autoinmunes, estados de hipercoagulabilidad (adquiridos o congénitos), infarto de miocardio (una fracción de eyección inferior al 35% es uno de los mayores predictores). La mayoría de los casos son pacientes con cardiopatía isquémica ya conocida y/o arritmias³⁻⁵. En nuestro caso, el único antecedente era la enfermedad del seno.

El tratamiento y pronóstico de estos pacientes es muy variable, debido tanto a las potenciales secuelas como al desconocimiento de esta propia entidad.

En la Unidad de Ictus de nuestro centro se realiza de rutina el estudio cardiológico con ecocardiografía, habitualmente transtorácica, en aquellos pacientes con sospecha de ictus cardioembólico y en todo ictus juvenil, aunque únicamente se realiza de urgencia si hay alta sospecha de endocarditis bacteriana, trombo intracardíaco o zona acinética ventricular (características que, a priori, no cumplía la paciente).

Conclusiones

Cuando se produce un deterioro neurológico temprano en relación con la administración de fibrinolítico, se debe sospechar fallo en la terapia con recanalización incompleta o no recanalización, o nuevo ACVA hemorrágico o isquémico. En el caso de nuevo ACVA isquémico, debe descartarse que haya sido consecuencia de la fragmentación de un trombo intracardíaco ya presente.

Para nuestro conocimiento, sería conveniente realizar un estudio acerca de esta patología que, aunque infrecuente y raramente reportada, puede tener una alta morbimortalidad. Cabe plantearse si sería necesaria la extensión de los criterios de realización de ecocardiografía urgente.

Bibliografía

1. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46: 3020-3035. doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar; 49(3): e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
3. Kamal H, Mowla A, Farooq S, Shirani P. Recurrent ischemic stroke can happen in stroke patients very early after intravenous thrombolysis. *J Neurol Sci*. 2015; 358: 496-497. doi: 10.1016/j.jns.2015.09.020.
4. Tanaka K, Ohara T, Ishigami A, Ikeda Y, Matsushige T, Satow T, et al. Fatal multiple systemic emboli after intravenous thrombolysis for cardioembolic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Feb; 23(2): 395-397. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.007.
5. Yalcin-Cakmakli G, Akpinar E, Topcuoglu MA, Dalkara T. Right internal carotid artery occlusion during intravenous thrombolysis for left middle cerebral artery occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009 Jan; 18(1): 74-77. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.08.007.
6. Oberreuter G, Silva N, Caba S, Morales M, Nieto E, Guevara C. Accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con trombo intracavitario: experiencia con tratamientos distintos en fase aguda. *Rev Med Chil*. 2014 Sep; 142(9): 1200-1204. doi: 10.4067/S0034-98872014000900015.
7. Kobayashi M, Tanaka R, Yamashiro K, Ueno Y, Kato E, Miura S, et al. Preexisting mobile cardiac thrombus and the risk of early recurrent embolism after intravenous thrombolysis: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Jun; 24(6): e161-3. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.001.
8. Safouris A, Kargiotis O, Magoufis G, Katsanos AH, Stamboulis E, Tsvigoulis G. Early neurological deterioration during alteplase infusion for acute ischemic stroke: an uncommon complication of intravenous thrombolysis. *Neurologist*. 2017 May; 22(3): 90-91. doi: 10.1097/NRL.0000000000000118.

Sarcoidosis subcutánea en paciente con infección crónica por el virus de la hepatitis C

Marina Fayos¹, José M. Olmos-Martínez², Remigio Mazorra³, Jose D. García-Palacios¹, José M. Olmos¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Universidad de Cantabria. Santander (Cantabria). España

²Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Universidad de Cantabria. Santander (Cantabria). España

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Universidad de Cantabria. Santander (Cantabria). España

Recibido: 16/06/2018

Aceptado: 04/10/2018

En línea: 31/12/2018

Citar como: Fayos M, Olmos-Martínez JM, Mazorra R, García-Palacios JD, Olmos JM. Sarcoidosis subcutánea en paciente con infección crónica por el virus de la hepatitis C. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 110-112. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a3.

Autor para correspondencia: José M. Olmos. miromj@humv.es

Palabras clave

- ▷ Sarcoidosis subcutánea
- ▷ VHC
- ▷ Interferón
- ▷ Ribavirina
- ▷ Boceprevir

Keywords

- ▷ Cutaneous sarcoidosis
- ▷ Hepatitis C virus infection
- ▷ Interferon
- ▷ Ribavirin
- ▷ Boceprevir

Resumen

La sarcoidosis subcutánea o enfermedad de Darier-Roussy es una variante muy poco frecuente de esta enfermedad. No se conoce bien su etiología, aunque se han descrito algunos casos en pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC), especialmente tras recibir tratamiento con interferón. Presentamos el caso de una paciente con infección por VHC que desarrolló una sarcoidosis subcutánea pocos meses después de recibir tratamiento con interferón, ribavirina y boceprevir. A pesar de que podría tratarse de una asociación casual, convendría estudiar el posible papel del VHC y del tratamiento con interferón en la etiopatogenia de esta enfermedad.

Abstract

Subcutaneous sarcoidosis (Darier-Roussy disease) is a very rare variant of this disease. Sarcoidosis is a disease which still has uncertain etiology, although some cases have been described in patients with chronic HCV infection, especially after receiving treatment with interferon. We present the case of a patient with HCV infection who developed a subcutaneous sarcoidosis a few months after receiving treatment with Interferon, Ribavirine and Boceprevir. Although it could be a casual association, it would be advisable to study the possible role of HCV and treatment with IFN in the pathogenesis of this disease.

Puntos destacados

- ▷ La sarcoidosis subcutánea es una variante muy poco frecuente de esta enfermedad.
- ▷ La asociación de sarcoidosis en pacientes con virus de la hepatitis C tratados con interferón plantea la posibilidad de que dicho virus y el tratamiento con interferón intervengan en la etiopatogenia de esta enfermedad.

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica que afecta preferentemente a los pulmones y ganglios linfáticos. Alrededor del 25% de los casos presentan lesiones cutáneas que pueden preceder a las manifestaciones sistémicas. Las lesiones más comunes son placas, pápulas, eritema nodoso (lesión más característica y sugerente de actividad aguda de la enfermedad¹), lesiones asociadas a cicatrices, lupus pernio y nódulos subcutáneos o enfermedad de Darier-Roussy. Esta entidad se ha descrito en contadas ocasiones² y se manifiesta como nódulos firmes, móviles, indolores, revestidos de piel normal, apreciándose en el estudio histológico la existencia de paniculitis lobulillar con granulomas no necrotizantes en dermis profunda e hipodermis. Suelen localizarse en extremidades y, con menor frecuencia, en tronco

y cara. Su resolución suele ser espontánea en meses o años, pero también responden favorablemente al cabo de pocos meses al tratamiento con corticoides, aunque éstos no sean capaces de modificar el curso de la enfermedad.

En los últimos años, se han descrito una serie de casos de sarcoidosis en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC), que se desarrollan preferentemente tras instaurar tratamiento con interferón (IFN)³.

Recientemente, hemos tenido la oportunidad de estudiar a una paciente con infección por VHC que desarrolló un cuadro compatible con una sarcoidosis subcutánea tras recibir tratamiento con IFN, ribavirina (RVB) y boceprevir. Por ello, nos ha parecido de interés su comunicación.

Historia clínica, anamnesis y pruebas complementarias

Mujer de 53 años, con antecedentes de hipertensión arterial y síndrome ansioso-depresivo que ingresa en Medicina Interna por dolor lumbar y lesiones

nodulares subcutáneas. No refería hábitos tóxicos ni conductas de riesgo. A los 37 años fue diagnosticada de infección por VHC. Inicialmente, rechazó el tratamiento, aunque 6 años después acudió de nuevo a consulta siendo diagnosticada de hepatopatía crónica por VHC, genotipo 1b. Se inició tratamiento con IFN pegilado y RVB (6 meses), alcanzando una respuesta viral sostenida. Un año después de finalizar el tratamiento, se apreció una recaída bioquímica y virológica, por lo que se propuso una nueva tanda terapéutica que la paciente rehusó, no volviendo a la consulta hasta 5 años después. Dos años antes de ingresar en Medicina Interna, se instauró tratamiento con triple terapia (IFN, RVB y boceprevir), que tuvo que suspenderse a las 26 semanas por neutropenia, obteniéndose de nuevo una respuesta viral sostenida. Dos meses antes de su ingreso, comienza con dolor lumbar derecho, irradiado a epigastrio y mesogastrio, continuo, asociado a náuseas y vómitos, por lo que acudió varias veces al Servicio de Urgencias. También refería astenia, anorexia y pérdida no cuantificada de peso, así como la aparición de varios nódulos en extremidades.

En la exploración, se palpaban varios nódulos de consistencia firme, dolorosos a la palpación, de 1-2 cm de diámetro, en flexuras de ambos codos, región glútea y zona dorsal de la mano derecha. El resto de la exploración era anodina. El hemograma completo, la VSG, la bioquímica rutinaria, incluida la calcemia, y el elemental y sedimento de orina fueron normales. Los niveles de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) se encontraban en el límite alto de la normalidad (87,1 U/l; N: 20-95 U/l). La carga viral del VHC fue indetectable y el estudio inmunológico (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, antipéptido citrulinado y anticitoplasma del neutrófilo) fue negativo, así como la detección de IFN gamma frente a *Mycobacterium tuberculosis* (Quantiferon®). Las radiografías de tórax, abdomen, sacroilíacas y columna dorsal y lumbar no mostraron hallazgos de interés. El estudio ultrasonográfico mostró un hígado de tamaño normal, con bordes lisos y ecoestructura muy heterogénea, sin lesiones ocupantes de espacio, observándose en el fibroscan un grado de fibrosis avanzado (10,7 Kpa; F3). En la tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal, se observaron adenopatías hiliares derechas sin infiltración parenquimatosa (Figura 1). En la resonancia magnética (RM) del codo derecho, se observó una lesión mal delimitada que infiltraba los tejidos adyacentes y que estaba muy vascularizada (Figura 2). Se realizó una biopsia por escisión de partes blandas de uno de los nódulos del brazo, apreciándose la existencia de una reacción granulomatosa de tipo sarcoideo, siendo el análisis molecular de *Mycobacterium tuberculosis* negativo (Figura 3).



Figura 1. TAC torácica. Se observan adenopatías hiliares derechas sin infiltración parenquimatosa

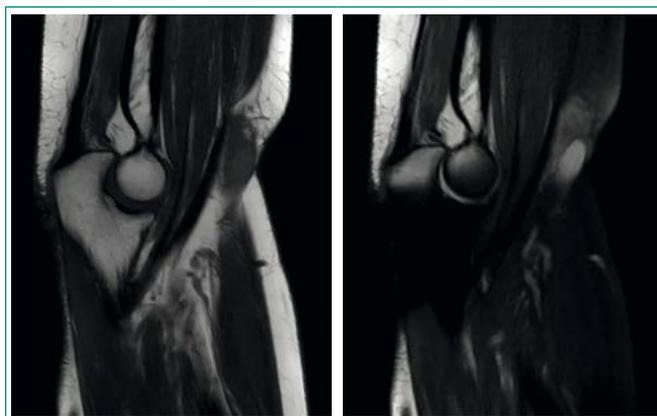


Figura 2. RM de codo derecho. Se aprecia la existencia de una lesión de 22 x 17 x 32 mm, con bordes mal definidos, isointensa en T1 (izquierda) y moderadamente hiperintensa en T2 (derecha), que afecta a tejido celular subcutáneo e infiltra en profundidad el músculo braquial del antebrazo, que presenta realce homogéneo e intenso tras la administración de gadolinio

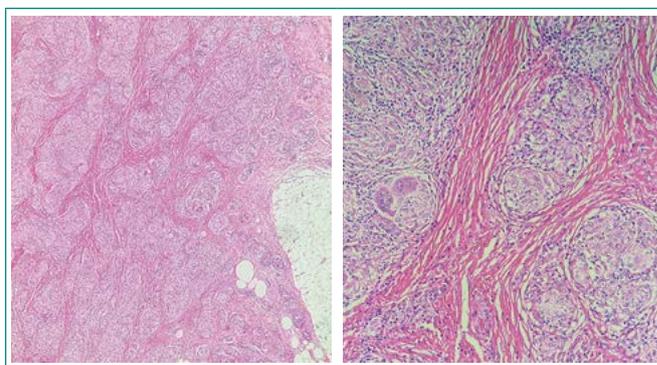


Figura 3. Biopsia cutánea (HE). Se observan la dermis y el tejido celular subcutáneo infiltrados por grupos de numerosos granulomas de pequeño tamaño (izquierda). A mayor aumento, se observan granulomas pequeños bien conformados, compuestos por células epitelioides y linfocitos pequeños, con células gigantes multinucleadas y presencia de cuerpos asteroides (granulomas de tipo sarcoideo) (derecha)

Evolución

La paciente recibió tratamiento con analgésicos y prednisona (30 mg/día en pauta descendente). La evolución fue favorable, cediendo el dolor lumbar y desapareciendo los nódulos subcutáneos a los 2 meses de iniciarse el tratamiento. Un año después, la enferma se encuentra estable, sin nódulos y no existen datos bioquímicos ni virológicos de recaída.

Discusión y conclusiones

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica que afecta preferentemente a pulmones, ganglios linfáticos, ojos y piel. No se conoce aún la etiopatogenia de esta enfermedad, aunque se ha asociado a factores genéticos, infecciosos, inmunológicos y ambientales^{1,2}. La estimulación antigénica mediada por algunas partículas orgánicas e inorgánicas o por determinados virus, como por el ejemplo el VHC, y bacterias podrían activar las células T, con la consiguiente producción de citocinas (IL 2, INF gamma y TNF alfa) que estimularían la respuesta Th1 y la formación de granulomas^{3,4}. Esta respuesta se ve favorecida en individuos genéticamente predispuestos,

como ocurre con los que expresan antígenos codificados por el HLA-DRB1 y HLA-DQ1^{5,6}.

El VHC se ha relacionado con numerosas manifestaciones extrahepáticas de base inmunoinflamatoria, siendo la crioglobulinemia asociada a VHC la más representativa. Estas enfermedades asociadas al VHC presentan frecuentemente manifestaciones cutáneas, como sucede en la sarcoidosis. Además, la infección crónica por el VHC se asocia clásicamente con otras entidades dermatológicas como la porfiria cutánea tarda o el liquen plano, y también son relativamente frecuentes los efectos adversos secundarios al tratamiento, como las reacciones locales en el punto de inyección o los cuadros de dermatitis asociada.

En 1993, Blum et al.⁷ describieron el primer caso de asociación entre la infección por el VHC y la sarcoidosis, habiéndose descrito desde entonces alrededor de un centenar de casos en la literatura. En la mitad de ellos, aparecen manifestaciones cutáneas de la enfermedad, con menor tendencia a la afectación sistémica. Cabe destacar que el 75% de los pacientes desarrolla la sarcoidosis tras comenzar el tratamiento con IFN³. Por ello, algunos autores han sugerido que la infección por VHC provocaría una disregulación de la red de citocinas asociadas a la respuesta Th1 en pacientes predispuestos genéticamente que favorecería formación de granulomas⁴. En este contexto, la administración de IFN podría potenciar esta respuesta al favorecer la actividad Th1 y disminuir la Th25.

Tal y como sucedió en el caso que describimos, la sarcoidosis inducida por IFN puede presentarse hasta 30 meses después de iniciarse el tratamiento, en forma de enfermedad cutánea o pulmonar⁶. Predomina en mujeres con una edad media de 50 años, y clínicamente puede acompañarse de manifestaciones generales (astenia, anorexia, adelgazamiento) similares a las que aparecen en ocasiones tras la terapia con IFN⁷, tal y como ocurrió en nuestra enferma. Habitualmente, las lesiones sólo aparecen si el IFN se combina con la RVB, ya que ésta también produce citocinas tipo 1, pero no se han descrito cuando se administra RVB de forma aislada. Nuestra paciente recibió inicialmente tratamiento con IFN y RVB, pero fue posteriormente, tras administrar la triple terapia (IFN, RVB y boceprevir) cuando desarrolló la afectación cutánea, lo que plantea la posibilidad de que la exposición reiterada al tratamiento combinado con IFN y RVB haya potenciado la disregulación inmune, favoreciendo la aparición de los granulomas cutáneos.

La sarcoidosis subcutánea inducida por estos medicamentos suele tener buen pronóstico, salvo cuando la enfermedad ya estaba presente antes de iniciarse el tratamiento. Habitualmente, se autolimita en pocos meses sin necesidad de

suspender el tratamiento con IFN, aunque puede ser necesario asociar esteroides locales o sistémicos⁷. En estos casos, debe monitorizarse la función hepática, la carga viral de VHC y el recuento celular³. Además de los corticoides, se han utilizado también otros fármacos, como hidroxicloroquina, colchicina, metotrexato, anti-TNF-alfa, minociclina, talidomida e isotretinoína^{3,8}.

A pesar de los casos de sarcoidosis en pacientes con infección por VHC descritos en la literatura, no se ha analizado aún la prevalencia de la infección por el VHC en pacientes con sarcoidosis. Aunque podría tratarse de una asociación casual, convendría estudiar el posible papel del VHC y del tratamiento con IFN en la etiopatogenia de esta enfermedad, si bien cabe esperar que con las nuevas terapias antivirales de acción directa, esta manifestación extrahepática sea cada vez menos frecuente al caer el IFN en desuso.

Bibliografía

1. Ungprasert P, Wetter DA, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of cutaneous sarcoidosis, 1976-2013: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct; 30(10): 1799-1804. doi: 10.1111/jdv.13760.
2. Ando M, Miyazaki E, Hatano Y, Nishio S, Torigoe C, Yamasue M, et al. Subcutaneous sarcoidosis: a clinical analysis of nine patients. *Clin Rheumatol*. 2016 Sep; 35(9): 2277-2281. doi: 10.1007/s10067-016-3356-0.
3. Ramos-Casals M, Mañá J, Nardi N, Brito-Zeron P, Xaubet A, Sánchez-Tapias JM, et al. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84: 69-80.
4. Bonnet F, Morlat P, Dubuc J, De Witt S, Bonarek M, Bernard N, et al. Sarcoidosis-associated hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci*. 2002; 47: 794-796.
5. Fallahi P, Ferri C, Ferrari SM, Corrado A, Sansonno D, Antonelli A. Cytokines and HCV-related disorders. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 468107. doi: 10.1155/2012/468107.
6. Rogers CJ, Romagosa R, Vincek V. Cutaneous sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50: 649-650.
7. Blum L, Serfaty L, Wattiaux MJ, Picard O, Cabane J, Imbert JC. Nodules hypodermiques sarcoidosiques au cours d'une hépatite virale C traitée par interféron alpha 2b. *Rev Med Interne*. 1993; 14(Suppl 462): 1161.
8. Ramírez C, Faúndez C, Valdés MP, de la Fuente R, Carreño L. Sarcoidosis subcutánea como manifestación inicial de sarcoidosis sistémica. *Piel (Barc)*. 2013; 28: 387-390. doi.org/10.1016/j.piel.2013.01.015.

Aplasia pura de células rojas y síndrome de Good. A propósito de un caso

Ana Santos-Martínez, Rita García-Jiménez, María Gómez-Antúnez, Blanca Pinilla-Llorente, Antonio Muiño-Míguez
 Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España

Recibido: 03/08/2018
 Aceptado: 13/10/2018
 En línea: 31/12/2018

Citar como: Santos-Martínez A, García-Jiménez R, Gómez-Antúnez M, Pinilla-Llorente B, Muiño-Míguez A. Aplasia pura de células rojas y síndrome de Good. A propósito de un caso. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 113-114. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a4.

Autor para correspondencia: María Gómez-Antúnez. mgantunez@salud.madrid.org

Palabras clave

- ▷ Timoma
- ▷ Hipogammaglobulinemia
- ▷ Aplasia pura de células rojas
- ▷ Síndromes paraneoplásicos

Keywords

- ▷ Thymoma
- ▷ Agammaglobulinemia
- ▷ Pure red-cell aplasia
- ▷ Paraneoplastic syndromes

Resumen

La asociación entre síndrome de Good y aplasia de células rojas es extremadamente rara. Presentamos el caso de una paciente con un timoma que presentaba concomitantemente estos dos síndromes paraneoplásicos. A pesar de la resección quirúrgica del timoma, ninguno de los dos trastornos autoinmunes mejoró.

Abstract

The association between Good's syndrome with pure red cell aplasia is extremely rare. We report a middle-aged female patient with thymoma who developed concomitantly these two paraneoplastic syndromes. Despite performance surgical resection thymoma, none of autoimmune disorders had improved.

Puntos destacados

- ▷ En todo paciente con timoma, se debe descartar la presencia de miastenia *gravis* y tener una alta sospecha de aparición de otros síndromes paraneoplásicos, a la vez o después del diagnóstico de timoma y que pueden no mejorar con la timectomía.

Introducción

Los timomas son tumores del mediastino que se asocian frecuentemente con síndromes paraneoplásicos. De ellos, el más frecuente es la miastenia *gravis* (15%), seguida por la hipogammaglobulinemia (5-10%) y la eritroblastopenia o aplasia de células rojas (APCR) (5%). En algunos casos, la extirpación quirúrgica del tumor es curativa.

Se describe el caso de una mujer de mediana edad diagnosticada de timoma que presentó de forma concomitante ambos trastornos autoinmunitarios: síndrome de Good y APCR.

Historia clínica, exploración y pruebas complementarias

Mujer de 58 años sin antecedentes médicos de interés, en tratamiento con venlafaxina por una depresión reactiva. La paciente refería historia de 3 sema-

nas de evolución de astenia, hiporexia, pérdida de peso y episodios vespertinos de fiebre de hasta 38 °C, por lo que consulta con su médico de Atención Primaria, quien solicita analítica.

Acude a Urgencias remitida por su referido médico de Atención Primaria por presentar en la analítica Hb de 6,5 g/dl. En la exploración física, la paciente estaba estable hemodinámicamente, consciente, orientada, con palidez mucocutánea. Auscultación pulmonar normal y auscultación cardíaca con soplo sistólico en foco aórtico I/VI. Exploración abdominal normal, sin visceromegalias. No adenopatías palpables a ningún nivel.

