LABORATORIO Y ENFERMEDAD. CASOS CLÍNICOS

COORDINADORES:
DRA. CONCEPCIÓN ALONSO CEREZO
DR. MIGUEL A. GARCÍA MONTES

AEBM
FUNDADA EN 1947

CASOS CLÍNICOS

LABORATORIO Y ENFERMEDAD

I.S.B.N: 978-84-613-4736-0

Depósito legal: VA-909/09

Título: Laboratorio y enfermedad. Casos clínicos

Editor: Asociación Española de Biopatología Médica

Maquetación: AEBM

Copyright 2009

La A.E.B.M. se reserva todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información sin la autorización por escrito de la A.E.B.M.

Índice de casos clínicos

1. Alteración de la conducta y acidosis metabólica 9
2. Mujer con fiebre, otitis y nódulo pulmonar 19
3. Síndrome de insensibilidad a androgenos (síndrome de Morris) 25
4. Paciente con asociación de patologías autoinmunes 31
5. Diabetes monogénica tipo MODY 2: a propósito de un caso 41
6. Deficiencia del componente C2 del complemento: a proposito de un caso 49
7. Diabetes insípida en un niño con enuresis nocturna 57
8. VIH y malaria 65
9. Alteración de la función pancreática: pancreatitis necrotizante 73
10. Paciente con linfocitosis e hipercalcemia 81
11. Mieloma múltiple de cadenas ligeras libres kappa 87
12. Diagnóstico prenatal de síndrome de Pallister Killian en una gestación con hernia diafragmática 97
13. Fibrosis quística en paciente pediátrico 103
14. Enfermedad mixta del tejido conectivo 113
15. Hiponatremia como hallazgo inicial en un hipopituitarismo 123
16. Trimetilaminuria o síndrome de olor a pescado 129
17. Mujer con porfiria aguda intermitente diagnosticada de síndrome de Guillain-Barré .. 135
18. Hiperfosfatemia e hipocalcemia severas secundarias a administración de enemas con fosfato 143
19. Meningoencefalitis por *Listeria monocytogenes* en un paciente inmunocompetente .. 149
20. Trombosis múltiple en un paciente con enfermedad de Behçet y doble heterocigosidad para el factor V Leiden y la mutación G20210A del gen de la protrombina 159
21. Intoxicacion alimentaria por botulismo 165
22. Síndrome parestésico en el curso de una leucemia mieloide aguda 175
23. Rabdomiolisis tras un proceso viral 185
24. Síndrome de Muir Torre 191

Índice de autores

Afonso Medina, Mª del Pino.- Lic. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Alarcón Torres, Inmaculada.- Lic. en Farmacia. Especialista en Inmunología y Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Sección de Autoinmunidad. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas Gran Canaria.

Alberte Castiñeiras, Armando.- Dr. en Farmacia. Especialista en Microbiología. Servicio de Laboratorio Clínico. Laboratorio de Microbiología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

Alonso Cerezo, Concepción.- Dra. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Unidad de genética. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Alonso Sanz, Mercedes.- Lic. en Medicina. Especialista en Microbiología y Parasitología. Laboratorio Clínico. Área de Microbiología. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

Alramadam Alramadam, Mubarak.- Lic. en Medicina. Especialista en Endocrinología. Servicio de Endocrinología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

Alvariño Martín, Ana.- Lic. en Medicina. Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

Añorbe Díaz, Loreto.- Dra. en Ciencias Químicas. Residente de cuarto año de Bioquímica Clínica. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Argüelles Menéndez, Pablo.- Lic. en Ciencias Químicas. Residente de tercer año de Bioquímica Clínica. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Arpa Fernández, Ana.- Lic. en Medicina. Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

Benites Carrasco, Katty.- Lic. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

Blanco Soto, Paula.- Lic. en Medicina. Especialista en Bioquímica Clínica. Unidad de Genética. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Carratalá Calvo, Arturo.- Lic. en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

Carrillo Redondo, Ana.- Dra. en Bioquímica. Especialista en Análisis Clínicos. Unidad de Genética. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Castaño López, Miguel Ángel.- Lic. en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Unidad de Gestión Clínica "Laboratorio Clínico". Hospital Minas de Riotinto. Huelva.

Ceamanos Montañés, Carolina.- Dra. en Medicina. Residente de tercer año en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Virgen del Camino. Pamplona (Navarra).

De Lózar de la Viña, Alicia.- Lic. en Biología. Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Delmiro Magdalena, Aitor.- Lic. en Biología y Lic. en Bioquímica. Residente de cuarto año de Bioquímica Clínica. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Díaz Portillo, Jacobo.- Dr. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Ceuta. Ceuta.

Diéguez Junquera, Mª Ángeles.- Dra. en Medicina.Médico adjunto de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (Asturias).

Díez Ortega, Zuriñe.- Dip. en Fisioterapia. Fisioterapeuta. Servicio de Fisioterapia-Rehabilitación. Hospital San Juan de Dios. Santurce (Vizcaya).

Domínguez Cabrera, Casimira.- Dra. en Medicina. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

España Furió, F.- Dr. en Ciencias Químicas. Especialista en Análisis Clínicos. Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Fernández González, Raquel.- Lic. en Farmacia. Especialista en Bioquímica Clínica. Unidad de Genética. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Franquelo Morales, Pablo.- Lic. en Medicina. Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Servicio de Urgencias. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

García Arata, Isabel.- Lic. en Farmacia. Especialista en Microbiología y Parasitología. Área de Microbiología. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

García Cañas, Ana.- Lic. en Farmacia. Residente de cuarto año Microbiología y Parasitología. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid).

García Martínez, Jesús.- Lic. en Farmacia. Especialista en Microbiología y Parasitología. Área de Microbiología. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

Garín Fernández, Nagore.- Lic. en Biología. Residente de cuarto año en Bioquímica Clínica. Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid).

Gascón Luna, Félix.- Dr. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco (Córdoba).

