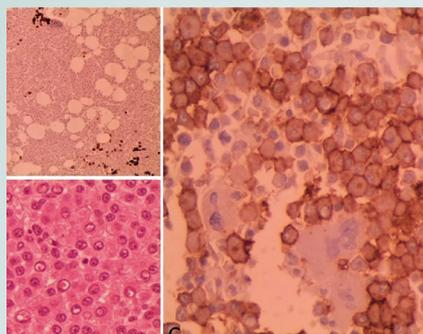


# Revista Española de Casos Clínicos

## en Medicina Interna

**RECCMI** Spanish Journal of Case Records in Internal Medicine

Volumen 5. Número 3. Diciembre 2020. Cuatrimestral. ISSN 2530-0792



### Editorial

Casos clínicos del mundo real para mejorar la Ciencia, el Arte y la Artesanía de la Medicina, y hacerla más sostenible

103-104

*José Ramón Repullo-Labrador*

### Casos clínicos

Síndrome hemolítico urémico atípico

105-108

*Andrés David Villa-García  
Camilo Andrés García-Prada  
Mario Alejandro Villabón-González  
Sandra Marcela Figueroa-Cárdenas  
Fernando Iván Meza-Morón*

Síndrome de Tolosa-Hunt: una causa infrecuente de oftalmoplejía

120-122

*Juan Cantón-De-Seoane  
Gema Flox-Benítez  
Blanca Alonso-Martínez*

Lupus eritematoso sistémico tardío asociado a síndrome de Sjögren

109-111

*Sara Carrascosa-García  
Miguel Ángel Moruno-Benita  
Álvaro García-Campos*

Intolerancia gastrointestinal a metformina y diverticulitis aguda

123-125

*Carlos Walter Contreras-Camarena  
Humberto Lira-Veliz*

Artritis séptica por *Enterococcus faecalis* en articulación nativa

112-113

*Lucía Pomies  
Martín Elizondo  
Carolina Díaz-Cuñá*

Mieloma no secretor

126-128

*Jesús Ballano-Rodríguez-Solis  
Itziar Carmona-Zabala  
Santiago Nieto-Llanos  
Jaime de Miguel-Criado*

Adenocarcinoma de pulmón con patrón de crecimiento lepidico

114-116

*Daniel Etxebarria-Lekuona  
Amaia Atenea Iridoy-Zulet*

Síndrome de DRESS en un paciente tratado con sulfasalazina y amoxicilina-ácido clavulánico

129-132

*Rita Nogueiras-Álvarez  
Aurora Gutiérrez-González  
Estefanía Alejandra Montenegro-Echeverría  
Ana María Arnáiz-García*

Miasis cutánea forunculoide

117-119

*Reinaldo Luis Menéndez-Capote  
Hilario Olo-Olo  
Paulina Obono-Engang  
María de los Ángeles Chappotten-Delahanty*

Rituximab en lupus sistémico ampolloso

133-136

*Mariana Cruz  
Diego Carlos Graña-Cruz  
Leticia Pérez  
Javier Gaudio*

## Casos clínicos del mundo real para mejorar la Ciencia, el Arte y la Artesanía de la Medicina, y hacerla más sostenible

Un dilema recorre la Medicina desde hace más de dos siglos...

[...] en la segunda mitad de la década de 1830 en la Academia de Medicina de París flotaba la siguiente pregunta: ¿el quehacer del clínico debe girar en torno al paciente individual de carne y hueso o a un hipotético enfermo resultado del cálculo de probabilidades?

Detrás de esta cuestión lo que se estaba ventilando era ni más ni menos saber cuál debía ser el papel de la profesión médica en la sociedad... si el médico debía ser un sanador humanitario o, por el contrario, un científico empírico.<sup>1</sup>

Este dilema suele traerse a los debates sobre la humanización de la asistencia; por ejemplo, cuando se habla de la «medicina basada en la afectividad» que diría Jovell<sup>2</sup>, en contraste con la efectividad. Pero también puede servirnos para una reflexión de corte epistemológico. ¿Ha de apasionarnos la diabetes o el diabético?

La principal corriente de pensamiento médico siguió por el primer camino, para ptrechearse de una base científica y competir con otras disciplinas. El desafío estribaba en conectar un concepto abstracto de enfermedad con el caso de un paciente concreto: si yo puedo predicar que esta paciente mía tiene una diabetes, le podré aplicar todo el conocimiento global acumulado en su beneficio; y también, la experiencia del tratamiento a mi paciente podrá alimentar el conocimiento general. De ahí la trascendencia de la nosología y el diagnóstico para la medicina clínica.

Los debates sobre si la medicina es una ciencia o un arte son abundantes y poco concluyentes, pues acaban reparando en que ambos elementos son esenciales<sup>3</sup>. Quizás sería más fácil si distinguiéramos entre *Medicina* (como disciplina del conocimiento que estudia la enfermedad) y *Práctica Clínica* (como desempeño profesional de servicio al paciente).

Con esta diferenciación sería más fácil entender la conocida frase de Osler: «la medicina es la ciencia de la incertidumbre y el arte de la probabilidad»<sup>4</sup>. La incertidumbre debe ser abordada con el método científico para despejar en lo posible la ignorancia, las falacias y los sesgos; y en la práctica clínica hemos de usar la probabilidad para hacer todo el bien posible a nuestro paciente, y evitarle todo el mal que se pueda anticipar.

En todo caso, el componente científico de la Medicina se va construyendo generación a generación, con un método inductivista (desde la experiencia concreta hacia su generalización), con aportaciones de otras ciencias y con una interacción entre múltiples saberes; todos ellos influidos por los determinantes culturales y de los paradigmas científicos de cada momento. Como el resto de las disciplinas científicas, su escrutinio crítico desvela la provisionalidad y limitación del saber, pero también muestra la grandeza de cuestionar permanentemente las ideas, teorías, constructos y métodos de cada tiempo y lugar.

La Práctica Clínica tiene un aspecto instrumental que la conecta con el repositorio de conocimientos que atesora la Medicina: el «reconocimiento de patrones» permite enlazar lo particular y tangible (anamnesis, exploración, pruebas, etc.) con lo general y abstracto. Los estilos de práctica de centros, especialidades y médicos concretos muestran gran variabilidad en el carácter más amplio y con-

cienzado, o más focalizado y expeditivo con el que resuelven la conexión entre paciente y morbilidad. Obviamente, con la masificación y la reducción del tiempo clínico hábil, la visión clínica se torna más lineal, estrecha y miope.

Pero el arte de la Práctica Clínica va mucho más allá: la información recogida del paciente nos habla de muchas dimensiones que no vienen recogidas en la abstracción nosológica. Un buen médico sabe usarla para ajustar el proceso de tratamiento y cuidados, de forma que elabore un «traje a medida». Sin embargo, este ajuste virtuoso no es fácil de abstraer, generalizar y comunicar.

El método tradicional de hacerse médico es acompañar y observar; el aprendiz va impregnándose de la praxis de su maestro clínico y así adquiere una serie de competencias complejas, embebidas en las múltiples dimensiones de la interacción clínica. «Siga a esa bata» sería la frase que simboliza la esencia del «Sistema MIR» de formación de especialistas.

Pero el método del aprendiz y el maestro tiene un alcance muy limitado. Extenderlo es esencial para que la excelencia en el arte puede divulgarse ampliamente; y también para que las dimensiones extra-nosológicas de los casos clínicos tengan posibilidad de enriquecer el tapiz de la buena medicina. Esta sería la importante contribución de la publicación de «casos clínicos» en revistas de medicina: ensanchar y enriquecer el conocimiento existente, así como mejorar patrones de respuesta cotidiana de los médicos en su práctica clínica.

Al analizar un caso clínico, la realidad se cuela por todos los poros: determinantes sociales de la salud, medios asistenciales disponibles, comorbilidades y complicaciones, dilemas éticos, comportamientos y preferencias de los pacientes, problemas de calidad, de seguridad, de costes... Y, además, al tener que formalizarlo como publicación científica el autor se obliga a una conexión más fuerte y sistemática con los conocimientos existentes en la Medicina y su relación con otras ciencias. De este ejercicio puede surgir una modulación o matización del saber existente, o incluso un cuestionamiento de conceptos dominantes.

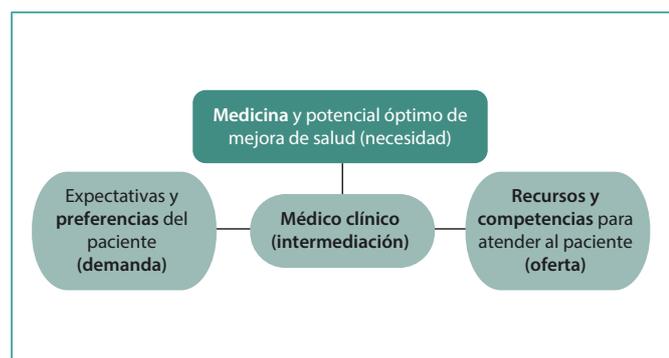
En el falsacionismo de Popper solo hace falta un «cisne negro» para impugnar la aseveración de que «todos los cisnes son blancos»; quizás es más apropiado, siguiendo a Lakatos, decir que las evidencias contrarias al pensamiento dominante debilitan este (más que lo impugnan o falsean)<sup>5</sup>.

El principio de realidad entra a complementar la «ciencia médica» y ayuda a que otros aprendan a mejorar la práctica clínica por analogía con los elementos que se muestran y analizan en los casos.

En esta línea convendría situar la práctica clínica en una encrucijada:

- Entre lo que potencialmente cabría hacer por un paciente: impacto potencial de la Medicina y su traducción como **necesidades** de salud (*ability to benefit* o margen óptimo de ganancia de salud).
- Los recursos y competencias que realmente se puede ofrecer en un lugar y momento dados (**oferta** local de centros, servicios, equipos profesionales, tecnologías, y capacidades movilizables para un paciente concreto en un espacio y tiempo específico).
- Y lo que es conveniente, aceptable y apropiado para el paciente (demandas, expectativas y **preferencias** del paciente).

Entre los tres polos a conciliar que muestra la **Figura 1**, el médico clínico actuaría como intermediario, bróker o conector entre necesidad, oferta y demanda-preferencias. De este equilibrio surgiría el concepto de variabilidad apropiada de la práctica clínica, y este es el ajuste final de la gestión clínica que produciría efectividad, seguridad, calidad y satisfacción; y en muchos casos posiblemente eficiencia, dado que la buena medicina clínica tiende a evitar las desmesuras diagnósticas estériles, el intervencionismo disruptivo frecuentemente y (yatro-génico) y la obstinación terapéutica inclemente.



**Figura 1.** El médico clínico como intermediario que gestiona el equilibrio entre necesidades, ofertas y demandas-preferencias de los pacientes.

Toda esta riqueza se puede difundir en buenos casos clínicos publicados; el método casuístico, bien enraizado en la reflexión crítica de la evidencia, muestra un innegable valor para estudiar y mejorar el manejo de la complejidad (bio-psico-social)<sup>6</sup>.

La frase de Osler se podría complementar con una dimensión que es más difícil de enseñar y difundir: la «Artesanía de la Compasión». Al «padecer con» el enfermo a lo largo de su enfermar, tejemos pacientemente en su urdimbre personal la trama de nuestro compromiso vital, para crear el tapiz único que muestra la excelencia de la medicina como conjunción del saber y la misericordia. Las reflexiones de los maestros sabios de la medicina clínica nos pueden inspirar una visión que mitigue los problemas de una práctica inapropiada (lo innecesario, inútil, inseguro, inclemente o insensato)<sup>7</sup>.

El testimonio del neurocirujano Marsh ilustra bien esta afirmación, que reivindica la importancia de una práctica clínica consciente y reflexiva, que está en las antipodas de la rutinaria aplicación lineal del saber de la Medicina a casos concretos<sup>8</sup>.

*Uno puede pensar que la operación ha sido un éxito porque el paciente sale con vida del hospital, pero, años después, cuando ves a esa persona –como me ha pasado muchas veces–, comprendes que el resultado de la intervención fue un desastre absoluto desde el punto de vista humano... ahora estoy más dispuesto a aceptar que dejar morir a alguien puede ser una opción mejor que operarlo cuando solo hay una posibilidad muy pequeña de que esa persona pueda volver a valerse por sí misma.*

**José Ramón Repullo-Labrador**

Profesor y Jefe del Departamento de Planificación y Economía de la Salud. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

[jrepullo@isciii.es](mailto:jrepullo@isciii.es)

Citar como: Repullo-Labrador JR. Casos clínicos del mundo real para mejorar la Ciencia, el Arte y la Artesanía de la Medicina, y hacerla más sostenible. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dic); 5(3): 103-104. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a1.

Cite this as: Repullo-Labrador JR. Real world clinical cases to improve the Science, Art and Crafts of Medicine, and make it more sustainable. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dec); 5(3): 103-104. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a1.

## Bibliografía

1. Puerta JL. De lo universal a lo particular. *Ars Medica. Revista de Humanidades* 2006; 5(1): 1-5.
2. Jovell AJ. Medicina basada en la afectividad. *Med Clin (Barc)*. 1999; 113(5): 173-5.
3. Herman J. Medicine: the science and the art. *Med Humanit*. 2001; 27(1): 42-6. Disponible en: <http://mh.bmj.com/content/27/1/42.full>. (Último acceso octubre 2020).
4. Quote-tab. William Osler quotations. Disponible en: <https://www.quotetab.com/quotes/by-william-osler>. (Último acceso octubre 2020).
5. Álvarez JF, Zamora Bonilla J. Filosofía de la ciencia: el conocimiento científico [Internet]. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad; 2014 (consultado 3/11/2020). Tema 15.8. Disponible en: [http://e-spacio.uned.es/fez/eserv/bibliuned:500980/n15.8\\_Filosof\\_\\_a\\_de\\_la\\_ciencia.pdf](http://e-spacio.uned.es/fez/eserv/bibliuned:500980/n15.8_Filosof__a_de_la_ciencia.pdf).
6. Arellano JS, Vélez-Vega J. De la ética constructivista social a la casuística: Los principios prima facie José Salvador Arellano Jorge Vélez Vega. En: Hall RT, Arellano JS (eds). *La Casuística: Una metodología para la ética aplicada*. [Edición Internet] 2013. 174-190. Disponible en: <http://unidadbioetica.com/libros/Casu%C3%ADstica.pdf> (consultado 3/11/2020).
7. Repullo JR. Taxonomía práctica de la «desinversión sanitaria» en lo que no añade valor, para hacer sostenible el Sistema Nacional de Salud. *Rev Calid Asist*. 2012. 27 (3): 130-8 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-calidad-asistencial-256-articulo-taxonomia-practica-desinversion-sanitaria-lo-S1134282X12000413>. (Último acceso octubre 2020).
8. Marsh H. Ante todo no hagas daño. Ed. Salamandra. 2016. Reflexiones del neurocirujano Henry Marsh recogidas y traducidas por Rodrigo Gutiérrez. Disponible en: <http://www.regimen-sanitatis.com/2016/12/henry-marsh-una-antologia-i.html>.

## Síndrome hemolítico urémico atípico

Andrés David Villa-García<sup>1</sup>, Camilo Andrés García-Prada<sup>2</sup>, Mario Alejandro Villabón-González<sup>1</sup>, Sandra Marcela Figueroa-Cárdenas<sup>3</sup>, Fernando Iván Meza-Morón<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Hospital San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC. Colombia

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Universidad de Antioquia, Medellín. Colombia

<sup>3</sup>Servicio de Urgencias. Universidad del Magdalena. Santa Marta. Colombia.

<sup>4</sup>Servicio de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Clínica Buenos Aires SAS, Valledupar. Colombia.

Recibido: 15/06/2019

Aceptado: 02/09/2020

En línea: 31/12/2020

**Citar como:** Villa-García AD, García-Prada CA, Villabón-González MA, Figueroa-Cárdenas SM, Meza-Morón FI. Síndrome hemolítico urémico atípico. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dic); 5(3): 105-108 doi: 10.32818/reccmi.a5n3a2.

**Cite this as:** Villa-García AD, García-Prada CA, Villabón-González MA, Figueroa-Cárdenas SM, Meza-Morón FI. Atypical hemolytic uremic syndrome. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dec); 5(3): 105-108. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a2.

**Autor para correspondencia:** Camilo Andrés García-Prada. [cgarciap4@unicartagena.edu.co](mailto:cgarciap4@unicartagena.edu.co)

### Palabras clave

- ▷ Síndrome hemolítico urémico
- ▷ Eculizumab
- ▷ Plasmaféresis
- ▷ Microangiopatía trombótica

### Keywords

- ▷ Uremic syndrome
- ▷ Eculizumab
- ▷ Plasmapheresis
- ▷ Thrombotic microangiopathy

### Puntos destacados

- ▷ El síndrome hemolítico urémico atípico constituye una entidad multifactorial.
- ▷ La asociación entre los mecanismos de microangiopatía trombótica en puerperio y el embarazo con el compromiso endotelial multiorgánico del SHUa motiva la sospecha diagnóstica para establecer una estrategia terapéutica temprana y reducir la mortalidad.

### Resumen

El síndrome hemolítico urémico atípico es una enfermedad muy rara, de progresión rápida y de alta morbi-mortalidad, especialmente cuando no se reconoce ni se trata. Se clasifica en formas primaria y secundaria, caracterizada por la tríada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal. Presentamos un caso en el puerperio, con manifestaciones clínicas extrarrenales especialmente de origen neurológico y antecedentes de embarazo no controlado. Se descartan otros diagnósticos diferenciales y se inicia manejo con plasmaféresis y eculizumab, lográndose mejoría clínica, analítica y de imagen.

### Abstract

*Atypical Hemolytic Uremic Syndrome is a very rare, rapidly progressive, high morbidity and mortality illness, especially when it is not recognized and treated. This subtype is classified in primary and secondary. It is characterized by the triad of microangiopathic haemolytic anemia, thrombocytopenia, and renal failure; however, this clinical case occurring mainly with extrarenal clinical manifestations, especially of neurological origin and an uncontrolled pregnancy recent history; other differential diagnoses were excluded. Furthermore were started medical treatment with plasmapheresis and eculizumab, achieving clinical, radiological, and blood test improvement.*

A continuación, se presenta un caso clínico, que debuta con fracaso multiorgánico, con excelente respuesta al uso de plasmaféresis y anticuerpos monoclonales.

## Caso clínico

### Antecedentes

Mujer de 20 años de edad con antecedente de síndrome epiléptico como secuela de intoxicación por plaguicidas.

### Enfermedad actual

Trasladada desde un hospital local con historia de 4 días de cefalea global intensa, fiebre y deterioro sensorial, tras puerperio quirúrgico tardío de un embarazo con pobre control. La convulsión generalizada se controla con benzodiazepinas e intubación orotraqueal.

## Introducción

Las microangiopatías trombóticas (MAT) se han descrito inicialmente en 1952 por Symmers, clasificadas frecuentemente como púrpura trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU). El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) se considera una enfermedad rara con una prevalencia de 3,3 pacientes/millón de habitantes, en la que entre el 9-15% de los pacientes fallecen en el primer año; un 33% quedan con secuelas renales y hasta el 63% de los pacientes pueden presentar afectación en otros órganos distintos al riñón, como manifestaciones neurológicas, gastrointestinales y cardiovasculares<sup>1</sup>.

## Exploración física

En su admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI) presenta presión sanguínea de 80/60 mmHg, requiriendo soporte vasopresor. Su frecuencia cardíaca es de 103 latidos/minutos, bajo ventilación mecánica y sedoanalgesia (RASS: -3); parámetros ventilatorios dinámicos; reflejos de tallo incompletos; miosis, con gingivo-glosorragia, arreflexia, sin signos piramidales o meníngeos.

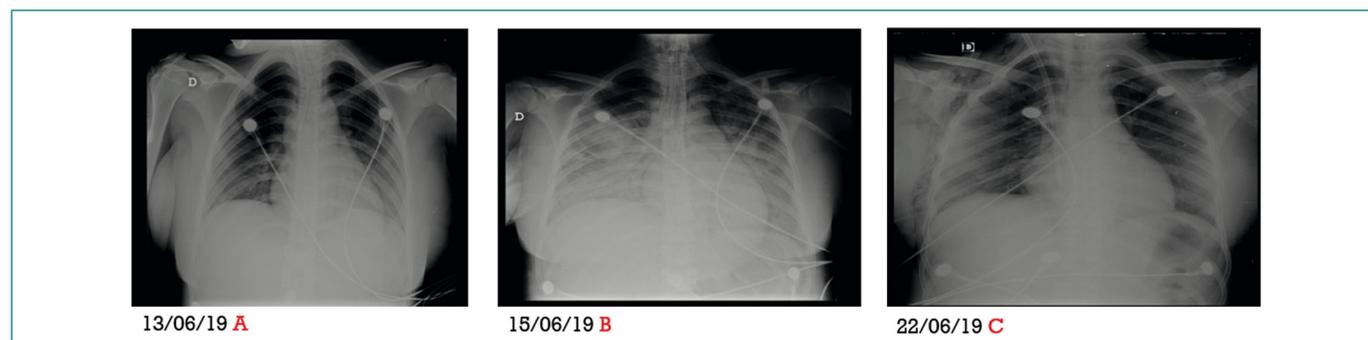
## Pruebas complementarias

El hemograma de ingreso documenta bicitopenia y el resto de pruebas analíticas se muestran en la **Tabla 1**.