Pruebas complementarias:

- Hemograma. Hb 6,5 g/dl (12-16), VCM 90,6 fl (80-98), CHCM 34 g/dl (32-36), plaquetas 490 10³/μl (140-400), leucocitos 9,5 10³/μl.
- Frotis de sangre periférica. Cayados 0%, metamielocitos 0%, segmentados 76%, mielocitos 0%, linfocitos 18%, promielocitos 0%, monocitos 6%, blastos 0%, eosinófilos 0%, linfocitos atípicos 0%, basófilos 0%, eritroblastos 0% en 100 leucocitos, reticulocitos 10.100/μl. No rasgos displásicos.
- Bioquímica. Ferritina 4.325 μg/l (12-200), índice de saturación de transferrina 95% (15-45%).
- Marcadores tumorales. Alfa-fetoproteína 11,5 μg/l (1-12), CEA 2,1 μg/l (0,5-7,0), antígeno CA-125 48 U/ml (5-35), antígeno CA-15-3 10 U/ml (1-30), antígeno CA-19-9 17 U/ml (2-37), CYFRA 21-1 2,0 μg/l (0,1-3,3), calcitonina < 2,0 ng/l.
- Inmunología. IgG 425,0 mg/dl (650-1.610), IgA 46,1 mg/dl (85-468), IgM 30,1 mg/dl (45-276), complemento C3 170,0 mg/dl (92-193), C4 25,6 mg/dl (18-57). Ac. antirreceptor colinérgico negativo. Ac. anti-MuSK negativo.

- Microbiología. Cuantificación ADN VHB (PCR) 33.987.450 UI/ml (178.773.987 copias/ml).
- Estudio de mutaciones del gen *HFE*. Heterocigota para el gen *H63D* de hemocromatosis.
- Radiografía de tórax. Masa mediastínica anterior.
- Tomografía axial computarizada (TAC) torácica. Tumoración mediastínica anterior de unos 8,8 x 6 x 9,8 cm sugestiva de timoma sin datos de infiltración de estructuras vasculares mediastínicas. Infiltrado en vidrio deslustrado en segmento 6 derecho.
- Anatomía patológica de biopsia de masa mediastínica. Cilindros correspondientes íntegramente a un timoma tipo A (clasificación de la OMS), con áreas fusocelulares y formación de ovillos y áreas solidas, sin apreciarse imágenes de angioinvasión ni de invasión tisular.
- Aspirado de médula ósea. Parénquima medular normocelular (3/5), hiperplasia granulocítica y eritroblastopenia selectiva.
- Biopsia hepática. Parénquima hepático de arquitectura preservada, citólisis leve, inflamación linfocitaria inespecífica y siderosis leve-moderada. Tinción IHQ para Ag *core* y *surface* del VHB positivos en numerosos hepatocitos.

Evolución

La paciente recibió tratamiento antiviral con entecavir, primero, y después tenofovir. Fue intervenida quirúrgicamente de su timoma y de la lesión pulmonar. El resultado de la anatomía patológica fue timoma tipo A, que respeta los márgenes quirúrgicos de resección y adenocarcinoma pulmonar no mucinoso mínimamente invasivo.

Unos meses después, precisó ingreso en UVI por neumonitis intersticial linfóide, tratada con esteroides y rituximab. Durante el ingreso, presentó múltiples complicaciones: traqueobronquitis purulenta por *Streptococcus viridans*, trombosis de la vena cava superior, bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*, trombopenia grave relacionada con rituximab y enfermedad neuromuscular del paciente crítico.

Un año después de la extirpación quirúrgica, presentó un episodio de neutropenia de origen central que fue tratada con prednisona y ciclosporina.

La eritroblastopenia y la hipogammaglobulinemia asociadas al timoma no mejoraron tras la extirpación de éste, por lo que se pauta tratamiento con ciclosporina y administración de inmunoglobulinas cada 3 semanas.

Diagnóstico

- Timoma tipo A.
- Síndrome de Good.
- Eritroblastopenia.
- Adenocarcinoma pulmonar no mucinoso.
- Hepatopatía por virus de la hepatitis B.

Discusión y conclusiones

Los síndromes paraneoplásicos se asocian frecuentemente con timomas, sin embargo la asociación de síndrome de Good y APCR es extremada-

mente infrecuente, habiéndose descrito alrededor de 20 casos en la literatura¹⁻³.

El síndrome de Good fue descrito inicialmente por el Dr. Good como una hipogammaglobulinemia relacionada con timoma⁴. Se caracteriza por células B ausentes o disminuidas en sangre periférica, hipogammaglobulinemia y defectos en la inmunidad celular⁵. Estos pacientes tienen una elevada susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales, micóticas e infecciones oportunistas⁶, siendo la tasa de mortalidad elevada. Afecta a ambos sexos por igual, y es más frecuente en adultos mayores. La resección del tumor, en general, no mejora la inmunodeficiencia⁶, y las inmunoglobulinas intravenosas son el tratamiento de elección⁷. De forma habitual, el diagnóstico del timoma precede al de la hipogammaglobulinemia⁶.

La APCR se caracteriza por anemia severa normocítica, normocrómica, arregenerativa y ausencia absoluta de eritroblastos en la médula ósea, con normalidad de las otras series hematopoyéticas. Como en nuestro caso, suele ser diagnosticada en un periodo cercano al diagnóstico de timoma⁶. Es causada por una reacción inmunológica anormal contra los precursores eritroides en la médula ósea. Se ha descrito completa remisión en el 30% de pacientes con timoma y APCR, tras timentomía⁷. En pacientes con APCR resistentes tras resección quirúrgica, el tratamiento adyuvante se basa en drogas inmunosupresoras y soporte transfusional⁶. No se conoce bien la relación causal, aunque se cree que el timo puede producir algún factor inhibitorio, o células T supresoras que inhiban la eritropoyesis⁸.

El manejo inicial suele ser la extirpación quirúrgica del timoma, aunque esto no siempre conlleva resolución del síndrome paraneoplásico, pudiendo requerir tratamientos adicionales para el mismo, como la administración periódica de inmunoglobulinas intravenosas en el caso de hipogammaglobulinemia⁴.

Bibliografía

1. Lin CS, Yu YB, Hsu HS, Chou TY, Hsu WH, Huang BS. Pure red cell aplasia and hypogammaglobulinemia in a patient with thymoma. *J Chin Med Assoc.* 2009 Jan; 72(1): 34-38. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70017-6.
2. Murray WD, Webb JN. Thymoma associated with hypogammaglobulinemia and pure red cell aplasia. *Am J Med.* 1966; 41: 974-980.
3. Tsai YG, Lai JH, Kuo SY, Chen HC, Chang DM. Thymoma and hypogammaglobulinemia (Good's syndrome): a case report. *J Microbiol Immunol Infect.* 2005; 38: 218-220.
4. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol.* 2003; 56: 12-16.
5. Briones J, Iruretagoyena M, Galindo H, et al. Thymoma associated with hypogammaglobulinemia and pure red cell aplasia. *Ecancermedicalscience.* 2013 Oct 17; 7: 364. doi: 10.3332/ecancer.2013.364.
6. Peña C, Intriago M, Muñoz P, Gray AM, Cabrera ME. Síndrome de Good y aplasia pura de la serie roja, reporte de un caso y revisión de la literatura: report of one case. *Rev. Méd. Chile.* 2012 Aug; 140(8): 1050-1052. doi: 10.4067/S0034-98872012000800013.
7. Taniguchi T, Usami N, Kawaguchi K, Yokoi K. Good syndrome accompanied by pure red cell aplasia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Oct; 9(4): 750-752. doi: 10.1510/icvts.2009.210393.
8. Zoumbos NC, Gascón P, Djeu JY, Trost SR, Young NS. Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia. *N Engl J Med.* 1985; 312: 257-265.

Síndrome de Percheron. A propósito de dos casos clínicos

Daiana García-Sellanes¹, Lucía Fernández-Rey¹, Valentina Más¹, Gustavo Bruno¹, Beatriz Arciere²

¹Clínica Médica 3. Hospital Maciel. Montevideo. Uruguay

²Servicio de Neurología. Hospital Maciel. Montevideo. Uruguay

Recibido: 12/09/2018

Aceptado: 22/10/2018

En línea: 31/12/2018

Citar como: García-Sellanes D, Fernández-Rey L, Más V, Bruno G, Arciere B. Síndrome de Percheron. A propósito de dos casos clínicos. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 115-117. doi: 10.32818/reccmia3n3a5.

Autor para correspondencia: Beatriz Arciere. barciere@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Síndrome de Percheron
- ▷ Infarto bitalámico simultáneo
- ▷ Arteria de Percheron

Keywords

- ▷ Percheron syndrome
- ▷ Simultaneous thalamic infarction
- ▷ Percheron artery

Resumen

El infarto bitalámico simultáneo es una presentación isquémica infrecuente. La arteria de Percheron, presente en un tercio de la población, vasculariza la región paramediana de ambos tálamos y mesencéfalo rostral. El diagnóstico es dificultoso, por lo que reconocer esta variante anatómica es importante, siendo su afectación la causa más frecuente de infartos bitalámicos. La resonancia nuclear magnética juega un papel fundamental en el diagnóstico. El tratamiento dependerá de la etiología subyacente. Se describen dos casos clínicos, con hipersomnia como síntoma común, en los que se llega al diagnóstico de infarto bitalámico secundario al compromiso de la arteria de Percheron.

Abstract

Bilateral thalamic stroke is an infrequent ischemic presentation. The Percheron artery, present in a third of the population, vascularizes the paramedian region of both thalamus and rostral mesencephalon. The diagnosis is difficult, so recognizing this anatomical variant is important, being its affectation the most frequent cause of bilateral thalamic infarcts. Nuclear magnetic resonance plays a fundamental role in the diagnosis. The treatment will depend on the underlying etiology. Two clinical cases are described, with hypersomnia as a common symptom, in which the diagnosis of simultaneous thalamic infarction secondary to Percheron artery compromise is reached.

Puntos destacados

- ▷ El síndrome de Percheron debe sospecharse frente a la tríada de trastornos del nivel de consciencia, afectación de oculomotores y alteraciones cognitivoconductuales.
- ▷ Este síndrome debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las alteraciones del nivel de consciencia.
- ▷ Conocer la irrigación talámica y sus variantes es condición necesaria para comprender la afectación sincrónica de ambos tálamos.

Introducción

La compleja irrigación talámica y la variabilidad interindividual hacen que las lesiones isquémicas puedan presentarse en forma de lesiones bilaterales. El infarto bitalámico es una presentación isquémica infrecuente, estimándose en un 11% de los infartos vertebrobasilares¹. La arteria de Percheron (AP) es una rama única que se origina en el primer segmento (P1) de la arteria cerebral posterior (ACP), como variante anatómica de la arteria paramediana, presente en un tercio de la población. La misma vasculariza la región paramediana de ambos tálamos y el mesencéfalo rostral². Su afectación debe sospecharse frente

a la presencia de determinadas alteraciones clínicas como los trastornos del nivel de consciencia, oculomotores y cognitivoconductuales, lo que conforma la tríada de presentación típica^{3,4}.

Caso clínico 1

Hombre de 53 años, alcohólico e hipertenso que consulta por alteración fluctuante del estado de vigilia e hipersomnia de una semana de evolución. Asocia alteraciones cognitivoconductuales en forma de alucinaciones visuales, episodios de excitación psicomotriz con agresividad y trastornos mnésicos.

Examen físico: escala de coma de Glasgow (GCS) 12, sin rigidez de nuca, compromiso del nervio motor ocular común (III) izquierdo, con estrabismo divergente, resto de pares craneanos sin alteraciones. Fuerzas globales y segmentarias, sensibilidad y coordinación normales. Presión arterial de 140/90 mmHg. Tomografía de cráneo (TC) sin lesiones agudas. La resonancia magnética de cráneo (RMC) describe área hiperintensa en sectores paramediales de ambos tálamos que se extiende a mesencéfalo (**Figura 1**).

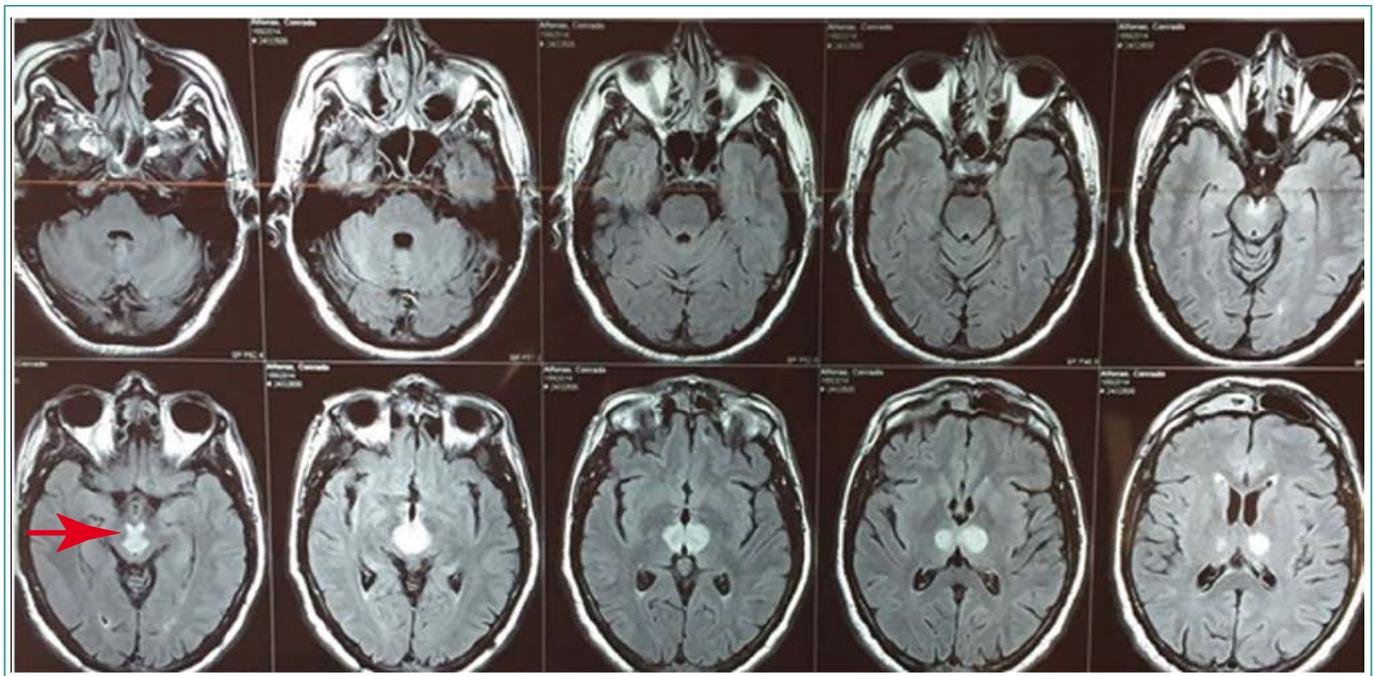


Figura 1. RMC flair con área hiperintensa en sectores paramediales de ambos tálamos compatible con infarto bitalámico que se extiende a mesencéfalo con el clásico signo de la "V" (flecha roja)

La TC con angiografía mostró hipoplasia de arteria vertebral derecha en todo su trayecto hasta el tronco de la basilar, con vertebral izquierda permeable. Ecocardiograma transtorácico (ETT) sin masas intracavitarias. Holter en ritmo sinusal. Eco-Doppler de vasos de cuello (EDVC) sin alteraciones. Ante los hallazgos de las pruebas de imagen asociados a las manifestaciones clínicas presentes, en ausencia de diagnósticos diferenciales, se realiza el diagnóstico de infarto bitalámico por variante de Percheron de tipo 2. Se realizó tratamiento con antiagregantes e hipolipemiantes.

Caso clínico 2

Mujer de 78 años. Alcohólica. Es remitida por pérdida de conocimiento brusca sin focalidad neurológica. Al ingreso GCS 7, sin rigidez de nuca, pupilas simétricas reactivas, respuesta adecuada de cuatro miembros. Normotensa. Se realiza intubación orotraqueal y asistencia ventilatoria mecánica.

TC sin contraste no evidencia alteraciones. A las 24 horas se desconecta de la ventilación mecánica y se constata hipersomnolencia y confusión mental. TC de control muestra lesión hipodensa en ambos tálamos de predominio izquierdo (**Figura 2**).

RMC con angiografía evidencia isquemia bilateral medial de tálamos por probable compromiso de la arteria de Percheron (**Figura 3**).

Se destaca hipoplasia del segmento P1 de la arteria cerebral posterior derecha y de la arteria vertebral derecha. Electrocardiograma en ritmo sinusal sin isquemia. Holter ritmo sinusal, con extrasístoles auriculares aisladas. EDVC sin alteraciones. ETT: hipertrofia ventricular izquierda con función sistólica conservada, tabique interauricular aneurismático, sin foramen oval permeable.

El diagnóstico se basó en una clínica compatible descrita en la literatura, signos radiológicos de infarto de arteria de Percheron y exclusión de diagnósticos diferenciales.

Se realizó tratamiento con antiagregantes e hipolipemiantes.

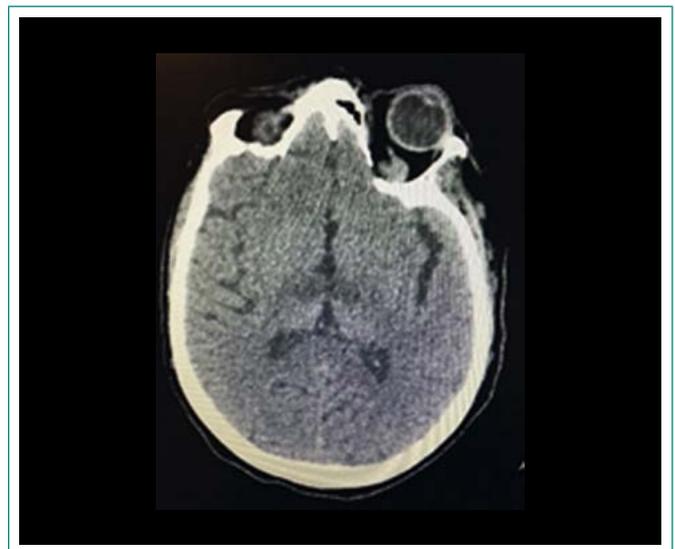


Figura 2. TC: hipodensidad bitalámica



Figura 3. RMC flair con imagen hiperintensa a nivel bitalámico

Discusión y conclusiones

Los infartos bitalámicos son infrecuentes, se estima entre un 0,1-2% de los ataques cerebrovasculares isquémicos. La oclusión de la arteria de Percheron es la causa más probable, representando del 4% al 35%¹. La edad media de presentación es 60 años, con leve predominio de sexo masculino, en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares típicos⁵. Los dos casos analizados son mayores de 50 años y presentan factores de riesgo cardiovasculares y alcoholismo.

Las manifestaciones clínicas se basan en comprender la anatomía y fisiología del tálamo. Éste se considera como una única estructura pero se separa en grupos con sus respectivos núcleos. La región paramedial se caracteriza por la conexión recíproca con la corteza orbitofrontal y prefrontal medial, lo que explica el deterioro neuropsiquiátrico de los infartos paramedianos. El mesencéfalo rostral también puede estar implicado. La presencia inicial de midriasis derecha y ptosis es indicativa de la afectación de la sustancia gris periacueductal, donde se encuentran los núcleos del III par craneal.

La vascularización del tálamo es terminal, sin anastomosis, característica importante para la aparición de lesiones isquémicas. La irrigación talámica se origina del polígono de Willis, principalmente en la arteria cerebral posterior y la arteria comunicante posterior. La irrigación talámica se divide en cuatro territorios: anterior, posterior, inferolateral y paramediano. El territorio paramediano está irrigado, entre otras, por las arterias paramedianas, que son ramas de la ACP. Las arterias paramedianas tienen una amplia variedad con respecto a número, tamaño y territorio. Percheron describió cuatro variantes anatómicas; cuando ésta tiene un único origen desde el segmento P1 de la ACP y se bifurca hacia ambos tálamos se llama arteria de Percheron⁶ (Figura 4).

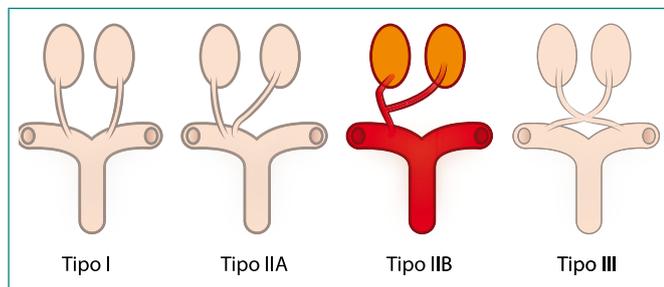


Figura 4. Variantes anatómicas de las arterias paramedianas. El tipo IIB corresponde a la arteria de Percheron

La etiología del infarto talámico bilateral no está del todo establecida. Se considera como principal causa la cardioembolia, seguida de la tromboembolia y del infarto lacunar. En ambos casos, pese a una exhaustiva búsqueda, la causa fue indeterminada como en el 8-30% de los infartos cerebrales⁵.

El caso clínico 1 se presentó con la clásica tríada dada por hipersomnia, alteraciones mnésicas y oculomotoras (síndrome de Percheron), mientras que el caso clínico 2 sólo presentó hipersomnia, siendo éste el síntoma más característico. Éste debe plantearse como diagnóstico diferencial frente a alteraciones fluctuantes del estado de consciencia³.

Los principales diagnósticos diferenciales que debemos tener en cuenta son: infiltración neoplásica, trombosis venosa en igual territorio y encefalopatía

de Wernicke. La trombosis venosa puede conducir a la isquemia bilateral talámica, asemejándose a una lesión arterial. El drenaje venoso talámico es análogo al arterial, donde estas estructuras desembocan en la gran vena de Galeno, tributaria del seno recto. La encefalopatía de Wernicke presenta características clínicas y topográficas similares. Esta patología cobra mayor importancia dado que el principal antecedente en ambos casos es el alcoholismo crónico⁷.