Gisbert Criado, Rafael.- Lic. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Gómez Abecia, Sara.- Lic. en Biología. Becaria del Centro de Investigación. Centro de Investigación. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

González Martínez, F.- Lic. en Medicina. Especialista en Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

Gutiérrez Fernández, Carmen.- Lic. en Farmacia. Residente de tercer año de Bioquímica Clínica. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Huerta Miranda, Isabel.- Lic. en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Área de Microbiología. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

Igual Adell, Lourdes.- Lic. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Íñigo García, Miguel Ángel.- Dr. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Unidad de Gestión Clínica "Laboratorios". Hospital de La Línea. Campo de Gibraltar.

Jaqueti Aroca, Jerónimo.- Lic. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Área de Microbiología. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

Laporta Martín, Paz.- Lic. en Medicina. Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

López Criado, Aranzazu.- Técnico Superior de Diagnóstico Clínico. Técnico de Laboratorio. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid).

López Ruiz, Antonio.- Lic. en Biología. Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Lorenzo Medina, Mercedes.- Lic. en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Maeso Cano, Elena.- Lic. en Bioquímica. Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Márquez Liétor, Eva.- Lic. en Farmacia. Residente de cuarto año de Análisis Clínicos. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Marrupe Marrupe, Beatriz.- Lic. en farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Martín Aguila, Adys.- Lic. en Medicina. Residente de segundo año. Servicio de Análisis Clínicos. Sección de Autoinmunidad. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas Gran Canaria.

Martín Alfaro, Ruth.- Lic. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Martins Muñoz, Judith.- Lic. en Medicina. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Menéndez González, Aurora.- Dra. en Biología. Residente de primer año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (Asturias).

Morales García, Luís Javier.- Lic. en Farmacia. Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

Naranjo Santana, Yurena.- Lic. en Farmacia. Residente de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Navarro Gonzales, Atilio.- Lic. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

Nogueira Salgueiro, Patricia.- Lic. en Farmacia. Farmacéutico Interno Residente 2º año. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Oltra Sempere, María Rosa.- Lic. en Medicina. Especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

Orera Clemente, María.- Dra. en Medicina. Especialista en Bioquímica Clínica. Unidad de Genética. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Pacheco Delgado, María Santiaga.- Lic. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

Palacios Espichan, Jorge.- Lic. en Medicina. Médico interno residente – 2. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Pascual Durán, Tomás.- Lic. en Farmacia. Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid).

Pastor Rojo, Oscar.- Dr. en Ciencias Químicas. Especialista en Bioquímica Clínica. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Pérez Pascual, Pilar.- Dra. en Medicina. Especialista en Microbiología. Servicio de Laboratorio Clínico. Laboratorio de Microbiología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

Pérez Pérez, Paula.- Lic. en Medicina. Médico interno residente – 3. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Prada de Medio, Enrique.- Lic. en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

Prieto Alcedo, Manuel.- Dr. en Biología. Biólogo Interno Residente de primer año. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Prieto Menchero, Santiago.- Lic. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

Quintana Hidalgo, Lucía.- Lic. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Sección de Autoinmunidad. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas Gran Canaria.

Regojo Balboa, Cristina.- Lic. en Medicina. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Virgen del Camino. Pamplona (Navarra).

Ricart Vayá, J.M.- Dr. en Medicina. Especialista en Dermatología. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Ripoll Sevillano, Eduardo.- Dr. en Medicina. Jefe de Servicio. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Ruiz García, Lidia.- Lic. en Medicina. Residente de tercer año de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Sección de Autoinmunidad. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Ruiz Martínez, Paola.- Lic. en Medicina. Residente de primer año de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid).

Salcedo Garayalde, Mª Esther.- Dra. en Medicina. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Virgen del Camino. Pamplona (Navarra).

San Miguel Hernández, Ángel.- Dr. en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Laboratorio Clínico. Laboratorio de Microbiología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

Sanchis Fernández de Córdova, Gonzalo.- Lic. en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Sáncho Andreu, Miguel.- Lic. en Medicina. Jefe de Servicio de Análisis Clínicos. Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

Suárez Casado, Hector.- Lic. en Medicina. Médico adjunto. Servicio de Medicina Interna II. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (Asturias).

Tessan Rom, Esther.- Lic. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

Todolí Parra, J.- Lic. en Medicina. Especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Tricas Aizpún, Lourdes.- Dra. en Medicina. Médico adjunto. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (Asturias).

Ubeda Arades, María José.- Lic. en Medicina. Especialista en Bioquímica Clínica. Unidad de Genética. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Vayá Montaña, Amparo.- Dr. en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos y Hematología. Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Villafruela Sanz, Juan José.- Lic. en Ciencias Químicas. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Prólogo

Valencia, octubre de 2009

Querido compañero congresista:

Una de las actividades de la Asociación Española de Biopatología Médica en los Congresos Nacionales del Laboratorio Clínico es la preparación de un recuerdo del congreso, habitualmente un texto científico relacionado con el laboratorio, que se obsequia a todos los congresistas. Cada año, la Junta Directiva de la AEBM busca que este obsequio sea interesante y útil para nuestro trabajo diario. Preparando el Congreso actual hemos decidido iniciar este año una actividad que esperamos sea bien acogida por todos los compañeros y llegue a convertirse en una tradición más de nuestros congresos.

Los profesionales del laboratorio clínico utilizamos nuestros conocimientos, habilidades y experiencia para evaluar la enfermedad o el estado de salud de un individuo a través del estudio de una muestra representativa de su organismo. El resultado de estos estudios complementa los datos obtenidos por los clínicos en la anamnesis y la exploración, y los que ofrecen los procedimientos de diagnóstico por la imagen. Con esta idea de que somos sanitarios trabajando en equipos de asistencia clínica hemos pensado ofreceros cada año una colección de casos clínicos que comprendan la exposición detallada de un caso desde estos diferentes puntos de vista, insistiendo en su estudio por el laboratorio, y una revisión actualizada de su proceso causal. Para ello, hemos pedido a todos los miembros de la Junta Directiva de la AEBM y a nuestros Representantes Autonómicos que cada uno de ellos eligiera y desarrollara uno, solicitando que siguieran la estructura normalizada que les hemos ofrecido buscando la uniformidad de la colección. La respuesta ha sido magnífica, tanto en contenido como (lo que es menos habitual) de cumplimiento de plazos, y su resultado es el que ahora presentamos, coleccionado como el Volumen 1 de la serie “Laboratorio y enfermedad. Casos clínicos”.