Al descartarse neuroinfección se suspende la antibioticoterapia (piperacilina-tazobactam + ceftriaxona). Evoluciona con hipersecreción traqueal hemoptoica con cultivo de secreción negativo mostrando datos radiológicos compati-

Citoquímico de orina	Aspecto	pH	Densidad	Proteinuria	Eritrocitos	Leucocitos	Proteinuria
	Turbio	7,3	1,03	20 x campo	50-60 x campo	25-30 x campo	124 mg/día
Gases arteriales	pH	PCO <sub>2</sub>	PO <sub>2</sub>	Proteinuria	BE-	PAFI	Lactato
	7,35	45 mmHg	72 mmHg	15 mmol/L	-12,4	213	1,3 mmol/L
Perfil renal y metabólico	Creatinina	BUN	Sodio	Cloro	Potasio	Calcio sérico	Urea
	0,99 mg/dL	33,8 mg/dL	152,2 mEq/L	123 mEq/L	4,89 mEq/L	9,3 mg/dL	29,9 mg/dL
	Proteínas en orina de 24 h	Depuración de creatinina en 24 h	Magnesio	Glicemia	Ácido fólico	Ferritina	Vitamina B12
	124 mg/día	112,2 mL/24 h	1,56 mg/dL	126 mg/dL	14,2 mg/mL	393 ng/mL	288 pg/m
Perfil hematológico	Hemoglobina	Hematocrito	Leucocitos	Neutrófilos	Linfocitos	Plaqueta	Reticulocitos corregidos
	7,2 g/dL	18,40%	6800 mm <sup>3</sup>	5400 mm <sup>3</sup>	1100 mm <sup>3</sup>	70100 mm <sup>3</sup>	0,66
	ESP	LDH	Haptoglobina	Actividad ADAMTS 13	TPT	PT	Control de PTT
	Esquistocitos ++	1420 u/L	240 mg/dL	78,40%	38,7 s	18,7 s	30,5
	INR	Fibrinogeno					
	1,2	276 mg/dL					
	BI	BD	BT	ALT	AST	FA	
	0,36 mg/dL	0,85 mg/dL	1,21 mg/dL	419 U/L	482 U/L	283 U/L	
Perfil inmunológico	C3	C4	ANA	ANTI DNA	ANCAS	ANTI-SM	Coombs directo
	57 mg/dL	18,9 mg/dL	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Otros estudios							
Punción Lumbar	Citoquímico y citológico, VDRL latex para Criptococo, PCR para Herpes virus, Citomegalovirus, Epstein Barr virus y enterovirus en LCR : no detectable Positivo E. Coli BLEE (-)						
Hemocultivos, cultivo de secreción traqueal y urocultivo: Ecocardiograma	07/06/2019: FEVI 38% con hipoquinesia global leve 24/07/2019: FEVI 72% sin trastorno de la contractilidad						
VDRL: No reactivo    VIH: Negativo    IgM Dengue: Negativo    Ag S Hepatitis B: Negativo    Hepatitis C: Negativo							
<b>Abreviaturas:</b> ALT: alanino aminotransferasa; ANA: anticuerpos antinucleares; AST: aspartato aminotransferasa; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; BT: bilirrubina total; BUN: nitrógeno ureico; C3: complemento C <sub>3</sub> ; C4: complemento C4; ANTI SM: anticuerpos contra los antígenos extraíbles del núcleo; ESP: extendido de sangre periférica; FA: fosfatasa alcalina; HCO <sub>3</sub> : bicarbonato sérico; LDH: lactato deshidrogenasa; PCO <sub>2</sub> : presión de dióxido de carbono; PO <sub>2</sub> : presión de oxígeno; RX: radiografía; IGM: inmunoglobulina M; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VRDL: prueba no treponémica para sífilis.							

**Tabla 1.** Evolución de pruebas analíticas.



**Figura 1.** Múltiples opacidades reticulares parahiliares bilateral, silueta cardíaca aumentada de tamaño, compatible con edema agudo de pulmón.

bles con edema agudo de pulmón (Figura 1). Se constata miocardiopatía en ecocardiograma con FEVI de 38%, hipoquinesia global leve, sin valvulopatía.

La resonancia magnética (RM) simple cerebral muestra en la región parietal derecha lesión extraaxial (subdural), laminar aproximadamente de 3 mm de espesor con señal hiperintensa en T1, T2; flair con mínimo efecto de masa y pequeñas señales nodulares y puntiformes hiperintensas en T2 y flair en la sustancia blanca frontoparietal izquierda y pedículo cerebeloso medio homolateral sin efecto de masa ni restricción en la secuencia de difusión (Figura 2A). Se describe control de resonancia magnética posterior a primera dosis de ecilizumab que visualiza pequeños focos de gliosis supra e infratentorial, sin hematomas, sistema ventricular sin alteraciones ni desplazamientos (Figura 2B).

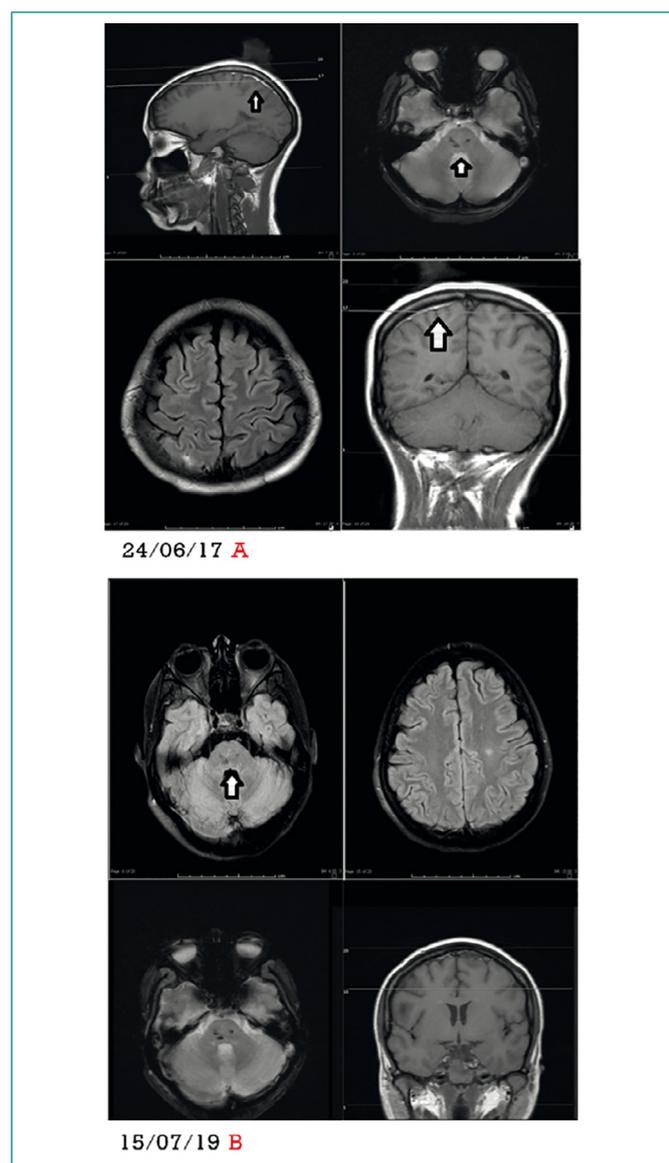


Figura 2. Resonancia magnética craneal.

## Evolución

Se inicia terapia soporte con esteroides (metilprednisolona intravenoso 5 mg/kg/día seguido de oral durante 7 días) y hemotransfusión, con mejoría discreta de trombocitopenia y anemia. En consenso con el Servicio de Nefrología se programa plasma-

féresis, con restablecimiento de parámetros paraclínicos y radiográficos, disminución de opacidades lográndose extubación al décimo día con déficit neurológico parcial, reactividad pupilar preservada, disquinesias cervicales, hiporreflexia en miembros superiores tono y trofismo normal, sensibilidad nociceptiva conservada sin signos de irritación meníngea con electroencefalograma que concluye lentificación de la actividad de fondo, sugestivo de encefalopatía.

Los estudios complementarios para estudio de microangiopatías trombóticas (MAT) secundaria (anticuerpos antifosfolípido y anticoagulante lúpico) fueron negativos, toxina Shiga negativa sin clínica digestiva ni compromiso renal con afectación neurológica, hematológica, pulmonar y cardíaca renal que, sumado a la actividad regular de ADAMTS 13, se admite como sospecha SHUa indicando ecilizumab (900 mg por perfusión intravenosa semanal durante 4 semanas) previa inmunización para meningococo e influenza. La evolución neurológica fue favorable, con RM cerebral sin hematomas y además recuperación de disfunción miocárdica.

## Diagnóstico

Síndrome hemolítico urémico atípico.

## Discusión y conclusión

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de entidades distintas, caracterizadas por lesión endotelial y formación de trombos en pequeños vasos sanguíneos. Esta limitación del flujo en la microvasculatura, puede ocasionar isquemia aguda siendo el riñón el órgano más afectado (80%)<sup>1</sup>.

El compromiso extrarrenal es relativamente frecuente en el SHUa, entre el 10 y el 30%, predominando el compromiso cerebral (48%), más frecuente en la PTT que el SHUa<sup>1,2</sup>. También se describe insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, vasculopatía isquémica periférica y, con menor frecuencia, coronariopatía como afectación cardíaca y manifestaciones gastrointestinales hasta un fracaso multiorgánico<sup>1</sup>.

Esta inespecificidad en nuestra paciente dificulta el diagnóstico diferencial con otras causas de MAT, convirtiéndose en una enfermedad con comportamiento progresivo potencialmente mortal<sup>2</sup>. La PTT y el SHU como subgrupo representan un reto diagnóstico y terapéutico por su curso clínico heterogéneo caracterizándose por hemólisis con LDH elevada, haptoglobina casi indetectable, trombocitopenia, esquistocitos en sangre periférica y lesión orgánica o sistémica<sup>1,2</sup>.

Se reconoce el origen multifactorial de las MAT. En algunos individuos existe predisposición genética activada por factores ambientales, fármacos, infecciones, trastornos autoinmunes y traumatismos<sup>3</sup>. En el SHUa, la vía alterna del complemento siempre está activa, pudiendo auto-amplificar su respuesta bajo estas condiciones, causando un desequilibrio entre los mecanismos reguladores (normalmente disminuidos) y excitadores, predisponiendo a efectos crónicos nocivos a nivel tisular y celular<sup>3,4</sup> explicando la variedad de manifestaciones clínicas que repercuten en una tasa alta de morbimortalidad y enfermedad crónica<sup>2</sup>.

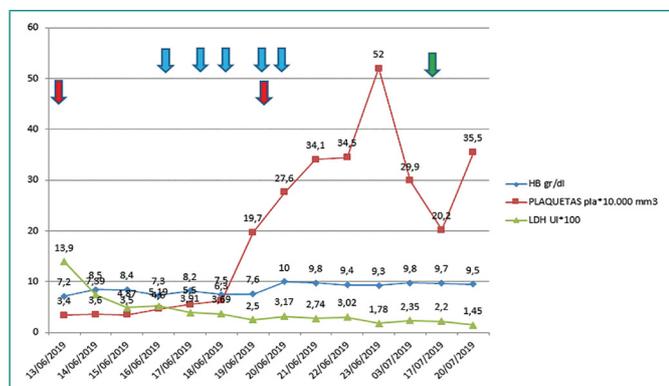
La trombosis intravascular en la PTT es consecuencia de una deficiencia de la actividad metaloproteasa de ADAMTS13 (A Desintegrin and Metalloproteninasa with ThromboSpondin type 1 motif, member 13)<sup>5</sup>, encargada de fragmentar los multímeros largos del factor de Von Willebrand bloqueada por anticuerpos circulantes de IgG liberados por causas genéticas o adquiridas<sup>1</sup>.

Nuestra paciente presenta bicitopenia, Coombs directo negativo, LDH elevada y esquistocitos, sin hiperazoemia ni proteinuria en rango nefrótico, aunque con hematuria, obligando a excluir uroinfección por urocultivo, considerándose la MAT como diagnóstico diferencial, indicando medidas de sostén en las primeras 24–48 horas.

Algunas patologías hipertensivas del embarazo se relacionan con mecanismos de microangiopatía trombótica como el síndrome HELLP y antifosfolípido imitando clínica de SHUa o PTT como causas de MAT secundarias. En una serie de casos, pacientes con síndrome HELLP presentaron mutaciones y desregulación del complemento, estableciendo como hipótesis una condición comparable coexistente en nuestra paciente, prevalente hasta en el 70% de casos de MAT, asociada al embarazo, no lográndose concluir por datos prenatales objetivos insuficientes<sup>2,3,6</sup>.

La mortalidad elevada en las primeras 48 horas en pacientes graves se debe a disfunción multiorgánica. La sepsis se presenta concomitante como en nuestro caso, empeorando el pronóstico, sometiendo a discusión el desarrollo de infección como epifenómeno de MAT o su presentación concurrente, motivando el tratamiento precoz<sup>1</sup>.

La transfusión de hemoderivados produjo mejoría; sin embargo, la plasmaféresis determinó mayor descenso en la LDH (Figura 3). Su inicio en las primeras 24 horas de debut clínico reduce la mortalidad y las secuelas clínicas<sup>2</sup>.



**Figura 3.** Evolución de los parámetros de laboratorio durante el tratamiento: recambios plasmáticos, 5 sesiones (flecha azules); transfusiones, 2 (flecha roja). Además, se inició eculizumab el 17 de julio de 2019 (flecha verde). Los valores de LDH se encuentran en escala de  $1 \times 10^2$  y los valores de plaquetas se encuentran en escala de  $1 \times 10^4$ .

La plasmaféresis pasa a terapia alternativa, con la introducción del eculizumab y su aprobación por la FDA en 2011 como tratamiento de primera elección en SHUa al inhibir la conversión de C5 a C5a; corrige las alteraciones hematológicas, manifestaciones severas renal y extrarrenales, e incluso logra una remisión completa de la enfermedad. Su uso evidenció una respuesta neurológica en la función motor-sensitiva con la primera dosis anticipando la posibilidad de sobrevida y reversibilidad de disfunciones orgánicas<sup>4</sup>.

## Bibliografía

- Córdoba JP, Contreras KM, Larrarte C, Espitaleta Z, González LE, Ibarra M, et al. Síndrome hemolítico urémico atípico, revisión de la literatura y documento de consenso. Enfoque diagnóstico y tratamiento. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2015; 2(1): 19-0. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/199>.
- Camargo Assis F, Ortiz Ruiz G, Garay Fernández M, Córdoba JP, Yepes D, González M, et al. Microangiopatías trombóticas en la unidad de cuidados intensivos. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 2017; 17(2): 117-128. Doi: [10.1016/j.acci.2017.02.003](https://doi.org/10.1016/j.acci.2017.02.003).
- Huerta A, Arjona E, Portales J, Lopez-Sanchez P, Rabasco C, Espinosa M, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2018; 93(2): 450-459. doi: [10.1016/j.kint.2017.06.022](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.022).
- Fakhouri F, Fila M, Provôt F, Delmas Y, Barbet C, Châtelet V, et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(1): 50-59. doi: [10.2215/CJN.06440616](https://doi.org/10.2215/CJN.06440616).
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015;35(5):421-47. doi: [10.1016/j.nefro.2015.07.005](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.005).
- Müller-Calleja N, Ritter S, Hollerbach A, Falter T, Lackner KJ, Ruf W. Complement C5 but not C3 is expendable for tissue factor activation by cofactor-independent antiphospholipid antibodies. *Blood Adv.* 2018; 2(9): 979-986. doi: [10.1182/bloodadvances.2018017095](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018017095).

## Lupus eritematoso sistémico tardío asociado a síndrome de Sjögren

Sara Carrascosa-García<sup>1</sup>, Miguel Ángel Moruno-Benita<sup>2</sup>, Álvaro García-Campos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Consorcio Hospital General Universitario Valencia. Valencia. España

<sup>2</sup>Servicio de Cardiología. Consorcio Hospital General Universitario Valencia. Valencia. España

Recibido: 16/06/2019

Aceptado: 14/10/2020

En línea: 31/12/2020

**Citar como:** Carrascosa-García S, Moruno-Benita MÁ, García-Campos Á. Lupus eritematoso sistémico tardío asociado a síndrome de Sjögren. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dic); 5(3): 109-111. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a3.

**Cite this as:** Carrascosa-García S, Moruno-Benita MÁ, García-Campos Á. Late Systemic Lupus Erythematosus associated with Sjögren's syndrome. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dec); 5(3): 109-111. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a3.

**Autor para correspondencia:** Miguel Ángel Moruno-Benita. [mamoruno93@gmail.com](mailto:mamoruno93@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Insuficiencia renal
- ▷ Lupus eritematoso sistémico
- ▷ Síndrome de Sjögren
- ▷ Síndrome de superposición
- ▷ Infección por citomegalovirus

### Keywords

- ▷ Renal failure
- ▷ Systemic Lupus Erythematosus
- ▷ Sjögren Syndrome
- ▷ Overlap Syndrome
- ▷ Cytomegalovirus infection

### Resumen

Presentamos el caso de una paciente de edad avanzada, con diagnóstico previo de síndrome de Sjögren, con ingreso por deterioro de función renal y clínica de hematemesis. Durante el ingreso, presenta diarrea, de posible causa infecciosa, con detección de viremia de citomegalovirus y posterior mejoría tras antibioterapia y antivírico. El estudio etiológico evidencia el deterioro de la función renal de causa prerrenal por anemia y deshidratación; posrenal, por cambios morfológicos; y renal, por sedimento urinario patológico sospechoso de nefritis lúpica. Se realiza diagnóstico de sospecha de Lupus Eritematoso Sistémico de inicio tardío y de síndrome de superposición con síndrome de Sjögren. También se sospecha neoplasia gástrica subyacente.

### Abstract

*We report the case of an elderly woman, with a previous diagnosis of Sjögren's Syndrome with renal failure and haematemesis. During admission, she presented infectious complications (diarrhea), with detection of cytomegalovirus viremia and subsequent improvement after antibiotic and antiviral therapy. The final diagnosis was an acute kidney injury due to a prerrenal component because of low water intake and anaemia, postrenal component as a result of morphological changes, and intrinsic renal component on account of suspected lupus nephropathy (because of pathological urinary sediment). The suspected diagnosis was late-onset Systemic Lupus Erythematosus and Overlap Syndrome. Furthermore, underlying gastric neoplasia was suspected.*

### Puntos destacados

- ▷ Presentamos el caso de una paciente con deterioro de función renal multifactorial.
- ▷ La relevancia del caso reside en la necesidad de un estudio etiológico completo en pacientes de edad avanzada, sin descartar la presencia de una enfermedad autoinmune.

y varios episodios infecciosos, presenta deterioro de función renal y derrame pleural. Tras realizar un primer estudio para determinar el origen (renal, posrenal o prerrenal), y ante alteraciones analíticas compatibles, se sospecha un lupus eritematoso sistémico (LES) de inicio tardío y superposición con síndrome de Sjögren (SS).

## Introducción

Los síndromes de solapamiento o superposición (en inglés, *overlap*) son aquellos en los que coexisten manifestaciones clínicas o analíticas de dos o más enfermedades autoinmunes. Se deben sospechar ante cuadros clínicos abigarrados, sin criterios diagnósticos completos, sobre todo, en mujeres con diagnóstico previo de enfermedad autoinmune.

Exponemos el caso de una paciente anciana que, en el trascurso de un cuadro constitucional, posiblemente secundario a enfermedad neoplásica

## Caso clínico

### Antecedentes

Mujer de 81 años que refiere vómitos de dos días de evolución, con restos hemáticos frescos, sin disfagia, odinofagia ni dolor abdominal. Refiere anorexia, pérdida de peso subjetiva y astenia de dos meses de evolución, acompañados de xerostomía y xerofthalmia. Niega fiebre ni clínica infecciosa por aparatos. Niega alergias ni hábitos tóxicos.

Entre sus antecedentes, destaca una fibrilación auricular, hipertensión arterial, dislipemia y SS, en tratamiento con valsartan, bisoprolol, flecainida y 6 mg de metilprednisolona diarios.

Presenta úlceras en miembros inferiores de larga evolución, con varios ingresos por celulitis por *Staphylococcus aureus*, tratada con betalactámicos y quinolonas.

Es parcialmente dependiente para actividades básicas y no tiene deterioro cognitivo.

### Exploración física

Está caquética, deshidratada y pálida. La auscultación cardíaca, respiratoria y exploración abdominal son anodinas. Presenta varias úlceras a nivel pretibial derecho, no sobreinfectadas.

### Pruebas complementarias

Se realiza batería de autoinmunidad con anticuerpos anticitoplasma neutrófilo negativo; ANA positivo 1/320; anticuerpos dsDNA 100,8 UI/mL (positivo > 35 UI/mL); patrón IFI nuclear granular fino.