La neuroimagen es fundamental para el diagnóstico definitivo, siendo la TC de baja sensibilidad para detectar lesiones isquémicas talámicas, debiéndose complementar con una RMC en la que es esperable encontrar una hiperintensidad talámica bilateral. La RMC es la herramienta de elección para su diagnóstico, permitiendo además identificar el patrón característico en las pruebas de imagen y su correlación con la clínica⁸. En un caso clínico, se evidenció isquemia bitalámica en la TC, pero en ambos casos se confirmó el infarto en la RMC. Ambos se presentaron en forma asimétrica (68% según la literatura)³ de predominio izquierdo; sólo el caso 1 asoció compromiso del mesencéfalo con el clásico signo de la "V" (57% de los casos)³. Dichos estudios se pueden complementar con angiografía (TC o RM con angiografía) en vistas a valorar la variante arterial afectada. Acorde con la literatura internacional, la arteria de Percheron *per se* se logra identificar en un bajo porcentaje.

El tratamiento dependerá de la etiología subyacente, siendo el pilar fundamental la anticoagulación en caso de confirmarse la causa cardioembólica; y el control de los factores de riesgo cardiovascular en las otras etiologías.

Las principales secuelas descritas son déficit oculomotor, trastorno cognitivo de tipo subcortical, con componente amnésico e hipersomnia⁶.

Bibliografía

1. Caruzzo P, Manganotti P, Moretti R. Complex neurological symptoms in bilateral thalamic stroke due to Percheron artery occlusion. *Vasc. Health Risk Manag.* 2016 Dec 22; 13: 11-14. doi: 10.2147/VHRM.S119395.
2. Bailey J, Khadjooi K. Artery of Percheron occlusion, an uncommon cause of coma in a middle-aged man *Clin Med (Lond).* 2016 Feb; 16(1): 86-87. doi: 10.7861/clinmedicine.16-1-86.
3. Lazzaro N, Wright B, Castillo M, Fischnein N, Glastonbury C, Hildebrand P, et al. Artery of Percheron infarction: imaging patterns and clinical spectrum. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Aug; 31(7): 1283-1289. doi: 10.3174/ajnr.A2044.
4. Salinas Velas FT, Arcos Sánchez C. Síndrome de Percheron: lesiones talámicas bilaterales. *Sanid Mil.* 2014; 70(1): 30-32.
5. De la Cruz-Cosme C, Márquez Martínez M, Aguilar Cuevas R, Romero Acebal M, Valdivielso Felices P. Síndrome de la arteria de Percheron: variabilidad clínica y diagnóstico diferencial. *Rev Neurol.* 2011 Aug 16; 53(4): 193-200.
6. Sandvig A, Lundberg S, Neuwinth J. Artery of Percheron infarction: a case report. *J Med Case Rep.* 2017 Aug 12; 11(1): 221. doi: 10.1186/s13256-017-1375-3.
7. Smith AB, Smirniotopoulos JG, Rushing EJ, Goldstein SJ. Bilateral thalamic lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Feb; 192(2): W53-62. doi: 10.2214/AJR.08.1585.
8. Kovac AL, Camputaro LA, Cruz Camino J, Ramos GA. Infarto talámico bilateral por obstrucción de la arteria de Percheron. *Neurol Arg.* 2016; 8: 48-52.

Ascitis secundaria a anisakiasis: la importancia de la historia clínica y las pruebas complementarias

Marta Sotelo-García¹, Mónica Calderón², Juan Crespo³, Leticia de las Vecillas⁴, Pablo Garmilla-Ezquerro⁵

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (Cantabria). España

²Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (Cantabria). España

³Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (Cantabria). España

⁴Servicio de Alergología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (Cantabria). España

⁵Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (Cantabria). España

Recibido: 06/09/2018

Aceptado: 25/10/2018

En línea: 31/12/2018

Citar como: Sotelo-García M, Calderón M, Crespo J, De las Vecillas L, Garmilla-Ezquerro P. Ascitis secundaria a anisakiasis: la importancia de la historia clínica y las pruebas complementarias. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 118-121. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a6.

Autor para correspondencia: Marta Sotelo-García. marta.sotelo@scsalud.es

Palabras clave

- ▷ Anisakis
- ▷ Ascitis
- ▷ Dolor abdominal
- ▷ Historia clínica

Resumen

La anisakiasis es una enfermedad parasitaria provocada por la ingesta de pescados poco cocinados o crudos infestados de *Anisakis simplex*. Si no se lleva a cabo un correcto procesamiento del alimento para eliminar las larvas de este nemátodo de la familia *Anisakidae*, éstas permanecen vivas y producen anisakiasis. Las manifestaciones de esta infección son inespecíficas, desde cuadro de dolor abdominal moderado hasta abdomen agudo. Para su orientación diagnóstica, es necesaria una historia clínica detallada y pruebas de imagen complementarias pertinentes que sugieran y apoyen el diagnóstico.

Keywords

- ▷ Anisakis
- ▷ Ascites
- ▷ Abdominal pain
- ▷ Medical record

Abstract

Anisakiasis is a parasitic disease caused by eating undercooked or uncooked fish in which correct processing is not carried out for the elimination or death of Anisakis simplex (AS) larvae. AS is a nematode of the Anisakiidae family. Symptoms are very unspecific, from moderate abdominal pain to an acute pain that can suggest need for surgery. For its diagnostic orientation, a detailed clinical history and relevant complementary imaging tests that suggest and support the diagnosis are necessary.

Puntos destacados

- ▷ La infestación por *Anisakis* es cada vez más frecuente, y es necesario tener en mente esta causa de dolor abdominal para elaborar un diagnóstico diferencial completo, o para orientar las pruebas diagnósticas.
- ▷ Se presenta este caso a raíz de un caso atendido en nuestro Servicio de Urgencias.

tico de anisakiasis, pudiendo confirmarse en estudios inmunológicos a posteriori. La anisakiasis es una infección parasitaria que puede cursar con dolor abdominal y reacciones alérgicas en relación con la ingesta previa de pescado crudo o poco cocinado^{1,2}. Es una causa poco frecuente de dolor abdominal en Urgencias, pero puede provocar cuadros de ascitis o suboclusivos, por lo que es fundamental la sospecha clínica inicial para su diagnóstico y tratamiento definitivo sin generar yatrogenia³⁻⁵.

Introducción

El dolor abdominal es uno de los motivos de consulta más frecuentes en los Servicios de Urgencias. Posee un amplio diagnóstico diferencial, por lo que es importante una buena historia clínica y exploración física, acompañada de ecografía clínica para, posteriormente, realizar estudios más dirigidos y obtener una mayor seguridad diagnóstica¹⁻⁴.

Presentamos el caso de un paciente con dolor abdominal y ascitis en el que la historia clínica y las pruebas diagnósticas nos hicieron sospechar el diagnós-

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de 35 años, sin antecedentes personales de interés, que consulta de madrugada en el Servicio de Urgencias por dolor abdominal de 3 días de evolución, controlado parcialmente con analgesia, pero que esa misma noche se intensifica, con hiporexia y vómitos. No presentaba fiebre ni alteración del hábito intestinal. En la exploración física inicial estaba afebril y hemodinámicamente estable, con dolor intenso a la palpación en epigastrio, sin signos de irritación peritoneal. El hemograma

mostró 20.100 leucocitos/ μ l (segmentados 88,0%, linfocitos 8,0%, monocitos 4,0%, eosinófilos 0%, basófilos 0%), sin otros hallazgos analíticos relevantes. Clínicamente, el paciente mejoró con la administración de 2 g de metamisol intravenoso. Al cambio de guardia, el paciente estaba asintomático. Ante la ausencia de un diagnóstico claro, se realizó una ecografía a pie de cama, evidenciando la presencia de moderada cantidad de líquido libre intraabdominal (**Figura 1**), por lo que se solicitó al Servicio de Radiodiagnóstico una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, prueba en la que se describió engrosamiento difuso de las paredes de la cámara gástrica, edema de la grasa circundante y líquido libre periesplénico y perihepático (**Figura 2**).

Ante la impresión radiológica de una gastritis por infestación por *Anisakis*, se realizó una nueva anamnesis al paciente, que confirmó la ingesta de boquerones en vinagre crudos los días previos y esa misma noche. Posteriormente, se realizó una gastroscopia que objetivó una mucosa congestiva con engrosamiento de los pliegues en cuerpo gástrico, sin visualización del parásito. Se tomaron muestras de biopsia, que posteriormente describieron una gastritis crónica superficial sin eosinofilia.



Figura 1. Ecografía clínica: líquido libre en Morrison (circulo amarillo)

Además, se solicitó un estudio inmunohistoquímico para determinar los valores de la IgE específica frente a *Anisakis simplex* en suero (ImmunoCAP) con valor inicial de 30,3 kU_A/l (valor positivo > 0,35 kU_A/l). El paciente fue dado de alta a las 10 horas de la valoración inicial, asintomático y sin complicaciones posteriores.

El estudio inmunoalérgico se completó un mes más tarde en consultas de Alergología, donde se realizó prueba cutánea con extracto completo de *Anisakis simplex* (Bial Aristegui, 10 μ g/ml), presentando una pápula de 10 x 10 mm de diámetro (resultado positivo > 3 mm) y determinando un nuevo valor de IgE específica, que se había elevado a 524 kU_A/l .

Discusión

La anisakiasis es una enfermedad causada por alimentos contaminados con larvas vivas del parásito *Anisakis simplex*, nemátodo de la familia *Anisakidae*^{2,6}. Existen varias formas según la presentación clínica y el mecanismo fisiopatológico²:

- Anisakiasis gastrointestinal, con infestación exclusiva del tracto digestivo, pudiendo generarse cuadros asintomáticos cuando el parásito tiene presencia luminal o no invasiva y las larvas son eliminadas mediante vómitos o en las heces; o sintomáticos, cuando hay invasión gástrica o intestinal, caracterizada por dolor abdominal. Los síntomas pueden aparecer entre las primeras 5-12 horas y hasta varios días tras la exposición al parásito, lo que dificulta el diagnóstico.
- Anisakiasis alérgica. Cuadros de hipersensibilidad IgE mediada con clínica fundamentalmente cutánea de urticaria y angioedema, pudiendo evolucionar a anafilaxia, sin aparente parasitación.
- Anisakiasis gastroalérgica. Cuando ambos cuadros coexisten en un mismo paciente.

La presentación clínica se suele caracterizar por un cuadro inespecífico de febrícula y dolor abdominal, tipo subagudo, con náuseas y vómitos. Si la infestación es gástrica, en raras ocasiones se puede presentar como una hemorragia digestiva alta secundaria a ulceración de la mucosa gástrica; y, si es intestinal, como un cuadro de abdomen agudo (con líquido libre, obstrucción intestinal...)^{3,4}. La ingesta de pescado crudo o la visualización del parásito en el pescado poco cocinado (escabeche, salazones,

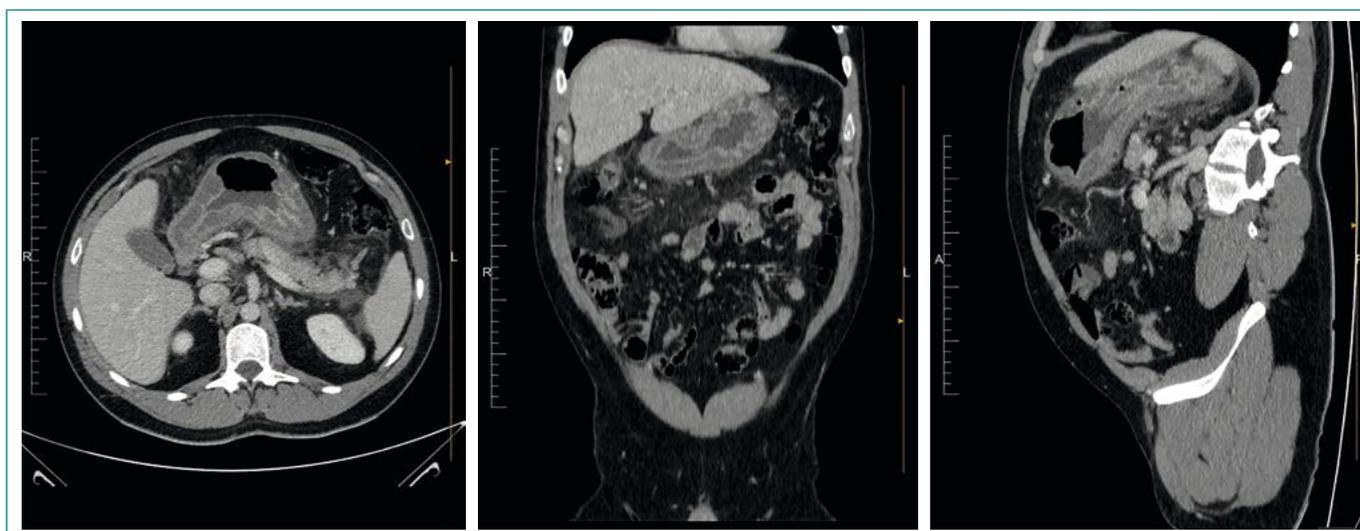


Figura 2. TAC abdominal: engrosamiento difuso de las paredes de la cámara gástrica, edema de la grasa circundante y líquido libre periesplénico y perihepático



Figura 3. Ecografía abdominal: engrosamiento parietal gástrico

en vinagre o ahumados) son las pistas que pueden orientar la sospecha diagnóstica^{2,3}.

En ocasiones, la afectación intestinal que cursa con cuadro de abdomen agudo y la ausencia de un diagnóstico claro conducen a una intervención quirúrgica urgente (laparoscopia, laparotomía exploradora e incluso resección de la porción afectada de asas intestinales). Por lo que la sospecha clínica es fundamental para evitar yatrogenia. En los casos descritos en la literatura al igual que el nuestro, el cuadro se resolvió con dieta absoluta y tratamiento sintomático^{3,4}.

Las técnicas de imagen pueden mostrar un hipoperistaltismo ecográfico, estenosis luminal, un segmento intestinal con edema de pared y dilatación proximal de asas de intestino, sin una clara causa obstructiva, ascitis o líquido libre^{3,5}.

En los casos de sospecha diagnóstica de anisakiasis en el momento precoz, existe indicación de realizar endoscopia digestiva alta^{4,5}. La visualización del parásito y la extracción del mismo en la fase aguda nos ayudan en el diagnóstico y tratamiento definitivo^{4,6}. Es posible también que, si nos demoramos en esta prueba, ya no sea factible la captura del mismo, y como único hallazgo se encuentre una mucosa edematosa alrededor del punto de invasión de la pared, preferentemente siguiendo la curvatura mayor del estómago. Este detalle es importante porque la congestión de la mucosa puede dificultar el estudio y es necesario conocer las localizaciones más frecuentes de *Anisakis*^{4,5}.

En el estudio anatomopatológico, puede encontrarse edema con abundante infiltrado eosinófilo o, en un momento más avanzado, granulomas epitelioides con células gigantes de cuerpo extraño^{3,4}.

Para determinar si el paciente se ha sensibilizado al parásito, incluso aunque no haya presentado clínica sugestiva de reacción alérgica en un primer episodio, es necesario un estudio inmunológico. Mediante la determinación de IgE específica frente a *Anisakis simplex* por InmunoCAP o ELISA y un estudio *in vivo* con pruebas cutáneas se determinará el riesgo del paciente a sufrir cuadros alérgicos o gastroalérgicos en futuros contactos con el parásito^{2,7}. La presencia en sangre periférica de eosinofilia tiene escaso valor diagnóstico, ya que inicialmente, en la mayoría de los casos, se presentará únicamente leucocitosis, debido a que en los primeros días los eosinófilos son reclutados en los tejidos inflamados y suelen ser necesarios más de 10 días de evolución del cuadro para observar su aumento en sangre periférica^{1,4,6}. La presencia de estas células en el líquido ascítico es muy sugestiva de infección^{4,5}. Algunos criterios útiles para el diagnóstico podrían ser los ya descritos (Tabla 1). Además, podemos encontrar manifestaciones de tipo extraintestinal caracterizadas por síntomas alérgicos, y es que el 30% de los enfermos sensibilizados sufrirán cuadros de urticaria o angioedema tras la toma de pescado crudo^{6,8}.

Anisakiasis (criterios diagnósticos)

- Hallazgos clínicos compatibles
- Antecedente de ingesta de pescado crudo/poco cocinado en las 2 semanas previas
- Presencia de un segmento intestinal inflamado con distensión proximal
- Niveles elevados de IgE específica frente a *Anisakis simplex*

Tabla 1. Criterios diagnósticos de anisakiasis

Conclusiones

Como ideas fundamentales en la valoración del dolor abdominal, podemos concluir que la historia clínica es imprescindible para una buena orientación diagnóstica en pacientes con ingesta de pescado crudo o poco cocinado en días previos, junto con la ecografía a pie de cama, que nos ayudará a orientar mejor los estudios complementarios^{1,2,6}. Debemos incluir la anisakiasis en el diagnóstico diferencial del abdomen agudo con líquido libre intraabdominal y ausencia de otros hallazgos en las pruebas de imagen⁵.

Todo ello es fundamental a la hora del diagnóstico de este tipo de pacientes, ya que podría tener importante trascendencia en el manejo terapéutico, asociando un ingreso hospitalario para realizar otros estudios u otras acciones que pudiesen implicar yatrogenia o aumento de los costes sanitarios³.

Además, las recomendaciones dietéticas específicas al paciente serían claves en la prevención de nuevos cuadros de anisakiasis, que pueden ser más severos que el inicial^{2,5-7}.

Bibliografía

1. López Peñas D, Ramírez Ortiz LM, Del Rosal Palomeque R, López Rubio F, Fernández-Crehuet Navajas R, Miño Fugarolas G. Anisakiasis en España: una enfermedad creciente. Revisión. Gastroenterol Hepatol. 2000; 23: 307-311.
2. Daschner A, Cuéllar C, Rodero M. The Anisakis allergy debate: does an evolutionary approach help? Trends Parasitol. 2012 Jan; 28(1): 9-15. doi: 10.1016/j.pt.2011.10.001.
3. Shrestha S, Kisino A, Watanabe M, Itsukaichi H, Hamasuna K, Ohno G, et al. Intestinal anisakiasis treated successfully with conservative therapy: importance of clinical diagnosis. World J Gastroenterol. 2014 Jan 14; 20(2): 598-602. doi: 10.3748/wjg.v20.i2.598.
4. Repiso Ortega A, Alcántara Torres M, González de Frutos C, De Artaza Varasa T, Rodríguez Merlo R, Valle Muñoz J, et al. Anisakiasis gastrointestinal.

- Estudio de una serie de 25 pacientes. *Gastroenterol Hepatol*. 2003 Jun-Jul; 26(6): 341-346.
5. Chung YB, Lee J. Clinical characteristics of gastroallergic anisakiasis and diagnostic implications of immunologic tests. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2014 May; 6(3): 228-233. doi: 10.4168/aair.2014.6.3.228.
 6. Valiñas B, Lorenzo S, Eiras A, Figueiras A, Sanmartín ML, Ubeira FM. Prevalence of and risk factors for IgE sensitization to *Anisakis simplex* in a Spanish population. *Allergy*. 2001; 56: 667-671.
 7. Cuéllar C, Daschner A, Valls A, De Frutos C, Fernández-Figares V, Anadón AM, et al. Ani s 1 and Ani s 7 recombinant allergens are able to differentiate distinct *Anisakis simplex*-associated allergic clinical disorders. *Arch Dermatol Res*. 2012 May; 304(4): 283-288. doi: 10.1007/s00403-012-1206-8.
 8. Ventura MT, Napolitano S, Menga R, Cecere R, Asero R. *Anisakis simplex* hypersensitivity is associated with chronic urticaria in endemic areas. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 160(3): 297-300. doi: 10.1159/000339869.

***Helicobacter pullorum* aislado en heces de paciente inmunosuprimido, con colestasis y diarrea. A propósito de un caso**

Alex Larruzea¹, Isabel Sanfeliu¹, Sergio Lario²

¹Laboratorio Clínico. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell (Barcelona). España

²Servicio de Enfermedades Digestivas. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell (Barcelona). España

Recibido: 20/09/2018

Aceptado: 02/12/2018

En línea: 31/12/2018

Citar como: Larruzea A, Sanfeliu I, Lario S. *Helicobacter pullorum* aislado en heces de paciente inmunosuprimido, con colestasis y diarrea. A propósito de un caso. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 122-124. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a7.

Autor para correspondencia: Alex Larruzea. alarruzea@tauli.cat

Palabras clave

- *Helicobacter pullorum*
- Colestasis
- Diarrea

Keywords

- *Helicobacter pullorum*
- Cholestasis
- Diarrhea

Resumen

Helicobacter pullorum es una bacteria zoonótica colonizadora frecuente del tubo digestivo de las aves de corral y de otros animales. Se trata de una causa excepcional de enfermedad en humanos y su forma de transmisión es a través de carne contaminada. Los casos clínicos descritos en la bibliografía son escasos, y menos aún aquellos que cursan con diarrea y patología a nivel hepatobiliar. Por ello, presentamos un curioso caso de aislamiento de *H. pullorum* en muestras de heces de un paciente inmunodeprimido y portador del virus de la hepatitis C, en el cual se objetivó una colestasis y agravamiento de la hepatitis que padecía.

Abstract

Helicobacter pullorum is a zoonotic bacterium that commonly colonizes the digestive tract of poultry and other animals. Transmitted by the consumption of contaminated meat, it is an exceptional cause of human illness. Clinical cases described in literature are scarce, and even fewer are those which present with diarrhea and pathology at a hepatobiliary level. As such, we have decided to present a rather particular case of an isolated *H. pullorum* in stool samples of an immunosuppressed patient and carrier of the hepatitis C virus; cholestasis and aggravation of the hepatitis from which patient suffered was observed.

Puntos destacados

- *Helicobacter pullorum* es un microorganismo zoonótico poco descrito como patógeno humano capaz de causar intensa diarrea y colestasis.
- Debido a las mejoras diagnósticas, en el futuro se identificará con más frecuencia este microorganismo, y se describirán más casos clínicos originados por esta bacteria emergente.

Introducción

El género *Helicobacter* incluye una gran cantidad de especies, de las cuales *Helicobacter pylori* es la más conocida. Ésta debe su importancia a su capacidad de producir úlcera péptica y cáncer gástrico. Sin embargo, la patogenicidad de las especies de este género va más allá, y pueden ocasionar patología tanto a nivel gastrointestinal (diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal) como hepatobiliar. *Helicobacter pullorum* es una de estas especies capaces de ocasionar cuadros a estos niveles¹. Coloniza el tracto gastrointestinal de los pollos y se

cree que la forma de transmisión al ser humano es a través de carne contaminada². La prevalencia de *H. pullorum* en estos animales es relativamente alta y, a pesar de ello, los casos clínicos descritos en la bibliografía son escasos, y menos aún aquellos que cursan con patología a nivel hepatobiliar³⁻⁶.