Inevitablemente ha habido diferencias en la presentación de cada caso, que reflejan maneras de enfocarlos que nunca podían ser iguales, y hemos intentado normalizar su formato sin que se perdiera el arte propio de cada grupo de autores. Hemos respetado la expresión de las unidades utilizadas por cada autor, sin imponer las convencionales ni las SI. Todos los casos, que recorren una miscelánea patológica espontánea (la elección de sus contenidos ha sido totalmente libre) son interesantes y seguro que útiles para el lector. Muchos de ellos nos parecen de gran interés y magníficamente expuestos, por lo que queremos felicitar y agradecer en nombre de todos los lectores el trabajo de cada uno de los autores.

Este agradecimiento puede traer consigo la ocasión de subrayar la generosidad con que, tanto en esta como en otras actividades ofrecidas a los compañeros desde las Sociedades Científicas, muchos de nosotros dedican tiempo y esfuerzos para ofrecer a los demás lo que han llegado a conocer de algún tema, o sus experiencias en algún grupo de patologías, o el resultado de sus investigaciones, sin esperar más recompensa que la mejora de los conocimientos del colectivo profesional. Desde aquí, sinceras gracias para todos ellos, encadenadas con la petición de abrir el abanico de participantes en esta actividad que ahora iniciamos, y no limitarnos a esperar nuevos casos de los mismos autores. Somos muchos cientos y no pocas docenas, y todos con parecidos niveles de conocimientos, experiencias y habilidades.

Esperamos que si la lectura de esta colección os resulta interesante, instructiva, útil o al menos entretenida, tengáis en mente su existencia con el objetivo de colaborar en las ediciones sucesivas de la misma. Seguro que en los próximos meses todos tendremos oportunidad de seleccionar la historia de algún paciente que nos impresione como especialmente interesante y nos motive a actualizar las bases fisiopatológicas y las consecuencias clínicas de sus padecimientos. Será muy natural que en estos casos queramos participarlo y compartir su interés con nuestros compañeros: ¡no nos limitemos a comentarlos con los más cercanos o en una sesión clínica, sino pensemos que podemos enriquecer a todos los que acudimos a nuestros congresos, que lógicamente somos los más interesados en mejorar nuestra capacidad profesional en beneficio de nuestros pacientes! Por otro lado, os animamos a todos a enviar a nuestra Asociación cualquier crítica o sugerencia que puedan contribuir a mejorar la actividad que ahora os ofrecemos. Contando con que ambas solicitudes no caerán en saco roto, adelantamos las gracias para los futuros colaboradores.

Naturalmente que también tenemos que agradecer el patrocinio de las empresas que han contribuido a la financiación del libro, y la inestimable colaboración de los administrativos de la AEBM Beatriz Vázquez y Juan Serrano.

Con nuestros saludos más cordiales.

Dra. Concepción Alonso Cerezo

Secretaria de la AEBM
Hospital Universitario de la Princesa
Madrid

Dr. Miguel García Montes

Presidente de la AEBM
Hospital Moncloa
Madrid

1

ALTERACIÓN DE LA CONDUCTA Y ACIDOSIS METABÓLICA

Gutiérrez Fernández, Carmen; Argüelles Menéndez, Pablo; Pastor Rojo, Óscar; Ripoll Sevillano, Eduardo.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

1. Introducción

La acidosis metabólica es uno de los trastornos más frecuentes y de mayor relevancia clínica en un Servicio de Urgencias.

Se define como un incremento en la concentración plasmática de hidrogeniones, con un pH inferior a 7.35, debido al descenso de la concentración de bicarbonato, obteniéndose como respuesta compensadora hiperventilación con el objeto de disminuir la pCO2. Los síntomas más frecuentes son taquicardia, diaforesis, dolor abdominal y taquipnea, pudiendo evolucionar a alteraciones del nivel de conciencia, hipotensión, arritmias, signos de mala perfusión, shock y muerte.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Motivo de consulta: alteración de la conducta

Antecedentes personales:

- Posible trastorno esquizofrénico, sin diagnóstico filiado y sin tratar.
- Vegetariano estricto desde hace 5 años.
- No hábitos tóxicos, alcohol ni drogas.
- No hipertensión arterial, no diabetes mellitus, no dislipemias.
- Ni medicación, ni reacciones adversas a medicamentos conocidas.
- Sin antecedentes quirúrgicos de interés.

Enfermedad actual: varón de 35 años que es traído a Urgencias de forma involuntaria tras llevar una semana con importantes alteraciones conductuales en su domicilio. A su llegada presenta mal estado general, aspecto muy deteriorado y agitación psicomotriz con discurso incoherente. Los familiares con los que vive refieren que lleva unos días con comportamientos extraños, se pasa el día tumbado en la cama, apenas se mueve, se ríe y parece que habla solo, mostrándose agresivo hacia ellos. Refieren que nunca ha hecho seguimiento ni tratamiento psiquiátrico, aunque perdieron el contacto con él durante 10 años y lo han retomado hace 5 meses. Vivió en EEUU donde parece que tuvo un ingreso con posible diagnóstico de esquizofrenia. Niegan hábitos tóxicos. Parece que desde hace 5 años lleva una dieta estricta a base de frutas y algunas verduras.

Exploración física: palidez cutánea. No caquéctico. Sequedad de mucosas. Consciente y reactivo. Afebril. No rigidez de nuca. No adenopatías. TA 110/70. Abdomen: blando depresible, no masas ni megalias, no doloroso a la palpación. Extremidades: pulsos conservados. No edemas. No datos de trombosis venosa profunda. No temblor ni dismetría. Moviliza las 4 extremidades.