Anticuerpos antiRo52 y antiRo60 positivos; anticuerpos RNP positivo. Los anticuerpos SM, SS-b, Scl-70, Jo-1, anti-membrana basal glomerular y los anticentrómeros son negativos.

Hay consumo de complemento, C3 41 mg/dL (85,0–193,0) y C4 2 mg/dL (12,0–36,0) y aumento de la velocidad de sedimentación globular, 61 mm/h (1,0–20,0).

Se realiza estudio de anemia, con test de Coombs Directo negativo, haptoglobina 297 mg/dL (30,0–200,0) e hiperferritinemia (2320 µg/L, 10,0–120,0).

Se realiza estudio de orina de 24 horas con creatinuria 390 mg/24 h (1000–1800); proteinuria 0,4 g/24 h (0,05–0,2) y albúmina 3,25 mg/24 h (0–30). Los cultivos de orina, sangre y heces fueron negativos.

El estudio de citomegalovirus (CMV) en sangre (Polymerase chain reaction, PCR) fue positivo: 1436 IU/mL (Tabla 1).

En la radiografía de tórax se evidencia derrame pleural bilateral (Figura 1), con ecocardiografía transtorácica sin alteraciones.



Figura 1. Radiografía de tórax.

En ecografía renal presenta dilatación de la pelvis renal y uréter proximal izquierdo, severa y de aspecto crónico.

En el estudio abdominal, se observa un engrosamiento de la pared gástrica de aspecto tumoral con discreta cantidad de líquido libre, datos confirmados mediante tomografía axial computerizada (TAC) sin contraste, que no aporta nueva información.

	-30 días	-15 días	Ingreso	+5 días	+15 días	+30 días	Valores de referencia
Hemoglobina (g/dL)	11,6	8,3	9,7	11	9,2	9,4	12,5–16,0
Hematocrito (%)	34,9	25,7	28,8	33,3	28,2	28,4	37,0–48,0
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /L)	11	8,6	22,4	19,4	7,7	23	3,8–10,8
Neutrófilos (10 <sup>9</sup> /L)	8,9		18,8	17,2	5,1	19,3	1,8–7,5
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	222	42	41	70	105	188	135,0–350,0
Sodio (mEq/L)	135	136	139	139	137	133	136–146
Potasio (mEq/L)	4,1	4,4	4,1	3,5	4,8	4,1	3,5–5,1
Magnesio (mEq/L)				1,6	1,8	2,2	1,9–2,5
Fósforo (mEq/L)		4,5		4,3	6	6,1	2,5–4,5
Calcio (mEq/L)		7,3	7	6,7	8,5	9,7	8,8–10,6
Proteínas (g/dL)		6	5,2	5	4,5	4,2	6,6–8,3
Creatinina (mg/dL)	1,02	5,44	5,52	4,78	4,75	3,67	0,51–0,95
Urea (mg/dL)	62	226,3	251,5	182,1	215,4	207,5	17,0–43,0
FG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )		6,88	6,76	8,05	8,11	11	
Vitamina D – (25) OH D3 (ng/mL)				26,1			30–100
Paratohormona (pg/mL)				404			12–88
Proteína C Reactiva (PCR) (mg/dL)	18,2		10,5	17,6	1,4	4,2	0,0–0,5
Procalcitonina (PCT) (ng/mL)				2,44	0,75		0,0–0,05

Tabla 1. Evolución analítica.

## Evolución

Durante su estancia hospitalaria no presenta nuevos sangrados y se desestiman pruebas invasivas endoscópicas. Además, se constata fiebre diaria con deposiciones líquidas, sin aislamiento microbiológico en heces, iniciando antibioterapia con ceftriaxona y metronidazol intravenoso (iv) y posteriormente, meropenem (iv), hasta conseguir mejoría clínica y analítica.

Como es una paciente inmunodeprimida crónica, se solicita viremia de CMV, siendo positiva, por lo que se añade ganciclovir (iv), con posterior negativización de la viremia, mejoría de la diarrea, sin observar lesiones en fondo de ojo.

Respecto a la ureterohidronefrosis, no se evidencia una causa justificable en las pruebas de imagen, desestimando la realización de otras medidas invasivas.

Analíticamente, destaca hipocomplementemia, ANA positivo, anti-DNAs elevado, antiRo y anti RNP positivo, pancitopenia, proteinuria y microhematuria, que hace sospechar un lupus eritematoso sistémico, en paciente con diagnóstico previo de SS.

Tras estabilidad clínica y analítica, bajo tratamiento antibiótico y antiviral, y ante presencia de derrame pleural bilateral y empeoramiento de la disnea, se inicia metilprednisolona 500 mg (iv) durante tres días, con posterior pauta de 0,5 mg/kg/día, tras lo que aumenta el recuento plaquetario, permitiendo añadir hidroxicloroquina.

Con la mejoría clínica y sin infección activa, junto con estudio de serologías (hepatitis víricas y Virus de la Inmunodeficiencia Humana) y ensayo liberación de interferón gamma (IGRA) negativas, se inicia tratamiento con micofenolato de mofetilo 0,5 g cada 12 horas.

## Diagnóstico

Síndrome de superposición: Lupus Eritematoso Sistémico de inicio tardío con Síndrome de Sjögren. Probable neoplasia de gástrica. Síndrome constitucional completo. Infección por citomegalovirus.

## Discusión y conclusión

La dificultad del caso que se presenta reside en diferenciar la etiología de la afectación renal. Tras confirmación de una posible causa prerrenal y posrenal, sin resolución tras hidratación y corrección de la anemia, sin poder realizar intervencionismo urológico y con presencia de proteinuria y hematuria, se decide ampliar el estudio a enfermedades autoinmunes, teniendo en cuenta el antecedente de la paciente y otras alteraciones (trombopenia y serositis).

Los resultados del panel de autoinmunidad refuerzan la sospecha diagnóstica de síndrome de solapamiento LES-SS. La realización de una biopsia renal hubiera sido útil, pero se desestimó en la paciente.

La coexistencia de SS y otra enfermedad autoinmune se presenta hasta en un 53% de los casos<sup>1</sup>, entre ellas, la asociación con LES<sup>2</sup>. La prevalencia de SS en pacientes con LES previo varía entre un 14,8–30%<sup>3</sup> y, a la inversa, hasta en un 69,2% de los casos<sup>4</sup>.

El síndrome de superposición se observa en pacientes de mayor edad, sexo femenino, con duración más prolongada de la enfermedad y menor tasa de mortalidad, respecto a los síndromes autoinmunes aislados<sup>3</sup>.

Los síntomas más frecuentes del síndrome de superposición son cutáneos y articulares<sup>3</sup>. En cuanto a la afectación renal, suele presentar un menor riesgo de glomerulonefritis respecto a los pacientes con LES aislado<sup>3</sup>, y la afectación renal en el SS suele ser poco frecuente, por lo que la presencia de fracaso renal y de pleuropericarditis en un SS puede orientar a un síndrome de superposición SS-LES<sup>2</sup>.

Las alteraciones analíticas pueden también dificultar el diagnóstico por su semejanza. Puede existir positividad de anticuerpos anti-Ro en ambas patologías<sup>2</sup>, aunque hay estudios que relacionan la presencia aislada de anticuerpo antiRo 60 kD con el LES hasta en un 30% de pacientes<sup>5</sup>, mientras que los antiRo 52 y 60 kD se relacionarían con el SS<sup>6</sup>. La presencia de anti-dsDNA y antiSm es altamente específica para LES. Los ANA son positivos en casi todos los pacientes con LES en algún momento de su curso<sup>5</sup>.

Los niveles de complemento se correlacionan con la actividad del LES y los niveles bajos se asocian con la nefropatía lúpica, aunque se ha reportado una menor frecuencia de bajos niveles de C3 y C4 en pacientes con debut de LES tardío, si se comparan con aquellos con un debut temprano<sup>7</sup>.

Otra de las dificultades del caso fue la presencia de diarrea febril sin aislamiento microbiológico inicial, con una situación de edad avanzada y con toma de corticoides, que planteaban la posibilidad de una afectación intestinal por citomegalovirus, más frecuente en pacientes con enfermedad autoinmune subyacente<sup>8</sup>.

Finalmente, el factor limitante en el caso descrito fue la sospecha de una neoplasia subyacente, tanto por la similitud de algunos síntomas y hallazgos analíticos, así como la situación basal de la paciente, que redujo la posibilidad de realización de pruebas y terapéuticas invasivas.

## Bibliografía

1. Lockshin MD, Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease. *Lupus Sci Med*. 2015; 2(1): e000084. doi: 10.1136/lupus-2015-000084.
2. Zufferey P, Meyer OC, Bourgeois P, Vayssairat M, Kahn MF. Primary systemic Sjögren syndrome (SS) preceding systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 4 cases in a cohort of 55 SS patients. *Lupus*. 1995; 4(1): 23-7. doi: 10.1177/096120339500400106.
3. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013; 12(3): 363-73. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.004.
4. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, et al. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(3): 882-91. doi: 10.1002/art.20093.
5. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. In: Bijlsma J (ed). *EULAR textbook on rheumatic diseases*, London: BMJ Group, 2012, 476–505.
6. García-González M, Rodríguez-Lozano B, Bustabad S, Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into definite disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct; 35(5):739-745.
7. Alonso MD, Martínez-Vázquez F, de Terán TD, Miranda-Filloj JA, Dierssen T, Blanco R, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus*. 2012; 21(10): 1135-1148. doi: 10.1177/0961203312450087.
8. Ko JH, Peck KR, Lee WJ, Lee JY, Cho SY, Ha YE, et al. Clinical presentation and risk factors for cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(6): e20-26. doi: 10.1093/cid/ciu969.

## Artritis séptica por *Enterococcus faecalis* en articulación nativa

Lucía Pomies<sup>1,2</sup>, Martín Elizondo<sup>1,2,3</sup>, Carolina Díaz-Cuñá<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Maciel. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

<sup>2</sup>Servicio de Emergencia, Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay

<sup>3</sup>Servicio de Enfermedades hepáticas y Programa trasplante hepático, Hospital Militar, Montevideo, Uruguay

<sup>4</sup>Servicio de Enfermedades autoinmunes, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay

Recibido: 19/06/2020

Aceptado: 02/09/2020

En línea: 31/12/2020

**Citar como:** Pomies L, Elizondo M, Díaz-Cuñá C. Artritis séptica por *Enterococcus faecalis* en articulación nativa. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dic); 5(3): 112-113. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a4.

**Cite this as:** Pomies L, Elizondo M, Díaz-Cuñá C. Septic arthritis in native joint due to *Enterococcus faecalis*. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dec); 5(3): 112-113. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a4.

**Autor para correspondencia:** Carolina Díaz-Cuñá. [caroldiazcu@gmail.com](mailto:caroldiazcu@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Artritis séptica
- ▷ Articulación nativa
- ▷ *Enterococcus faecalis*

### Keywords

- ▷ Septic arthritis
- ▷ Native joint
- ▷ *Enterococcus faecalis*

### Resumen

El *Enterococcus faecalis* es un coco grampositivo, anaerobio facultativo. El reservorio más importante es el hombre dado que forma parte de la microbiota normal. Raramente es agente causal de artritis séptica debido a su baja afinidad por los tejidos osteoarticulares. Presentamos un caso de un paciente de 81 años, con una uropatía obstructiva baja y sonda vesical que presenta artritis séptica sobre articulación nativa.

### Abstract

*Enterococcus faecalis* is a gram-positive, anaerobic facultative cocoon, the most important reservoir is the man because it is part of the normal microbiota. It is rarely a causative agent of septic arthritis due to its low affinity for osteoarticular tissues. We present an 81-year-old patient, with a permanent bladder catheter for low obstructive uropathy, with diagnosis of septic arthritis on a native joint.

### Puntos destacados

- ▷ El *Enterococcus faecalis* es un coco grampositivo que forma parte de la microbiota normal.
- ▷ Es causa de infección urinaria, digestiva, bacteriemia, encontrándose raramente como agente causal de artritis séptica. Presenta baja afinidad por los tejidos osteoarticulares.

## Introducción

El *Enterococcus faecalis* es un coco grampositivo, anaerobio facultativo, catalasa negativo, con capacidad de colonizar el tracto gastrointestinal. El reservorio más importante es el hombre dado que forma parte de la microbiota normal<sup>1,2</sup>. Es causa de infección urinaria, digestiva, bacteriemia y endocarditis.

Las etiologías más frecuentes de la artritis séptica (AS) en articulación nativa son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp* seguida de bacilos gramnegativos. Los *Enterococcus* raramente son agentes causales de la AS, debido a su baja afinidad por los tejidos osteoarticulares<sup>1,2</sup>.

Reportamos un caso de AS aguda en articulación nativa por *Enterococcus faecalis*, cuya importancia radica en lo infrecuente de esta etiología.

## Caso clínico

### Antecedentes personales y enfermedad actual

Varón de 81 años con tabaquismo activo, diabetes mellitus dependiente de insulina, flutter auricular anticoagulado con warfarina. Uropatía obstructiva vinculada a hipertrofia prostática benigna con sonda vesical permanente, sin infecciones del tracto urinario previas, intervenido de meniscectomía de rodilla izquierda hacía 20 años.

Consulta por gonalgia izquierda, impotencia funcional y signos inflamatorios, sin fiebre. No ha tenido traumatismo o lesión previa.

### Exploración física

En el examen físico se encontraba afebril, lúcido, eupneico y normotenso (Q SOFA=0); palidez cutáneo mucosa; ruidos cardíacos rítmicos de 76 cpm, y sin dolor, rubor, calor ni derrame articular en rodilla izquierda.

### Pruebas complementarias

Los resultados de las pruebas complementarias fueron: hemoglobina 9,6 g/dL (13 g/dL) normocítica normocrómica, leucocitosis de 13.600/mm<sup>3</sup> (10.000/mm<sup>3</sup>),

proteína C reactiva 259 mg/L (3 mg/L), velocidad de sedimentación globular 100 mm/h (20 mm/h), urea 1,91 mg/dL (0,4 mg/dL), creatinina 2,60 mg/dL (1,2 mg/dL), INR 11 (1.3).

Urocultivo: flora polimicrobiana. Artrocentesis de rodilla izquierda diagnóstica y terapéutica: líquido de aspecto turbio, ligeramente hemático, amarillo lechoso.

Análisis del líquido articular: glucosa < 0,1 g/L (0,3-0,6 g/L), proteínas totales 4,1 g/dL (2,5 g/dL). 25.900 leucocitos/mm<sup>3</sup> (<200 leucocitos/mm<sup>3</sup>), 88% polimorfonucleares.

Se realizó radiografía que no mostró datos de osteomielitis.

Con diagnóstico de AS aguda, monoarticular, en articulación nativa, se realizó drenaje de cavidad articular y antibioterapia empírica con ciprofloxacina y clindamicina por vía endovenosa. Se aisló *Enterococcus faecalis* sensible a ampicilina y vancomicina tanto en hemocultivos como en el cultivo del líquido sinovial.

Un ecocardiograma transesofágico descartó compromiso endocárdico.

## Evolución

Tras conocer la sensibilidad del microorganismo se desescaló antibiótico, comenzando una estrategia antibiótica en monoterapia con betalactámicos, comenzando con ampicilina 2 g cada 4-6 h por vía endovenosa. La duración del tratamiento fue de 4 semanas, 21 días por vía parenteral y 10 días vía oral.

El paciente presentó una buena evolución clínica, con descenso de reactantes de fase aguda y sin secuelas funcionales a mediano plazo.

## Diagnóstico

Artritis séptica por *Streptococcus faecalis* sobre articulación nativa.

## Discusión y conclusión

Se diagnosticó monoartritis aguda, planteándose en primer lugar una artritis séptica, incluso sin presentar fiebre, ausente en más del 50% de los casos<sup>3</sup>. Los hemocultivos, el recuento leucocitario, los reactantes de fase aguda y la artrocentesis resultaron determinantes.

Si bien el diagnóstico de AS se realiza con un recuento de leucocitos en el líquido sinovial mayor que 50.000 células/mm<sup>3</sup>, se han descrito casos de AS con un recuento leucocitario menor, siendo estos más frecuente en personas inmunocomprometidas<sup>4</sup>.

La existencia de hemocultivos positivos puede deberse a una infección hematógena con probable puerta de entrada en nuestro paciente en el tracto urinario, al ser portador de sonda vesical permanente, aunque no tiene antecedentes de infecciones urinarias previas.

Hay descritos pocos casos de AS por *Enterococcus spp*, siendo excepcional la causa por *E. faecalis*, y más aún en articulaciones nativas<sup>1</sup>. En una cohorte de pacientes con AS en articulación nativa, que valoró la epidemiología de la AS en 13 años de evolución, solo 3 de 71 pacientes afectados tuvieron infección por *Enterococcus*, sin especificarse la especie<sup>5</sup>.

Otro estudio, realizado en un centro traumatológico de referencia en Francia, que incluyó 374 pacientes con AS durante un período de 30 años, identificó únicamente 6 casos de AS por *Enterococcus*<sup>6</sup>.

Se describen como factores de riesgo para presentar una AS por *Enterococcus*: presencia de múltiples comorbilidades, enfermedad renal crónica (ERC), insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. La articulación mayoritariamente afectada por este microorganismo es la rodilla<sup>5,6</sup>.

*E. faecalis* se presenta con mayor frecuencia en pacientes con prótesis osteoarticulares que sobre articulaciones nativas, dado la baja afinidad por los tejidos osteoarticulares de dicho microorganismo<sup>3</sup>, predominando las infecciones polimicrobianas, siendo menos frecuentes las monomicrobianas como es el caso del paciente<sup>7</sup>. Presenta resistencia intrínseca a las cefalosporinas y es sensible a las penicilinas, glicopéptidos y aminociclósidos<sup>2</sup>. Por esta razón la ampicilina debería ser de primera elección frente a infecciones no endovasculares ni meninges por *E. faecalis* sensibles<sup>8</sup>.

No disponemos de estudios controlados que nos orienten en la duración del tratamiento antibiótico que se debe realizar, siendo el período de tiempo en la mayoría de los trabajos de 4 semanas<sup>5</sup>.

En conclusión, si bien la AS es una patología frecuente en la práctica clínica habitual, la AS por *E. faecalis* es sumamente rara habiéndose descrito pocos casos en la literatura. Ante un paciente con AS pluripatológico con edad avanzada, diabetes mellitus, ERC y sonda vesical permanente, se debe sospechar otros microorganismos no habituales como los *Enterococcus*.

## Bibliografía

- Ramírez J, Toro M, Luque R. Artritis séptica por *Enterococcus faecalis* en paciente con catéter tunelizado para hemodiálisis. *Reumatología Clínica* 2007;3(4):193. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X07736215>.
- Murray B. Tratamiento de infecciones por enterococos. Up to Date [Internet]. 2020;1-34. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-enterococcal-infections?search=tratamiento de infecciones por enterococos&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-enterococcal-infections?search=tratamiento%20de%20infecciones%20por%20enterococos&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- García-Ramiro S, Monegal A, Bosch J, Soriano A. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la artritis séptica sobre una articulación nativa. *Medicine* 2014;11(59):3520-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412\(14\)70809-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70809-1).
- González Fernández JA, Noguera Pons JR, Tovar Beltrán JV, Navarro Blasco FJ. Artritis infecciosas. In: Castellano J, Roman J, Rosas J, editors. *Enfermedades reumáticas: Actualización SVR*, Valencia; 2008.p. 347-66.
- Lotz H, Strahm C, Zdravkovic V, Jost B, Albrich W.C. Septic arthritis due to streptococci and enterococci in native joints: a 13 year retrospective study. *Infection* 2019; 47(5):761-770. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01301-w>.
- Dubost J, Couderc M, Tatar Z, Tournadre A, Lopez J, Mathieu S, et al. Three-decade trends in the distribution of organisms causing septic arthritis in native joints: Single-center study of 374 cases. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 438-440. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.05.001>.
- Tornero E, Senneville E, Euba G, Petersdorf S, Rodríguez-Pardo D, Lakatos B, et al. Characteristics of prosthetic joint infections due to *Enterococcus* sp. and predictors of failure: a multi-national study *Clinical Microbiology and Infection* 2014; 20 (11): 1219-1224. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12721>.
- Bosch Mestres J, del Romero Guerrero J, Fresnadillo Martínez MJ, García MI, García Sánchez E, Guerrero León MA, et al. Tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos específicos. In: Mensa J, Gatell J M, García Sanchez JE, Letang E, López Suñé E, Marco F, editors. *Guía de terapéutica antimicrobiana*, Barcelona; 2018. p.368-369.

## Adenocarcinoma de pulmón con patrón de crecimiento lepidico

Daniel Etxeberria-Lekuona, Amaia Atenea Iridoy-Zulet  
Servicio de Medicina Interna. Hospital García Orcoyen. Estella. Navarra. España

Recibido: 11/07/2020  
Aceptado: 22/10/2020  
En línea: 31/12/2020

**Citar como:** Etxeberria-Lekuona D, Iridoy-Zulet AA. Adenocarcinoma de pulmón con patrón de crecimiento lepidico. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dic); 5(3): 114-116. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a5.