Caso clínico

Se trata de un hombre de 71 años de edad, diagnosticado de adenocarcinoma de próstata con metástasis a nivel óseo, en tratamiento quimioterápico con cabazitaxel. Además, era portador del virus de la hepatitis C (VHC), por el cual sufría hepatitis C activa, con afectación hepática leve y estable (fosfatasa alcalina 114 U/l, rango de referencia [RR] 40-129 U/l); gamma glutamiltranspeptidasa 55 U/l [RR: 8-61 U/l]; bilirrubina total 0,8 mg/dl [RR: 0,1-1,3 mg/dl]); por lo que no recibió tratamiento antiviral durante el proceso de esta enfermedad.

Acudió a Urgencias por dolor epigástrico acompañado de diarrea, fiebre de 38,5 °C e hipotensión. La analítica destacaba por leucopenia de 0,05 x 10⁹/l (RR: 4-10 x 10⁹/l), hemoglobina de 81 g/l (RR: 130-175 g/l) y plaquetas de 22 x 10⁹/l (RR: 130-400 x 10⁹/l), principalmente asociada a la toxicidad farmacológica por la quimioterapia. Además, uno de los datos que más sorprendió fueron los parámetros hepáticos: bilirrubina total, 2,3 mg/dl (RR: 0,1-1,3 mg/dl); bilirrubina directa, 1,8 mg/dl (RR: 0,1-0,25 mg/dl); alanina-amino-transferasa, 50 U/l (RR: 10-41 U/l); aspartato-amino-transferasa, 102 U/l (RR: 0-38 U/l); fosfatasa alcalina, 151 U/l (RR: 40-129 U/l); gamma glutamiltranspeptidasa, 288 U/l (RR: 8-61 U/l). Éstos fueron agravándose hasta llegar incluso a cifras de bilirrubina total de 4,6 mg/dl y de bilirrubina directa de 4,3 mg/dl. El paciente fue deteriorándose como consecuencia de las múltiples afectaciones descritas anteriormente, 5 días después de su ingreso presentó un gran deterioro funcional, y acabó falleciendo.

Las muestras de heces fueron cultivadas en agar Campyloset® e incubadas a 42 °C y en ambiente de microaerofilia. A las 48 horas de incubación, se vio el crecimiento de unas colonias grisáceas similares a las bacterias pertenecientes al género *Campylobacter* pero de menor tamaño (Figura 1), y se realizó la identificación con el espectrómetro de masas MALDI-TOF, que identificó las colonias como *H. pullorum* con un score de 2.121. Adicionalmente, la identificación del microorganismo se confirmó mediante secuenciación génica del ARN ribosomal 16S, comparando la secuencia obtenida con la base de datos GenBank® y utilizando el programa BLAST® (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

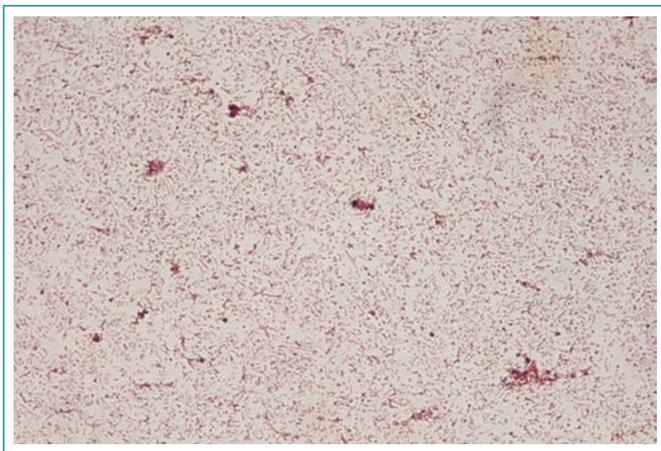


Figura 1. *Helicobacter pullorum* observado a través de colonia directa

Se realizó el antibiograma del microorganismo en cuestión, siendo sensible a gentamicina y a eritromicina, y resistente a ciprofloxacino. A pesar de ello, el paciente fue tratado de forma empírica desde su entrada en Urgencias con antibióticos de mayor espectro (ceftriaxona y metronidazol).

Cabe señalar que las heces también habían sido cultivadas en medios para la detección de otros patógenos productores de diarrea frecuentes en nuestro entorno, como *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Aeromonas*, *Vibrio* y *Campylobacter*, que resultaron negativos. No se volvió a identificar *H. pullorum* en cultivos posteriores de heces.

Discusión y conclusiones

H. pullorum es una bacteria zoonótica que, al igual que algunas especies de *Campylobacter*, es un colonizador frecuente del tubo digestivo de las aves de corral y de otros animales^{1,2}. En ciertas ocasiones, esta bacteria ha sido aislada en personas sanas⁷. Sin embargo, cabe destacar la capacidad de *H. pullorum* de producir una citotoxina específica, causante del daño a nivel de las células

epiteliales y responsable de los cuadros descritos⁸. También ha sido identificada como responsable de patologías en humanos, causando cuadros de gastroenteritis, sin embargo esta asociación no está muy descrita en la bibliografía y menos como único responsable del cuadro diarreico^{3,4}. En el caso expuesto, presentamos un paciente que acude a Urgencias con clínica de gastroenteritis y nos encontramos como principal responsable del cuadro a *H. pullorum*. No observamos crecimiento de ninguna de las bacterias causantes de diarrea más frecuentes en nuestro medio.

Asimismo, *H. pullorum* también ha sido asociado a casos de colestasis por colecistitis en los cuales se señala a esta bacteria como la principal causante, y no es de extrañar, ya que está descrita la capacidad de *H. pullorum* de tolerar la bilis y producir patologías a este nivel^{1,5,6}. Incluso han sido descritos pacientes infectados por el VHC en los que se aisló este microorganismo y se observó un empeoramiento de la función hepática^{1,9}. En nuestro caso, también hemos de señalar la alarmante alteración de los parámetros hepáticos y biliares que presentaba el paciente. Éstos se fueron agravando hasta el momento del fallecimiento. Es cierto que la hepatitis C que presentaba el paciente puede llegar a hacernos dudar de la responsabilidad de *H. pullorum* como causante de los parámetros sugestivos de colestasis, sin embargo, en el momento justo anterior al cuadro patológico, el paciente presentaba parámetros hepáticos y biliares conservados, ya mencionados en la presentación del paciente. También nos parece importante mencionar la posibilidad de que el tratamiento quimioterápico fuese el causante de la afectación hepática. El paciente había sido tratado con diversos fármacos quimioterápicos, y en el momento del ingreso hospitalario, se encontraba en tratamiento con cabazitaxel. Podría ser un candidato más como causante de la colestasis, al igual que la infección por *H. pullorum*, que es la hipótesis que se plantea en el caso clínico presentado.

Respecto al tratamiento antibiótico que recibió el paciente, cabe señalar que no se tuvo en cuenta el antibiograma realizado (gentamicina y eritromicina sensible, y ciprofloxacino resistente) y es por ello que se trató de forma empírica desde su entrada en Urgencias con ceftriaxona y metronidazol. *H. pullorum* es un microorganismo para el cual no existe actualmente recomendación antibiótica, sin embargo la bibliografía indica la presencia de cepas resistentes a claritromicina, rifampicina, ciprofloxacino y tetraciclina, y cepas sensibles a aminoglucósidos, cefalosporinas de tercera generación y doxiciclina¹.

Por último, es importante dar relevancia a las mejoras en los métodos diagnósticos, en este caso el MALDI-TOF, que nos ha permitido identificar este tipo de microorganismo tan poco frecuente. Con esta nueva tecnología, no sólo detectamos de forma más precisa el agente etiológico de una determinada infección, con el consiguiente tratamiento dirigido, sino que también nos permite identificar microorganismos poco conocidos, aumentando nuestro conocimiento acerca de su patogenicidad.

En conclusión, *H. pullorum* se trata de un microorganismo zoonótico poco descrito como patógeno en humanos, pero con una alta importancia en determinados casos, al ser capaz de causar intensa diarrea y colestasis, como en el caso que presentamos. Debido a las mejoras en los métodos diagnósticos mencionados, en el futuro identificaremos con mayor frecuencia este microorganismo, con la consiguiente descripción de más casos clínicos originados por esta bacteria emergente.

Bibliografía

- Javed S, Gul F, Javed K, Bokhari H. Helicobacter pullorum: an emerging zoonotic pathogen. Front Microbiol. 2017 Apr 10; 8: 604. doi: 10.3389/fmicb.2017.00604.

- Zanoni RG, Rossi M, Giacomucci D, Sanguinetti V, Manfreda G. Occurrence and antibiotic susceptibility of *Helicobacter pullorum* from broiler chickens and commercial laying hens in Italy. *Int J Food Microbiol.* 2007; 116: 168-173.
- Steinbrueckner B, Haerter G, Pelz K, Weiner S, Rump JA, Deissler W, et al. Isolation of *Helicobacter pullorum* from patients with enteritis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1997; 29: 315-318.
- Tee W, Montgomery J, Dyll-Smith M. Bacteremia caused by a *Helicobacter pullorum*-like organism. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 1789-1791.
- Karagin PH, Stenram U, Wadström T, Ljungh A. *Helicobacter* species and common gut bacterial DNA in gallbladder with cholecystitis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 4817-4822.
- Murata H, Tsuji S, Tsujii M, Fu HY, Tanimura H, Tsujimoto M, et al. *Helicobacter bilis* infection in biliary tract cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004 Jul; 20 Suppl 1: 90-94.
- Ceelen L, Decostere A, Verschraegen G, Ducatelle R, Haesebrouck F. Prevalence of *Helicobacter pullorum* among patients with gastrointestinal disease and clinically healthy persons. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 2984-2986.
- Sirianni A, Kaakoush NO, Raftery MJ, Mitchell HM. The pathogenic potential of *Helicobacter pullorum*: possible role for the type VI secretion system. *Helicobacter.* 2013 Apr; 18(2): 102-111. doi: 10.1111/hel.12009.
- Ponzetto A, Pellicano R, Leone N, Cutufia MA, Turrini F, Grigioni WF, et al. *Helicobacter* infection and cirrhosis in hepatitis C virus carriage: is it an innocent bystander or a troublemaker? *Med. Hypotheses.* 2000 Feb; 54(2): 275-277.

Intoxicación por litio. A propósito de un caso de disfunción multiorgánica

Helena Sofia Santos-Gonçalves¹, Andre Terras Alexandre², Ana Filipa Rebelo¹

¹Departamento de Medicina Interna. Hospital de Vila Real. Centro Hospitalar de Trás os Montes e Alto Douro. Vila Real. Portugal

²Departamento de Neumología. Hospital de Vila Real. Centro Hospitalar de Trás os Montes e Alto Douro. Vila Real. Portugal

Recibido: 16/07/2018

Aceptado: 30/10/2018

En línea: 31/12/2018

Citar como: Santos-Gonçalves HS, Alexandre AT, Rebelo AF. Intoxicación por litio. A propósito de un caso de disfunción multiorgánica. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 125-126. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a8.

Autor para correspondencia: Helena Sofia Santos-Gonçalves. helenasantosgoncalves@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Litio
- ▷ Intoxicación
- ▷ Hipotiroidismo
- ▷ Miocardiopatía crónica

Keywords

- ▷ Lithium
- ▷ Poisoning
- ▷ Hypothyroidism
- ▷ Chronic cardiomyopathy

Resumen

El litio es un fármaco ampliamente utilizado y tiene un rango terapéutico muy estrecho debido a su potencial toxicidad. La intoxicación por litio puede afectar a diversos órganos y tener diferentes tipos de presentación. Presentamos un caso de toxicidad multiorgánica por litio, en un paciente bajo tratamiento crónico por trastorno bipolar.

Abstract

Lithium is a widely used drug which has a very narrow therapeutic range, because of its potential of toxicity. Lithium poisoning can affect vary organs, and have different pardons of presentation. We present a multi-organ lithium toxicity case in a patient under chronic treatment with lithium for bipolar disease.

Puntos destacados

- ▷ Se presenta el caso de un paciente con afectación cardíaca, tiroidea y renal por intoxicación por litio.
- ▷ La marcha diagnóstico y la estrategia terapéutica en este caso clínico demuestran la dificultad e importancia del diagnóstico precoz de intoxicación por litio.

Introducción

El litio es un medicamento ampliamente usado para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas. Además de ser un fármaco eficaz, su uso debe ser sometido a un control estricto debido a su potencial toxicidad. La intoxicación por litio puede presentarse de tres formas diferentes: aguda, en personas que toman una sobredosis de comprimidos; crónica, cuando la ingesta supera su eliminación durante varias semanas; y agudo-crónica, cuando un paciente con intoxicación crónica toma dosis adicionales¹⁻³.

Caso clínico

Hombre de 38 años, antecedentes de trastorno bipolar desde los 16 años de edad, prediabetes y dislipidemia. Admitido en el Servicio de Urgencias por presentar debilidad, letargo, dolor en las piernas, polidipsia y poliuria de 5 días

de duración. Su tratamiento habitual es carbonato de litio 400 mg/8 h en los últimos 7 años, clomipramina 75 mg/12 h, clorazepato dipotásico 15 mg/8 h, olanzapina 2,5 mg/día, fenofibrato 275 mg/día, rosuvastatina 10 mg/día, metformina 1 g/día. El paciente acudía de forma irregular a consulta y no se conocían los niveles previos de litio.

En el Servicio de Urgencias, se encuentra despierto, buena colaboración, letárgico, deshidratado, pálido, apirético, normotenso, con ligeros edemas periféricos. Analíticamente destaca la presencia de anemia normocítica normocrómica (Hgb 10,61 g/dl), glucosa 426 mg/dl, urea/creatinina (U/C) 73/2,1 mg/dl, sodio 119 mEq/l, potasio 7,0 mEq/l, calcio 1,28 mmol/l, osmolaridad sanguínea 266 mOsm/kg, troponina T 0,145 ng/ml, mioglobina 66,1 ng/ml, creatina-cinasa MB 3,69 ng/ml, pro-BNP 167,6 pg/ml, HbA1c 14,3%, colesterol total 476 mg/dl, colesterol HDL 58 mg/dl, colesterol LDL 120 mg/dl, triglicéridos 1.661 mg/dl, litio 3,00 mmol/l (nivel tóxico > 2), hormona estimulante del tiroides (TSH) 67,5 mU/l (rango terapéutico: 0,27-4,20 mU). El análisis de orina evidencia 0,5 mg/dl de proteínas, > 1 mg/dl de glucosa, sin otras alteraciones. El electrocardiograma muestra ondas Q y supra-ST en III y aVF, y en el ecocardiograma se observa una reducción de la función sistólica, acinesia del ápex y de los segmentos distales.

El paciente ingresa en la Unidad de Medicina Interna con el diagnóstico de intoxicación por litio, con miocardiopatía, hipotiroidismo e insuficiencia renal aguda. El estudio adicional revela hormona vasopresina y osmolaridad urinaria normal. La ecografía abdominal evidencia hepatomegalia con esteatosis difusa

y riñones hiperecogénicos. La ecografía tiroidea muestra una glándula tiroidea de tamaño normal con textura difusamente hipocogénica, y los anticuerpos tiroideos son negativos. El estudio de autoinmunidad es negativo, y la recolección de orina de 24 horas muestra microalbuminuria 251 mg/día, proteínas 497 mg/día y sodio 149 mEq/día. Se realiza resonancia magnética cardíaca que demuestra disfunción sistólica ventricular izquierda ligera, FSVE 48%, sin signos de fibrosis/cicatriz del miocardio. Durante el ingreso en el hospital, el paciente se recupera con terapia de soporte, levotiroxina e insulina. Al alta hospitalaria, es tratado con ácido acetilsalicílico, carvedilol, lisinopril, fibrato, gliclazida, vildagliptina, insulina glargina, levotiroxina, ácido valproico, olanzapina, ácido fólico, hierro, epoetina. Pasados 9 meses, se repitió ecocardiograma que mostró recuperación completa de la función sistólica, manteniendo todavía disfunción renal.

Discusión

El principal problema del uso de litio es su estrecho índice terapéutico, porque los niveles ligeramente superiores al rango terapéutico pueden inducir síntomas de intoxicación³. La capacidad del litio para inducir toxicidad depende de varios factores: dosis, duración del tratamiento, niveles séricos, interacción de fármacos y factores del paciente, como la deshidratación. Diversos órganos y sistemas pueden verse afectados por la intoxicación con litio, como los sistemas nervioso, cardiovascular, gastrointestinal, tiroideo y renal³.

La disfunción tiroidea es una complicación bien conocida del litio, y puede presentarse como bocio con o sin hipertiroidismo o hipotiroidismo, siendo el último la forma más común^{2,4}. En el hipotiroidismo inducido por litio, los síntomas del paciente no son diferentes, pero pueden enmascararse debido a su similitud con los síntomas de depresión que estos pacientes suelen padecer. Sexo femenino, edad avanzada, anticuerpos tiroideos positivos e historia familiar de disfunción tiroidea, son factores de riesgo conocidos para desarrollar disfunción tiroidea cuando se toma litio⁴. Nuestro paciente no presentaba ninguno de estos factores de riesgo, pero la ecografía tiroidea fue característica de tiroiditis y la ausencia de anticuerpos excluyó la causa autoinmune, lo que nos permite creer que el litio fue la causa del hipotiroidismo severo. Esta disfunción también explica la hipertrigliceridemia severa y la esteatosis hepática que el paciente presentó al ingreso.

En relación con la disfunción cardíaca inducida por el litio, las manifestaciones más descritas en la literatura son alteraciones electrocardiográficas y del ritmo, contrariamente a la disfunción del miocardio, que no está bien establecida⁵. Sin embargo, algunos informes de casos han reforzado el hecho de que el litio en sí mismo puede ser una causa de miocardiopatía^{6,7}. En nuestro caso, el paciente tenía factores que podrían ser una causa de disfunción cardíaca, como factores de riesgo cardiovascular e hipotiroidismo. La ausencia de fibrosis/cicatrices miocárdicas en los exámenes de imagen excluyó la isquemia como causa. Con respecto al hipotiroidismo aunque es una causa conocida de disfunción cardíaca⁸, el hecho de que la intoxicación con litio haya sido la causa del mismo hipotiroidismo nos permite creer que el litio actuó como factor tóxico miocárdico antes que el fallo del tiroides. De algún modo, la intoxicación con

litio y el hipotiroidismo promovieron sinérgicamente la disfunción cardíaca. La recuperación rápida de la función cardíaca después de la suspensión del litio también refuerza la posibilidad de que el litio sea una causa de insuficiencia cardíaca.

El riñón también es un órgano que frecuentemente está involucrado en la toxicidad del litio. Algunos estudios revelaron que las lesiones renales más frecuentes son la nefropatía tubulointersticial y la diabetes insípida nefrogénica (NDI)^{2,3}. En nuestro caso, no hubo evidencia de NDI, por lo que creemos que el paciente desarrolló una necrosis tubular aguda en el contexto de intoxicación crónica con litio, exacerbada por deshidratación, hipotiroidismo y diabetes descompensada.

La intoxicación crónica por litio es una situación clínica muy peligrosa, no sólo por su capacidad para promover lesiones en varios órganos, sino también porque puede agravarse por situaciones que aumentan los niveles de litio como sobredosis voluntarias o la situación de deshidratación³. Teniendo en cuenta el cuadro clínico descrito, y el hecho de que el paciente no tenía visitas médicas regulares, pensamos que el paciente sufrió una intoxicación crónica por litio no detectada precozmente asociada a disfunción de varios órganos y exacerbada por la diabetes sintomática y el hipotiroidismo severo. Por lo que respecta a la persistencia de la insuficiencia renal, consideramos que está relacionada con su cumplimiento terapéutico, que sigue siendo irregular, y que también se puede explicar por el hecho de que los pacientes que no recuperan la función renal después de la retirada del litio tienen una mayor probabilidad de evolución a un estadio de insuficiencia renal terminal³.

Bibliografía

1. Altschul E, Dougherty R, Gaikwad R, Nguyen V, Schwimmer J, Merker E, Mandel S. Lithium toxicity: a review of pathophysiology, treatment, and prognosis. *Practical neurology*. 2016 March; 42-45.
2. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. 2016; 4(1): 27.
3. Baird-Gunning J, Lea-Henry T, Hoegberg LCG, Gosselin S, Roberts DM. Lithium poisoning. *J Intensive Care Med*. 2017 May; 32(4): 249-263. doi: 10.1177/0885066616651582.
4. Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res*. 2013 Feb 7; 6(1): 3. doi: 10.1186/1756-6614-6-3.
5. Brady HR, Horgan JH. Lithium and the heart. *Unanswered questions*. *Chest*. 1988; 93(1): 166-169.
6. Aichhorn W, Huber R, Stuppaeck C, Whitworth AB. Cardiomyopathy after long-term treatment with lithium -more than a coincidence? *J Psychopharmacol*. 2006; 20(4): 589-591.
7. Anantha Narayanan M, Mahfood Haddad T, Bansal O, Baskaran J, Azzouz MS, Akinapelli A, et al. Acute cardiomyopathy precipitated by lithium: is there a direct toxic effect on cardiac myocytes? *Am J Emerg Med*. 2015 Sep; 33(9): 1330.e1-5. doi: 10.1016/j.ajem.2015.03.023.
8. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014 Aug; 127(8): 691-698. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.009.

Fiebre mediterránea familiar. Nueva mutación *MEFV* con presentación clínica inusual

Francisco Romero-Santana¹, Loida García-Cruz², Nieves Jaén-Sánchez¹, Miguel Hervás-García³, Alfredo Santana-Rodríguez², José Luis Pérez-Arellano¹

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI). Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas). España

²Unidad de Genética Clínica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI). Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas). España

³Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (CHUIMI). Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas). España

Recibido: 08/10/2018

Aceptado: 14/11/2018

En línea: 31/12/2018

Citar como: Romero-Santana F, García-Cruz L, Jaén-Sánchez N, Hervás-García M, Santana-Rodríguez A, Pérez-Arellano JL. Fiebre mediterránea familiar. Nueva mutación *MEFV* con presentación clínica inusual Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 127-129. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a9.