2.2 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Radiografía de Tórax

- Índice cardio-torácico normal
- No inflitrados

Analítica: ver Tabla 1

Tabla 1. *Primer informe del laboratorio*

	Parámetro	Valor	Valores de Referencia	Unidades
Gasometría	pH	7,08	7,35 - 7,45	
Venosa	HCO3	7,1	22 - 26	mM/L
	pCO2	21	32 - 45	mmHg
Suero	Osmolaridad Calculada	269	260 - 290	mM/Kg
	Osmolaridad Medida	302	275 - 300	mM/Kg
	Glucosa	85	70 - 110	mg/dL
	Creatinina	1,26	0,6 - 1,3	mg/dL
	Tasa Filtración Glomerular	68,82	> 60	mL/min
	CPK	46	26 - 174	U/L
	Proteinas Totales	4,6	6,4 - 8,3	g/dL
	Albúmina	2,3	3,8 - 5,4	g/dL
	Sodio	141	135 - 148	mM/L
	Potasio	4,2	3,5 - 5,5	mM/L
	Cloro	109	98 - 110	mM/L
Cálculos	Anión Gap	28,8	12 +/- 2	mEq/L
	Hiato Osmolar	33	Diferencia <10	mM/Kg

Bioquímica: hipoproteinemia (4.6 g/dL), hipoalbuminemia (2.3 g/dL), glucemia normal (85 mg/dL), cetonemia muy elevada (5.1 mmol/L), osmolaridad medida (302 mM/Kg). Resto normal.

Gasometría: Acidosis metabólica severa.

- pH 7.08
- Bicarbonato: 7 mM/L
- pCO2: 21 mmHg

Hemograma: sin alteraciones importantes.

Tras estos hallazgos se decide su ingreso en la sala de emergencias del Servicio de Urgencias.

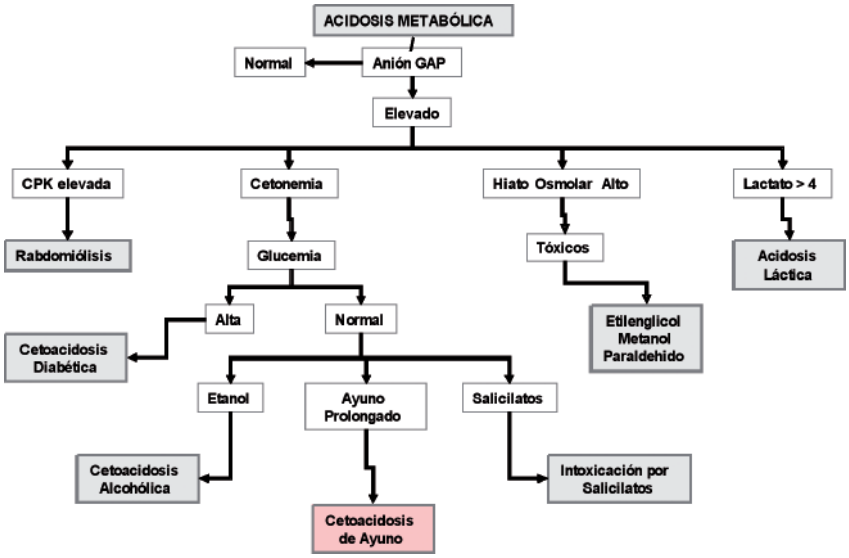
2.3 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

Ante el hallazgo de acidosis metabólica severa con anión GAP elevado y siguiendo el algoritmo diagnóstico de las acidosis metabólicas (Figura 1), podríamos pensar en:

- Rabdomiólisis (descartada por CPK normal)
- Cetoacidosis diabética (descartada por glucemia normal y no antecedentes de diabetes mellitus)
- Cetoacidosis alcohólica
- Cetoacidosis por ayuno

- Insuficiencia renal (descartada por creatinina y tasa de tasa de filtrado glomerular normales)
- Tóxicos: salicilatos, etilenglicol, metanol, paraldehido.
- Acidosis láctica

Figura 1. *Algoritmo diagnóstico de acidosis metabólica*



Si además en la primera analítica existe cetonemia elevada (5.1 mmol/L) e hiato osmolar alto (33 mM/Kg), nos centraremos en:

- Cetoacidosis alcohólica
- Cetoacidosis por ayuno
- Salicilatos
- Otros tóxicos

2.4 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

A la vista del diagnostico diferencial anteriormente expuesto (Figura 1) debería pedirse estudio de salicilatos, etanol, metanol, ácido láctico (para descartar ácido láctico mayor de 4 mM/L) y cuerpos cetónicos en orina, todo ello para filiar el origen de la acidosis metabólica.

2.5 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Efectivamente se solicitó nueva analítica que se muestra en tabla 2 en la que destacan: láctico elevado pero inferior a 4 mM/L, salicilatos negativo, etanol negativo y cuerpos cetónicos en orina muy elevados (superiores a 150 mg/dL). Ante tal hallazgo, se decidió volver a tener una entrevista con el paciente, la familia y el servicio de Psiquiatría.

El paciente reconoce que lleva más de una semana sin ingerir alimentos. Se identifica como vegetariano estricto, refiere no comer carne desde hace 10 años.

Tabla 2. *Segundo informe del Laboratorio*

	Parámetro	Valor	Valores de Referencia	Unidades
Plasma	Láctico	2,61	0,45 - 1,9	mM/L
	Amonio	22,9	18 - 72	uM/L
Orina	Densidad	> 1,030		mg/dL
	Cuerpos cetónicos	> 150	Negativo	mg/dL
Fármacos	Salicilatos	Negativo	Positivo > 30	mg/dL
	Etanol	Negativo	Positivo > 80	mg/dL

A raíz de estas declaraciones se obtiene el diagnóstico definitivo: cetoacidosis por ayuno voluntario prolongado en el contexto de trastorno psiquiátrico a filiar. Desnutrición proteico-calórica por ingesta exclusiva de verduras y frutas.

2.6 Informe del Laboratorio

Todas las analíticas se solicitaron con carácter urgente, siendo el papel del laboratorio clínico fundamental en el diagnóstico diferencial del paciente. Desde el servicio de Urgencias Clínicas se solicita ayuda telefónica al laboratorio de urgencias. Los valores de relevancia para el caso están recogidos en la tabla 1 y en la tabla 2.