**Cite this as:** Etxeberria-Lekuona D, Iridoy-Zulet AA. Lung adenocarcinoma with lepidic growth. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dec); 5(3): 114-116. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a5.

**Autor para correspondencia:** Daniel Etxeberria-Lekuona. [daniel.etxeberria.lekuona@navarra.es](mailto:daniel.etxeberria.lekuona@navarra.es)

### Palabras clave

- ▷ Adenocarcinoma
- ▷ Cáncer de pulmón
- ▷ Lepidico
- ▷ Tirosina-quinasa

### Keywords

- ▷ Adenocarcinoma
- ▷ Lung cancer
- ▷ Lepidic
- ▷ Tyrosine kinase

### Resumen

El adenocarcinoma de pulmón es un tipo de cáncer caracterizado por la existencia de múltiples subtipos histológicos con una gran variedad de manifestaciones clínicas y radiológicas. Varios de ellos presentan un característico crecimiento lepidico sobre la superficie alveolar que no invade las estructuras subyacentes. Presentamos el caso de un paciente de 60 años con un debut clínico compatible con una neumonía multilobar. Después del ingreso hospitalario se llegó al diagnóstico de un adenocarcinoma pulmonar de patrón lepidico. El paciente recibió tratamiento oncológico con fármacos inhibidores de la tirosina-quinasa en base a la farmacogenética del tumor.

### Abstract

Lung adenocarcinoma is a type of cancer characterized by the presence of multiple histological subtypes with a wide variety of clinical and radiological manifestations. Some of them show a remarkable lepidic growth on the alveolar surface without invading the underlying structures. We report a 60-year-old patient with a clinical onset suitable with multilobar pneumonia. After hospitalization, the diagnostic tests concluded the presence of a lepidic pattern lung adenocarcinoma. The patient received oncological treatment with tyrosine kinase inhibitor drugs based on the tumor pharmacogenetics.

### Puntos destacados

- ▷ Los cuadros compatibles con neumonía requieren un control evolutivo para confirmar la resolución de la misma y descartar diagnósticos alternativos.
- ▷ Las imágenes en vidrio deslustrado plantean un amplio diagnóstico diferencial.

## Introducción

El adenocarcinoma (AC) de pulmón es el tipo histológico más frecuente de cáncer de pulmón (CP)<sup>1</sup>. Se dice que un AC tiene un crecimiento lepidico cuando se produce una proliferación de células neoplásicas que revisten las superficies de las paredes alveolares preservando la arquitectura pulmonar<sup>2</sup>. Se describe el caso de un paciente que debutó con un cuadro neumónico, al que, gracias al seguimiento tras el alta hospitalaria, se le diagnosticó finalmente de enfermedad neoplásica.

## Caso clínico

### Antecedentes y enfermedad actual

Paciente varón de 60 años, fumador hasta los 40, sin antecedentes de interés. Trabajaba en un taller de frigoríficos de camiones de poliéster.

En sus antecedentes familiares destacaba que su padre había fallecido por CP. Se le valoró en la consulta de Medicina Interna (MI) cinco semanas tras el alta de un ingreso hospitalario en el que había presentado un cuadro febril secundario a neumonía de lóbulos inferiores con derrame pleural derecho. Había evolucionado favorablemente con el tratamiento antibiótico de ceftriaxona y levofloxacino.

### Exploración física

Durante el ingreso se había intentado realizar una toracocentesis diagnóstica a ciegas sin obtener muestra de líquido pleural (**Figura 1**). En la consulta el

paciente refería persistencia de escasa expectoración blanquecina y disnea al caminar rápido en llano o subir pequeñas pendientes. No presentaba fiebre u otra sintomatología.

En la exploración física presentaba una saturación de O<sub>2</sub> basal del 94%, siendo el resto de las constantes normales. En la auscultación pulmonar se apreciaban crepitantes secos en bases, con buena ventilación en el resto campos. El resto de la exploración era normal.

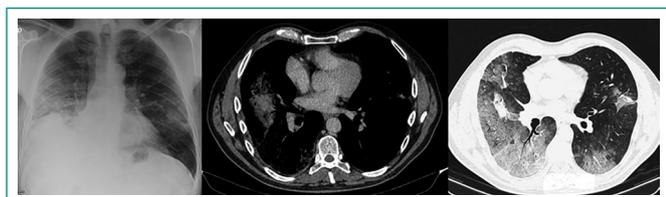


**Figura 1.** Imágenes de radiografía simple y TAC del ingreso inicial que muestran neumonía multilobar con predominio de lóbulo inferior derecho y derrame pleural derecho loculado. En la TAC se observan áreas de consolidación y de aumento de densidad en vidrio deslustrado multifocales con mayor afectación del pulmón derecho.

### Pruebas complementarias

Cinco días antes de la consulta el paciente se había un realizado un estudio analítico en el que no se apreciaban alteraciones significativas, incluyendo un hemograma y una determinación de PCR normales. Aportaba estudios serológicos para *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burneti* y *Mycoplasma pneumoniae* realizados durante el ingreso y tras el alta, que fueron negativos.

En la consulta se solicitó una radiografía de tórax en la que se constató que persistían infiltrados en lóbulos inferiores con un aumento de densidad en el lóbulo superior derecho de nueva aparición (**Figura 2**).



**Figura 2.** Control evolutivo después del ingreso inicial. La neumonía es más extensa que en el estudio previo, con disminución de las áreas de condensación, predominio de las imágenes en vidrio deslustrado y resolución del derrame pleural.

### Evolución

Se solicitó una TAC de tórax que mostró una afectación parenquimatosa bilateral, generalizada, en vidrio deslustrado, que solo respetaba la mayor parte del lóbulo superior izquierdo y el vértice del lóbulo superior derecho. Se apreciaba además una pequeña área parcheada de condensación en lóbulo inferior derecho, sin derrame pleural (**Figura 2**). Estos hallazgos radiológicos planteaban un amplio cuadro de diagnóstico diferencial (**Tabla 1**).

- Neumonías intersticiales idiopáticas: NINE, NID, bronquiolitis respiratoria asociada a EPI, NIA, neumonía intersticial linfocítica, NOC
- Alveolitis alérgica extrínseca aguda
- Eosinofilia pulmonar
- Histiocitosis x
- Sarcoidosis
- Proteinosis alveolar
- Daño alveolar difuso / SDRA
- Edema pulmonar
- Hemorragia alveolar
- Infección: neumonía atípica, virus, *Pneumocystis jiroveci*
- Adenocarcinoma pulmonar
- Otras: Neumonía lipóidea exógena, enfermedades del colágeno, neumoconiosis, toxicidad por drogas, linfoma

**NINE:** neumonía intersticial no específica idiopática; **NID:** neumonía intersticial difusa; **EPI:** enfermedad pulmonar intersticial; **NIA:** neumonía intersticial aguda; **NOC:** neumonía organizada criptogénica; **SDRA:** síndrome de distrés respiratorio agudo

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de las imágenes en vidrio deslustrado de la TAC

Se completó el estudio con una determinación de inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM y IgE, marcador tumoral CEA (*carcinoembryonic antigen*), estudio de autoinmunidad (ANA, anti-DNA, ENA, FR, anti-CCP, C3, C4, ANCA, ECA, crioglobulinas), precipitinas para aves y *Aspergillus fumigatus*, Quantiferon-TB y serología de VIH. Todos los resultados fueron normales excepto el CEA que fue de 38 ng/mL (0-5).

Además se realizó una espirometría que mostró un patrón no obstructivo (FVC: 3,29 [72%]; FEV1: 2,88 [80%]; FEV1/FVC: 0,87) con prueba broncodilatadora negativa, y seguidamente una broncoscopia en la que no se objetivaron lesiones en la vía aérea, hallándose únicamente abundantes secreciones acuosas espumosas bilaterales. Se recogieron muestras con lavado broncoalveolar (BAL). Los cultivos del mismo en medio para aerobios, tuberculosis y hongos resultaron negativos.

Se realizó tinción PAS que resultó negativa y el estudio de citología mostró proliferación epitelial papilar atípica, planteando la posibilidad diagnóstica de hiperplasia neumocitaria atípica versus AC invasivo.

Finalmente se realizó una criobiopsia con diagnóstico de AC pulmonar invasivo con predominio de patrón lepidico. Dada la afectación difusa bilateral se correspondía con un estadio 4.

En el estudio genético de la pieza de biopsia pulmonar se apreció la presencia de una mutación de sensibilidad (delección) para inhibidores de la tirosinaquinasa (ITK) en el exón 19 del gen EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

Inicialmente el paciente recibió un ciclo de carboplatino-pemetrexed, y, tras conocer la presencia de la mutación, se le pautó tratamiento con un ITK del EGFR, el afatinib, que inició en octubre del 2018. Con dicho fármaco se consiguió una respuesta clínica favorable pero una respuesta radiológica solo parcial.

En agosto del 2019 se detectó en una TAC de control una progresión pulmonar radiológica, por lo que en octubre de 2019 se realizó una broncoscopia con BAL, confirmándose la persistencia del AC y la presencia de la mutación de resistencia T790M en el exón 20 del gen EGFR. Teniendo en cuenta este resultado el paciente empezó en noviembre 2019 un tratamiento de segunda línea con osimertinib con buena respuesta clínica y radiológica hasta la actualidad.

## Diagnóstico

Adenocarcinoma pulmonar lepidico estadio 4.

## Discusión y conclusión

Al tratarse de un varón de más de 50 años, exfumador, con una neumonía multilobar, se remitió a consulta para seguimiento evolutivo. Ante la persistencia de sintomatología y siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas, se amplió el estudio de imagen mediante TAC de tórax<sup>3</sup>. Tras su valoración y ante el empeoramiento de la imagen, se decidió ampliar el proceso diagnóstico. Lo llamativo de este caso fue, más que la persistencia de una imagen alterada, el empeoramiento de la misma.

El CP es la causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo en ambos sexos<sup>4</sup> y el AC es el subtipo más frecuente. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas en relación con el aumento del CP en mujeres. Por otra parte se ha planteado la hipótesis de que el consumo de cigarrillos con filtro, bajos en nicotina y alquitrán, también sea un factor favorecedor<sup>1,5</sup>.

Las manifestaciones clínicas son variadas y, al igual que en otros tipos de CP, la mayoría de los pacientes que presenta síntomas en el momento del diagnóstico la enfermedad se encuentra en un estadio avanzado<sup>6</sup>. Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes son: el síndrome constitucional, la tos, el dolor, la disnea y la hemoptisis. De forma ocasional se diagnostica a algunos pacientes tras un proceso infeccioso, como es el caso que nos ocupa.

Histológicamente el AC pulmonar se caracteriza porque los tumores son heterogéneos, pudiendo formar glándulas o estructuras papilares y producir mucina. En algunos casos el AC presenta un patrón de crecimiento denominado lepidico, en el que las células tumorales proliferan sobre la superficie de las paredes alveolares intactas sin invadir el estroma, los vasos sanguíneos o la pleura. Este patrón es predominante en tres subtipos de AC: el AC *in situ*, el AC mínimamente invasivo y el AC invasivo subtipo lepidico o AC lepidico.

Al igual que la histología, la expresión radiológica del AC de pulmón es variada. Podemos encontrar opacidades en vidrio deslustrado, zonas de consolidación y lesiones en las que se combinan ambas. Puede debutar como una lesión aislada o como lesiones en múltiples niveles. En la TAC de alta resolución el patrón de crecimiento lepidico suele corresponder a imágenes en vidrio deslustrado, mientras que las áreas de consolidación, generalmente, corresponden a un tumor histológicamente invasivo<sup>2</sup>.

En el diagnóstico de confirmación citohistológica del CP se debe intentar obtener una muestra suficiente para realizar el análisis inmunohistoquímico y genético complementario. En el AC en estadio avanzando se evalúa la pre-

sencia de mutaciones que indiquen susceptibilidad a tratamientos dirigidos específicamente contra dianas concretas de las células tumorales, entre las que se incluye el EGFR y la ALK (*anaplastic lymphoma kinase*)<sup>7</sup>. El tratamiento de un caso como el que exponemos, se basa en la quimioterapia. Si se constata la presencia de mutaciones de susceptibilidad en el EGFR la primera línea de tratamiento serán los ITK. Este es el esquema de tratamiento con el que se está tratando a nuestro paciente<sup>7,8</sup>.

Con el caso clínico que presentamos en este artículo queremos demostrar la importancia del seguimiento evolutivo de las imágenes radiológicas inespecíficas. Su empeoramiento, como en nuestro paciente, ha de hacernos replantear el diagnóstico etiológico inicial y considerar la realización de nuevas pruebas complementarias.

## Bibliografía

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019; 85(1): 8, 1-16. doi: 10.5334/aogh.2419.
2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al.; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(9): 1243-1260. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630.
3. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al.; Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009; 64 Suppl 3: iii1-55. doi: 10.1136/thx.2009.121434.
4. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015; 1(4): 505-27. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0735.
5. Leiro-Fernández V, Mouronte-Roibás C, Ramos-Hernández C, Botana-Rial M, González-Piñeiro A, García-Rodríguez E, et al. Changes in clinical presentation and staging of lung cancer over two decades. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50(10): 417-21. doi: 10.1016/j.arbres.2014.03.003.
6. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer*. 1985; 56(8): 2107-11. doi: 10.1002/1097-0142(19851015)56:8<2107::aid-cnrcr2820560837>3.0.co;2-t.
7. Reck M, Rabe KF. Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(9): 849-861. doi: 10.1056/NEJMra1703413.
8. Villar Álvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, Molins López-Rodó L, Rodríguez Suárez PM, Sánchez de Cos Escuin J, et al. Executive summary of the SEPAR recommendations for the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52(7):378-88. doi: 10.1016/j.arbres.2016.02.016.

## Miasis cutánea forunculoide

Reinaldo Luis Menéndez-Capote<sup>1</sup>, Hilario Olo-Olo<sup>2</sup>, Paulina Obono-Engang<sup>3</sup>, María de los Ángeles Chappotten-Delahanty<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri. La Habana. Cuba

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Policlínico Virgen de Guadalupe. Ciudad de Mongomo. República de Guinea Ecuatorial

<sup>3</sup>Servicio de Infectología. Policlínico Virgen de Guadalupe. Mongomo Ciudad de Mongomo. República de Guinea Ecuatorial

<sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital clínico quirúrgico Joaquín Albarrán. La Habana. Cuba

Recibido: 31/07/2020

Aceptado: 14/09/2020

En línea: 31/12/2020

**Citar como:** Menéndez-Capote RL, Olo-Olo H, Obono-Engang P, Chappotten-Delahanty MÁ. Miasis cutánea forunculoide. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dic); 5(3): 117-119. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a6.

**Cite this as:** Menéndez-Capote RL, Olo-Olo H, Obono-Engang P, Chappotten-Delahanty MÁ. Furunculoid cutaneous myiasis. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dec); 5(3): 117-119. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a6.

**Autor para correspondencia:** Reinaldo Luis Menéndez-Capote. [maykelke@gmail.com](mailto:maykelke@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Miasis forunculoide
- ▷ *Cordylobia antropophaga*
- ▷ Dípteros
- ▷ Larvas

### Keywords

- ▷ *Furunculoid myiasis*
- ▷ *Cordylobia antropophaga*
- ▷ *Dipterous*
- ▷ *Larvae*

### Resumen

La miasis es la infección de los tejidos del cuerpo humano o de animales por larvas de insectos del género dípteros. Se presenta un caso de miasis cutánea forunculoide (*Cordylobia antropophaga*) adquirida durante los primeros días de estancia en Guinea Ecuatorial con un número elevado de larvas, un estado de ansiedad importante y una rápida respuesta al tratamiento. Se describen sus características clínicas, su distribución geográfica y las opciones terapéuticas, con el objetivo de contribuir al conocimiento, sobre todo, de profesionales de países no endémicos.

### Abstract

*Myiasis is the infection of the human or animal body's tissues by insect larvae of the genus dipterous. We present a case of furunculoid cutaneous myiasis (Cordylobia antropophaga) acquired during the first days of stay in Guinea Ecuatorial with a high number of larvae, state of anxiety, and rapid response to treatment. We describe its clinical characteristics, distribution, and therapeutic options to contribute to knowledge, especially, of professionals from non-endemic countries.*

### Puntos destacados

- ▷ Las miasis son frecuentes en países donde las condiciones higiénicas sanitarias son muy deficientes y existe el agente transmisor.
- ▷ Constituyen una parte sustancial de los diagnósticos a los que se enfrentan los médicos. Su abordaje terapéutico es relativamente sencillo.

## Introducción

La miasis, término propuesto por Hope en 1840, es la infección de los tejidos del cuerpo humano o de animales por larvas de insectos del género dípteros, que, durante un período de su desarrollo, se alimentan de tejidos vivos o muertos, o del alimento ingerido por el huésped<sup>1-3</sup>.

En su desarrollo están implicadas frecuentemente dos especies: la *Dermatobia hominis*, procedente de América Central y del Sur (mosca zumbadora) y la *Cordylobia antropophaga*, ampliamente distribuida en el África Subsahariana (mosca Tumbu)<sup>4-6</sup>. Esta segunda especie es la causante de las formas cutáneas, al ser sus larvas endoparásitos obligados del tejido dérmico y subdérmico<sup>1</sup>.

Resulta muy práctico para el clínico clasificarlas según el órgano o tejido parasitado: miasis cutáneas, cavitarias o intestinales. Por su parte, las miasis cutáneas incluyen las afecciones de la piel y el tejido celular subcutáneo provocando tres formas clínicas: forma forunculoide, lineal rampante y subcutánea con tumores ambulatorios<sup>2,7</sup>.

Como medida preventiva, es importante reducir la exposición a la mosca mediante mosquiteros protectores y evitar el contacto con terrenos frecuentados por animales domésticos. Debe tenderse la ropa al sol y en plano vertical, o en recintos cerrados sin presencia de moscas. Se recomienda realizar un cuidadoso planchado de la ropa por ambos lados antes de guardarla<sup>8</sup>.

El tratamiento puede ser hospitalario o ambulatorio y, dependiendo de la gravedad de la infección, es relativamente sencillo. Basta impedir el requerimiento de oxígeno de las larvas, aplicando sustancias tales como: vaselina, parafina líquida, aceite, carne cruda, goma de mascar, cinta adhesiva, yeso pegajoso, esmalte para uñas, cera de abeja o, incluso, tocino o una pasta de tabaco. De esta manera se las obliga a salir o acercarse a la superficie para su extracción. A veces hay que inyectar un anestésico en la piel, realizar una pequeña incisión y sacar la larva con una pinza.

Se ha usado el gran poder insecticida y vermífida del ivermectin en forma oral 0,2 miligramos por kilogramo de peso, administrada en dosis única o en aplicación

tópica en loción o ungüento<sup>89</sup>. Se ha utilizado el tratamiento empírico con antiparasitarios como mebendazol, tinidazol o tiabendazol en las dosis habituales<sup>1</sup>.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión y presentación del primer caso diagnosticado en el Servicio de Medicina de la Policlínica Virgen de Guadalupe de Mongomo (Guinea Ecuatorial) para contribuir al conocimiento de la entidad.

## Caso clínico

### Antecedentes y enfermedad actual

Paciente de 27 años, de origen asiático, trabajador de un área constructiva, que llegó al país varias semanas antes. Consulta por un cuadro iniciado hace tres días: lesiones en piel (forúnculos) que aumentaban de tamaño y se hicieron dolorosas, en región posterior de antebrazos y espalda con secreción serosanguinolentas. Inicialmente se consideraron lesiones por varicela, y se le envió a la consulta de Medicina Interna. Se confirmó que había usado ropa de trabajo sin la debida limpieza higiénica y sanitaria.

### Exploración física

TA: 140/90, Fc: 57 lpm; temperatura: 36 °C; Sat: O<sub>2</sub> 97%. Mucosas: normales y húmedas. La auscultación cardiorespiratoria fue normal. Abdomen: sin dolor, sin tumores ni visceromegalias. Tejido subcutáneo: no infiltrado. Nervioso: consciente y orientado. Sin déficit motor ni sensitivo. Sin signos meníngeos.

La piel mostraba lesiones de aspecto forunculoide, redondeadas y eritematosas, de tamaño variable, que hacían relieve sobre la superficie cutánea con centro blanquecino-amarillento, induradas al tacto y con secreciones serosanguinolentas; aumentaron en número hasta llegar aproximadamente a más de 30 lesiones, con sensación dolorosa y gran ansiedad. Al observarse detenidamente las lesiones con un objetivo de aumento, se detecta la presencia de un punto blanquecino y móvil semejante a un gusano. Se presumió el diagnóstico y se le ingresó (Figura 1).



Figura 1. Lesiones cutáneas al ingreso.

### Pruebas complementarias

Hemograma, leucocitos con diferencial, plaquetas y glicemia normales. Gota gruesa para malaria negativa.

## Evolución

Se inició tratamiento analgésico, hidratación, antibioticoterapia sistémica (amoxicilina/ácido clavulónico: 875/125 mg) 3 veces al día; tratamiento local con pomada antibiótica vaselinada (mupirocina) y albendazol 100 mg oral cada 12 horas durante 5 días.