Autor para correspondencia: Francisco Romero-Santana. franciscojromerosantana@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Fiebre mediterránea familiar
- ▷ Mielitis transversa
- ▷ Canarias

Keywords

- ▷ *Familial mediterranean fever*
- ▷ *Transverse myelitis*
- ▷ *Canary Islands*

Resumen

La fiebre mediterránea familiar es una enfermedad autoinflamatoria caracterizada por episodios recurrentes de fiebre e inflamación estéril de membranas serosas, articulaciones y/o piel. El gen afectado es *MEFV*, que codifica una proteína denominada pirina o "marenostrina". En este trabajo comunicamos una familia cuyo caso índice fue el de una mujer joven con una mielitis transversa como la primera manifestación verificada genéticamente, presentando una mutación en el gen *MEFV* [p.Pro180Arg] no descrita previamente y con un patrón de herencia autosómico dominante, asociada a una mutación heterocigota del factor V Leiden.

Abstract

Familial Mediterranean fever is an autoinflammatory disorder characterized by recurrent bouts of fever and sterile inflammation mostly confined to serosal membranes, joints, and/or skin. The defective gene is MEFV that encodes a protein known as pyrin or also "marenostrin". Here, we describe a case of a young woman with a transverse myelitis as the first manifestation of genetically verified disease, presenting a novel mutation in the MEFV gene and an autosomal dominant pattern of inheritance, associated with an heterozygous Leiden factor V mutation.

Puntos destacados

- ▷ Se trata del primer paciente comunicado con fiebre mediterránea familiar en las Islas Canarias.
- ▷ Los hallazgos neurológicos han sido raramente descritos en pacientes con fiebre mediterránea familiar.
- ▷ Patrón de transmisión autosómico dominante del gen *MEFV* en esta familia.
- ▷ Posible relación entre las alteraciones de la coagulación y las manifestaciones clínicas.

Introducción

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es la forma de fiebre periódica hereditaria más prevalente. Su prevalencia es variable y depende de factores étnicos (es mayor en judíos sefarditas y turcos)¹. Generalmente, se describe como una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por episodios cortos y recurrentes de fiebre y dolor secundario a serositis (peritoneo, pleura, peri-

cardio, sinovial y túnica vaginal testicular). La piel y el tejido muscular también pueden estar afectados con lesiones erisipeloides o nodulares, y mialgias con menor frecuencia². El diagnóstico de confirmación se realiza, al menos, con la detección de variantes patogénicas en el gen *MEFV*, localizado en el cromosoma 16p13.3. Este gen codifica para una proteína conocida como marenostrina/pirina que inhibe la activación de la caspasa 1, disminuyendo el proceso de inflamación. La alteración de esta proteína en los neutrófilos se asocia a un aumento de la interleucina 1 β , produciendo una activación descontrolada de estas células y promoviendo su migración a las membranas serosas³⁻⁵. Las manifestaciones neurológicas en la FMF raramente han sido publicadas, y su presentación es muy heterogénea (convulsiones, trombosis de senos venosos, pseudotumor *cerebri*, neuritis óptica, complicaciones del sistema nervioso central asociadas a vasculitis sistémicas, lesiones desmielinizantes y esclerosis múltiple (EM), ictus isquémico y meningitis aséptica recurrente)⁶. El empleo de colchicina constituye el primer escalón terapéutico en la FMF, reservando los moduladores de respuesta biológica (anakinra, canakinumab y rilonacept) para situaciones con respuesta insuficiente o intolerancia a la colchicina^{1,4}.

En esta publicación, describimos el caso índice de una mujer joven con una mielitis transversa como la primera manifestación de una FMF verificada genéticamente, presentando una mutación en el gen *MEFV* no descrita previamente y con un patrón de herencia autosómico dominante, asociada a una mutación heterocigota del factor V Leiden y a una deficiencia de proteína S.

Historia clínica: antecedentes, enfermedad actual y exploración física

Se trata de una mujer caucásica de 19 años sin consumo previo de fármacos o tóxicos y con historia de dermatitis atópica, distonía mandibular secundaria a metoclopramida e infertilidad. En relación con este último problema, se realizó un estudio de hipercoagulabilidad en el que se constató una mutación heterocigota para el factor V Leiden y una deficiencia de proteína S. Inicialmente, fue derivada al Servicio de Urgencias por dolor abdominal, fiebre, mialgias y cefalea de 2 semanas de duración, acompañado de dolor, hipoestesia, parestesias y debilidad muscular en las extremidades inferiores. Posteriormente, la paciente desarrolló retención aguda de orina secundaria a disfunción vesical. No se observaron hallazgos patológicos en la resonancia magnética cerebral y de columna cervical, dorsal y lumbar, descartándose lesión compresiva. El líquido cefalorraquídeo era claro, sin células, con glucorraquia normal y discreta proteinorraquia. Se realizó un estudio electrofisiológico que, junto con los datos previos, permitió realizar el diagnóstico de mielitis transversa con radiculitis izquierda L5-S1. La paciente fue tratada con bolos de 500 mg de metilprednisolona, con respuesta parcial.

Pocos meses después de ser dada de alta del Servicio de Neurología, consultó por fiebre, presencia de placas eritematoedematosas con morfología anular en el tronco (Figura 1) y elevación de los reactantes de fase aguda en la analítica (leucocitos 21.300/ μ l con 92% de neutrófilos). La paciente refería episodios de un año de duración, aproximadamente cada 4 semanas, caracterizados por cefalea y astenia, y acompañados de fiebre de 38-39 °C. Estos episodios eran desencadenados por el estrés y asociados a dolor abdominal, vómitos y diarrea. No se objetivó líquido libre intraabdominal en el momento agudo. Esta misma sintomatología estaba presente en su madre, su abuelo materno y su tía materna.



Figura 1. Lesiones cutáneas en el abdomen

Evolución

Con la sospecha clínica de FMF, se procedió a realizar un estudio genético completo. Se realizó secuenciación tradicional (Sanger) de toda la zona codificante y regiones intrónicas flanqueantes de los genes *TNFRSF1A* y *MEFV*. Sólo fue detectada una variante anormal en el gen *MEFV*. El estudio genético familiar (Figura 2) reveló que la misma mutación se encontraba presente, en heterocigosis, en su madre (II:1), su abuelo materno (I:1) y su tía materna (II:3)

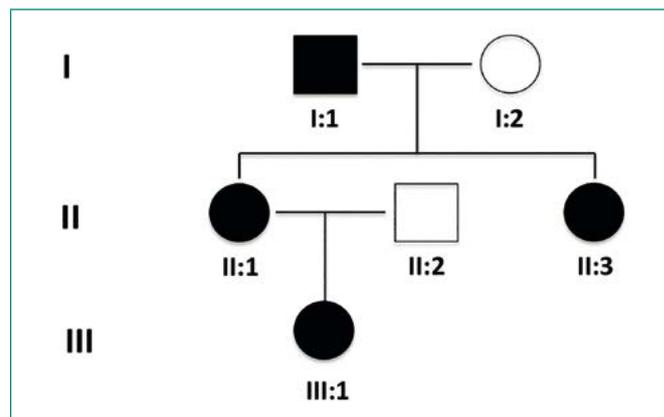


Figura 2. Árbol genealógico del caso índice (III:1) que incluye a su madre (II:1), abuelo materno (I:1) y tía materna (II:3), todos ellos con manifestaciones clínicas

Tras el diagnóstico genético, se inició tratamiento con colchicina (1 g/día), con mejoría de los episodios inflamatorios. Siguiendo el protocolo habitual, el consejo genético pre y post-estudio fue realizado en la consulta de la Unidad de Genética Clínica durante el cual se recopilaron los consentimientos informados necesarios.

Diagnóstico

Fiebre mediterránea familiar con patrón de herencia autosómico dominante. Mielitis transversa como primera manifestación de la enfermedad con mutación heterocigota del factor V Leiden y deficiencia de proteína S asociados.

Discusión y conclusiones

Presentamos el caso de una paciente joven con mielitis transversa e historia de fiebre periódica a la que se realizó un despistaje mutacional mediante la secuenciación de los genes *MEFV* y *TNFRSF1A*. Este estudio descubrió la variante heterocigota c.539C>G (p.Pro180Arg) en el exón 2 del gen *MEFV*. Se trata de una nueva mutación que ha sido registrada, pero no publicada con anterioridad en asociación con la FMF. Aunque no existen ensayos funcionales que aclaren su potencial patogenicidad, los diferentes predictores bioinformáticos usados la designan como tal. Asimismo, la variante no está presente en, al menos, 300 pacientes sanos. Este cambio de nucleótido sustituye el aminoácido prolina por arginina en la posición 180 de la proteína, alterando la función normal de la pirina.

La mielitis transversa puede ser debida a varias causas, aunque lo más frecuente es que aparezca como un fenómeno autoinmune tras una infección o vacunación, como resultado de una infección directa, un proceso autoinmune sistémico subyacente, o una enfermedad desmielinizante adquirida⁸.

Algunos estudios apoyan la asociación entre la FMF y enfermedades desmielinizantes, especialmente la EM, algo esperable, ya que ambas entidades comparten episodios agudos de inflamación. En el estudio de Akman Demir y col., la prevalencia de FMF en una cohorte turca de EM fue cuatro veces superior a la esperada en la población general de Turquía⁹. Por otro lado, otros autores encontraron un aumento significativo en la prevalencia de portadores de mutaciones en *MEFV* entre los pacientes con EM, comparado con sujetos sanos (38% y 11%, respectivamente)⁷. Estos datos sugieren que las alteraciones en la secuencia de *MEFV* predisponen al desarrollo de una enfermedad desmielinizante. El mecanismo de este efecto es desconocido, aunque la correlación entre la actividad de la enfermedad en la EM y la liberación de la caspasa-1 dependiente de interleucina 1 β por parte de las células mononucleares en la sangre periférica de estos pacientes sugeriría una vía común⁶. En este caso, la paciente no cumplía criterios de EM y las analíticas para autoinmunidad fueron todas negativas.

Por otro lado, en esta familia, el patrón de transmisión corresponde a una forma autosómica dominante, a pesar de que la FMF se describe tradicionalmente como una enfermedad con un patrón autosómico recesivo. Este patrón de herencia está siendo cuestionado por algunos estudios en los que, hasta el 40% de los pacientes diagnosticados clínicamente de FMF en los países occidentales son portadores de un solo alelo mutado. Booth y col. estudiaron a cinco familias con la mutación en el gen *MEFV* y un patrón de herencia autosómico dominante. En tres de ellas, tras descartar otros síndromes de fiebre periódica, se encontró un verdadero patrón de herencia autosómico dominante con una penetrancia variable¹⁰. Todo ello sugiere que la FMF tiene una base genética heterogénea y aún no bien definida².

Aunque la FMF afecta predominantemente a personas de la cuenca del Mediterráneo¹, no existen datos acerca de su epidemiología en España debido a su baja prevalencia⁴. En España, ha sido descrita en un grupo de personas (82 casos) entre los descendientes de judíos conversos en Mallorca y casos aislados en Gerona, Toledo, Madrid y Andalucía². Tras una amplia revisión bibliográfica, consideramos que es el primer caso descrito en las Islas Canarias.

Por último, el aumento del ambiente inflamatorio en la FMF puede predisponer a la alteración en las pruebas de coagulación como resultado de la inflamación crónica subclínica^{7, 11}. Sin embargo, aunque se ha observado una tendencia a la hipercoagulabilidad en diferentes cohortes de pacientes con FMF, sólo se han publicado casos anecdóticos de manifestaciones trombóticas

en ausencia de amiloidosis o síndrome nefrótico⁶. La paciente presentaba una mutación heterocigota del factor V Leiden, un hallazgo no publicado anteriormente en asociación a la FMF y que podría explicar su infertilidad. Por otro lado, en la FMF se puede producir infertilidad debido a las adherencias abdominopélvicas por peritonitis de repetición y por lesiones ováricas secundarias a depósito amiloide¹².

Bibliografía

1. Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017 Aug; 36(8): 1707-1713. doi: 10.1007/s10067-017-3715-5.
2. Buades Reinés J, Aguirre Errasti C. Familial Mediterranean fever. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117: 142-146.
3. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998; 351: 659-664.
4. Aróstegui JI. Hereditary systemic autoinflammatory diseases. *Reumatol Clin*. 2011 Jan-Feb; 7(1): 45-50. doi: 10.1016/j.reuma.2010.01.010.
5. Estébanez Muñoz M, Gómez Cerezo J, López Rodríguez M, Pagán Muñoz B, Barbado Hernández FJ. Periodic familial fever. *An Med Intern*. 2008; 25: 93-97.
6. Rigante D, Lopalco G, Tarantino G, Compagnone A, Fastiggi M, Cantarini L. Non-canonical manifestations of familial Mediterranean fever: a changing paradigm. *Clin Rheumatol*. 2015 Sep; 34(9): 1503-1511. doi: 10.1007/s10067-015-2916-z.
7. Feld O, Yahalom G, Livneh A. Neurologic and other systemic manifestations in FMF: published and own experience. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Feb; 26(1): 119-133. doi: 10.1016/j.berh.2012.01.004.
8. Frohman EM, Wingerchuk DM. Transverse myelitis. *N Engl J Med*. 2010 Aug 5; 363(6): 564-572. doi: 10.1056/NEJMcp1001112.
9. Akman-Demir G, Gul A, Guroi E, Ozdogan H, Bahar S, Oge AE, et al. Inflammatory/demyelinating central nervous system involvement in familial Mediterranean fever (FMF): coincidence or association? *J Neurol*. 2006; 253: 928-934.
10. Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ, Booth SE, Bybee A, Soytürk M, et al. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM*. 2000; 93: 217-221.
11. Demirel A, Celkan T, Kasapcopur O, Bilgen H, Ozkan A, Apak H, et al. Is familial Mediterranean fever a thrombotic disease or not? *Eur J Pediatr*. 2008; 167: 279-285.
12. Yanmaz MN, Özcan AJ, Savan K. The impact of familial Mediterranean fever on reproductive system. *Clin Rheumatol*. 2014; 33(10): 1385-1388. doi: 10.1007/s10067-014-2709-9.

Hepatopatía crónica, edemas y ascitis, ¿puede esconder algo más?

Gema Navarro-Jiménez¹, Elena Batlle-López²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid). España

²Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid). España

Recibido: 29/10/2018

Aceptado: 03/12/2018

En línea: 31/12/2018

Citar como: Navarro-Jiménez G, Batlle-López E. Hepatopatía crónica, edemas y ascitis, ¿puede esconder algo más? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 130-132. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a10.

Autor para correspondencia: Gema Navarro-Jiménez. gema.nvj@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Anamnesis
- ▷ Miocardiopatía hipertrófica
- ▷ Alcoholismo
- ▷ Ascitis

Keywords

- ▷ Anamnesis
- ▷ Hypertrophic cardiomyopathy
- ▷ Alcoholism
- ▷ Ascites

Puntos destacados

- ▷ Es fundamental integrar los hallazgos en pruebas complementarias con una buena historia clínica para llegar al diagnóstico final.
- ▷ La mala interpretación de las pruebas complementarias puede conllevar retraso en el diagnóstico y en la instauración del tratamiento adecuado.

Historia clínica

Se trata de un varón de 47 años que ingresa por primer episodio de descompensación hidrópica. Entre sus antecedentes personales destacaba: ex fumador de 20 paquetes/año y consumidor hasta 2014 de 60 g de alcohol/día, hiperuricemia y seguimiento en Digestivo por hepatopatía crónica de probable origen enólico A6 de Child. Diagnosticado de fibrilación auricular (FA) en 2007 con ecocardiograma transtorácico (ETT) con hipertrofia ventricular izquierda, función sistólica ventricular izquierda (FEVI) conservada. Como antecedentes familiares refería padre diagnosticado en la juventud de FA y cardiopatía no filiada y, finalmente, fallecimiento por causa cardiológica.

Estaba en tratamiento con alopurinol, digoxina, bisoprolol y acenocumamol.

Resumen

Presentamos el caso de un varón de 47 años con diagnóstico previo de hepatopatía crónica enólica que ingresa por primer episodio de descompensación edemo-ascítica. Tras varios datos en contra del origen de la hepatopatía como causa de la clínica, se llegó al diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica familiar en fase de disfunción ventricular. Es un ejemplo de la importancia de integrar una valoración clínica adecuada con las pruebas complementarias que en ocasiones pueden ser confusas y retrasar el diagnóstico final.

Abstract

We present the case of a 47-year-old man with a previous diagnosis of chronic enolic liver disease who was admitted for the first episode of edemo-ascitic decompensation. After several data against the origin of liver disease as a cause of the clinical manifestations, diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy in the phase of ventricular dysfunction was reached. It is an example of the importance of integrating an adequate clinical assessment with complementary tests that can sometimes be confusing and delay the final diagnosis.

Acudió a Urgencias por edemas en piernas y aumento progresivo del perímetro abdominal con astenia y plenitud pospandrial. No refería otros síntomas. A la exploración física, estaba normotenso y taicárdico, afebril. Aceptable estado general, bien perfundido, eupneico y tolerando decúbito. La presión venosa yugular estaba elevada hasta ángulo mandibular a 90°. La auscultación cardíaca era rítmica con soplo sistólico suave en borde esternal derecho, la auscultación pulmonar normal. Presentaba abdomen distendido mate en flancos con oleada ascítica, hepatomegalia ligeramente dolorosa y latido hepático sin soplo. En miembros inferiores presentaba edemas hasta raíz de muslos, pulsos distales presentes.

Evolución y pruebas complementarias

En Urgencias se realizaron analítica con hemograma, bioquímica con perfil hepático básico y función renal normales. En la radiografía de tórax tenía un índice cardiotorácico aumentado, sin otros hallazgos. Se describía un electrocardiograma (ECG) con FA a 105 latidos por minuto (lpm). Se realizó paracentesis diagnóstica con líquido peritoneal compatible con trasudado y gradiente seroascítico de albúmina de 0,9.

Ingresó en Medicina Interna con diagnóstico de primer episodio de descompensación hidrópica en paciente con hepatopatía crónica probablemente

enólica. Al ingreso, algunos datos hacían dudar de que la descompensación fuera secundaria a hepatopatía: la marcada elevación de la presión venosa yugular y un gradiente seroascítico de albúmina < 1,1 hacían poco probable que la ascitis fuera por hipertensión portal^{1,2}. Se solicitó analítica con NT-proBNP de 1.800 ng/l, GGT de 94 U/l y fosfatasa alcalina levemente elevada al igual que la bilirrubina. Con estos hallazgos, se decidió solicitar estudio cardiológico con nuevo ECG y ETT. El ECG (**Figura 1**) mostraba FA a 70 lpm, eje derecho, bloqueo de rama derecha, Q septal, en I y AVL y bajo voltaje en derivaciones de los miembros. En el ETT presentaba ventrículo izquierdo (VI) no dilatado con hipertrofia severa septal (15 mm), moderada del resto (13-14 mm). Sin gradiente dinámico en tracto de salida del VI, ni basal ni tras Valsalva. Miocardio sin aspecto que sugiera afectación específica. FEVI límite, sin alteraciones segmentarias. Dilatación aneurismática de ambas aurículas. Presiones izquierdas elevadas. Insuficiencia mitral moderada. Ventrículo derecho moderadamente dilatado con función contráctil levemente deprimida. Insuficiencia tricúspide severa. Cava inferior dilatada (31 mm) sin colapso inspiratorio. Hipertensión pulmonar severa (65 mmHg). Derrame pericárdico ligero sin repercusión. Test de burbujas negativo.



Figura 1. ECG con Q septal y en AVL y bajo voltaje en derivaciones de los miembros

Dados los antecedentes familiares del paciente, la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en paciente no hipertenso junto con ECG sugerente de miocardiopatía infiltrativa (ondas Q de pseudonecrosis y bajo voltaje en derivaciones de los miembros), se amplió el estudio con la realización de proteinograma en sangre y orina que fueron normales y resonancia magnética (RM) cardíaca (**Figura 2**). La RM fue informada como patrón de realce en septo interventricular medio y en los puntos de anclaje con el ventrículo derecho (VD) sugestivo de hipertensión pulmonar versus miocardiopatía hipertrófica en fase avanzada de disfunción ventricular (FEVI 44%). Signos de hipertensión pulmonar. Se decidió finalmente solicitar test genético de miocardiopatías restrictivas, identificándose una variante patogénica en *MYBPC3* (c.2149-1G>A) para el desarrollo de miocardiopatía hipertrófica.

Tras tratamiento con diurético intravenoso a dosis altas y en perfusión continua, hubo un ligero deterioro de la función renal, por lo que se añadió perfusión de levosimendán con excelente respuesta clínica, lográndose un balance negativo durante el ingreso de unos 20 litros con resolución de los datos de

insuficiencia cardíaca. Toleró bien el paso a diurético vía oral y fue dado de alta añadiendo a su tratamiento torasemida y eplerenona. Se remitió a consulta de trasplante cardíaco.

Diagnóstico

Miocardiopatía hipertrófica en fase de disfunción ventricular. Hipertensión pulmonar severa. IT severa. Insuficiencia cardíaca severa de predominio derecho con hígado de estasis.

Discusión

Hemos querido presentar este caso porque aporta aspectos interesantes para reflexionar. Por un lado, la importancia de la valoración integral en la orientación diagnóstica de una patología concreta. Al tratarse de un paciente ex enólico se interpretó la hepatopatía como secundaria a este hábito. Sin embargo, tras revisar exploraciones, observamos que, ya desde 2012, en ecografías abdominales describían cava inferior y suprahepáticas dilatadas; además, nunca se habían descrito datos de hipertensión portal. Se podría haber realizado un despistaje más precoz de la cardiopatía para evitar la sobrecarga crónica de volumen con daño hepático establecido. También, se plantea el diagnóstico diferencial de cardiopatía hipertrófica familiar. Según la guía de miocardiopatía hipertrófica de 2014 de la *European Society of Cardiology* (ESC)³, la clasificación está basada en criterios morfológicos, y agrupan las etiologías en familiares/con base genética y no familiares/sin base genética. La mayoría de veces tiene base genética, agrupándose en mutaciones en genes de proteínas sarcoméricas (40-60%), donde *MYBPC3* y *MYH7* son las más frecuentes; mutaciones en otros genes no sarcoméricos (5-10%), donde se incluirían trastornos metabólicos (enfermedad de Fabry, enfermedad de Danon...), enfermedades neuromusculares, amiloidosis familiar relacionada con transtirretina y síndromes malformativos (Noonan, LEOPARD...) y, por último, causas sin base genética como algunas amiloidosis y trastornos endocrinos.