3. Discusión: revisión actual del tema

La acidosis metabólica es uno de los trastornos más frecuentes y de mayor relevancia clínica en un Servicio de Urgencias.

Se define como un incremento en la concentración plasmática de hidrogeniones, con un pH superior a 7.35 debido al descenso de la concentración de bicarbonato, obteniéndose como respuesta compensadora hiperventilación con el objeto de disminuir la pCO2. Los síntomas más frecuentes son taquicardia, diaforesis, dolor abdominal y taquipnea, pudiendo evolucionar a alteraciones del nivel de conciencia, hipotensión, arritmias, signos de mala perfusión, shock y muerte.

Se distinguen dos grandes grupos según el anión GAP (AG) (Figura 1), que representa aquellos iones no medidos en el plasma.

$$\mathbf{AG = Na^+ - (Cl^- + HCO3^-) = 12 +/- 2\ mEq/L}$$

I. ACIDOSIS METABÓLICAS CON ANIÓN GAP ELEVADO (normoclorémicas)

Son las más frecuentes y se producen por un aumento en la producción de ácidos endógenos (o por descenso en la eliminación de los mismos), o por la adición de ácidos exógenos.

- Por producción de ácidos endógenos
  - Cetoacidosis diabética
  - Cetoacidosis alcohólica

- Cetoacidosis por ayuno
- Acidosis láctica
- Insuficiencia renal.
- Rabdomiolisis

• Por adición de ácidos exógenos
- Ácido acetil salicílico
- Metanol
- Etilenglicol
- Paraldehido
- Tolueno
- Citrato (transfusión masiva)

2. ACIDOSIS METABÓLICAS CON ANIÓN GAP NORMAL (hiperclorémicas)

En este tipo de acidosis la disminución del bicarbonato plasmático se compensa por una elevación de la cloremia.

• Administración de ácidos
- Hiperalimentación con soluciones de aminoácidos que contengan ClH
- Colestiramina
- Administración de ácido clorhídrico en el tratamiento de la alcalosis metabólica severa

• Pérdidas de Bicarbonato
- Gastrointestinal
  - Diarrea
  - Drenaje biliar o pancreático
  - Ureterosigmoidostomía
- Renal
  - Acidosis tubular renal proximal tipo 2
  - Posthipocapnia crónica

• Alteraciones de la excreción renal de ácido
- Con hipopotasemia
  - Acidosis tubular renal distal tipo 1
  - Hipoaldosteronismo
  - Perfusión renal reducida

Nos centramos en las principales acidosis metabólicas con AG elevado. (Figura 1)

A. Insuficiencia renal: El anión GAP elevado en pacientes con insuficiencia renal es un hallazgo tardío y refleja una reducción importante en la velocidad del filtrado glomerular. Si la función glomerular y tubular declinan en paralelo se produce una acidosis metabólica con anión GAP elevado, sin embargo si es más predominante la disfunción tubular ocurre una acidosis metabólica sin anión GAP elevado. Cuando la velocidad de filtrado glomerular desciende por debajo de 20 a 30 mL/min, las sustancias aniónicas que normalmente son filtradas (incluyendo sulfatos y fosfatos) son retenidas. Por tanto, la capacidad de los túbulos para secretar hidrogeniones no se relaciona necesariamente con la retención de aniones no medidos. Aunque el anión GAP puede ser normal o estar aumentado, generalmente es raro que esté por encima de 23 mEq/L y el bicarbonato por encima de 12 mEq/L en pacientes con insuficiencia renal no complicada. Es necesario buscar un segundo desorden del equilibrio ácido-base cuando la concentración de anión GAP es más alta o de bicarbonato más bajo de las cifras indicadas.

B. Acidosis láctica: Es la causa más común de acidosis en los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos. La mayoría de los autores la definen como acidosis metabólica con un nivel de ácido lác-

tico por encima de 4 mmol/L. Se dividen en dos tipos: hipóxica (tipo A) y no hipóxica (tipo B). El lactato es un producto normal de la glicólisis anaerobia.
La acidosis D-láctico, generalmente implica una producción exógena e introducción en el paciente, puesto que los humanos no podemos producir la isoforma D-láctico. Se han descrito en síndromes de intestino corto por sobrecrecimiento bacteriano, y también en los líquidos de hemodiálisis y diálisis peritoneal, así como con el Ringer lactato si contiene esta forma racémica. D-lactato es neurotóxico y cardiotóxico.

C. Rabdomiolisis: La destrucción muscular masiva es una causa importante de acidosis metabólica con anión GAP elevado. Puede confirmarse por la elevación sérica de creatinfosfokinasa (CPK), aldolasa y mioglobina. Las causas de la rabdomiolisis pueden ser: lesión muscular directa, circunstancias no traumáticas asociadas con un aumento del consumo de oxígeno muscular (ejercicio severo, delirium tremens, convulsiones, golpe de calor, hipertermia, síndrome neuroléptico maligno), disminución de la producción de energía muscular (hipopotasemia, hipofosfatemia, hipotermia, cetoacidosis diabética, déficits enzimáticos genéticos), disminución de la oxigenación muscular (trombosis o embolismo arterial, oclusión vascular por compresión, shock, intoxicación por CO), infecciones, toxinas, alcoholismo y drogas de abuso. La complicación más frecuente de la rabdomiolisis es el desarrollo de fracaso renal agudo, por efecto tóxico directo de la mioglobinuria, potenciado por la deshidratación y la acidosis, junto con un aumento de las resistencias vasculares renales y la reducción del flujo sanguíneo cortical, ambos factores debidos a la reducción del volumen sanguíneo circulante, y contribuyen a la reducción de la velocidad de filtrado glomerular y al desarrollo de fracaso renal agudo.