A los pocos días, se comenzaron a extraer las primeras larvas hasta un total de 35, identificadas como larvas de *Cordylobia anthropophaga*. Mejoró el cuadro clínico con recuperación paulatina de las lesiones cutáneas (Figura 2).



Figura 2. Lesiones cutáneas al egreso.

Fue dado de alta 7 días después con la orientación de mantener medidas higiénicas sanitarias tanto en la ropa como con sus artículos personales. Tres semanas tras el alta, acudió a consulta y ya solo quedaban secuelas de las lesiones cicatrizales (Figura 3).



Figura 3. Lesiones cutáneas un mes después del tratamiento.

## Diagnóstico

Miasis cutánea forunculoide por *Cordylobia anthropophaga*.

## Discusión y conclusión

Las miasis son más frecuentes en países en vías de desarrollo donde las condiciones higiénicas sanitarias<sup>9</sup> son muy deficientes y existe el agente transmisor.

El incremento progresivo en el número de personas que viajan a los países tropicales ha hecho que estas enfermedades constituyan una parte sustancial de los diagnósticos a los que se enfrentan los servicios médicos<sup>10</sup>.

La infrecuente casuística en los países de donde proceden muchos de los médicos especialistas que van a trabajar a áreas endémicas hace que no se plantee este diagnóstico como causa de las lesiones cutáneas. Por esta razón, se notifican pocos casos<sup>6</sup>.

En Guinea Ecuatorial abundan estos dípteros, que, en su fase adulta, se alimentan de jugos vegetales, mientras que sus larvas parasitan al hombre y a otros vertebrados<sup>10</sup>. Se producen con más frecuencia en los meses de verano y se asocian a factores de riesgo, tales como edad avanzada, vagabundismo, alcoholismo, enfermedad vascular periférica o diabetes mellitus, clase social baja y falta de higiene<sup>9</sup>.

Los casos de miasis cutánea no tienen la gravedad de otras enfermedades endémicas existentes, pero es necesario su conocimiento desde el punto de vista preventivo, diagnóstico y terapéutico.

Un rápido y correcto diagnóstico permite instaurar las medidas terapéuticas oportunas en cada caso y tranquilizar al paciente ya que, aunque puede ser alarmante, el cuadro clínico es habitualmente autolimitado, y normalmente con pocas secuelas<sup>10</sup>.

Nuestro paciente presentaba lesiones cutáneas forunculoideas y el factor de riesgo fue la falta de medidas higiénicas adecuadas al usar ropa de trabajo<sup>11</sup>. Aunque se han propuesto varias técnicas para extraer las larvas, entre otras la remoción mecánica o forzar la migración de las larvas hacia la superficie<sup>12</sup>, en este caso fue impedir la respiración de la larva para obligarla a salir y, posteriormente, extraerla de forma mecánica con una pinza por el personal de enfermería. Además se utilizó un tratamiento antiparasitario y antibiótico para la sobreinfección de las lesiones. El paciente sufrió un cuadro de ansiedad al ver su cuerpo, literalmente, infectado por decenas de larvas, lo cual originó la necesidad de psicoterapia de apoyo por los médicos de asistencia<sup>10</sup>.

## Bibliografía

- Durán Marrero K, Montenegro Valera I, Uribe-Echeverría Delgado AI. Miasis cutánea forunculoide: un caso diagnosticado en Cuba. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet] 2006 julio-setiembre. (Acceso 20 junio 2019); 22 (3). Accesible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252006000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252006000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
- Matos Figueredo FN, Cortés Ros OM, Rodríguez Corría N. Lepra lepromatosa y miasis cutánea forunculosa. Presentación de un caso. *Medisur* [Internet] 2012 setiembre-octubre. (Acceso 20 junio 2019); 10 (5). Accesible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2012000500016&nrm=isso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2012000500016&nrm=isso).
- Solomon M, Lachish T, Schwartz E. Cutaneous Myiasis. *Review. Curr Infect Dis. Rep.* 2016; 18(9): 28. doi: 10.1007/s11908-016-0537-6.
- Dueñas Moreira O, Gámez Sánchez D, González Guerra QM. Miasis cutánea en un anciano de una comunidad rural ecuatoriana. *MEDISAN* [Internet] Santiago de Cuba. 2017 mayo. (Acceso 20 junio 2019); 21 (5). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192017000500012&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000500012&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
- Martínez-González MI, Heras-González S, Fatsini-Blanch V, Martínez AM. Miasis forunculoide, a propósito de un caso importado. *SEMERGEN.* 2017; 43 (7): 528-9. doi: 10.1016/j.semerg.2017.01.016.
- Kuria SK, Oyedjeji AO. Human myiasis cases originating and reported in Africa for the last two decades (1998-2018): A review. *Acta Tropica.* 15 Jun 2020; 210: 105590. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105590.
- Lachish T, Marhoom E, Mumcuoglu KY, Tandlich M, Schwartz E. Myiasis in Travelers. *Journal of Travel Medicine.* 1 July 2015; 22(4): 232–36. <https://doi.org/10.1111/jtm.12203>.
- de Hollanda Ramírez AM, Silva Rodríguez AR, Zaracho G. Ivermectina en el tratamiento de la Miasis Humana. *An Fac Cienc Méd. (Asunción).* [Internet] 2005 august. (Acceso 20 junio 2019); 38(3). Accesible en : [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1816-89492005000200010](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-89492005000200010).
- Bollea Garlatti ML, Martínez Font A, Soledad Vacas A, Pizarro Guevara G. Miasis: diferentes formas de presentación clínica. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires* 2017; 37(1): 34-38. Accesible en: [https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias\\_attachs/47/documentos/31092\\_34-38-Garlatti-D.pdf](https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/31092_34-38-Garlatti-D.pdf).
- Alkorta Gurrutxaga M, Beristain Rementeria X, Cilla Eguiluz G, Tuneu Valls A, Zubizarreta Salvador J. Miasis cutánea por *Cordylobia anthropophaga*. *Rev Esp Salud Pública.* [Internet] Madrid. 2001 enero-febrero. (Acceso 20 junio 2019); 75(1). Accesible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272001000100004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272001000100004).
- Manrique A, Manrique D, Catacora J. Miasis cutánea: reporte de un caso y revisión de la Literatura. *Folia dermatol Perú.* 2009; 20 (1): 23-6. Accesible en: <https://www.yumpu.com/es/document/read/34851527/miasis-cutanea-reporte-de-un-caso-y-revisian-de-la-literatura>.
- Yasukawa K, Dass K. Myiasis due to *Cordylobia anthropophaga*. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Feb; 102(2): 251. doi: 10.4269/ajtmh.19-0579.

## Síndrome de Tolosa-Hunt: una causa infrecuente de oftalmoplejía

Juan Cantón-De-Seoane, Gema Flox-Benítez, Blanca Alonso-Martínez  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España

Recibido: 17/09/2020  
Aceptado: 10/11/2020  
En línea: 31/12/2020

**Citar como:** Cantón-De-Seoane J, Flox-Benítez G, Alonso-Martínez B. Síndrome de Tolosa-Hunt: una causa infrecuente de oftalmoplejía. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dic); 5(3): 120-122. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a7.

**Cite this as:** Cantón-De-Seoane J, Flox-Benítez G, Alonso-Martínez B. Tolosa-Hunt Syndrome: an unknown cause of Ophthalmoplegia. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dec); 5(3): 120-122. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a7.

**Autor para correspondencia:** Juan Cantón-De-Seoane. [cantonsoane@gmail.com](mailto:cantonsoane@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Síndrome Tolosa-Hunt
- ▷ Oftalmoplejía

### Keywords

- ▷ Tolosa-Hunt syndrome
- ▷ Ophthalmoplegia

### Puntos destacados

- ▷ El síndrome de Tolosa-Hunt consiste en una inflamación granulomatosa del seno cavernoso.
- ▷ Es un síndrome a tener en cuenta ante clínica de oftalmoplejía y afectación de pares craneales.
- ▷ El tratamiento es corticoides.

### Resumen

El síndrome de Tolosa-Hunt es una enfermedad rara de causa desconocida que cursa con oftalmoplejía junto parálisis oculomotora. Para su diagnóstico requiere una prueba de imagen o biopsia que objetive inflamación granulomatosa del seno cavernoso. Presentamos una paciente que debuta con clínica de oftalmoplejía e hipoestesia en hemicara izquierda siendo diagnosticada de esta enfermedad mediante resonancia magnética.

### Abstract

*Tolosa-Hunt syndrome is a rare illness of unknown origin that develops painful ophthalmoplegia combined with ocular motor nerve palsies. Neuroimaging or biopsy is required to confirm granulomatous swelling in the cavernous sinus. We present a woman with ophthalmoplegia and hypoesthesia on the left side of the head. MRI confirmed diagnosis.*

## Introducción

El síndrome de Tolosa-Hunt es una enfermedad rara con una incidencia estimada de 1-2 casos por millón. Es de etiología desconocida y afecta de igual forma a cualquier sexo y edad.

La clínica consiste en oftalmoplejía acompañada de paresia de nervios oculomotores además de afectación de otros pares craneales como el trigémino y el facial. Los criterios diagnósticos fueron actualizados en The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3) realizada por la International Headache Society<sup>1,2</sup>.

## Caso clínico

### Antecedentes, enfermedad actual y exploración física

Mujer de 40 años de edad que acudió a Urgencias por hipoestesia en hemicara izquierda. Como antecedentes era fumadora de unos 20 cigarrillos

al día, hipercolesterolemia controlada mediante tratamiento dietético sin otros factores de riesgo cardiovascular. En estudio por nódulo tiroideo. Su tratamiento habitual era Ranitidina a dosis de un comprimido de 300 miligramos al día.

Un año antes del ingreso, presentó un cuadro de 10 días de evolución de hipoestesia en región malar izquierda, que se extendió posteriormente, a las 3 ramas del trigémino. Fue asociado a patología dentaria y mejoró con tratamiento antibiótico. En los últimos 3 meses refería tos matutina, con expectoración verdosa y rinorrea ocasionalmente purulenta.

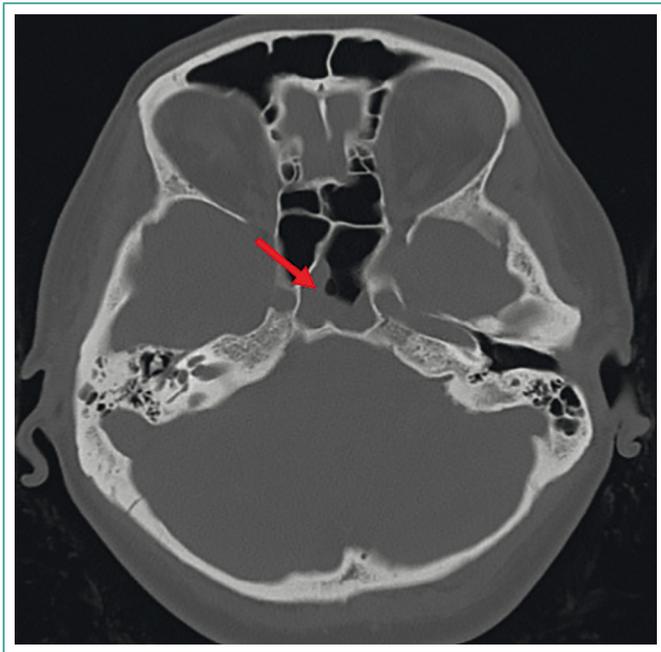
El mismo día que acudió a Urgencias presentaba un cuadro de hipoestesia en el ala izquierda de la nariz y en región del pómulo que se extendía posteriormente a toda la cara y se acompañaba con sensación subjetiva de disminución del campo visual izquierdo y alteración de la visión sin clara diplopía. Presentaba, así mismo, dolor con la movilidad del ojo sin otros signos inflamatorios.

A la exploración neurológica presentaba afectación del V, VI y VII par objetivando limitación visual temporal en ojo izquierdo refiriendo dolor con los movimientos, una leve asimetría facial con mínimo borramiento del surco nasogeniano izquierdo sin clara paresia, y una hipoestesia en territorio del trigémino izquierdo con mínima asimetría en la movilidad ocular extrínseca con leve desviación nasal del ojo izquierdo. El resto de la exploración era anodina. El fondo de ojo no presentaba alteraciones.

## Pruebas complementarias

En la analítica, tanto en la bioquímica como en el hemograma, los valores analíticos estaban dentro de la normalidad. No presentaba elevación de reactantes de fase aguda, la velocidad de sedimentación globular era normal y un estudio de autoinmunidad resultó negativo. Serología de virus de la inmunodeficiencia humana y sífilis negativos. La radiografía de tórax no presentaba alteraciones.

Se solicitó una tomografía axial computarizada (TC) craneal en la que se observó engrosamiento mucoso del seno esfenoidal izquierdo sugerente de patología inflamatoria sin otros hallazgos sugerentes de patología aguda intracraneal (Figura 1).



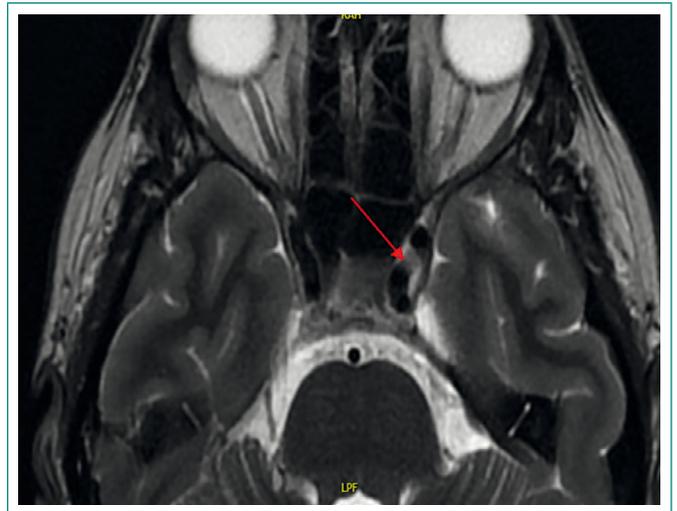
**Figura 1.** TC corte axial. Se observa engrosamiento mucosos del seno esfenoidal izquierdo.

Se planteó el diagnóstico diferencial de oftalmoplejía junto a hipoestesia facial. Teniendo en cuenta la clínica de meses de evolución con tos, expectoración y rinitis, sumado a la imagen del TC craneal, una de las posibles causas que se consideró fue la sinusitis con afectación contigua al seno cavernoso.

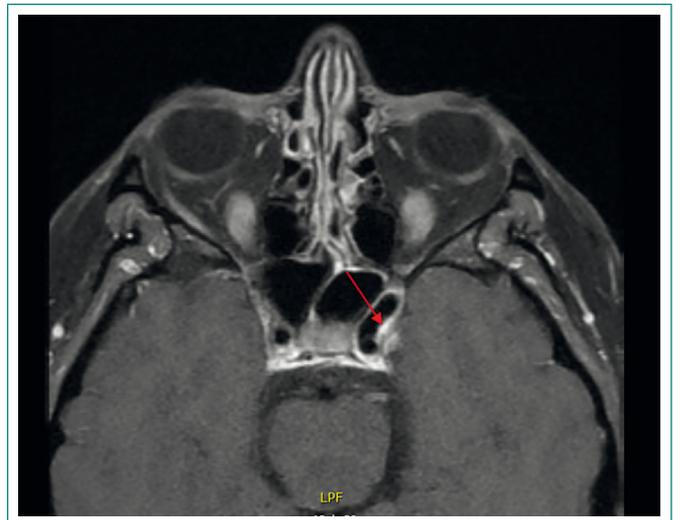
La causa vascular más frecuente que da lugar a oftalmoplejía es el aneurisma de la arteria carótida intracavernosa. También hay que tener en cuenta otras patologías como: un aneurisma de la arteria cerebral posterior, una neoplasia intracraneal o una metástasis cerebral que invada al seno cavernoso.

La migraña o las cefaleas trigeminales pueden cursar también con oftalmoplejía y paresia de los nervios oculomotores que se puede mantener hasta semanas después del cese de cefalea; sin embargo, la paciente no refería episodios de cefalea previa. El síndrome de Tolosa-Hunt también cuadraría con la clínica que presentaba la paciente<sup>1</sup>.

Finalmente, se solicitó una resonancia magnética (RM) de cráneo y órbitas con contraste. En ella se observó una leve asimetría en senos cavernosos siendo ligeramente mayor el del lado izquierdo, con captación de contraste (Figuras 2 y 3). No se apreciaba extensión anterior a fisura orbitaria superior, exoftalmos, ni dilatación de la vena oftálmica superior. Los hallazgos descritos podrían corresponder a patología inflamatoria como el síndrome de Tolosa Hunt (STH).



**Figura 2.** RM corte axial. Se aprecia asimetría de ambos senos cavernosos siendo el mayor izquierdo.



**Figura 3.** RM corte axial fase T1. Se aprecia que el seno cavernoso izquierdo el ligeramente mayor que el derecho.

## Evolución

Tras los resultados de la RM se inició tratamiento con corticoides a dosis de 80 mg al día con descenso progresivo posterior cada 2 semanas con mejoría clínica posterior.

## Diagnóstico

Síndrome de Tolosa-Hunt.

## Discusión y conclusión

El síndrome de Tolosa-Hunt es una enfermedad rara con una incidencia estimada de 1-2 casos por millón<sup>3</sup> descrita por primera vez hace más de 50 años por Tolosa y, años después, por Hunt. Afecta por igual a cualquier sexo y no está relacionada con la edad. De etiología desconocida, es causada por un proceso inflamatorio crónico con proliferación de fibroblastos e infiltración del seno cavernoso por linfocitos y células plasmáticas.

El síntoma principal que afecta a estos pacientes es la oftalmoplejía que puede permanecer durante semanas si no se trata de forma correcta. El dolor periorbital puede extenderse a zona retroorbital, temporal y frontal. Se acompaña de paresia de cualquiera de los nervios oculomotores que puede aparecer al mismo tiempo que el dolor o transcurridas hasta 2 semanas del inicio del mismo. Puede haber también afectación de la pupila ya sea por afectación de la vía simpática o parasimpática. En ocasiones pueden verse afectados otros pares craneales (trigémino y facial).

El curso clínico es impredecible; puede durar de días a semanas y, hasta en la mitad de los pacientes, recurre al cabo de meses o años de forma ipsilateral, contralateral o, raramente, bilateral. Puede persistir una parálisis de un nervio, pero es algo infrecuente<sup>1</sup>.

Los criterios diagnósticos se han ido modificando a lo largo de los años según los casos<sup>4,5</sup>. La International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3) realizada por la International Headache Society (IHS) refleja los criterios diagnósticos del STH (**Tabla 1**)<sup>1</sup>.

Cefalea orbital o periorbital.
Inflamación granulomatosa del seno cavernoso, fisura orbitaria superior u órbita demostrada por RM o biopsia.
Paresia de uno o más nervios oculomotores ipsilaterales.
Evidencia de que la cefalea es ipsilateral a la inflamación granulomatosa y de que precede a la paresia de los nervios oculomotores dos semanas o se genera con ella.
No cuadra mejor con otro diagnóstico de la ICHD-3.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos del Síndrome de Tolosa-Hunt.

El tratamiento es con corticoides. Con ellos se objetiva tanto mejoría clínica como radiológica de las lesiones producidas. La cefalea puede llegar a mejorar en 72 horas, mientras que las alteraciones neurológicas requieren hasta 6-8 semanas y las alteraciones radiológicas pueden permanecer hasta meses<sup>6</sup>. La dosis empleada habitualmente es 1 mg/kg seguido de un descenso progresivo posterior por semana<sup>7</sup>.

## Bibliografía

1. Kline LB, Hoyt WF. The Tolosa-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71(5): 577-82. doi: 10.1136/jnnp.71.5.577.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1-211. doi:10.1177/0333102417738202.
3. Iaconetta G, Stella L, Esposito M, Cappabianca P. Tolosa-Hunt syndrome extending in the cerebello-pontine angle. *Cephalalgia*. 2005; 25(9): 746-50. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00924.x.
4. Colnaghi S, Versino M, Marchioni E, Pichiecchio A, Bastianello S, Cosi V, et al. ICHD-II diagnostic criteria for Tolosa-Hunt syndrome in idiopathic inflammatory syndromes of the orbit and/or the cavernous sinus. *Cephalalgia*. 2008; 28(6): 577-84. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01569.x.
5. La Mantia L, Curone M, Rapoport AM, Bussone G; International Headache Society. Tolosa-Hunt syndrome: critical literature review based on IHS 2004 criteria. *Cephalalgia*. 2006 Jul;26(7):772-81. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01115.x.
6. Çakirer S. MRI findings in Tolosa-Hunt syndrome before and after systemic corticosteroid therapy. *Eur J Radiol*. 2003; 45(2): 83-90. doi: 10.1016/s0720-048x(02)00012-8.
7. Kose A, Bozkurt S, Umay ST, Karakulak S, Yilmaz A. A case of headache, double vision and ptosis in emergency department: Tolosa-Hunt syndrome. *Turk J Emerg Med*. 2017; 18(3): 134-136. doi: 10.1016/j.tjem.2017.10.004.