En nuestro paciente, su padre era el probable familiar afecto, quedando razonablemente descartadas las enfermedades ligadas al cromosoma X. Inicialmente, se enfocó el diagnóstico hacia miocardiopatía infiltrativa por el ECG con bajo voltaje en derivaciones de miembros y Q de pseudonecrosis, hallazgos discordantes con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda ecocardiográfica. Sin embargo, las ondas Q patológicas se observan hasta en el 20-30% de pacientes con miocardiopatía hipertrófica, sobre todo en derivaciones inferiores y laterales, aunque suele ir acompañado de voltajes altos⁴. El bajo voltaje electrocardiográfico tras descartar hipotiroidismo, obesidad, derrame pericárdico significativo y enfisema pulmonar es sugestivo de miocardiopatía infiltrativa, aunque no patognomónico. Se observa también en pacientes con miocardiopatía hipertrófica en fase avanzada probablemente por la presencia de fibrosis miocárdica.

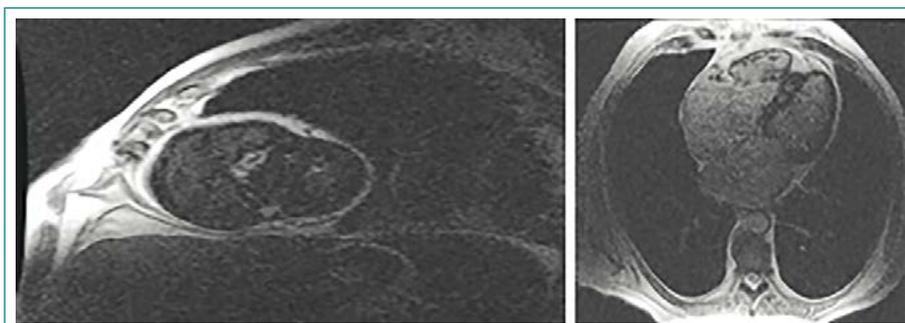


Figura 2. RM cardíaca: patrón de realce en septo interventricular medio y en los puntos de anclaje con VD

Aunque el patrón oro en el diagnóstico diferencial de las miocardiopatías es la biopsia endomiocárdica³, la RM permite realizar el diagnóstico diferencial entre la hipertrofia ventricular izquierda no específica como la hipertensiva frente a la miocardiopatía hipertrófica o las miocardiopatías infiltrativas con patrones característicos⁵.

El diagnóstico de certeza se estableció mediante estudio genético que mostró una mutación característica de la miocardiopatía hipertrófica y ausencia de mutaciones de miocardiopatías infiltrativas.

En conclusión, la valoración adecuada de un paciente requiere integrar una buena historia clínica y exploración física con las exploraciones complementarias; esto evita retrasos en el diagnóstico y permite instaurar el tratamiento más adecuado para la patología de base.

Bibliografía

1. Thomsen T, Shaffer R, White B, Setnik GS. Paracentesis. *N Eng J Med*. 2006; 355: e21.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practical guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatology*. 2010 Sep; 53(3): 397-417. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.
3. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014 Oct 14; 35(39): 2733-2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
4. Pérez Riera AR, Barbosa Barros R. Hypertrophic cardiomyopathy: value of electrocardiogram for the diagnosis of different types and for differential diagnosis with athlete's heart. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2015; 44(1) 12-24.
5. Dumont CA, Monserrat L, Soler R, Rodríguez E, Fernández X, Peteiro J, Bouzas B, Piñón P, Castro-Beiras A. Significado clínico del realce tardío de gadolinio con resonancia magnética en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(1): 15-23. Doi: 10.1157/13097921.

Enfermedad de Graves recurrente tras tiroidectomía

Inés Castro-Dufourny

Sección de Endocrinología. Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey (Madrid). España
Universidad Francisco de Vitoria (UFV). Madrid. España

Recibido: 18/10/2018

Aceptado: 16/11/2018

En línea: 31/12/2018

Citar como: Castro-Dufourny I. Enfermedad de Graves recurrente tras tiroidectomía. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 133-135. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a11.

Autor para correspondencia: Inés Castro-Dufourny. inescastrod@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Enfermedad de Graves
- ▷ Recidiva
- ▷ Tiroides ectópico
- ▷ Hipertiroidismo

Keywords

- ▷ Graves' disease
- ▷ Relapsing Graves
- ▷ Ectopic thyroid
- ▷ Hyperthyroidism

Resumen

La enfermedad de Graves es una causa frecuente de hipertiroidismo en mujeres jóvenes. Su tratamiento inicial suele realizarse con fármacos antitiroideos orales mantenidos a lo largo de 12-24 meses. Si persiste el hipertiroidismo tras este periodo, o si vuelve a presentarse tras un periodo libre de enfermedad, el segundo escalón terapéutico puede ser la cirugía o el yodo radiactivo. Presentamos el caso de una paciente con enfermedad de Graves resistente al tratamiento con antitiroideos orales, con recidiva del hipertiroidismo tras tiroidectomía total por existencia de tejido tiroideo ectópico mediastínico. Recibió tratamiento con yodo radiactivo, controlándose el hipertiroidismo, con hipotiroidismo yatrogénico posterior.

Abstract

Graves' disease is a common cause of hyperthyroidism in young women. The initial treatment - in our milieu - is usually anti-thyroid medication during 12-24 months. In case of failure in the control of the disease, the second step could be either surgery or oral Iodine-131. We report the case of a woman with Graves' disease resistant to drugs, and presenting hyperthyroidism several years after total thyroidectomy, due to the presence of an ectopic thyroid tissue in the mediastinum. She was treated with oral Iodine-131. She remained with hypothyroidism.

Puntos destacados

- ▷ El tejido tiroideo ectópico puede presentar las mismas enfermedades que el eutópico y dificultar el diagnóstico si no se sospecha.
- ▷ El tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo es eficaz y seguro, y evita una cirugía extensa y complicada.

Introducción

La enfermedad de Graves es una causa frecuente de hipertiroidismo en mujeres jóvenes. Su tratamiento inicial suele realizarse con fármacos antitiroideos orales mantenidos a lo largo de 12-24 meses. Si persiste el hipertiroidismo tras este periodo, o si vuelve a presentarse tras un periodo libre de enfermedad, el segundo escalón terapéutico puede ser la cirugía o el yodo radiactivo. Presentamos el caso de una paciente con enfermedad de Graves recidivante tras tiroidectomía total.

Historia clínica

A los 28 años (1998), tras un embarazo, la paciente es diagnosticada de hipertiroidismo. Se realiza una gammagrafía con captación homogénea en todo el

tiroides (**Figura 1A**). Se instaura tratamiento con antitiroideos orales. Tras 6 o 7 años de dicho tratamiento, y al persistir el hipertiroidismo, se realiza una tiroidectomía total, quedando la paciente hipotiroidea y precisando de tratamiento sustitutivo con levotiroxina. La anatomía patológica de la pieza quirúrgica no presenta datos de malignidad.

Tras 4 años de estabilidad, empiezan a descender las necesidades de levotiroxina hasta ser preciso suspender. Acude a nuestras consultas a los 43 años, por hipertiroidismo tanto clínico como analítico: TSH 0,01 μ U/ml (0,35-5,5), T4 normal, T3 2,9 pg/ml (normal hasta 1,9 pg/ml), TSI 36 U/l (negativo < 1). En la ecografía, se observan restos tiroideos en LTI de 10 x 5 mm y en LTD de 17 x 10 mm. Se descarta la producción ectópica de hormonas tiroideas (beta hCG y ecografía ovárica normal). Se diagnostica de enfermedad de Graves recidivante sobre restos tiroideos tras tiroidectomía total. Se instaura tratamiento con tiamazol 5 mg/día. Se recomienda tratamiento con radioyodo. La paciente rechaza este tratamiento y abandona el seguimiento.

Vuelve a consulta 3 años después. Por un accidente de tráfico, se le ha realizado en otro centro una resonancia magnética (RM) describiendo un posible nódulo tiroideo versus una adenopatía. En ese mismo centro, se la ha realizado una ecografía donde se describen restos tiroideos y adenopatías altamente vascularizadas en región IV de 2,21 x 1,19 cm en lado izquierdo y en 2,62 x 1,41 cm en lado derecho (no descritas en la RM) informadas como "sospecha de recidiva de una lesión proliferativa". A la exploración física no

destaca ningún dato, no presenta exoftalmos ni se palpan nódulos tiroideos ni adenopatías.

Pruebas complementarias

Se solicita en nuestro centro una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía de los restos tiroideos y de las adenopatías. Se confirma la existencia de restos tiroideos con anatomía patológica de tejido tiroideo normal, pero no se observan adenopatías. En la gammagrafía con SPECT-TAC se visualiza captación en lecho quirúrgico y en tiroides ectópico en mediastino (**Figura 1B y Figura 2**). La tomografía axial computarizada (TAC) pone de manifiesto un resto tiroideo de 8,5 mm en lado izquierdo y de 1,5 cm en lado derecho. Al igual que en la RM, no se observan adenopatías cervicales. En región pretraqueal se observa otro nódulo en línea media de 2 cm al que corresponde la PAAF benigna previa. En mediastino anterosuperior, en línea media, se visualiza un nódulo hipodenso de 1,5 cm que corresponde con la captación ectópica hallada en la gammagrafía (**Figura 2**).

Evolución

Se decide administrar radioyodo (20 MCi). Un mes tras su administración, es preciso suspender el tiamizol; y tras 2 meses, iniciar tratamiento sustitutivo por hipotiroidismo post-radioyodo.

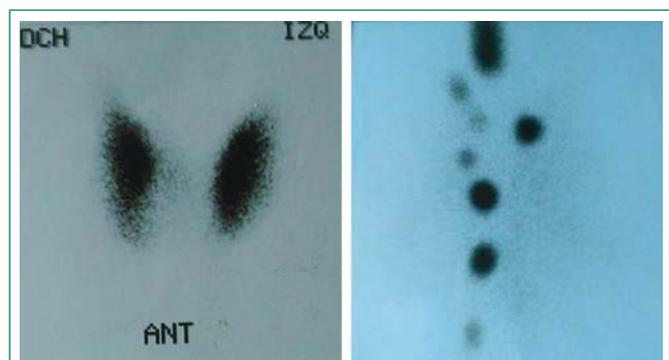


Figura 1. Gammagrafía precirugía (*izquierda*): se aprecia una captación del trazador homogénea en todo el tiroides. Gammagrafía poscirugía (*derecha*): captación en lecho quirúrgico y mediastino del trazador

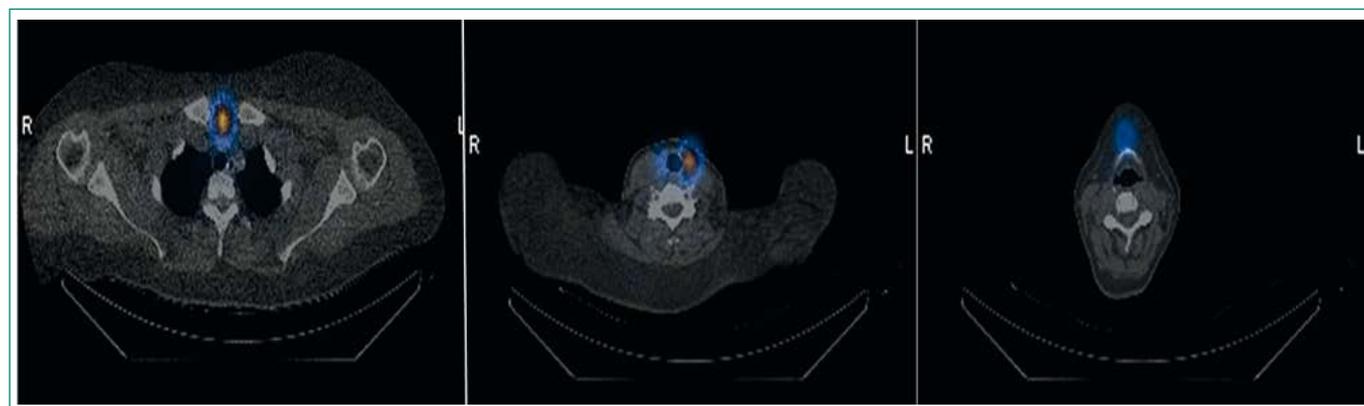


Figura 2. SPECT-TAC: reconstrucción de la masa mediastínica y pretraqueal en lecho tiroideo

Diagnóstico

Hipertiroidismo por recidiva de enfermedad de Graves sobre restos tiroideos posquirúrgicos y tejido tiroideo ectópico.

Discusión y conclusiones

Ante un hipertiroidismo tras tiroidectomía, lo primero que hay que descartar es un hipertiroidismo yatrogénico. La segunda causa que se ha de descartar es la recidiva sobre un remanente quirúrgico. Aunque éste se objetiva en el 33% de las ecografías realizadas tras tiroidectomía, la recurrencia sintomática sólo se produce en el 0-3% de los pacientes intervenidos¹.

La prevalencia del tejido tiroideo ectópico es baja, entre 1/100.000 a 1/300.000 personas. Sin embargo, es más prevalente en autopsias (7-10%) y se debe a una migración anómala de la glándula durante el desarrollo embrionario, siendo el tiroides lingual la forma más habitual (90%). Las formas sublingual, prelaríngea o subesternal (mediastínicas) son excepcionales (1% para estas últimas). Este tejido ectópico suele pasar desapercibido, ya que no genera síntomas, sin embargo puede desarrollar las mismas patologías que el tejido tiroideo normal. Los casos de recurrencia de la enfermedad de Graves tras tiroidectomía se deben más frecuentemente a remanentes en el tracto piramidal o tireotímico¹⁻⁴.

El motivo por el cual en nuestro caso no se detectara el tejido tiroideo ectópico en la primera gammagrafía puede ser porque la imagen se limitó a la zona cervical, o porque previo a la cirugía ese tejido era menos voluminoso. En efecto, se ha descrito que la extirpación quirúrgica del tiroides eutópico puede estimular el crecimiento del tejido tiroideo ectópico⁴.

El tratamiento de la enfermedad de Graves sobre tejido ectópico debe seguir los mismos criterios que en la enfermedad de Graves sobre tejido eutópico, y debe consensuarse con el paciente. Todos los casos descritos son casos en los que el tratamiento médico ha fallado y se ha realizado tiroidectomía. La persistencia de la enfermedad es la que ha llevado al diagnóstico de tejido tiroideo ectópico. En la mayoría de los casos descritos, tras la tiroidectomía, se ha optado, como en nuestro caso, por el yodo radiactivo, al no existir motivos para sospechar malignidad^{3,5}. A pesar de la posible presencia de adenopatías vascularizadas en una primera ecografía, éstas no se detectaron en la RM, ni en la TAC ni en la ecografía con punción. Probablemente se trataba de los restos tiroideos, altamente vascularizados por la enfermedad de Graves activa. El material obtenido tanto en la cirugía como en la PAAF fue benigno.

Ante una recidiva de enfermedad de Graves, y siempre tras descartar el factor yatrogénico, hay que tener en mente la posible, aunque poco frecuente, existencia de tejido tiroideo ectópico que puede presentar las mismas patologías que el tiroides eutópico y complicar el manejo de estos pacientes si no se sospecha.

Bibliografía

1. Cunha FM, Rodrigues E, Oliveira J, Saavedra A, Vinha LS, Carvalho D. Graves disease in a mediastinal mass presenting after total thyroidectomy for non-toxic multinodular goiter: a case report. *J Med Case Rep.* 2016 Mar 31; 10:70. doi: 10.1186/s13256-016-0878-7.
2. Vercher-Conejero JL, Rivas-Sánchez A, Bello-Arqués P, Ruiz-Llorca C, Falgas-Lacueva M, Pelegrí-Martínez L. Recidiva de hipertiroidismo en una paciente con enfermedad de Graves tiroidectomizada hace 15 años. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012 Mar-Apr; 31(2): 108-109. doi: 10.1016/j.remnm.2011.06.004.
3. Khan SH, Rather TA. Simultaneous occurrence of Graves' disease in eutopic and ectopic thyroid tissue: A case report and review of literature. *Indian J Nucl Med.* 2012 Oct; 27(4): 254-256. doi: 10.4103/0972-3919.115399.
4. Gorur GD, Isgoren S, Tan YZ, Utkan Z, Demir H, Berk F. Graves' disease in a patient with ectopic mediastinal thyroid. *Clinical Nuclear Medicine.* 2011 Nov; 36(11): 1039-1040. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182291c15.
5. Tan TH, Lee BN, Hassan SZA, Ch'ng ES, Hussein Z. Dual thyroid ectopia with Graves' disease: a case report and review of the literature. *Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Dec; 46(4): 300-303. doi: 10.1007/s13139-012-0160-x.

Demencia rápidamente progresiva, un reto diagnóstico. A propósito de dos casos clínicos de demencia secundaria a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en una misma familia en Ecuador

Vanesa Berrú¹, Brenda Pillajo-Sánchez²

¹Servicio de Geriátría y Cuidados Paliativos. Hospital San Juan de Dios. Quito. Ecuador

²Geriatría. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito. Ecuador

Recibido: 01/09/2018

Aceptado: 16/11/2018

En línea: 31/12/2018

Citar como: Berrú V, Pillajo-Sánchez B. Demencia rápidamente progresiva, un reto diagnóstico. A propósito de dos casos clínicos de demencia secundaria a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en una misma familia en Ecuador. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 136-139. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a12.

Autor para correspondencia: Vanesa Berrú. vanesa.berru@sanjuandedios.ec

Palabras clave

- ▷ Encefalopatía espongiiforme
- ▷ Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- ▷ Enfermedad por priones

Keywords

- ▷ Spongiform encephalopathy
- ▷ Creutzfeldt-Jakob disease
- ▷ Prion disease

Resumen

Según la Organización Mundial de la Salud, la demencia es el deterioro crónico, global y habitualmente irreversible de la capacidad cognitiva. Existen varios tipos de demencia, entre ellas las rápidamente progresivas, que llevan a la muerte. Se presenta a continuación una serie de casos en una misma familia de Ecuador con demencia probablemente secundaria a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante familiar. Esta entidad se caracteriza por deterioro cognitivo rápidamente progresivo y mioclonías. Con la revisión de estos casos, se pretende concienciar sobre la importancia de un estudio rápido y exhaustivo de pacientes que presenten deterioro cognitivo súbito y progresivo.

Abstract

According to the World Health Organization, dementia is the chronic, global and generally irreversible deterioration of cognition; there are several types of dementia, including those of subacute evolution, which are rare, known as rapidly progressive, leading to the death of the patient. A series of cases of dementia secondary to familial variant Creutzfeldt-Jakob disease in the same family in Ecuador is below. This disease is characterized by rapidly progressive cognitive deterioration and myoclonus. We intend to raise awareness about the importance of a rapid and exhaustive study of patients with sudden and progressive cognitive deterioration with the presentation of clinical cases.

Puntos destacados

- ▷ La epidemiología de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar en el Ecuador, un país latinoamericano, no había sido reportada hasta ahora, siendo los dos primeros casos que se describen, y esto constituye una llamada de atención a las autoridades sanitarias del país para que la vigilancia epidemiológica de este tipo de demencia sea de particular interés.
- ▷ Es necesario incluir el estudio genético en el protocolo de estudio de demencia rápidamente progresiva para evitar subregistros de las otras variantes.

Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la más común de las enfermedades priónicas del ser humano¹. Los priones son moléculas compuestas por material proteico que pueden propagarse en un mismo huésped

o transmitirse a otros en periodos prolongados de tiempo². Existen formas de tipo esporádico, familiar y yatrogénico. La forma esporádica es la más común y constituye el 84% de los casos²; el 5-15% son de tipo familiar y se transmiten de forma autosómica dominante por el gen *PRNP*². Afecta por igual a hombres y mujeres, y los síntomas característicos son deterioro cognitivo y trastornos del movimiento, que se manifiestan en promedio a los 65 años de edad. La incidencia mundial es de 0.5-1 caso por millón de personas al año³. El diagnóstico, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (**Tabla 1**), se estratifica en definitivo (inmunoquímico o neuropatológico), posible o probable. Estos últimos se apoyan en la determinación de proteínas (tau y 14-3-3) en líquido cefalorraquídeo; en hallazgos característicos en el electroencefalograma (complejos periódicos bifásicos o trifásicos, a intervalos de uno a varios segundos); en la aparición en la resonancia magnética cerebral del "signo del pulvinar" (imagen hiperintensa en pulvinar simétrica bilateral relacionada con la intensidad del resto de la sustancia gris en los núcleos basales y cortical).

Diagnóstico	Características
Definitivo	Diagnóstico estándar, técnicas de neuropatología/inmunohistoquímica
Probable	Demencia progresiva y dos de las siguientes características clínicas: <ul style="list-style-type: none"> • Mioclonías • Disfunción visual o cerebelar • Síntomas piramidales y extrapiramidales • Mutismo acinético y Electroencefalograma positivo o Proteína 14-3-3 positivo
Posible	Demencia progresiva y dos de las siguientes características clínicas: <ul style="list-style-type: none"> • Mioclonías • Disfunción visual o cerebelar • Síntomas piramidales y extrapiramidales • Mutismo acinético y Duración menor de 2 años

Tabla 1. Criterios para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (OMS, 1998)

No existe un tratamiento definitivo y la evolución de la enfermedad es la muerte pocos meses después del diagnóstico. A continuación, presentamos dos casos en una misma familia de Ecuador.