D. Ingesta de salicilatos: La alteración del equilibrio ácido-base más frecuentemente alterada es la alcalosis metabólica por estímulo directo del centro respiratorio medular. La acidosis metabólica pura es rara, lo más frecuente es una mezcla de alcalosis respiratoria con acidosis metabólica con anión GAP elevado (por acúmulo de ácido salicílico, lactato y cetoácidos)

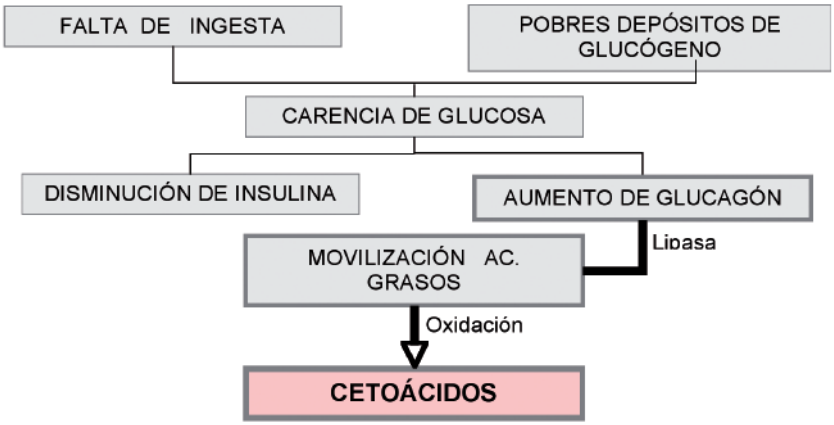
E. Ingesta de metanol y etilenglicol: Requieren un diagnóstico precoz puesto que la hemodiálisis puede ser vital. La historia clínica, los hallazgos clínicos y la existencia de una acidosis metabólica con anión GAP aumentado junto con hiato osmolar elevado nos deben hacer sospechar el diagnóstico. El hiato osmolar es la diferencia entre la Presión osmótica medida por el laboratorio y la calculada usando la siguiente fórmula:

$$\text{Presión Osmótica Calculada (mOsm/Kg)} = 2 \times Na + \frac{\text{glucos}}{18} + \frac{\text{BUN}}{3}$$

Normalmente, la P osmótica medida es menos de 10 mOsm/Kg mayor que la P osmótica calculada. (Ej: P osmótica calculada = 269 mOsm/Kg, lo ideal sería que la P osmótica medida esté entre 269 y 278 mOsm/Kg, es decir, menos de 10 unidades por encima). Cuando el hiato osmolar (diferencia entre medida y calculada) es mayor de esta cifra (10 unidades) indica la presencia de alguna sustancia osmóticamente activa no habitual en el plasma, como el etanol, cetonas, lactato, manitol, etilenglicol o metanol. En un paciente con acidosis metabólica con anión GAP e hiato osmolar elevados, en el que no se identifican ni etanol, ni lactato ni cetonas, se debe sospechar intoxicación por etilenglicol o por metanol. Las ingestas de paraldehído o de tolueno son muy raras.

F. Cetoacidosis: Ocurre por sobreproducción hepática de ácido-acético y beta-hidroxibutírico debida a la disminución en la utilización de glucosa por una deficiencia absoluta o relativa de insulina. También puede darse en los alcohólicos y desnutridos (Figura 2), en dónde el acumulo de cuerpos cetónicos se debe a la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo por una lipolisis activa como consecuencia de la disminución de los niveles de insulina con aumento del cortisol y de la hormona del crecimiento. Puede existir acidosis láctica concomitante. En este último apartado es en el que encuadramos a nuestro paciente.

Figura 2. *Ruta Metabólica de Cetoacidosis por Ayuno*



TRATAMIENTO

- Valorar la situación hemodinámica del paciente: tensión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria
- Asegurarnos dos buenas vías venosas periféricas.
- Hidratación: como norma general, para un paciente adulto administraremos 500 mL de suero salino fisiológico en la primera media hora, y otros 500 mL en la hora siguiente. Dicha pauta deberá ser modificada en función de la situación clínica y hemodinámica del paciente (sobrecarga de volumen, deshidratación severa).
- Infusión de bicarbonato sódico. En casos de acidemia grave o causas no tratables. Por norma general se suele administrar con valores de bicarbonato inferiores a 7.20 mM/L. El déficit de bicarbonato lo calculamos mediante la siguiente fórmula:

Déficit de HCO3 = 0.5 x peso en Kg x (HCO3 deseado – HCO3 medido)

Se recomienda administrar la mitad del déficit calculado en unas 12 horas, siempre dependiendo de la gravedad del cuadro, y con controles periódicos. Normalmente bicarbonato 1 M que equivale a 1mEq/cc, en farmacia se dispone de preparados de 10 y 250 cc, también podemos emplear bicarbonato 1/6 M que equivale a 0.166 mEq/cc (envases de 250 y 500 cc). A la media hora de haber terminado la perfusión, se realiza una nueva gasometría y un nuevo cálculo del déficit de bicarbonato si el pH es inferior a 7.20. Habitualmente mantendremos la perfusión de bicarbonato, hasta que comience a ser franca la mejoría tanto clínica como gasométrica del paciente. Debemos tener presentes las potenciales complicaciones de la administración de bicarbonato: sobrecarga de volumen, alcalosis postratamiento, hipopotasemia, hipocalcemia y arritmias si la perfusión pasa muy rápidamente o no está bien diluida.

- Valorar respuesta diurética y reanudar sueroterapia si es preciso.
- En algunos casos será de vital importancia la insulinoterapia.