## Intolerancia gastrointestinal a metformina y diverticulitis aguda

Carlos Walter Contreras-Camarena<sup>1</sup>, Humberto Lira-Veliz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Nacional Dos de Mayo. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú

<sup>2</sup>Departamento de Emergencias y Cuidados Críticos. Hospital Nacional Dos de Mayo. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú

Recibido: 18/09/2020

Aceptado: 23/11/2020

En línea: 31/12/2020

**Citar como:** Contreras-Camarena CW, Lira-Veliz H. Intolerancia gastrointestinal a metformina y diverticulitis aguda. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dic); 5(3): 123-125. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a9.

**Cite this as:** Contreras Camarena CW, Lira-Veliz H. Gastrointestinal intolerance metformin and acute diverticulitis. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dec); 5(3): 123-125. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a9.

**Autor para correspondencia:** Carlos Walter Contreras-Camarena. [ccontrerashndm@hotmail.com](mailto:ccontrerashndm@hotmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Metformina
- ▷ Efectos adversos
- ▷ Diarrea
- ▷ Diverticulitis colónica

### Keywords

- ▷ Metformin
- ▷ Adverse effects
- ▷ Diarrhea
- ▷ Colonic diverticulitis

### Resumen

La intolerancia a metformina se presenta en el 20 a 30% de los diabéticos tratados con este fármaco; se suspende definitivamente en el 5% por efectos gastrointestinales severos. Presentamos el caso de un varón, de 65 años, diabético 2, con enfermedad diverticular, que presentó diarreas y dolor abdominal reiteradamente por metformina. Fue admitido en la unidad de cuidados intensivos por diverticulitis aguda y dado de alta con insulina y suspensión definitiva de metformina. Sugerimos, considerar la probabilidad de incremento del riesgo para intolerancia a metformina en presencia de alteraciones morfológicas intestinales.

### Abstract

*Metformin intolerance occurs in 20 to 30% of diabetics; it is definitively suspended in 5% due to severe gastrointestinal effects. We present the case of a 65-year-old male, diabetic type 2, with diverticular disease, who repeatedly presented diarrhea and abdominal pain due to metformin. He was admitted to the intensive care unit for acute diverticulitis and discharged with insulin and definitive withdrawal of metformin. We suggest considering the probability of increased risk for metformin intolerance in the presence of intestinal morphological changes.*

### Puntos destacados

- ▷ Se debe sospechar intolerancia a la metformina en todo diabético que presenta síntomas gastrointestinales agudos en las 24-72 horas posteriores a su administración oral.
- ▷ El síntoma cardinal en este caso fue la diarrea, probablemente, por coexistencia de enfermedad diverticular colónica.

## Introducción

La metformina es el medicamento de elección en diabéticos tipo 2. Su intolerancia se caracteriza por dolor abdominal, náuseas y diarreas entre uno a tres días después de haber iniciado el tratamiento, afectando la calidad de vida y adherencia al tratamiento. Se reporta en el 30% de los pacientes, usualmente, desaparece al suspender o reducir la dosis, pero puede persistir y motivar su retiro definitivo en el 5% de los casos<sup>1,2</sup>.

Dujic et al.<sup>3</sup> postulan que la intolerancia a la metformina está relacionada con la disfunción del sistema de transporte de cationes orgánicos (TCO), en la superficie del enterocito, que se encargan de transportar el fármaco desde el lumen hasta la circulación sistémica. Reportaron intolerancia a la metformina 2 a 4 veces más en diabéticos con inhibición farmacológica de los TCO<sup>1</sup>.

Elbere et al.<sup>4</sup> reportaron modificación del microbiota intestinal, incremento relativo de patógenos oportunistas *Escherichia-Shigella spp.* y disminución significativa en la población bacteriana, específicamente de las familias *Peptostreptococcaceae* y *Clostridioides*.

Los hallazgos de McCreight et al.<sup>5</sup> apoyan la hipótesis de que las alteraciones morfológicas intestinales podrían desempeñar un papel importante en la intolerancia a la metformina. No encontraron diferencias significativas en la farmacocinética de metformina entre pacientes diabéticos tolerantes e intolerantes, sugiriendo la asociación de intolerancia con alteraciones morfológicas en el lumen o en el enterocito.

## Caso clínico

### Antecedentes personales

Varón de 65 años, enfermero, no fumador, diabético tipo 2. Desde hace tres años está en tratamiento irregular con metformina por molestias gastrointestinales, severas entre tres y cuatro días después de su administración. Como antecedente está diagnosticado de enfermedad diverticular colónica desde hace cinco años (**Figura 1**).

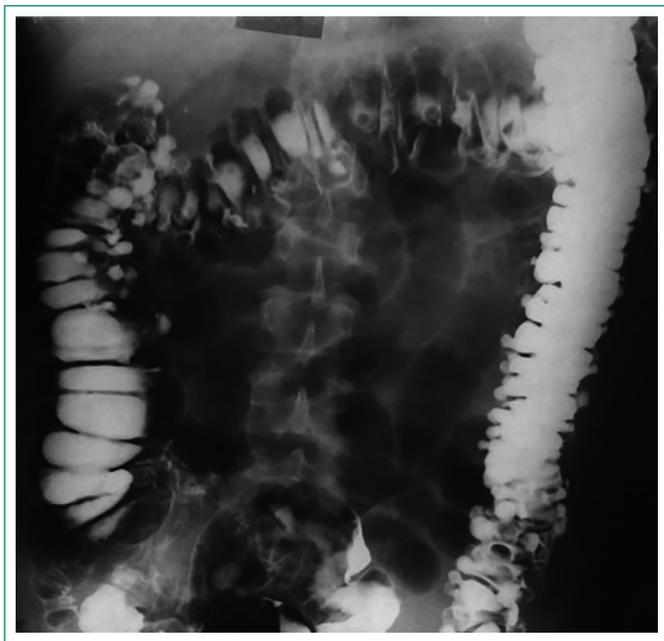


Figura 1. Imágenes saculares de adición que compromete gran extensión del marco colónico.

## Enfermedad actual

Acudió a Urgencias por diarreas acuosas agudas con deshidratación posterior a la ingesta de metformina 850 mg cada 12 horas. Se suspendió el tratamiento y con la mejoría se le dio el alta con la misma prescripción, dieta y ejercicios, basados en sus niveles de glicemia en ayunas de 158 mg/dL y HbA1c: 8,5%.

Al continuar con deposiciones líquidas con la administración de metformina, se suspendió el tratamiento y se consultó con otro médico. Pasó a tratamiento ambulatorio con metformina, con la posibilidad de que sus síntomas mejorasen en una o dos semanas. El paciente mantiene el tratamiento con tabletas 850 mg/24 h, a pesar de la diarrea y el dolor abdominal recurrente.

Dos días antes de ingresar en Urgencias incrementa la frecuencia de diarreas (3 a 5 deposiciones por día), automedicándose con tabletas de hioscina. Cuatro horas antes de su ingreso en Urgencias, presentó incremento de dolor abdominal cólico, diarreas acuosas, fiebre y compromiso del estado general. Entró en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con sospecha de sepsis abdominal y diverticulitis aguda.

## Exploración física

- Examen clínico: PA: 95/47 mmHg, FC: 114 lpm, FR: 20 rpm. T: 38,5 °C. IMC: 21,72 Kg/m<sup>2</sup>. Talla: 1,77 m. Peso: 68 Kg.
- Adelgazado, longilíneo en mal estado de hidratación.
- Cardiovascular: ruidos cardíacos, rítmicos, taquicárdicos.
- Pulmones: sin alteraciones.
- Abdomen: dolor en flanco y fosa iliaca izquierda a la palpación profunda.
- Ruidos hidroaéreos incrementados, ausencia de visceromegalia.
- Examen neurológico: normal.

## Pruebas complementarias

- Glucosa 156 mg/dL, HbA1c: 8,5 %.
- Urea 16mg/dL, creatinina 1,25 mg/dL, BUN: 19 mg/dL.
- Na: 138 mEq/L. K: 3,7 mEq/L. Cl: 105 mEq/L.
- Gasometría: PH: 7,34. HCO<sub>3</sub>: 19 mmol/L, PaCO<sub>2</sub>: 41 mmHg, PaO<sub>2</sub>: 91 mmHg.

- Anión Gap: 18,7 mEq/L Hb:14,6 gr/dL, Hcto: 44,4%, VCM: 90 fL.
- HCM: 29,4 pg. CHCM: 32,7gr/dL RDW: 13,7.
- Leucocitos: 13,9 x 10<sup>3</sup>/uL. Segmentados: 88%, linfocitos: 26%, monocitos: 6%, eosinófilos: 2 %, basófilos: 0 %. Abastionados: 6%
- Plaquetas: 152 x 10<sup>3</sup>/uL. LDH:131 U/L (50-150).
- PCR 58,4 mg/L (0-10).
- Pro- Calcitonina (PCT): 2,03 ngm/mL (<0,5).
- Ultrasonografía: Engrosamiento parietal irregular de colon sigmoide de hasta 6 mm, hasta una extensión longitudinal de 63 mm. Imágenes diverticulares en colon descendente con reborde hipocogénico.
- TAC abdomino-pélvico contrastada: engrosamiento de la pared diverticular (6 mm) a lo largo de la unión del colon descendente y sigmoide, sugestivo de diverticulitis aguda leve del colon descendente distal. (Figura 2).



Figura 2. Engrosamiento diverticular posterior en la unión del colon descendente y sigmoide, compatible con diverticulitis leve.

## Evolución

En la UCI recibió soporte hemodinámico, coloides y cristaloides, ciprofloxacino 200 EV mg c/12 horas, metronidazol 500 mg EV c/8 horas y hioscina 50 mg EV c/8 horas.

Se logró mejoría clínica al cuarto día de evolución, con la normalización gasométrica y del hemograma al quinto día. Se le dio el alta con insulino terapia y suspensión definitiva de metformina.

## Diagnóstico

Por la secuencia semiológica, antecedente de molestias gastrointestinales reiterativas, entre 24 a 48 horas posterior a la administración de metformina, y por franca mejoría al suspenderla, se concluyó: intolerancia a metformina.

Por el cuadro clínico, fiebre, taquicardia, dolor abdominal, leucocitosis con neutrofilia, marcadores de sepsis elevados e imágenes tomográficas, se confirmó: diverticulitis aguda con sepsis severa

## Discusión y conclusión

Modelos experimentales encontraron transporte deficiente a través de la membrana epitelial intestinal, produciendo un incremento de la concentración de metformina y elevando las concentraciones de lactato dentro del enterocito. Además, la metformina modifica la secreción de GLP-1 y altera el

microbioma, esta última ha sido descrito como un mecanismo de acción adicional del medicamento<sup>6</sup>.

Por otro lado, se ha sugerido una predisposición genética en pacientes intolerantes a metformina específicamente en aquellos genotipos *SLC22A1* que expresan actividad incompleta de los transportadores de cationes orgánicos (TCO), tanto en el borde apical y basolateral del enterocito, promoviendo el incremento de la concentración intraluminal de metformina y duplicando el riesgo de intolerancia a metformina<sup>6,7</sup>.

La aparición precoz de la diarrea inmediatamente después de la administración de metformina y su mejoría después de retirarla, así como los antecedentes de cuadros similares previos, determinaron el diagnóstico de intolerancia a la metformina. Los efectos adversos gastrointestinales de metformina no solo estarían relacionados con un incremento de metformina luminal y epitelial, sino que, además, con un incremento del péptido intestinal vasoactivo, interacción con el sistema serotoninérgico intestinal y modificación en la secreción de ghrelina.

Existen estudios experimentales utilizando transferencia fecal de pacientes diabéticos en tratamiento con metformina a ratones de laboratorio que han encontrado mejoría en la tolerancia a la glucosa en animales de experimentación. Estos resultados sugieren la existencia de un mecanismo hipoglucémico adicional de metformina por alteración del microbiota<sup>8</sup>.

Estudios recientes encontraron incidencia de diverticulitis menor al 5% en pacientes con enfermedad diverticular colónica, reportándose mayor incidencia en obesos y a edad relativamente menor<sup>9</sup>. En el caso presentado, el paciente carece de factores que incrementan el riesgo para desarrollar diverticulitis (IMC  $\geq$  30, tabaquismo, administración de AINES o aspirina, entre otros); por ello, es probable que existan otros factores que hayan contribuido en su aparición. La diabetes, la enfermedad diverticular y la metformina *per se* alteran el microbiota con la consiguiente disbiosis intestinal y síntomas digestivos molestos.

Freckelton et al.<sup>10</sup> realizaron una investigación observacional, reportaron una disminución de la incidencia de diverticulitis aguda, alrededor de 20% en diabéticos con enfermedad diverticular. Este efecto aparentemente benéfico de metformina estaría asociado a sus efectos antiinflamatorios. Por la naturaleza del estudio, los autores recomiendan que estos resultados se consideren con cautela y que se amplíen con estudios de intervención, randomizados y prospectivos para encontrar resultados significativos.

Se concluye que la aparición precoz de diarreas acuosas y otros síntomas gastrointestinales entre 24 a 72 horas de la administración de metformina debe plantear la sospecha de intolerancia a la misma, iniciando el manejo oportuno con una reducción de la dosis, metformina de liberación prolongada o insulino-terapia. Se sugiere no infravalorar la presencia de alteraciones anatómicas intestinales porque estas pueden contribuir significativamente en la fisiopatología de intolerancia a la metformina.

## Bibliografía

1. Bouchoucha M, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders. *Diabetes Metab.* 2011; 37(2): 90-6. doi: 10.1016/j.diabet.2010.11.002.
2. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(4): 473-81. doi: 10.1111/dom.12854.
3. Dujic T, Zhou K, Donnelly LA, Tavendale R, Palmer CNA, Pearson ER. Association of Organic Cation Transporter 1 With Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. *Diabetes.* 2015; 64(5): 1786-93. doi: 10.2337/db14-1388.
4. Elbere I, Kalnina I, Silamikelis I, Konrade I, Zaharenko L, Sekacek K et al. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. *PLoS One.* 2018; 13(9): e0204317. doi: 10.1371/journal.pone.0204317.
5. McCreight LJ, Stage TB, Connelly P, Lonergan M, Nielsen F, Prehn C, et al. Pharmacokinetics of metformin in patients with gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(7): 1593-601. doi: 10.1111/dom.13264.
6. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetología.* 2016; 59: 426-35. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.
7. Zhou K, Donnelly LA, Kimber CH, Donnan P, Doney A, Leese G, et al. Reduced-function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study. *Diabetes.* 2009; 58: 1434-1439. doi: 10.2337/db08-0896.
8. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med.* 2017; 23(7): 850-8. doi: 10.1038/nm.4345.
9. Fluxá D, Quera R. Enfermedad diverticular: mitos y realidades [Diverticular disease: myths and realities]. *Rev Med Chil.* 2017; 145(2): 201-208. doi: 10.4067/S0034-98872017000200009.
10. Freckelton J, Evans JA, Croagh D, Moore GT. Metformin use in diabetics with diverticular disease is associated with reduced incidence of diverticulitis. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 52(9): 969-72. doi: 10.1080/00365521.2017.1325930.

## Mieloma no secretor

Jesús Ballano-Rodríguez-Solís<sup>1</sup>, Itziar Carmona-Zabala<sup>2</sup>, Santiago Nieto-Llanos<sup>3</sup>, Jaime de Miguel-Criado<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario del Henares. Madrid. España

<sup>2</sup> Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario del Henares, Coslada. Madrid. España

<sup>3</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario del Henares, Coslada. Madrid. España

<sup>4</sup> Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario del Henares, Coslada. Madrid. España

Recibido: 11/10/2020

Aceptado: 20/11/2020

En línea: 31/12/2020

**Citar como:** Ballano-Rodríguez-Solís J, Carmona-Zabala I, Nieto-Llanos S, de Miguel-Criado J. Mieloma no secretor. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dic); 5(3): 126-128. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a10.

**Cite this as:** Ballano-Rodríguez-Solís J, Carmona-Zabala I, Nieto-Llanos S, de Miguel-Criado J. Non-secretory myeloma. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dec); 5(3): 126-128. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a10.

**Autor para correspondencia:** Jesús Ballano-Rodríguez-Solís. [jesus.ballano@salud.madrid.org](mailto:jesus.ballano@salud.madrid.org)

### Palabras clave

- ▷ Mieloma no secretor
- ▷ Dolor óseo
- ▷ Aplastamientos vertebrales
- ▷ Osteoporosis secundaria
- ▷ Reacción leucoeritoblástica

### Keywords

- ▷ Non-secretory myeloma
- ▷ Bone pain
- ▷ Vertebral compression fractures
- ▷ Secondary osteoporosis
- ▷ Leukoerythroblastic reaction

### Resumen

El mieloma no secretor constituye una forma excepcional de mieloma (1% de los casos). Se trata de un subtipo que no presenta pico monoclonal ni en suero ni en orina. El estudio de cadenas ligeras libres en suero también resulta negativo. La fragilidad ósea y el dolor óseo, especialmente si asocian anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal, orientan hacia su existencia.

Se presenta el caso de una mujer de 76 años con aplastamientos vertebrales y dolor óseo difuso, finalmente diagnosticada de mieloma no secretor en fase avanzada. De esta forma, se pretende concienciar sobre su existencia para un diagnóstico y tratamiento precoces.

### Abstract

*A non-secretory myeloma is an exceptional form of myeloma (1% of cases). It is a subtype that does not present monoclonal gammopathy in serum or urine. The study of free light chains in serum is also negative. Bone fragility and bone pain, mainly if associated with anemia, hypercalcemia, and kidney failure, suggest its presence.*

*We present a 76-year-old woman with vertebral compression fractures and diffuse bone pain, finally diagnosed with advanced non-secretory myeloma. This case intends to raise awareness about a rare entity to make an early diagnosis and treatment.*

### Puntos destacados

- ▷ La ausencia de pico monoclonal no excluye el diagnóstico de mieloma múltiple.
- ▷ El diagnóstico de mieloma múltiple no secretor depende de la sospecha clínica.
- ▷ Las fracturas múltiples de huesos planos suponen un dato de alarma.

Según la capacidad secretora del MM, consideramos tres grupos: secretor de inmunoglobulinas completas (85%), secretor de cadenas ligeras o de Bence Jones (15%) y no secretor (<1%). El proteinograma en suero detecta generalmente un pico monoclonal en los secretores de inmunoglobulinas intactas, mientras que el proteinograma en orina es más útil en los secretores de cadenas ligeras, si bien, en la actualidad se determinan niveles de cadenas ligeras libres en suero.

## Introducción

El mieloma múltiple (MM) se define como una proliferación clonal de células plasmáticas. Estas células, en condiciones fisiológicas, son capaces de sintetizar y secretar anticuerpos, los cuales están formados por cadenas pesadas que determinan su isotipo (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD) y cadenas ligeras (kappa y lambda). Cada clon fisiológico de células plasmáticas produce una determinada inmunoglobulina y una pequeña cantidad de cadena ligera libre (CLL).

Un escaso número de MM no secretan el componente monoclonal (verdaderos no secretores) o ni siquiera pueden sintetizarlo (no productores)<sup>1,2</sup>. La expansión clonal suele afectar a la médula ósea de forma difusa, aunque puede organizarse en masas denominadas plasmocitomas. El daño óseo ocasiona una osteoporosis secundaria con dolor óseo asociado, hipercalcemia y anemia normocítica<sup>1</sup>. En casos de afectación severa pueden sucederse fracturas patológicas y agravarse las citopenias secundariamente a la infiltración medular. La insuficiencia renal viene favorecida en mayor medida por la eliminación de cadenas ligeras («riñón del mieloma»).

En la práctica clínica, la principal sospecha se establece con la presencia de síntomas CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas) y la consecuente realización de un proteinograma con pico monoclonal (en suero u orina). El diagnóstico se confirma con la obtención de muestra de médula ósea con al menos un 10% de células plasmáticas clonales<sup>3</sup> (Tabla 1).

Células plasmáticas (CP) clonales en médula ósea $\geq$ 10% o biopsia confirmatoria de plasmocitoma óseo o extramedular y cualquiera de los siguientes eventos:	
Daño orgánico (CRAB)	Marcadores particulares
HiperCalcemia Insuficiencia Renal Anemia Lesiones óseas ( <i>Bone disease</i> )	CP clonales en médula ósea $\geq$ 60%
	Cadenas ligeras libres (ambos): • CLL alterada/no-alterada $\geq$ 100 • CLL alterada $\geq$ 100 mg/L
	Estudio RM con > 1 lesión focal

Tabla 1. Criterios diagnósticos de mieloma múltiple (IMWG, 2014).

La ausencia de pico monoclonal en el MM no secretor, un hecho excepcional, puede ocasionar un retraso en el diagnóstico y ensombrecer el pronóstico, aun cuando su tratamiento y supervivencia podrían superponerse al MM secretor.