Caso clínico 1

Varón de 57 años, ecuatoriano, casado, antecedente de lesión de tipo papilomatoso (confirmado con biopsia) en pulgar izquierdo, no hay historia de consumo de fármacos. Antecedente familiar en su madre de ECJ, según consta en certificado de defunción (fallecida a los 52 años). El cuadro clínico es de 6 meses de evolución caracterizado por ataxia progresiva, que imposibilita la deambulación, disartría, alucinaciones visuales y auditivas con ideas de daño y perjuicio. En la exploración neurológica se destaca desorientación en tiempo, espacio y persona con lenguaje espontáneo, lentificado, con adecuada comprensión y denominación. Obedece comandos verbales simples y complejos. Fuerza muscular conservada, sensibilidad superficial y profunda conservada, normorreflexia global, maniobra de Stewart-Holmes positiva, presencia de disdiadococinesia, dismetría y marcha atáxica. Mini-Mental Test: 22/30 (deterioro cognitivo leve). Se plantean como diagnósticos diferenciales: encefalopatía por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), demencia con cuerpos de Lewy, encefalopatías autoinmunes, encefalopatías infecciosas, linfoma cerebral, causas metabólicas y pseudodemencia asociada a depresión.

Pruebas complementarias

Los estudios básicos de laboratorio fueron normales. Bajo la sospecha de síndrome paraneoplásico, se realizaron marcadores tumorales (anti-Hu y anti-Yo), que resultaron negativos. El rastreo tomográfico y el análisis del líquido cefalorraquídeo (glucosa, proteínas y celularidad) fueron normales.

El electroencefalograma muestra trazo anormal por la presencia de actividad paroxística frontotemporal bilateral de predominio derecho aislada (**Figura 1**).

La resonancia magnética cerebral evidencia restricción de señal en corteza parietotemporal bilateral, hiperintensidad en núcleo caudado y putamen (**Figura 2**).

La identificación de proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo resultó positiva; igual que la proteína tau: 1788 pg/ml (punto de corte: 1150 pg/ml).

Evolución

El cuadro clínico evoluciona con ataxia, temblor y deterioro cognitivo rápidamente progresivo. Ante la sospecha de encefalitis paraneoplásica, recibió cinco dosis de metilprednisolona, sin respuesta al tratamiento.

El paciente es ingresado, de acuerdo con los criterios de la OMS, con diagnóstico probable de ECJ. No se realiza biopsia cerebral ante la negativa de familiares.

Seis meses posteriores al inicio de los síntomas, el paciente desarrolla apraxia de la deglución, ante lo cual reingresa para realización de gastrostomía de alimentación, sin embargo fallece por neumonía nosocomial.



Figura 1. Complejos periódicos de ondas agudas a intervalos de 1 a 2 segundos

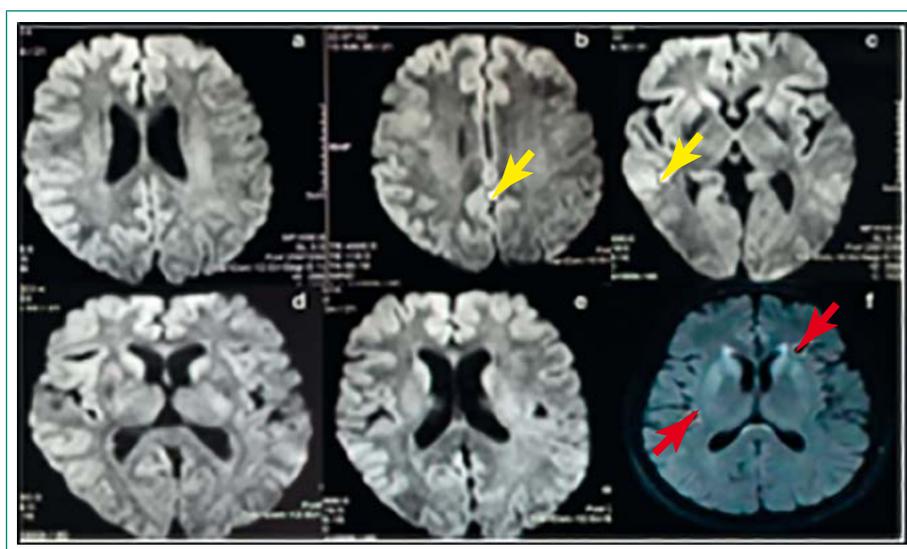


Figura 2. Restricción de señal en corteza parietotemporal bilateral (flechas amarillas), hiperintensidad en núcleo caudado y putamen (flechas rojas)

Caso clínico 2

Mujer de 65 años, ecuatoriana, viuda, autónoma e independiente, antecedente familiar de hermano fallecido a los 57 años con probable ECJ, descrito previamente, además de otro hermano en estudio de deterioro cognitivo rápidamente progresivo mientras se desarrolla esta revisión, y madre fallecida (52 años) por ECJ (según certificado de defunción). La paciente no tenía antecedente de enfermedades previas, ni consumo de fármacos. Presentó en los últimos 3 meses ideas delirantes de tipo daño y perjuicio, alucinaciones visuales, auditivas y soliloquios, acompañado de deterioro cognitivo progresivo, agresividad, afectación en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria y alteración del equilibrio (caídas frecuentes). Fue catalogada y tratada como trastorno de ideas delirantes más psicosis, y recibió dosis bajas de antipsicóticos atípicos. Sin embargo, el deterioro neurológico progresa con desorientación, bradipsiquia, alteración de funciones mentales superiores y mioclonías en miembro superior derecho. No se evidencian signos de enfermedad en resto de aparatos y sistemas. Mini-Mental Test: 2/30.

Pruebas complementarias

Los estudios de laboratorio (como hemograma, química sanguínea, perfil metabólico, hepático, tiroideo, electrolitos) fueron normales. El estudio de líquido cefalorraquídeo (glucosa-proteínas y celularidad) fue normal.

El electroencefalograma reportó anormalidad por actividad periódica continua generalizada y descargas epileptiformes mioclónicas frecuentes en un fondo lento, todo ello indicativo de encefalopatía severa.

La tomografía cerebral muestra adecuada densidad del parénquima cerebral, no lesiones intraaxiales ni extraaxiales, estructuras de línea media no desplazadas, sistema cisternoventricular de amplitud normal, adecuada diferenciación sustancia blanca y gris (Figura 3). El estudio de imagen cerebral por resonancia magnética mostró incremento de la señal en núcleos caudado y putamen.

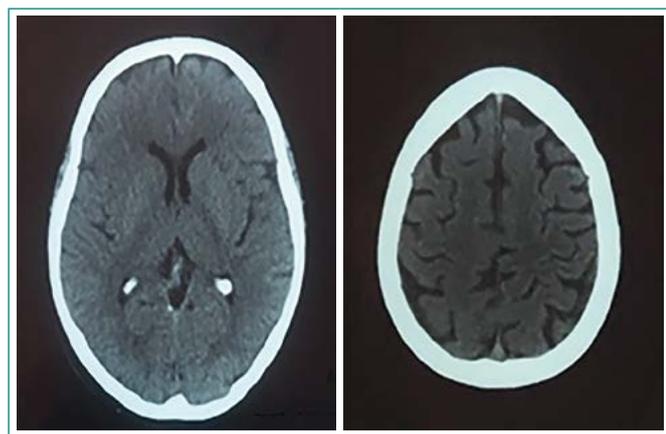


Figura 3. Tomografía axial computarizada cerebral (corte axial): atrofia cortical y subcortical

Dados los antecedentes previos en la familia de la paciente, se solicitó estudio genético (Laboratorio INVITAE San Francisco – California) para investigación del gen *PRNP*, y el resultado fue positivo variante heterocigoto c.598G>A (p.Glu200Lys).

Evolución

Durante su evolución, se destaca la presencia de apraxia deglutoria, afasia, signos extrapiramidales e hiperreflexia osteotendinosa global y episodios frecuentes de agitación psicomotriz. Finalmente, la paciente fallece posterior a los

3 meses de evolución de la sintomatología. Con estos antecedentes, se cataloga como deterioro cognitivo rápidamente progresivo secundario a probable ECJ variante familiar, de acuerdo con los criterios de la OMS. No se solicitó necropsia para confirmar el diagnóstico.

Discusión

El estudio de la demencia rápidamente progresiva incluye un trabajo diagnóstico exhaustivo. Las causas más importantes incluyen las encefalopatías por priones, particularmente la ECJ; enfermedades neurodegenerativas, como la demencia con cuerpos de Lewy; encefalopatías autoinmunes, como la encefalitis límbica (paraneoplásica o no paraneoplásica) y las encefalopatías que responden a corticosteroides; vasculitis; infecciones como la enfermedad de Whipple; neoplasias, particularmente el linfoma intravascular; causas toxicometabólicas y la pseudodemencia asociada a depresión⁴.

La ECJ es una encefalopatía espongiiforme rápidamente progresiva y fatal. Se clasifica en esporádica, familiar o adquirida. La forma familiar de la ECJ debuta, por lo general, más tempranamente, tiene un curso más rápido y mayor postración. Esta variante, junto con otras formas familiares de enfermedades priónicas, como el insomnio fatal familiar y la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, representa sólo el 10% de los casos⁵. Clínicamente, es muy parecida a la variante esporádica, es decir, se presenta con una combinación de demencia progresiva, déficits corticales focales como afasia y trastornos visuoespaciales, manifestaciones extrapiramidales y/o cerebelosas, mioclonías y trastornos de conducta o psiquiátricos⁶. Se manifiesta usualmente entre los 50-70 años y tiene una sobrevivencia promedio de 5 meses. Aproximadamente el 85% de los pacientes fallece dentro del primer año del comienzo de los síntomas. Los casos presentados se definen como caso probable de ECJ, de acuerdo con los criterios de la OMS, pues no fue posible la confirmación histopatológica (gold estándar).

En condiciones normales, el cerebro presenta proteína priónica (PrP^C). La forma insoluble (anormal) de esta proteína priónica (PrP^{Sc}) es la que se acumula formando agregados en la ECJ. Existen más de 50 mutaciones del gen *PRNP* descritas, las mismas se transmiten de forma autosómica dominante con alta penetrancia e incidencia que incrementa con la edad. La mutación frecuentemente registrada en todo el mundo es E200K, que implica una sustitución de glutamato (E) por lisina (K) en el codón 200. En concreto, las mutaciones E200K, D178N, P102L, V210I y la inserción de 5-octopéptidos suponen más del 95% del total, siendo el resto excepcionales⁷. La mutación E200K se ha descrito prácticamente en toda Europa, Chile, Japón y Estados Unidos, sin ser Ecuador la excepción. Se presentan dos probables casos en una misma familia, uno de ellos apoyado por el hallazgo de la mutación E200K del gen *PRN*. Chile, un país vecino, reporta una alta incidencia a nivel mundial, llegando al 22% en la variante fECJ, con una edad promedio de muerte de 55 años⁸.

Bibliografía

1. Mahboob HB, Kaokaf KH, Gonda JM, Creutzfeldt-Jakob disease presenting as expressive aphasia and nonconvulsive status epilepticus, case reports in critical care. [Internet]. 2018; vol. 2018: article ID 5053175. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cricc/2018/5053175/>
2. DeArmond SJ, Prusiner SB. Etiology and pathogenesis of prion diseases. The American Journal of Pathology. [Internet]. 1995; 146(4): 785–811. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1869256/>
3. Seed C, Hewitt P, Dodd R, Houston F, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion safety. Vox Sanguinis. [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.pptaglobal.org/images/publications/2018/CJD_Seed_et_al-2018-Vox_Sanguinis_Cervenakova.pdf

4. Blumenkron D, Guerrero P. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Med Int Mex*. [Internet]. 2007; 23(1): 34-46. Disponible en: http://cmim.org/boletin/pdf2007/MedIntContenido 01_08.pdf
5. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol*. [Internet]. 2008; 64(1): 97-108. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2647859/>
6. Kretschmar HA, Ironside JW, De Armond SJ, et al. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. [Internet]. 1996; 53(9): 913-920. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/594202>
7. González A, Montero Escribano P, Morlán Gracia L, Martínez-Menéndez B, Aladro Benito Y, et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob genética fulminante asociada a mutación E200K y polimorfismo M129V. *Neurol Arg*. [Internet]. 2011; 3(4): 210-213. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-enfermedad-creutzfeldt-jakob-genetica-fulminante-asociada-S1853002811000899#elsevierItemBibliografias>
8. Espinoza C, Henríquez S. Epidemiología de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob en Chile entre los años 2001 a 2007. Estudio de tasas regionales de morbimortalidad. Tesis. Universidad de Chile Facultad de Medicina Escuela de Kinesiología. [Internet]. 2011. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/117373/Tesis%20Final%20CJ.pdf?sequence=1>

Esplenomegalia gigante, dato indirecto de linfoma B de alto grado

María Virginia Herrero-García¹, Laura Rivero-Amador², Ana María Espejo-Gil¹, Araceli Rocío Romero-Dorado³, Yapci Ramos-De León⁴, Covadonga Rodríguez-Mangas¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Doctor José Molina Orosa. Arrecife (Las Palmas). España

²Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Doctor Molina Orosa. Arrecife (Las Palmas). España

³Servicio de Cirugía General y Digestivo. Hospital Doctor José Molina Orosa. Arrecife (Las Palmas). España

⁴Servicio de Hematología. Hospital Doctor José Molina Orosa. Arrecife (Las Palmas). España

Recibido: 01/09/2018

Aceptado: 21/11/2018

En línea: 31/12/2018

Citar como: Herrero-García MV, Rivero-Amador L, Espejo-Gil AM, Romero-Dorado AR, Ramos-De León Y, Rodríguez-Mangas C. Esplenomegalia gigante, dato indirecto de linfoma B de alto grado. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 140-143. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a13.

Autor para correspondencia: María Virginia Herrero-García. virgyherrero@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Esplenomegalia
- ▷ Esplenectomía
- ▷ Linfoma B de alto grado
- ▷ Linfoma B no clasificable

Keywords

- ▷ Splenomegaly
- ▷ Splenectomy
- ▷ High-grade B-cell lymphoma
- ▷ Unclassifiable B-cell lymphoma

Resumen

Paciente varón de 44 años que presenta dolor abdominal con esplenomegalia. Se realiza esplenectomía mediante laparoscopia. Es diagnosticado de linfoma B de alto grado no clasificable, con características intermedias entre el linfoma difuso de células B grande y el linfoma de Hodgkin según los resultados de la inmunohistoquímica. Mostramos el caso porque este tipo de linfoma de células B no clasificable es una patología poco frecuente, siendo la anatomía patológica y las técnicas de inmunohistoquímica la clave para su diagnóstico.

Abstract

A 44-year-old man presented with acute abdominal pain and splenomegaly. Splenectomy was performed by laparoscopy. We diagnosed as a high-grade B-cell lymphoma that is unclassifiable, with intermediate characteristics between diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma based on its immunohistopathological examination.

Puntos destacados

- ▷ La escasa frecuencia del linfoma de células B no clasificable, junto con su heterogeneidad y su reciente descripción como entidad específica lo convierten en un reto diagnóstico.
- ▷ La falta de suficiente experiencia terapéutica hace de esta enfermedad una entidad compleja, de difícil diagnóstico y un reto terapéutico.

Introducción

El linfoma tipo B difuso de células grandes es agresivo, con un patrón de crecimiento difuso y una alta proliferación. Es una entidad infrecuente y de diagnóstico difícil, existiendo en la clasificación de linfomas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde 2008, una variedad denominada "no clasificable". Son pocos los casos reportados en la literatura.

En este caso clínico destacamos que el linfoma de células B no clasificable se trata de una patología poco frecuente, siendo la anatomía patológica y las técnicas de inmunohistoquímica la clave para su diagnóstico; además de su presentación atípica, ya que generalmente hay afectación mediastínica y en

nuestro caso el principal síntoma y la forma de presentación fue la presencia de esplenomegalia. La rareza de estos casos plantea un tremendo desafío porque su diagnóstico diferencial tiene implicaciones directas para las estrategias de su manejo.

Antecedentes personales y enfermedad actual

Varón de 44 años natural de Italia, comerciante. No alergias medicamentosas. Beta talasemia menor, jugador de rugby con múltiples fracturas en relación con lesiones deportivas. No hábitos tóxicos. Distrofia muscular en padre y tío paterno de origen no filiado. No sigue tratamiento.

Acude a Urgencias por dolor en hipocondrio izquierdo de 6 días de evolución no relacionado con la ingesta, que aparece con los movimientos aumentando de intensidad hasta hacerse de reposo. Niega fiebre, sudoración profusa, prurito, molestias digestivas, alteraciones del hábito intestinal o molestias urinarias. No contactos sexuales de riesgo, ni consumo de leche no pasteurizada. En los últimos años sólo ha viajado a Italia.

Exploración física y pruebas complementarias

En la exploración física destaca:

- TA 110/69. FC 74 lpm. Saturación 100% basal. Buen estado general. Bien hidratado y perfundido. Eupneico. Consciente, orientado. Afebril.
- CYC. No adenopatías.
- ACP. Ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos. Murmullo vesicular conservado.
- Abdomen. Blando, depresible, esplenomegalia dolorosa atravesando línea media. Ruidos presentes.
- EEII. No edemas ni signos de trombosis venosa profunda, pulsos conservados.
- No adenopatías axilares ni inguinales.

En la analítica del ingreso destacaba una hemoglobina de 9,6 g/dl de características microcíticas e hipocrómicas, junto con plaquetopenia de 47.000/ μ l (120-400) y leucopenia de 3.600/ μ l. En el estudio de anemias había niveles bajos de hierro 42 μ g/dl (59-158) e IST 16% (20-35), siendo la ferritina y transferrina normales, además del ácido fólico, la vitamina B₁₂ y el Coombs indirecto y directo.

Para la realización del diagnóstico diferencial, se solicitó estudio de autoinmunidad siendo ANA, factor reumatoide y complementos C3-C4 negativos y/o normales sus valores. Realizamos un proteinograma, que fue normal, y solicitamos la β -2-microglobulina tanto en plasma como en orina, estando ambos niveles elevados: en plasma 4,16 μ g/ml (1,1-2,3) y en orina 451 μ g/l (\leq 300), siendo sugestivos de la existencia de posible linfoma. Las serologías para descartar proceso infeccioso como causa del cuadro fueron negativas, descartándose infección por *Salmonella*, *Brucella*, sífilis, rubéola, citomegalovirus, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, *Coxiella*, *Borrelia*, varicela, y virus herpes simple tipos 1 y 2; siendo positiva la serología a virus de la hepatitis B compatible con portador crónico. Además, realizamos el test de Gaucher para descartar esta enfermedad, siendo el resultado negativo: actividad β -glucosidasa en DBS 2,3 nmol/l/h (2,5-40).

En la radiografía de tórax no había hallazgos significativos; y en la ecografía abdominal de Urgencias se objetivó esplenomegalia gigante, bazo que mide aproximadamente 20 cm en el eje longitudinal y que sobrepasa la línea media abdominal. Correcta permeabilidad de arteria y vena esplénica, sin datos que sugieran infartos. Tampoco se visualiza líquido en la región subcapsular esplénica de la gotera paracólica que podrían sugerir roturas/desgarros asociados.

Durante su estancia en planta, se practicó tomografía computarizada (TC) toracoabdominal (Figura 1) donde se describían mínimo derrame pleural izquierdo, atelectasias laminares posterobasales de forma bilateral. Aumento del bazo que muestra diámetros de 228 x 183 x 158 mm en sus ejes longitudinal, anteroposterior y transversal. Pequeño bazo accesorio de 2 cm y situación perihiliar. El aumento del volumen esplénico desplaza medialmente el estómago. Hacia su tercio medio e inferior, se observa área hipodensa mal delimitada de diámetro máximo de 17 mm que no realza tras la administración del contraste, probablemente sin traducción patológica.



Figura 1. Aumento del bazo que muestra diámetros de 228 x 183 x 158 mm en sus ejes longitudinal, anteroposterior y transversal. El aumento del volumen esplénico desplaza medialmente el estómago

Contactamos con Hematología y se decide la realización de aspirado de médula ósea, que mostraba aspecto reactivo, hiperplasia de la serie roja, sin objetivarse infiltración tumoral en el momento actual. En el inmunofenotipo destacaban abundantes progenitores hematopoyéticos y escasa población clonal kappa din, a descartar linfoma esplénico. FISH: ausencia de delección 7q31, monosomía 7 y traslocación bcl6. El resultado no confirma el posible diagnóstico de linfoma esplénico. Biología molecular: no procede al no estar infiltrada la médula ósea por linfoma. Cariotipo: 46, XY. En la biopsia de médula ósea destacaba pequeño clon de linfoma esplénico B. En espera de los resultados que se mandaron al hospital de referencia.

Evolución

Iniciamos estudio de esplenomegalia gigante, manteniendo tratamiento analgésico para control del dolor. Presenta episodios de febrícula de predominio vespertino de hasta 37,5 °C, siendo los cultivos negativos. En parámetros analíticos se objetivaba mayor anemia en rango transfusional y trombopenia.

Dado el crecimiento del bazo y el hiperesplenismo, se indica esplenectomía programada tras administración de vacunas correspondientes, con intento de abordaje laparoscópico, que resulta inviable por la enormidad y friabilidad del bazo, por lo que se realiza laparotomía media sin complicaciones (Figura 2). Previo al acto quirúrgico, requirió transfusión de concentrados de hemáties y plaquetas, con premedicación, debido a reacciones postransfusionales en transfusiones previas (presentó pico febril durante la misma en alguna ocasión).



Figura 2. Imágenes de la intervención quirúrgica y de la pieza macroscópica del bazo extirpado (2.835 g, 27 x 18 x 90 cm)

A los 10 días del postoperatorio, y tras recuperación de los niveles de hemoglobina y plaquetas, es dado de alta en espera de resultados. La anatomía pa-

tológica que se derivó al hospital de referencia es compatible con linfoma B de alto grado, no clasificable. CD20+, BCL2+. Por parte de Hematología, se indica realización de PET-TAC, donde se objetiva adenopatía paraesofágica derecha y captación interportocava que requiere correlación con TC diagnóstica para descartar afectación adenopática que no se realiza porque el paciente decide trasladarse a su país de origen para finalizar el estudio e iniciar tratamiento.