4. Bibliografía

1. Manual de protocolos y Actuación en Urgencias para residentes. Coordinador: Agustín Julián Jiménez. 2003 http://www.cht.es/docenciamir/manual.htm (consulta 28/05/09)
2. Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos. http://tratado.uninet.edu/indice.html (consulta 28/05/09)
3. Carrasco Jiménez MS. Tratado de Emergencias Médicas. Arán Ediciones 2000.
4. Leal VO, Delgado AG, Leite M Jr, Mitch WE, Mafra D. Influence of renal function and diet on acid-base status in chronic kidney disease patients. J Ren Nutr 2009 Mar; 19(2):178-82.
5. Heltø K. Alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis. Ugeskr Laeger 2009 Jan 26;171(5):318-9. Danish.
6. Chawla LS, Shih S, Davison D, Junker C, Seneff MG. Anion gap, anion gap corrected for albumin, base deficit and unmeasured anions in critically ill patients: implications on the assessment of metabolic acidosis and the diagnosis of hyperlactatemia. BMC Emerg Med 2008 Dec 16;8:18.
7. Koul PB. Diabetic Ketoacidosis: A Current Appraisal of Pathophysiology and Management. Clin Pediatr (Phila) 2008 Nov 20.
8. Müller R, Planck J, Heveling T. Ethylene glycol intoxication. Important differential diagnosis in comatose patients with metabolic acidosis. Anaesthesist 2009 Jan;58(1):35-8. German
9. Fasanmade OA, Odeniyi IA, Ogbera AO. Diabetic ketoacidosis: diagnosis and management. Afr J Med Med Sci 2008 Jun;37(2):99-105. Review.
10. Sonne ME, Rudolph SF, Pott FC. Severe metabolic acidosis in an alcoholic. Ugeskr Laeger 2008 Sep 29;170(40):3150-2. Danish.
11. Flamant M, Azar H, Bonay M. Metabolic and respiratory acidosis. Rev Prat 2008 Jun 30;58(12):1363-71
12. Halperin ML, Goldstein MB. Acid, electrolyte, and acid-base emergencies. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 2-119
13. Emmett M, Narins R. Clinical use of anion gap. Medicine 1977;56:38-54
14. Wallia R, Greenberg A, Piraino B, Mitro R, Puschett JB. Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1986;8:98-104
15. B, Gerhardt R, Harrington J,Cohen JJ. Serum elctrolyte and acid-base composition: The influence of graded degrees of chronic renal failure. Arch Intern Med 1979;139:1099-102
16. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, et al. Natural History and course of acquired lactic acidosis in adults. Am J Med 1994;97:47-54
17. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. Crit Care Med 1992;20:80-93.
18. Malhotra D, Shapiro JI. Pathogenesis and management of lactic acidosis. Curr Opin Crit Care 1996;2:439-48.
19. Halperin ML, Kamel KS. Biochemical aspect of D-lactic acidosis. Kidney Int 1996;49:1-8.
20. Gabow PA, Anderson RJ, Potts DE,Schrier RW. Acid base disturbances in the salicylate intoxicated adult. Arch Intern Med 1978;138:1481-4.

21. Thisted B, Krantz T, Shrom J, Sorensen MB. Acute salicylate poisoning in 177 consecutive patients treated in ICU. Acta Anaesthesiol Scand 1987;31:312-6.

22. Gabow P. Ethylene glycol intoxication. Am J Kidney Dis 1988; 11:277-9.

23. Schelling JR, Howard R, Winter SD, Linas SL. Increased osmolal gap in alcoholic ketoacidosis and lactic acidosis. Ann Intern Med 1990;113: 580-2.

24. Adrogue HJ, Wilson H, Boyd AE 3d, Suki WN, Eknoyan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. N Engl J Med 1982;307:1603-10.

25. Levy LJ, Duga J, Girgirs M, Gordon EE. Ketoacidosis associated with alcoholism in nondiabetic subjects. Ann Intern Med 1973; 78: 213-9.

20. Fabris AG, Fabris G. Rhabdomyolisis and acute renal failure. En: Bellomo R, Ronco C, eds. Acute renal failure in the critically ill. Update Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin: Springer-Verlag 1995;20:165-77.

26. Smulders YM, Frissen PHJ, Slaats EH, Silberbusch J. Renal tubular acidosis. Pathophysiology and diagnosis. Arch Intern Med 1996; 156:1629-1636. Arieff AI. Indications for use of bicarbonate in patients wiyh metabolic acidosis. Br J Anaesth 1991;67:165-77

2

MUJER CON FIEBRE, OTITIS Y NÓDULO PULMONAR

Laporta Martín, Paz; Oltra Sempere, Maria Rosa; Alvariño Martín, Ana; Carratalá Calvo, Arturo.

Hospital Clínic Universitari de Valencia

1. Introducción

Se presenta un caso en el que tanto los datos clínicos como las exploraciones complementarias indican que la paciente presenta una neoformación maligna de pulmón. Sin embargo, los informes de Anatomía Patológica no son concluyentes.

El planteamiento de las diferentes posibilidades y el diagnóstico diferencial rápido es fundamental para establecer el tratamiento adecuado en el menor tiempo posible.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Se remite desde su Hospital Comarcal una mujer de 40 años con antecedentes de hipoacusia por aminoglucósidos desde la infancia que presenta un episodio de otitis media izquierda. Al no mejorar con antibioterapia se realiza una radiografía de tórax en la que se observa un nódulo en lóbulo superior derecho (LSD), por lo que ingresa en el Servicio de Cirugía Torácica de nuestro hospital.

Los diagnósticos de presunción al ingreso son:

- Nódulos de pulmón derecho con lesiones probablemente metastásicas bilaterales pendientes de filiación histológica.
- Otitis supurada crónica.
- Hipoacusia yatrógena por aminoglucósidos
- Hipotiroidismo por tiroiditis crónica.

En este momento, la sospecha de que la paciente padezca un cáncer de pulmón metastásico es tan grande que así se le comunica a la familia y se envía a nuestro Hospital para su tratamiento en cirugía torácica.

Antecedentes Personales: hipoacusia por aminoglucósidos desde la infancia, hipotiroidismo. Otitis crónica. Tabaquismo: medio paquete de cigarrillos al día de los 18 a los 30 años.

Antecedentes familiares: padre diagnosticado de cáncer de pulmón. Madre sana.

Exploración física: Buen estado general, normocoloreada y normohidratada. 37.5ºC, TA 120/50, taquicardia de 115 pulsaciones por minuto. Auscultación cardiaca normal, sin soplos ni roces. Auscultación pulmonar normal. Abdomen sin visceromegalias ni dolor. Exploración neurológica normal.

2.2 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Análisis sanguíneo:

Hemograma: leucocitos 10.200/mm^3 (N 9.100, L 580), hemoglobina 8.8 g/dL (11.2-15.5), hematocrito 18.6% (30-45), VCM 75 fL (81-99), plaquetas 789.000/mm^3 (150-350).