## Caso clínico

### Antecedentes personales

Mujer de 76 años de raza caucásica. Sin alergias medicamentosas. Exfumadora. Cardiopatía isquémica. Lumbalgia crónica en relación con espondilosis, escoliosis y aplastamientos osteoporóticos lumbares. Gammagrafía con depósitos patológicos en costillas y columna sugestivos de origen osteoporótico. Cirugías previas: cifoplastia D12, artrodesis L4-L5.

Tratamiento habitual: ácido acetilsalicílico, bisoprolol, atorvastatina, pantoprazol, mirtazapina, oxicodona/naloxona, pregabalina, calcio, vitamina D, alendronato.

Situación basal: dependiente para actividades básicas. Deambula con andador. No deterioro cognitivo. Vive con su familia.

### Enfermedad actual

La paciente acudió a Urgencias hospitalarias por empeoramiento de lumbalgia crónica con imposibilidad para la deambulación en los últimos días. Asociaba hiporexia y astenia más intensas respecto sus habituales, que sus familiares relacionaban con agudización de dolor crónico. No refirieron caídas, traumatismos, clínica miccional ni fiebre.

### Exploración física

- Mal aspecto. Caquética. Palidez mucocutánea.
- Auscultación cardíaca: rítmica, sin soplos.
- Auscultación pulmonar: hipofonosis, sin ruidos sobreañadidos.
- Abdomen: blando, no doloroso, sin masas, ruidos normales.
- Extremidades: no se aprecian edemas ni signos de trombosis.

### Pruebas complementarias

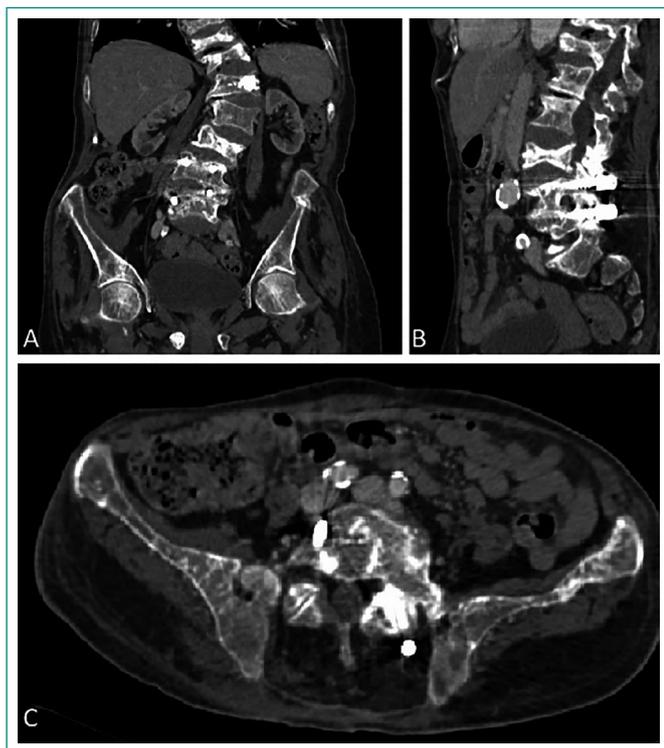
- Analítica de sangre. Leucocitos 7.340/mm<sup>3</sup> (3.600-10.500) con fórmula normal, hemoglobina 8,9 g/dL (11,8-15,8), VCM 99 fl (80-101), plaquetas 156.000/mm<sup>3</sup> (140.000-370.000); INR 1,06; creatinina 1,28 mg/dL (0,5-1,1), urea 117 mg/dL (20-50), potasio 5,1 mEq/L (3,5-5,3), ácido úrico 8,3 mg/dL (1,9-7,5), proteínas totales 4,9 g/dL (5,7-8,2), albúmina 3,0 g/dL (3,2-4,8), calcio corregido 10,3 (8,6-10,2), bilirrubina 0,3 mg/dL (0,3-1,2), LDH 304 U/L (120-246), GPT 18 U/L (10-49), GOT 19 U/L (0-37), GGT 36 U/L (0-38), proteína C reactiva 32 mg/L (0-5). Vitamina B12 460 pg/mL (211-911), ácido fólico 7,4 ng/mL (3,4-10), ferritina 365 ng/mL (10-120). TSH 0,16 (0,35-5,5), T4 libre 1,50 ng/dL (0,77-1,76). Proteinograma: no se observa componente monoclonal. Cadenas ligeras libres: indetectables.
- Orina de 24 horas. 0,08 g proteínas/24 horas (0,0-0,1).
- Radiografía de tórax. Osteopenia. Callos de fractura en ambas parrillas costales.
- Radiografía de pelvis. Osteopenia. Callos de fractura en rama ileopubiana e isquiopubiana derechas.
- Radiografía de columna lumbar. Fracturas vertebrales desde T12 hasta L5.
- Resonancia magnética (RM) cervical y lumbar. Cambios degenerativos en cuerpos vertebrales. Sin datos de mielopatía compresiva. Material de osteosíntesis.
- Frotis de sangre periférica. Cuadro leucoeritroblástico (anisopoiquilocitosis, dacriocitos, plaquetas grandes y dismórficas).
- Mamografías y ecografía mamaria. Sin lesiones.
- Tomografía computarizada (TC) toraco-abdomino-pélvica con contraste. Patrón apolillado difuso en esqueleto axial con aplastamientos vertebrales múltiples.
- Biopsia de médula ósea. Amplia infiltración (95%) por células plasmocitoides marcadamente atípicas con pseudoinclusiones y nucleolos. En el estudio inmunohistoquímico muestran intensa positividad de membrana para CD38, mostrándose negativas para anticuerpos frente a cadenas ligeras kappa y lambda, CD20, marcadores epiteliales (AE1-AE3) y melánicos (MelanA), confirmándose que se tratan de células plasmáticas atípicas.

### Evolución

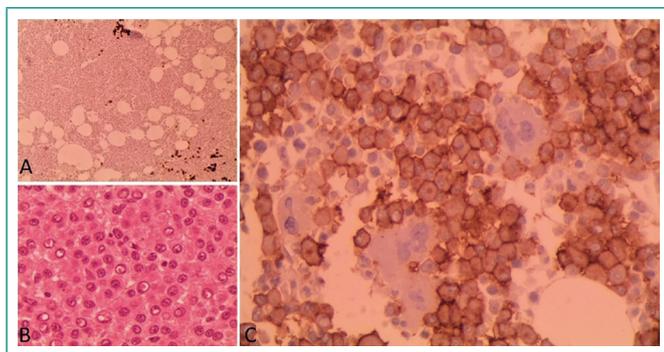
Se realizó estudio para descartar complicación medular o radicular a través de RM cervical y lumbar, sin hallazgos relevantes. En la valoración diaria en planta, el dolor óseo difuso, la hiporexia y una consunción evidente dominaban el cuadro clínico. Ante anemia progresiva (Hb 8,0 g/dL) y trombopenia de nueva aparición (88.000/mm<sup>3</sup>), se realizó extensión de sangre periférica observándose cuadro leucoeritroblástico, planteando diagnóstico diferencial de ocupación medular<sup>4</sup>.

La ausencia de pico monoclonal hasta ese momento, dirigió el diagnóstico diferencial a otras posibilidades diferentes al MM, principalmente: mielofibrosis y carcinoma sólido metastásico. Se descartó esplenomegalia en ecografía, haciendo poco probable la mielofibrosis primaria. Asimismo, se realizó biopsia de médula ósea en cresta iliaca anterior tras intento infructuoso en cresta posterior. El hueso presentaba una consistencia muy friable sospechosa de malignidad, considerándose a priori carcinoma de mama o pulmón por su frecuente metastatización ósea.

Se realizó estudio mamario dentro de la normalidad y TC torácico-abdomino-pélvico, describiendo patrón apolillado en costillas, vértebras y huesos pélvicos (Figura 1); no se encontraron lesiones pulmonares. La realización de biopsia de médula ósea (Figura 2) confirmó el diagnóstico de mieloma múltiple no secretor.



**Figura 1.** Múltiples aplastamientos vertebrales (A y B) con patrón apolillado difuso que alterna zonas escleróticas y osteopénicas (A, B y C).



**Figura 2.** Infiltración masiva por celularidad neoplásica con escasa celularidad hematopoyética (A). Atipia celular marcada con pseudo-inclusiones y nucleolos (B). La inmunohistoquímica para CD38 resulta intensamente positiva en la celularidad neoplásica (C).

La paciente presentaba situación de caquexia oncológica y dependencia para las actividades básicas, por lo que se consideró fútil, incluso deletéreo, el tratamiento quimioterápico. Como parte del manejo paliativo para mejorar su calidad de vida y controlar el dolor óseo se administró ácido zoledrónico 4 mg mensual y dexametasona 4 mg diarios, lo que permitió reducir la dosis de opioides y facilitar las transferencias.

## Diagnóstico

Mieloma múltiple no secretor.

## Discusión y conclusión

El MM no secretor es una variante de mieloma excepcional. La ausencia de pico monoclonal en el proteinograma de sangre y orina condiciona un diagnóstico dificultoso, basado fundamentalmente en la sospecha clínica. Pese a centrar nuestra atención en la búsqueda de MM, resulta importante recordar que la existencia de pico monoclonal no es un criterio diagnóstico<sup>3</sup> (Tabla 1).

Un dato particular que podría ayudar a diferenciar osteoporosis primaria (postmenopáusica y senil) de secundaria a otras patologías es el tipo de huesos afectados. En la osteoporosis primaria suelen afectarse huesos esponjosos sometidos a carga, como las vértebras, mientras que las lesiones en huesos planos no sometidos a carga, especialmente si son múltiples, resultan sospechosas<sup>5</sup>. El dolor óseo difuso en zonas sin fractura, también resulta alarmante.

De esta forma, ante una sospecha alta de mieloma, con síntomas CRAB y especialmente si existe cuadro consuntivo, debemos valorar la obtención de muestra de médula ósea con independencia de la presencia de pico monoclonal. Así, evitaremos demorar el diagnóstico y podremos mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Para concluir, el caso expuesto también resalta la importancia de prestar cuidadosa atención a la información que aportan paciente y familiares, ya que cuadros crónicos como una lumbalgia, pueden reorientarse y finalmente ser debidos a entidades previamente no sospechadas o incluso descartadas.

## Bibliografía

1. Dupuis MM, Tuchman SA. Non-secretory multiple myeloma: from biology to clinical management. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 7583-7590. doi: 10.2147/OTT.S122241.
2. Corso A, Mangiacavalli S. Non-Secretory Myeloma: Ready for a new Definition? *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017; 9(1): e2017053. doi: 10.4084/MJHID.2017.053.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12): e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
4. Tabares Calvache E, Tabares Calvache AD, Faulhaber GAM. Systematic review about etiologic association to the leukoerythroblastic reaction. *Int J Lab Hematol.* 2020 Jun 20. doi: 10.1111/ijlh.13238.
5. Mosebach J, Thierjung H, Schlemmer HP, Delorme S. Multiple Myeloma Guidelines and Their Recent Updates: Implications for Imaging. *Rofo.* 2019; 191(11): 998-1009. doi: 10.1055/a-0897-3966.

## Síndrome de DRESS en un paciente tratado con sulfasalazina y amoxicilina-ácido clavulánico

Rita Nogueiras-Álvarez<sup>1</sup>, Aurora Gutiérrez-González<sup>2</sup>, Estefanía Alejandra Montenegro-Echeverría<sup>3</sup>, Ana María Arnáiz-García<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España

<sup>2</sup> Servicio de Alergología. Hospital El Bierzo. Ponferrada. León. España

<sup>3</sup> Servicio de Alergología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España

<sup>4</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España

Recibido: 28/06/2020

Aceptado: 01/12/2020

En línea: 31/12/2020

**Citar como:** Nogueiras-Álvarez R, Gutiérrez-González A, Montenegro-Echeverría EA, Arnáiz-García AM. Síndrome de DRESS en un paciente tratado con sulfasalazina y amoxicilina-ácido clavulánico. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dic); 5(3): 129-132. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a11.

**Cite this as:** Nogueiras-Álvarez R, Gutiérrez-González A, Montenegro-Echeverría EA, Arnáiz-García AM. DRESS syndrome in a patient treated with sulfasalazine and amoxicillin-clavulanic acid. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dec); 5(3): 129-132. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a11.

**Autor para correspondencia:** Rita Nogueiras-Álvarez. [rita.nogueiras@scsalud.es](mailto:rita.nogueiras@scsalud.es)

### Palabras clave

- ▷ Síndrome de DRESS
- ▷ Síndrome de hipersensibilidad a fármacos
- ▷ Reacción farmacológica
- ▷ Farmacología clínica
- ▷ Alergología

### Keywords

- ▷ DRESS syndrome
- ▷ Drug Hypersensitivity Syndrome
- ▷ Drug reaction
- ▷ Clinical pharmacology
- ▷ Allergology

### Resumen

El síndrome de DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) es un síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos que tiene lugar entre 2-6 semanas después de la primera toma del fármaco responsable. Describimos el caso de un varón de 57 años que ingresó en nuestro hospital por una infección respiratoria y erupción cutánea que fue puesta en contexto de un síndrome DRESS. Las manifestaciones cutáneas empeoraron después de la ingesta de amoxicilina durante tratamiento concomitante con sulfasalazina. Cuando se sospecha un síndrome DRESS, la retirada de los fármacos responsables es crucial para evitar un posible desenlace fatal.

### Abstract

DRESS syndrome (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) is a drug-induced hypersensitivity syndrome that occurs between 2-6 weeks after the first taking of the responsible drug. We describe the case of a 57-year-old man admitted to our hospital due to a respiratory infection and a skin rash placed in the context of DRESS syndrome. The cutaneous manifestations worsened after the intake of amoxicillin during concomitant treatment with sulfasalazine. When DRESS syndrome is suspected, withdrawal of the responsible drugs is crucial to avoid a possible fatal outcome.

### Puntos destacados

- ▷ El DRESS es una entidad poco frecuente pero cuyas complicaciones y consecuencias pueden ser fatales. Su reconocimiento precoz es fundamental.
- ▷ Múltiples fármacos pueden desencadenarlo, entre ellos, derivados de penicilina (como amoxicilina) o sulfonamidas (como sulfasalazina), ambos presentes en este caso.

## Introducción

El síndrome de DRESS es una reacción de hipersensibilidad retardada a fármacos que ocurre en las 2 a 6 semanas posteriores a la primera ingesta del fármaco responsable.

El tiempo de aparición de esta reacción es más prolongado que el observado en otras reacciones cutáneas graves producidas por fármacos (por ejemplo, erupciones morbiliformes: 4-9 días; síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica: 4-28 días). Esto, a menudo, retrasa su diagnóstico<sup>1</sup>.

## Caso clínico

### Antecedentes

Hombre de 57 años, con intolerancia a AINEs y levofloxacino. Antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus inducida por glucocorticoides, obesidad, trastorno de ideas delirantes, asma grave corticodependiente (en tratamiento con 20 mg de prednisona durante más de 30 años). En seguimiento por reumatología desde 2015 por artritis reumatoide seronegativa: inicialmente recibió tratamiento con hidroxiloroquina y colchicina. Posteriormente, en abril de 2018, se pautó metotrexato 15 mg s.c. Tras el inicio de metotrexato, el paciente informó de un aumento en su disnea basal y episodios repetidos de infección respiratoria, por lo que se suspendió el medicamento y se pautó salazopyrina® [sulfasalazina] (SZP) en julio de 2018.

Tratamiento habitual: sulfasalazina 500 mg/día, tapentadol 100 mg/12 h, hidroxiloroquina 200 mg/12 h, carbonato cálcico/colecalciferol, risedronato 75 mg/mes, aripiprazol 5 mg/día, olmesartán 10 mg, omeprazol 20 mg, fluticasona furoato /vilanterol trifenatato 184/22 mcg una inhalación/día, prednisona 20 mg/día, mometasona 200 mcg/día, montelukast 10 mg/día.

## Enfermedad actual

En agosto de 2018, el paciente consultó por molestias generales, sensación dis-térmica (temperatura: 38 °C), dolor torácico pleurítico y aumento de su disnea basal, sin tos o esputo asociados. Además, presentaba una erupción cutánea pruriginosa en cara, cuello, pecho y espalda.

## Exploración física

TA 112/70 mmHg; FC 86 lpm y SatO<sup>2</sup> basal 96%.

Estaba eupneico en reposo. Auscultación cardiorrespiratoria y exploración abdominal y de miembros inferiores sin hallazgos. Piel: erupción maculopapular en región facial, cuello, pecho y espalda.

## Pruebas complementarias

Análiticamente presentó un aumento de neutrófilos (aunque sin leucocitosis) y PCR, así como alteración de las pruebas de función hepática. No hubo hallazgos relevantes en el análisis de orina. En la radiografía de tórax se evidenció un área de aumento de densidad en el pulmón derecho.

Tras el examen físico y con estos resultados, se decidió ingresar al paciente bajo sospecha de exacerbación asmática en el contexto de infección respiratoria, y se prescribió antibioterapia con amoxicilina-clavulánico.

## Evolución

Tras 48 horas, sufrió empeoramiento de los síntomas cutáneos (extensión a extremidades) y se decidió suspender la SZP introducida 30 días antes, y sustituir la amoxicilina-clavulánico por piperacilina-tazobactam.

Se solicitaron más pruebas complementarias: hemocultivos, urocultivo, cultivo de esputo, serologías (incluyendo CMV, parvovirus B19, VEB, VHB, VHC, VHA, VHE, VIH, herpes simplex VHS-1 y VHS-2, herpes virus humanos tipo 6, tipo 7, tipo 8, *Zoster*, *Bartonella henselae*, *C.burnetii* y *M.pneumoniae*), ecografía abdominal. Todas, sin hallazgos relevantes.

Se le diagnosticó un síndrome de DRESS y se inició tratamiento con altas dosis de metilprednisolona (día 10 de ingreso), con una mejoría clínica y analítica. Pasados 15 días, se progresó a un régimen de corticoides descendente. Tras el alta, se tardó 4 meses en apreciar normalización de las pruebas de la función hepática (**Tabla 1**).

	Analítica previa al inicio del tratamiento con SZP	Día del ingreso	Día 4 de ingreso	Analítica del día 7 de ingreso	Analítica del día 10 de ingreso	Analítica pasados 15 días del ingreso	Analítica pasado 1 mes del ingreso	Analítica 2 meses posingreso	Analítica 4 meses posingreso
Leucocitos, valor absoluto [3000-10000/ $\mu$ L]	<b>11400</b>	8300	9000	<b>13000</b>	<b>16900</b>	<b>11200</b>	9300	5300	8300
Neutrófilos, valor absoluto, porcentaje [1400-7500/ $\mu$ L, (42-75%)]	<b>8300</b> (73,1%)	6700 ( <b>79,9%</b> )	6100 (67,4%)	6700 (51,3%)	<b>13100</b> ( <b>77,6%</b> )	<b>8800</b> ( <b>79,3%</b> )	7500 ( <b>81%</b> )	3100 (59,2%)	4600 (55,1%)
Eosinófilos, valor absoluto, porcentaje [0-540/ $\mu$ L, (0-8%)]	200 (1,7%)	300 (3,9%)	<b>600</b> ( <b>7,7%</b> )	<b>1200</b> ( <b>9,3%</b> )	<b>500</b> (3%)	100 (0,7%)	100 (0,7%)	100 (2,7%)	200 (2%)
Linfocitos, valor absoluto, porcentaje [1200-5000/ $\mu$ L, (20-50%)]	1800 (15,9%)	500 (6,6%)	1300 (14,5%)	4400 (33,6%)	1800 (10,9%)	1700 (15,6%)	1000 (11,1%)	1800 (34,4%)	2500 (30,3%)
PCR [0,0-0,5 mg/dL]	0,8	<b>5,1</b>	<b>2,4</b>	<b>2,5</b>				<b>2,0</b>	0,2
LDH [105-215 U/L]	170		253	414		<b>472</b>	<b>379</b>	206	192
Lactato [5,7-18,0 mg/dL]			18,4						
ALT [2-40 U/L]	27		<b>133</b>	<b>722</b>	<b>547</b>	<b>902</b>	<b>624</b>	<b>104</b>	<b>62</b>
AST [1-35 U/L]	22		<b>55</b>	<b>160</b>	<b>56</b>	<b>131</b>	<b>200</b>	27	25
GGT [11-50 U/L]	22		<b>73</b>	<b>465</b>	<b>288</b>	<b>297</b>	<b>1144</b>	<b>140</b>	41
FAL [46-116 U/L]	52		67	<b>188</b>	<b>122</b>	119	115	73	70
Bilirrubina total [0,1-1,2 U/L]	0,8		0,6	0,7	1,1	0,6	<b>1,8</b>	0,4	0,4
Creatinina [0,72-1,18 mg/dL]	0,99	1,08	0,88	1,11	0,89	0,83	1,02	0,77	0,81
Urea [5-50 mg/dL]	<b>44</b>	<b>48</b>	37	<b>61</b>	45	43		44	24
TFGe [ $>60$ mL/min/1,73m <sup>2</sup> ]	84	76	$>90$		$>90$	$>90$	81	$>90$	$>90$

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FAL: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; SZP: sulfasalazina, salazopyrina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

**Tabla 1.** Evolución de los parámetros analíticos.

## Diagnóstico

Síndrome de DRESS.