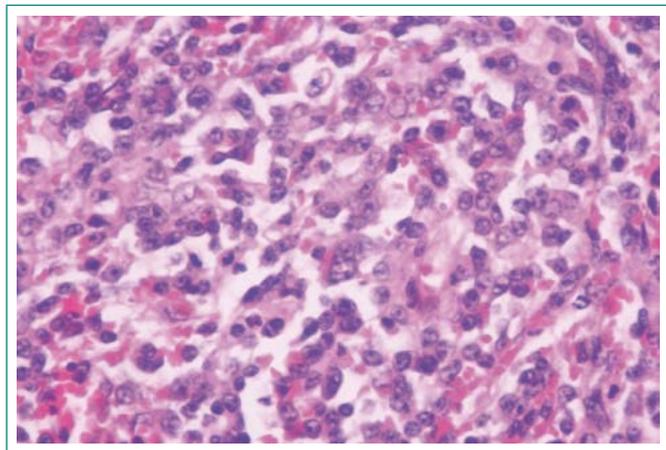


Figura 3. Proliferación linfoide con una distribución principalmente en la pulpa roja, formada por células de mediano-grande tamaño, y un fenotipo CD20+, CD3-, BCL2+, BCL6-, ciclina D1-, CD23-, CD10-, ciclina D3-, IgD+, SOX11-, p53-, MUM1- (expresión focal), EBER-, y alto índice proliferativo

Juicio clínico

Linfoma B de alto grado no clasificable.

Discusión

Ante una esplenomegalia, debemos plantearnos las múltiples causas y realizar un amplio diagnóstico diferencial, en el que destacan la presencia de enfermedad hepática, hematológica, infecciosa o inflamatoria (Tabla 1)^{1, 2}. La hematopoyesis extramedular en el bazo puede deberse a una expansión del tejido hematopoyético en diversas anemias hemolíticas congénitas o a una respuesta a la ocupación medular por fibrosis o tumor. Otras causas incluyen crisis de secuestro en la enfermedad de células falciformes, hipertensión portal y traumatismo esplénico con formación de hematoma intracapsular, situación de riesgo vital en caso de rotura esplénica. El hallazgo de esplenomegalia obliga a descartar patologías potencialmente graves, por lo que implica una exploración física minuciosa y una anamnesis exhaustiva para interpretarla en el contexto clínico¹⁻³.

Es importante un correcto diagnóstico diferencial por las consecuencias clínicas que puede suponer. Según el mecanismo fisiopatológico puede producirse por:

- Aumento de demanda de la función esplénica. En este grupo, englobamos la hiperplasia del sistema reticuloendotelial (como ocurre en esferocitosis y anemia drepanocítica); la hiperplasia extramedular como respuesta a la infección tanto a virus, bacterias, hongos o parásitos; y los trastornos de la regulación inmunitaria (artritis reumatoide, lupus, sarcoidosis...), y otros como la hematopoyesis extramedular.
- Alteración del flujo sanguíneo esplenoportal, teniendo en cuenta cirrosis, hipertensión portal, esquistosomiasis...

- Infiltración de bazo por depósito intracelular o extracelular (enfermedad de Gaucher, amiloidosis, enfermedad de Niemann-Pick) o infiltración celular tanto benigna como maligna (leucemias, linfoma, síndromes mieloproliferativos, hemangiomas, sarcomas...)^{2, 3}.

Enfermedades congestivas	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis • Fallo cardíaco • Trombosis de vena portal, hepática o esplénica
Enfermedades malignas	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma, indolente normalmente • Leucemia crónica o aguda • Policitemia vera • Mieloma múltiple • Trombocitemia esencial • Mielofibrosis primaria • Tumores esplénicos primarios • Metástasis esplénicas de tumores sólidos
Enfermedades infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> • Víricas: hepatitis, mononucleosis, citomegalovirus • Bacterianas: <i>Salmonella</i>, <i>Brucella</i>, tuberculosis • Parasitarias: malaria, schistosomiasis, toxoplasmosis, leishmaniasis • Endocarditis • Fúngicas
Enfermedades inflamatorias	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosis • Enfermedad del suero • Lupus eritematoso sistémico • Artritis reumatoide (síndrome de Felty)
Enfermedades inflamatorias no malignas	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Gaucher • Enfermedad de Niemann-Pick • Amiloidosis • Otras enfermedades lisosomales (mucopolisacaridosis) • Histiocitosis • Linfocitosis hemofagocítica • Enfermedad de Rosai-Dorfman
Enfermedades hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Anemias hemolíticas agudas o crónicas • Anemia de células falciformes • Uso de factor recombinante humano estimulador de colonias

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la esplenomegalia

Los linfomas B difusos de célula grande (LBDCG) corresponden al 30-40% de los linfomas en adultos. Este grupo comprende una variedad heterogénea de linfomas, tanto por sus características clínicas como biológicas, con un comportamiento clínico variable, que puede presentar respuesta y remisión a los tratamientos. Sin embargo, por lo menos una tercera parte de los pacientes morirá por esta enfermedad. Se han desarrollado diferentes clasificaciones que permitan conocer, agrupar y predecir el comportamiento en la forma más homogénea posible de las diversas presentaciones de LBDCG. Se identifican los linfomas de tipo centrogerminal B (GCB), que expresan genes "normales" de las células B centrogerminales y que corresponden al 50% de los LBDCG; los linfomas B de fenotipo activado (ABC), que expresan genes que se observan en la activación de células en sangre periférica, y que corresponden al 30% de los LBDCG; y un tercer grupo, aproximadamente el 20% de los LBDCG, denominado no clasificable y conocido como "no GCB". Los LBDCG expresan marcadores pan B como CD19, CD20, CD22, CD79a y PAX5. Otros marcadores incluyen: CD10 en el 40% de los casos, BCL6 en el 60%, BCL2 en el 50%, CD43 en el 20%, IRF4/MUM1 hasta en el 77%, y p53 en el 30% de los casos. Utilizamos algoritmos que estratifican los linfomas en GCB o "no GCB" según la expresión de los marcadores CD10, BCL6 y IRF4/MUM1 (7, 8, 11). Los LBDCG que son CD10+ en más del 30% de las células corresponden al grupo GCB; los casos que son CD10- y BCL6+, IRF4/MUM1-, también corresponden al grupo GCB. Los casos que son BCL6- CD10- o BCL6+ y IRF4/MUM1+ son "no GCB"^{4, 5}.

El linfoma tipo B difuso de células grandes es agresivo, con un patrón de crecimiento difuso y una alta proliferación, siendo una entidad infrecuente y de diagnóstico difícil. Los pacientes son de edad media o mayores. Típicamente se presenta con una masa de rápido crecimiento, especialmente en cuello o abdomen⁶. El compromiso de la médula ósea se encuentra en el 10-20% de los casos. Existen dos categorías en cuanto al no clasificable: el que presenta características intermedias entre el linfoma difuso de células B grande y el linfoma de Hodgkin; y el de características intermedias con el linfoma de Burkitt. El primero es un linfoma límite con superposición clínica, morfológica y características inmunofenotípicas. Esta categoría se diseñó como una medida para adaptarse a casos límite que no se pueden clasificar de manera confiable en una única entidad de enfermedad distinta después de que se hayan realizado todos los estudios morfológicos, inmunofenotípicos y moleculares disponibles. La rareza de estos casos plantea un tremendo desafío tanto para los patólogos como para los oncólogos porque su diagnóstico diferencial tiene implicaciones directas para las estrategias de manejo. Esta categoría está diseñada para clasificar casos raros que muestran una superposición significativa o discordancia entre la morfología y el inmunofenotipo del linfoma. Son poco frecuentes, a menudo asociados con enfermedad mediastínica, y pueden aparecer en ganglios periféricos. Se pueden diseminar a pulmón, hígado, bazo y médula ósea, y son más frecuentes en hombres jóvenes y en países occidentales (aunque pueden aparecer a cualquier edad)⁶⁻⁸. La prevalencia de linfoma de células B difuso en esta categoría límite aún no se ha determinado, ya que sólo unos pocos casos han sido reportados en la literatura.

La elección del tratamiento más apropiado sigue siendo controvertida, y tiene un régimen diferente en función del estadio de la enfermedad. En nuestro caso, la esplenectomía fue el tratamiento de elección, pues no sólo confirmó el diagnóstico sino que consiguió aliviar los síntomas y mejorar los desórdenes hematológicos^{7,8}.

Conclusión

El linfoma de células B no clasificable es una patología poco frecuente, y la anatomía patológica y las técnicas de inmunohistoquímica son la clave para

su diagnóstico. El tratamiento del linfoma de células B no clasificable con características intermedias entre el linfoma de células B y el linfoma de Hodgkin clásico es un desafío, porque sus límites de rareza no sólo se encuentran en el diagnóstico y la subclasificación, sino también en los enfoques terapéuticos, que aún están por establecerse. Se requieren más estudios para analizar el origen de la enfermedad y desarrollar el tratamiento más específico.

Bibliografía

1. Pozo AL, Godfrey EM, Bowles KM. Splenomegaly: investigation, diagnosis and management. *Blood Rev.* 2009; 23: 105-111.
2. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short-and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Br J Haematol.* 2012; 158: 16.
3. Renzulli P, Hostettler A, Schoepfer AM, et al. Systematic review of atraumatic splenic rupture. *Br J Surg.* 2009; 96: 1114.
4. Sehn LH. Paramount prognostic factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 402-409.
5. Barton S, Hawkes EA, Wotherspoon A, Cunningham D. Are we ready to stratify treatment for diffuse large B-cell lymphoma using molecular hallmarks? *Oncologist.* 2012; 17(12): 1562-1573.
6. Shi F, Zhou Q, Gao Y, Cui X-Q, Chang H. Primary splenic B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: a case report. *Oncology letters* 12. 2016; 1925-1928.
7. Szumera-Ciećkiewicz A, Rymkiewicz G, Gryga lewicz B, Jesionek-Kupnicka D, Gruchała A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Gałązka K, Reszeć J, Borg K, Prochorec-Sobieszek M. Comprehensive histopathological diagnostics of aggressive B-cell lymphomas based on the updated criteria of the World Health Organisation's 2017 classification. *Pol J Pathol.* 2018; 69(1): 1-19.
8. Bairey O, Shvidel L, Perry C, Dann EJ, Ruchlemer R, Tadmor T, Goldschmidt N. Primary Splenic Diffuse Large B-Cell Lymphoma (PS-DLBCL): splenectomy improves survival. *Blood.* 2014; 124: 4439.

Patología psiquiátrica e ingesta de agua: no siempre es polidipsia psicógena

Guillermo Ropero-Luis¹, Ana Muñoz-Sánchez², Almudena López-Sampalo¹, Juan-José Mancebo-Sevilla¹, Ricardo Gómez-Huelgas¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. España

²Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. España

Recibido: 25/10/2018

Aceptado: 04/12/2018

En línea: 31/12/2018

Citar como: Ropero-Luis G, Muñoz-Sánchez A, López-Sampalo A, Mancebo-Sevilla JJ, Gómez-Huelgas R. Patología psiquiátrica e ingesta de agua: no siempre es polidipsia psicógena. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Dic); 3(3): 144-146. doi: 10.32818/reccmi.a3n3a14.

Autor para correspondencia: Guillermo Ropero-Luis. guillermoroperoluis@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Diabetes insípida nefrogénica
- ▷ Litio carbonato
- ▷ Trastorno bipolar
- ▷ Polidipsia
- ▷ Acetazolamida

Keywords

- ▷ Nephrogenic diabetes insipidus
- ▷ Lithium carbonate
- ▷ Bipolar disorder
- ▷ Polydipsia
- ▷ Acetazolamide

Resumen

Presentamos el caso de una mujer de 55 años, con el antecedente de trastorno bipolar mixto, diagnosticada de polidipsia psicógena debido a la ingesta diaria de grandes cantidades de agua y otros líquidos durante varios meses. Ingresó en el área de Urgencias con hipernatremia grave y fracaso renal agudo, obligando a replantear dicho diagnóstico.

Abstract

A 55-year-old woman, with a history of mixed bipolar disorder, is labeled as having psychogenic polydipsia due to a large daily intake of water and other fluids during the past few months. She is admitted to the Emergency Room because of severe hypernatraemia and acute kidney injury, forcing us to reconsider this diagnosis.

Puntos destacados

- ▷ La polidipsia es frecuente en pacientes psiquiátricos, pero no siempre se debe a causas psicógenas.
- ▷ Los pacientes psiquiátricos están expuestos a prejuicios que pueden retrasar el diagnóstico y el tratamiento de patologías orgánicas graves.

Historia clínica

Se trata de una mujer de 55 años con trastorno bipolar mixto desde la adolescencia, con múltiples ingresos previos en la Unidad de Agudos de Psiquiatría por descompensaciones maniformes, en tratamiento con quetiapina, clonazepam y valproato. Padece además diabetes mellitus tipo 2 bien controlada (en tratamiento con metformina y empagliflozina), hipotiroidismo primario tras tiroidectomía total por bocio multinodular (en tratamiento sustitutivo con levotiroxina), e incontinencia urinaria de urgencia. Es independiente para las actividades básicas de la vida diaria, vive con su hermana y cumple correctamente el tratamiento farmacológico.

Consulta en Urgencias por un cuadro progresivo de una semana de evolución de deterioro general. A su llegada se encuentra normotensa y afebril.

En la exploración física es llamativa la intensa sequedad de piel y mucosas, junto con datos de hipovolemia franca (presión venosa yugular baja, ortostatismo, turgencia ocular disminuida), moderada bradipsiquia y agitación psicomotriz sin focalidad neurológica. En la analítica sanguínea (**Tabla 1**, ingreso), destaca la presencia de hipernatremia grave (178 mmol/l) y fracaso renal agudo (creatinina 1,65 mg/dl con filtrado glomerular estimado por CKD-EPI 35 ml/min/1,73 m²). Se solicita además una analítica de orina, observándose glucosuria significativa (4+ en la tira reactiva), sodio 29 mmol/l (excreción fraccional de sodio 0,3%), osmolalidad 591 mOsm/kg.

Evolución

Inicialmente, se realiza reposición de volumen y agua libre con suero hiposali-no 0,45%. Una vez restaurado el volumen circulante y resuelto el fracaso renal agudo prerrenal (**Tabla 1**, día +2), se continúa la reposición de agua libre con suero glucosado 5%. La paciente mantiene diuresis muy amplias (referidas por enfermería y la propia paciente, ya que usa pañales por la incontinencia y no se puede cuantificar correctamente), con orina inadecuadamente diluida (osmolalidad urinaria inferior a la plasmática) a pesar de la hipernatremia (**Tabla 1**, días +2 y +4).

Para comenzar el estudio diagnóstico de la poliuria, en primer lugar se revisa su historia clínica. Durante los meses anteriores al episodio actual, aparecía reflejada en la historia de Salud Mental la presencia de alteraciones conductuales, entre ellas la ingesta de grandes cantidades de agua y otros líquidos, que se atribuyeron a polidipsia psicógena y descompensaciones leves de su enfermedad psiquiátrica. En el último ingreso en la Unidad de Agudos, un mes antes del episodio actual, se había suspendido el litio que había tomado durante más de 20 años, pero no constaba el motivo. Con la sospecha de diabetes insípida (DI) nefrogénica secundaria a tratamiento crónico con litio, se administran 2 µg de desmopresina subcutánea (Tabla 1, día +4), observándose un ascenso del 20% (normal > 45%) en la osmolalidad urinaria a las 2 horas, confirmándose por tanto el diagnóstico de DI nefrogénica parcial.

Se insta una dieta baja en solutos (hipoproteica y sin sal), y se educa a la paciente en ingerir agua libremente según la sensación de sed. Revisando la literatura, encontramos varios casos descritos de pacientes con DI nefrogénica tratados con acetazolamida, con buenos resultados¹⁻³. Decidimos iniciar una prueba terapéutica con 500 mg/día, pero hubo que suspenderla 3 días después debido a que la paciente desarrolló acidosis metabólica, a pesar de que la natremia estaba mejorando (Tabla 1, día +8).

Durante los primeros días, la paciente no cumplía adecuadamente las recomendaciones sobre la ingesta de agua, debido a limitaciones cognitivas por su enfermedad y la medicación psiquiátrica, así como a la falta de apoyo familiar durante el ingreso (se encontraba sola la mayor parte del día), por lo que tuvieron que mantenerse aportes intravenosos en torno a 2.500 ml/día. Una vez informada su hermana (cuidadora principal) sobre la naturaleza de la enfermedad y educada sobre los cuidados, y comprobado que se mantenía eunatrémica exclusivamente con la ingesta oral (Tabla 1, día +9), es dada de alta.

Se le indica ingerir agua *ad libitum* en función de la sed, mantener siempre acceso libre al agua, seguir una dieta baja en solutos, tomar hidroclorotiazida 25 mg + amilorida 2,5 mg en el desayuno, y desmopresina 10 µg intranasal por la noche. Se sustituye empagliflozina por sitagliptina para evitar la glucosuria y la consecuente diuresis osmótica. Es revisada en consulta una semana tras el alta, manteniéndose eunatrémica en límites altos de la normalidad (Tabla 1), con una ingesta diaria de líquidos de 4 litros aproximadamente y sin nicturia.

Discusión y conclusiones

La DI nefrogénica es el efecto secundario más frecuente a nivel renal del tratamiento crónico con litio⁴, y se caracteriza por la pérdida de la capacidad del riñón para concentrar adecuadamente la orina debido a una resistencia adquirida a la acción de la hormona antidiurética (ADH). Los pacientes con DI nefrogénica moderada-grave suelen presentar poliuria, nicturia y polidipsia. Aquellos que conservan el centro de la sed mantienen la natremia en límites altos de la normalidad, siempre que tengan acceso libre al agua.

La dificultad para el diagnóstico de la polidipsia y la poliuria en pacientes psiquiátricos radica en que pueden presentar múltiples causas. Por un lado, la medicación psiquiátrica frecuentemente tiene como efecto secundario la xerostomía, lo que induce una mayor ingesta de agua. Por otro lado, los desórdenes psiquiátricos pueden acompañarse de conductas compulsivas, como la ingesta de grandes cantidades de líquido (polidipsia primaria o psicógena). Además, estos pacientes también pueden presentar una DI central.

La coexistencia de hipernatremia con osmolalidad urinaria inferior al plasma descarta la polidipsia psicógena. Nuestra paciente al principio presentaba osmolalidades urinarias más elevadas (véase Tabla 1) debido a la glucosuria provocada por la empagliflozina, lo que empeoró el cuadro y retrasó el diagnóstico. Para el diagnóstico diferencial de la DI el test de la sed es la prueba estándar, sin embargo en pacientes con orina diluida y alta sospecha de DI nefrogénica no debe realizarse; en estos casos es suficiente con administrar 2-4 µg de desmopresina vía subcutánea o 5-10 µg vía intranasal y comprobar que la osmolalidad urinaria no aumenta más del 45% respecto a la basal en 2 horas⁵. La copeptina, en aquellos centros donde se encuentre disponible, puede utilizarse como la prueba de elección, ya que posee alta sensibilidad y especificidad para diferenciar DI nefrogénica de otras causas⁶.

Aunque puede ser parcialmente reversible, la DI nefrogénica inducida por el tratamiento crónico con litio suele ser permanente. La primera medida que se ha de tomar una vez diagnosticada es la suspensión del tratamiento con litio; si no fuera posible, se recomienda la administración concomitante de amilorida para reducir su captación a nivel renal y mejorar la sensibilidad a la ADH⁷. Por otro lado, se debe instaurar una dieta pobre en solutos (hipoproteica y sin

	Ingreso	Día +1	Día +2	Día +4	Día +4, 2 h tras DDAVP	Día +5	Día +8	Día +9 (alta)	+1 semana post-alta
Na _p	178	161	153	150		148	144	142	144
K _p	3,9	3,7	3,7	3,6		3,9	3,4	3,7	4,6
Glu _p	313	216	132	151		176	139	111	124
Urea _p	74	45	22	23		20	19	22	34
Osm _p	368	334	316	309		301	292	286	295
Cr _p	1,65	1	0,74	0,62		0,55	0,92	0,7	0,8
Ca _p	9,6	8,9					8,6		8,8
Na _u	29	25	21	40	26	25	24	23	49
Osm _u	591	468	192	168	201	136	96	104	256

Tabla 1. Evolución analítica de la paciente (DDAVP: desmopresina; Na_p: sodio plasmático (corregido por glucemia y proteínas totales) en mmol/l (normal 135-145); K_p: potasio plasmático en mmol/l (normal 3,5-5,5); Glu_p: glucosa plasmática en mg/dl (normal 70-110); Urea_p: urea plasmática en mg/dl (normal 20-50); Osm_p: osmolalidad plasmática efectiva en mOsm/kg (normal 275-295); Cr_p: creatinina plasmática en mg/dl (normal 0,45-1); Ca_p: calcio plasmático (corregido por albúmina) en mg/dl (normal 8,2-10,2); Na_u: sodio urinario en mmol/l; Osm_u: osmolalidad urinaria en mOsm/kg)

sal) junto con un diurético tiazídico (preferiblemente en combinación con amilorida por su efecto sinérgico), con el fin de inducir un estado de hipovolemia leve que estimule la reabsorción de agua y sodio a nivel del túbulo proximal, reduciendo de esta forma el volumen urinario⁵. La acetazolamida ha mostrado en algunos estudios pequeños una efectividad similar a la combinación de hidroclorotiazida y amilorida con menos efectos secundarios¹⁻³, pero se requieren más investigaciones para confirmarlo. Además, dado que la resistencia a la acción de la ADH suele ser parcial, puede ser útil la combinación con desmopresina, como fue el caso de nuestra paciente. En casos refractarios o con respuesta insuficiente, puede plantearse la asociación de antiinflamatorios no esteroideos (preferentemente indometacina)⁸.

Bibliografía

1. Gordon CE, Vantzelfde S, Francis JM. Acetazolamide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17; 375(20): 2008-2009. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1609483>
2. de Groot T, Doornebal J, Christensen BM, Cockx S, Sinke AP, Baumgarten R, et al. Lithium-induced NDI: acetazolamide reduces polyuria but does not improve urine concentrating ability. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017 Sep 1; 313(3): F669-F676. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00147.2017>
3. Macau RA, da Silva TN, Silva JR, Ferreira AG, Bravo P. Use of acetazolamide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: a case report. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018 Feb 20; 2018. <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0154>
4. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9817): 721. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61516-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61516-X)
5. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Oct; 11(10): 576-588. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.89>
6. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A Copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *N Engl J Med*. 2018; 379(5): 428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803760>
7. Bedford JJ, Weggerly S, Ellis G, McDonald FJ, Joyce PR, Leader JP, et al. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(5): 1324. <https://doi.org/10.2215/CJN.01640408>
8. Libber S, Harrison H, Spector D. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with prostaglandin synthesis inhibitors. *J Pediatr*. 1986; 108(2): 305.