## Discusión y conclusión

La frecuencia del DRESS depende del fármaco y del estado inmunitario del paciente. Muchos medicamentos pueden desencadenarlo, pero los relacionados más frecuentemente son: antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) y alopurinol, antibióticos (especialmente derivados de penicilina y sulfonamidas)<sup>2</sup>; AINEs (ibuprofeno, fenilbutazona), antirretrovirales (nevirapina); inhibidores de tirosina quinasa<sup>3</sup> (imatinib, sorafenib, vemurafenib).

Las manifestaciones incluyen la tríada: afectación cutánea (una erupción morbiliforme es lo más frecuente; ocasionalmente, puede asociarse edema<sup>4</sup>,

siendo muy típica la localización periorbital), alteraciones hematológicas (linfocitosis atípica, eosinofilia) y afectación visceral (muy frecuente a nivel hepático).

La afectación multiorgánica hace que el DRESS, a diferencia de otras reacciones cutáneas por fármacos (toxicodermias), sea una entidad especialmente relevante, grave y con alta mortalidad (hasta 10%)<sup>5</sup>.

Su patogenia no se conoce completamente. Una de las teorías postuladas es que se activan macrófagos y linfocitos T que liberan citocinas<sup>6</sup>. También se ha descrito que, en ocasiones, durante el inicio del DRESS, hay reactivación de virus herpes (VHH-6, VHH-7, VEB, CMV)<sup>7</sup>.

Actualmente, los criterios más utilizados para su diagnóstico son los propuestos por el Registro de reacciones adversas cutáneas graves (RegiSCAR)<sup>8</sup> (Tabla 2).

Puntuación - Criterio	-1	0	1	Comentario
<b>Fiebre</b> (temperatura $\geq 38,5$ °C)	No/Desconocido	Sí		Episodios agudos
<b>Aumento de tamaño de ganglios linfáticos</b>		No/Desconocido	Sí	>1 cm, en $\geq 2$ áreas diferentes
<b>Eosinofilia</b> Eosinófilos $\geq 0,7 \times 10^9/L$ o $\geq 10\%$ si la cifra absoluta de leucocitos $< 4,0 \times 10^9/L$		No/Desconocido	Sí	<b>Otorgar 2 puntos</b> en casos de eosinofilia extrema, esto es: • Eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ o • $\geq 20\%$ si el recuento absoluto de leucocitos es $< 4,0 \times 10^9/L$
<b>Linfocitos atípicos</b>		No/Desconocido	Sí	
<b>Rash cutáneo</b>				Aparición < 21 días antes de la hospitalización
Extensión > 50% del área corporal		No/Desconocido	Sí	
Rash sugerente de DRESS	No	Desconocido	Sí	$\geq 2$ síntomas: púrpura (de localización diferentes a las piernas), edema facial, infiltración, descamación psoriasisiforme
<b>Biopsia sugerente de DRESS</b>	No	Sí/ Desconocido		<b>Otorgar (-1) puntos</b> si los resultados encajan con otros diagnósticos dermatopatológicos diferentes
<b>Afectación orgánica</b>				Excluyendo otras causas, máxima puntuación: 2 puntos
Hígado: suficiente 1 criterio		No/Desconocido	Sí	• ALT > 2 $\times$ LSN, en 2 determinaciones de días diferentes • Bil-D > 2 $\times$ LSN, en 2 determinaciones de días diferentes • AST, Bil-T, FAL todas > 2 $\times$ LSN, en una única determinación
Riñón: suficiente 1 criterio		No/Desconocido	Sí	• Creatinina > 1,5 $\times$ valor basal del paciente, en 2 determinaciones de días diferentes • Proteinuria > 1 g/día, hematuria, disminución del aclaramiento de creatinina o disminución de la TFGe
Pulmón: suficiente 1 criterio		No/Desconocido	Sí	• Evidencia de afectación intersticial (TC, radiografía de tórax) • Lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar con identificación de anomalías • Gasometría anómala
Músculo/Corazón: suficiente 1 criterio		No/Desconocido	Sí	• Aumento de la CPK en suero > 2 $\times$ LSN • Aumento de las fracciones de la isoenzima: CPK-MM (músculo esquelético), CPK-MB (músculo cardíaco) • Elevación de troponina T (> 0,01 $\mu g/L$ ) • Pruebas de imagen con identificación de anomalías (radiografía de tórax, ecocardiograma, ECG, EMG, TC o RMN)
Páncreas		No/Desconocido	Sí	Amilasa y/o lipasa > 2 $\times$ LSN
Otros órganos		No/Desconocido	Sí	Bazo, tiroides, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal
<b>Resolución del rash <math>\geq 15</math> días</b>	No/Desconocido	Sí		
<b>Exclusión de otras causas</b>		No/Desconocido	Sí	<b>Otorgar 1 punto si <math>\geq 3</math> tests son realizados y su resultado es negativo</b>
Hepatitis A, B, C				Al menos 2 tests son negativos y 1 es desconocido: negativo
Mycoplasma/Chlamydia				Al menos 1 test es negativo y 1 es desconocido: negativo
Anticuerpos antinucleares				
Hemocultivos				Toma de muestras dentro de los 3 primeros días
<b>Puntuación (score) final</b>				
<2: DRESS excluido; 2-3: DRESS posible; 4-5: DRESS probable; $\geq 6$ : DRESS definitivo.				
ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; Bil-D: bilirrubina directa; Bil-T: bilirrubina total; CMV: citomegalovirus; CPK: creatina fosfoquinasa; CPK-MB: creatina fosfoquinasa de músculo cardíaco; CPK-MM: creatina fosfoquinasa de músculo; DRESS: <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> ; ECG: electrocardiograma; EMG: electromiograma; FAL: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamil transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; LSN: límite superior de la normalidad; PCR: proteína C reactiva; RMN: resonancia magnética nuclear; TC: tomografía computerizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VEB: virus de Epstein-Barr; VHH: virus herpes humano.				

**Tabla 2.** Datos que se valoran en el RegiSCAR para diagnosticar un DRESS (modificada de Cheng et al.)<sup>9</sup>.

El tratamiento implica suspender el fármaco causante, aplicar medidas sintomáticas y terapia con corticosteroides para intentar reducir el daño a órganos internos.

Desafortunadamente, los pacientes con DRESS no son candidatos a terapias de desensibilización, ya que se trata de un fenómeno inmunológico y no de una reacción alérgica<sup>10</sup>.

En el caso descrito, aunque la aparición de la erupción fue posterior al inicio de SZP, hubo un claro empeoramiento de los síntomas cutáneos tras pautar amoxicilina-clavulánico.

Existen casos descritos donde la amoxicilina está implicada como posible desencadenante de DRESS en pacientes tratados con SZP<sup>10,11,12</sup> y, a su vez, se han descrito casos de pacientes que desarrollan hipersensibilidad a amoxicilina en el contexto de un DRESS<sup>13,14</sup>. Aunque el mecanismo por el cual la amoxicilina produciría este síndrome, no se conoce claramente; se cree que produce un desequilibrio en el mecanismo por el cual la SZP se metaboliza, generando acumulación de metabolitos tóxicos responsables de desencadenar el DRESS.

Cuando un paciente tratado con SZP precisa iniciar antibioterapia con amoxicilina, se recomienda interrumpir el uso del primero de los medicamentos<sup>15</sup>, ante la posibilidad de que SZP desencadene un síndrome de DRESS.

## Bibliografía

1. Kliegman RM, Stanton BM, St Geme J, Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:3112-3113.
2. Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Oct 6;1-15. doi: 10.1007/s00228-020-03005-9.
3. Vatel O, Aumont C, Mathy V, Petit M, Ferial J, Sloma I, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by imatinib in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017; 58(2): 473-74. doi: 10.1080/10428194.2016.1201575.
4. Fernando SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Australas J Dermatol*. 2014; 55(1): 15-23. doi: 10.1111/ajd.12085.
5. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):588-97. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.01.017.
6. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol*. 1995; 155(1): 462-72.
7. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2006; 155(2): 301-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07238.x.
8. The RegiSCAR Project website: <http://www.regiscar.org>.
9. Chen Y-C, Cho Y-T, Chang C-Y, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatol Sin*. 2013; 31(4): 196-204. doi.org/10.1016/j.dsi.2013.09.006.
10. Sussman S, Devlin V, Dimitriades VR. A Teenager With Sulfasalazine-Associated DRESS Syndrome After the Introduction of Amoxicillin. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017; 56(3): 290-91. doi: 10.1177/0009922816656624.
11. Girelli F, Bernardi S, Gardelli L, Bassi B, Parente G, Dubini A, et al. A New Case of DRESS Syndrome Induced by Sulfasalazine and Triggered by Amoxicillin. *Case Rep Rheumatol*. 2013; 2013: 409152. doi: 10.1155/2013/409152.
12. Takimoto R, Honda T, Kataoka TR, Ueshima C, Otsuka A, Kabashima K. DIHS/DRESS-like eruption possibly induced by amoxicillin during treatment with nivolumab. *Eur J Dermatol*. 2019 Apr 1;29(2):228-229. doi: 10.1684/ejd.2019.3522.
13. Ben Fredj N, Aouam K, Chaabane A, Toumi A, Ben Rhomdhane F, Boughattas N, et al. Hypersensitivity to amoxicillin after drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) to carbamazepine and allopurinol: a possible co-sensitization. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70(2): 273-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03685.x.
14. Aouam K, Fredj Nadia B, Amel C, Naceur B. Amoxicillin-Induced Hypersensitivity After DRESS To Carbamazepine. *World Allergy Organ J*. 2010 Jul;3(7):220-2. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181eab930.
15. Lang M, Fish J, Covelli C, Schreiber BE. DRESS syndrome triple whammy: sulfasalazine, amoxicillin and HHV-7. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017; 78(11): 648-49. doi: 10.12968/hmed.2017.78.11.648.

## Rituximab en lupus sistémico ampolloso

Mariana Cruz, Diego Carlos Graña-Cruz, Leticia Pérez, Javier Gaudiano  
 Servicio de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

Recibido: 03/08/2020  
 Aceptado: 22/10/2020  
 En línea: 31/12/2020

Citar como: Cruz M, Graña-Cruz DC, Pérez L, Gaudiano J. Rituximab en lupus sistémico ampolloso. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dic); 5(3): 133-136. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a8.

Cite this as: Cruz M, Graña-Cruz DC, Pérez L, Gaudiano J. Rituximab in Refractory Cutaneous Lupus. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dec); 5(3): 133-136. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a8.

Autor para correspondencia: Diego Carlos Graña-Cruz. [diegograna@adinet.com.uy](mailto:diegograna@adinet.com.uy)

### Palabras clave

- ▷ Lupus
- ▷ Compromiso cutáneo
- ▷ Rituximab

### Keywords

- ▷ Lupus
- ▷ Skin involvement
- ▷ Rituximab

### Resumen

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica autoinmune de compromiso multiorgánico, infrecuente en el sexo masculino, donde se presenta con una mayor morbimortalidad. Se presenta el caso clínico de un hombre que debuta con compromiso sistémico grave, agregando compromiso cutáneo bulloso refractario a tratamiento inmunosupresor, con una buena respuesta posterior a rituximab.

### Abstract

*Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease of multiorgan commitment, uncommon in the male sex, where it occurs with greater morbidity. The clinical case of a man who debuts with severe systemic commitment, adding refractory bullous skin commitment to immunosuppressive treatment, with a good response after rituximab.*

### Puntos destacados

- ▷ Rituximab puede dar buenos resultados en algunos pacientes con lupus eritematoso cutáneo refractario.

El examen físico mostraba placas de aspecto herpetiforme, descamantes a nivel de manos y antebrazos, algunas de ellas con lesiones ampollares, respetando palmas (**Figuras 1, 2 y 3**); sin eritema malar, úlceras orales, ni otros elementos de compromiso cutáneo. Edema de cara periorbitario y orinas espumosas.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune con afectación multiorgánica<sup>1,2</sup>.

El compromiso cutáneo ocurre en el 70% de los casos. Las lesiones cutáneas pueden ser específicas o inespecíficas. Entre las primeras están el lupus eritematoso cutáneo (LEC) crónico, subagudo y agudo<sup>3,4</sup>. Entre las inespecíficas está el LES bulloso, enfermedad rara subepidérmica<sup>3,4</sup>.

## Caso clínico

### Antecedente y exploración física

Varón de 19 años que consulta por lesiones eritematosas pruriginosas a nivel de ambos miembros superiores acompañada de vesículas.



**Figura 1.** Placas urticariformes a nivel de manos y antebrazos, algunas de ellas con lesiones ampollares.



Figuras 2 y 3. Lesiones ampollares con características urticariformes en ambos antebrazos.

## Pruebas complementarias

Se realizan las siguientes pruebas complementarias:

- Hb 10,2 g/dL, VCM 83 fl, HCM 26 pg, plaquetas 109.000 mm<sup>3</sup>, leucocitos: 2.530 mm<sup>3</sup>; linfocitos 1.040 mm<sup>3</sup>.
- Proteína C reactiva de 2.
- Creatinina de 1,14 mg/dL, azoemia 0,67 g/L.
- Albumina 2,1 g/dL.
- Examen de orina: proteinuria 6,6 g/L, índice proteinuria/creatininuria 3,8.
- Glóbulos rojos dismórficos.
- Anticuerpos antinucleares (ANA) 1/1280 patrón homogéneo; Anti SM + / Anti RNP + / Anti Ro + / Anti LA +; Anti DNA +.
- C3 0,2 mg/dL y C4 0,0 mg/dL; velocidad de eritrosedimentación de 125 mm/h.
- Test de Coombs positivo.

Los hallazgos son compatibles con un lupus eritematoso sistémico con compromiso cutáneo, renal y hematológico cumpliendo los criterios clasificatorios establecido por SLICC/ACR 2013. Se plantea una punción biopsica renal con el resultado de nefropatía lúpica tipo IV, SLEDAI de 16<sup>5</sup> (Tabla 1).

Se inicia bolo de metilprednisolona (MPD) 1 g/día durante tres días, pauta de corticoides descendente, micofenolato 3 g día e hidroxycloquina 200 mg/día. Al cabo de un mes del inicio del tratamiento, se observa mejoría de la afectación renal y hematológica, pero agravamiento del compromiso cutáneo persistiendo con un SLEDAI de 10.

Se plantea compromiso cutáneo refractario. Se indica nueva serie de bolos de MPD + ciclofosfamida (CFM) con mala respuesta, observándose al tercer bolo de CFM, extensión de las lesiones bajo tratamiento. Se indica rituximab 1 gr IV en 2 tomas cada 15 días. A los seis meses del inicio del tratamiento, presenta mejoría franca del compromiso cutáneo manteniendo la remisión a nivel renal y hematológico con un SLEDAI de 2.

## Diagnóstico

Lupus sistémico ampoloso refractario.

## Discusión

El LEC es un hallazgo frecuente en los pacientes con LES, pudiendo alcanzar un 70% de las manifestaciones. Constituye muchas veces su carta de presentación y, en algunos casos, se presenta aún en ausencia de enfermedad sistémica<sup>6,7</sup>.

El lupus cutáneo buloso es una forma de presentación atípica, que suele aparecer en menos del 5% de los pacientes, asociado a una gran actividad y, sobre todo, a la presencia de nefritis lúpica<sup>8</sup>. Si bien es más frecuente en mujeres de raza negra, es compatible con nuestro caso, por la gran actividad sistémica y un compromiso renal proliferativo<sup>4</sup>. Histológicamente se comporta de forma muy similar al pénfigo buloso y la dermatitis herpetiforme.

Las lesiones pueden aparecer en cualquier sector. Frecuentemente se observan en tronco, cuello y miembros superiores, como en nuestro caso clínico, observándose cierta tendencia a presentarse en aquellas áreas fotoexpuestas<sup>4,9</sup>.

Su tratamiento constituye un desafío, existiendo pocos estudios comparativos al respecto.

Aunque la fotoprotección, el tratamiento tópico y sistémico con corticoides y antiplácuticos se consideran un tratamiento de primera línea, un 50% de los pacientes se comportan de forma refractaria<sup>10,11</sup>. En estos pacientes las drogas inmunosupresoras, como azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo y ciclosporina, pueden constituir un tratamiento de segunda línea. Sin embargo muchos pacientes suelen ser refractarios a estas drogas<sup>10,11</sup>. Si bien está descrito el uso de dapsona y tacrolimus en pacientes con lupus cutáneo refractario, no son de fácil acceso en nuestro medio y no contamos con experiencia suficiente para el uso de estos fármacos.

En un estudio realizado en 2017 publicado por la revista JAMA Dermatology, dentro de los fármacos no-antimaláricos, la talidomida y el metotrexate fueron la opción más efectiva<sup>10</sup>. Aunque la talidomida tiene un alto riesgo de efectos adversos, constituye la terapia con una respuesta mayor<sup>10</sup>. No consideramos su utilización en nuestro paciente por la dificultad de acceso así como por sus potenciales efectos adversos.

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos.
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulados.
4		Hematuria	> 5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0,5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38 °C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> .
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm <sup>3</sup> . Excluir fármacos.
<b>PUNTUACION TOTAL</b>		Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.	

**Tabla 1.** Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico. SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al., 1992).

El rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20, se ha utilizado en los casos refractarios, con buenos resultados en lupus bulloso; sin embargo, también se han descrito casos clínicos con refractariedad<sup>9,11-15</sup>.

## Conclusiones

El rituximab constituye una alternativa terapéutica válida para el tratamiento de los pacientes con LEC refractario a tratamientos convencionales. Es necesaria

la realización de estudios comparativos con un mayor número de pacientes para poder extraer conclusiones significativas dado que la mayoría de la evidencia surge de casos clínicos y serie de casos.

## Bibliografía

1. Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(29): e4272. doi: 10.1097/MD.0000000000004272.

2. Crow MK. Etiology and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus, Tenth Edit, Elsevier Inc, 2017. doi:10.1016/B978-0-323-31696-5.00079-6.
3. Sánchez-Navarro LM, Poletti ED, López-Domínguez NV, López SS, Sánchez-Delgado MA. Lupus eritematoso sistémico ampolloso: reporte de un caso y revisión de la literatura. *DermatologíaCMQ*. 2012; 10(3): 182-187. (Último acceso Agosto 2020) Accesible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2012/dcm123e.pdf>
4. Sebaratnam DF, Murrell DF. Bullous systemic lupus erythematosus. *Dermatol Clin*. 2011; 29(4): 649-53. doi: 10.1016/j.det.2011.06.002.
5. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992; 35(6): 630-40. doi: 10.1002/art.1780350606.
6. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013; 27(3): 391-404. doi: 10.1016/j.berh.2013.07.008.
7. Stannard JN, Kahlenberg JM. Cutaneous lupus erythematosus: updates on pathogenesis and associations with systemic lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016; 28(5): 453-459. doi:10.1097/BOR.0000000000000308.
8. Vico-Alonso C, Calleja-Algarra A, Andrés-Lencina JJ, Aragón-Miguel R, Píñilla-Martin B, Sánchez-Velázquez A, et al. Bullous eruption in a 1-year-old female in the Philippines: A diagnostic challenge. (Poster in American Academy of Dermatology 2019 Annual Meeting). *J Am Acad Dermatol*. 2017; 81(4) suppl.1: AB177. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.660.
9. de Risi-Pugliese T, Cohen Aubart F, Haroche J, Moguelet P, Grootenboer-Mignot S, Mathian A, et al. Clinical, histological, immunological presentations and outcomes of bullous systemic lupus erythematosus: 10 New cases and a literature review of 118 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2018; 48(1): 83-89. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.11.003.
10. Fruchter R, Kurtzman DJB, Patel M, Merola J, Franks AG Jr, Vleugels RA, et al. Characteristics and Alternative Treatment Outcomes of Antimalarial-Refractory Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2017; 153(9): 937-939. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.1160.
11. Penha MÁ, Libório RDS, Miot HA. Rituximab in the treatment of extensive and refractory subacute cutaneous lupus erythematosus. *An Bras Dermatol*. 2018; 93(3): 467-469. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187561.
12. Alsanafi S, Kovarik C, Mermelstein AL, Werth VP. Rituximab in the treatment of bullous systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2011; 17(3): 142-4. doi: 10.1097/RHU.0b013e318214f30c.
13. Akpabio AA, Otike-Odibi BI. Severe bullous systemic lupus erythematosus successfully treated with low dose rituximab: a case report from sub-Saharan Africa. *Reumatismo*. 2020 Jul 23;72(2):115-119. doi: 10.4081/reumatismo.2020.1274.
14. Cieza-Díaz DE, Avilés-Izquierdo JA, Ceballos-Rodríguez C, Suárez-Fernández R. Lupus eritematoso cutáneo subagudo refractario tratado con rituximab [Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus treated with rituximab]. *Actas Dermosifiliogr*. 2012 Jul-Aug;103(6):555-7. doi: 10.1016/j.ad.2011.10.013.
15. Lowe CD, Brahe CA, Green B, Lam TK, Meyerle JH. Bullous systemic lupus erythematosus successfully treated with rituximab. *Cutis*. 2019; 103(6): E5-E7.