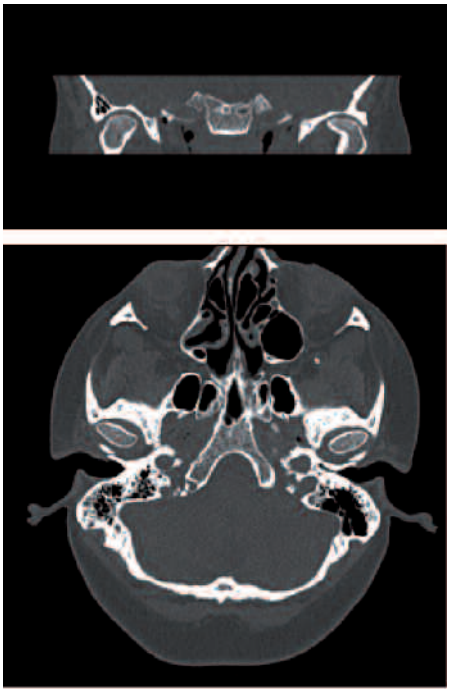
Química: Na+ 135 mEq/L, K+ 3.9 mEq/L, glucosa 113 mg/dL, urea 43 mg/dL, creatinina 1.2 mg/dL, GOT 24 UI/L, GPT 11 UI/L, LDH 553 UI/L.

Aumento de fibrinógeno y de la VSG (90mm). Marcadores tumorales dentro del intervalo normal de referencia.

ECG: Normal

Radiografía de tórax: Nódulo pulmonar en LSD

TAC de peñascos: ocupación de ambos oídos medios estando preservados las cadenas de huesecillos y el espolón del muro. Conclusión: Otitis media. Celdas mastoideas ocupadas bilateralmente.



TAC Torácico: Imagen de 3.7*3.5 cm en segmento posterior del lóbulo superior derecho (LSD) de contorno irregular con fino broncograma interno. Otro nódulo en segmento apical de lóbulo inferior derecho en contacto con la pleura de 1.3 cm. Nódulo de 0.7 cm en lóbulo medio. Nódulo de 1 cm en contacto con la pleura mediastínica en lóbulo superior izquierdo. Adenopatías de 0.8 cm paratraqueal izquierda y otra retrocava de 0.8 cm. Glándula tiroidea aumentada de tamaño a expensas de lóbulo derecho que indica tensión mediastínica. No lesión ocupante de espacio ni otra patología en abdomen superior. Conclusión: masa de 4x3 cm en LSD con otros tres nódulos pulmonares uno izquierdo y dos derechos de pequeño tamaño compatibles con metástasis.

Ante la sospecha clara de cáncer metastático, se procede a buscar el tumor primario realizándose las siguientes interconsultas:

1. Servicio de Ginecología: se valora a la paciente como dentro de la normalidad. No se encuentra ninguna patología. Mamografía normal.
2. Servicio de ORL: se controla y trata su otitis supurada.
3. Servicio de Gastroenterología: no se encuentra ninguna patología.
4. Servicio de Endocrinología: se controla y trata su hipotiroidismo crónico.

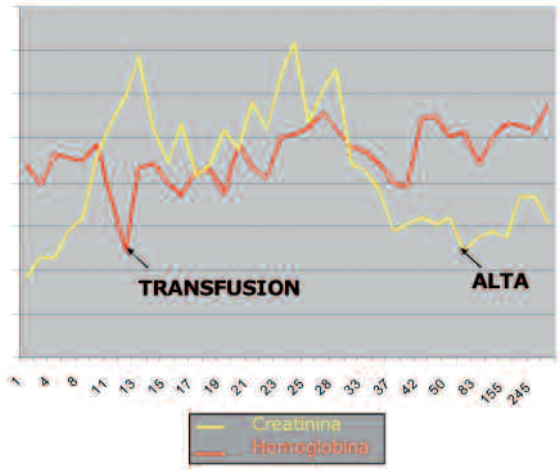
Se solicitan otras exploraciones complementarias entre las que destacan:

1. Broncoscopia: mucosa bronquial discretamente inflamatoria sin otros hallazgos relevantes. No se detectan células malignas. No bacilos ácido-alcohol resistentes. Flora regional normal.
2. PAAF: la paciente presenta tos con hemoptisis tras la punción aparentemente limitada. El control muestra sangrado en el trayecto de la punción sin otras alteraciones ni signos de pneumotórax.
3. Espirometría: normal.

Se instaura tratamiento antibiótico empírico, que se mantiene al recibir cultivo del lavado broncoalveolar positivo para *Pseudomona* y *S.viridans*.

Evolución clínica:

- Persistencia de la fiebre.
- Aparición de insuficiencia respiratoria, hemoptisis y empeoramiento de la función renal con hematuria macroscópica. En la evolución de los datos de laboratorio se observa cómo la concentración de creatinina aumenta y la de hemoglobina disminuye progresivamente (figura 1).



- TAC toracoabominal: derrame pleural bilateral, múltiples adenopatías mediastínicas, infiltrado alveolar bilateral perihiliar, edema difuso de partes blandas y anasarca.

Ante esta evolución tan rápida y desfavorable que afecta al pulmón (hemoptisis) y al riñón (glomerulonefritis) se plantea un nuevo diagnóstico diferencial: el síndrome pulmón-riñón. Las causas posibles son:

- Vasculitis ANCA +,
- Síndrome de Goodpasture
- Lupus eritematoso sistémico.

La paciente empeora y tiene que ser ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se realiza una interconsulta al laboratorio analizándose de manera prioritaria los c-ANCA (PR3), p-ANCA (MPO) y anti-membrana basal glomerular. Además se realizan los estudios de ANA, dsDNA y ENAs.

La situación de la paciente es crítica y los resultados del estudio autoinmune son prioritarios. Se detectaron anticuerpos c-ANCA-PR3 positivos (74.7 mU/mL N<5) lo que dio la clave para el diagnóstico de vasculitis de Wegener.

2.3 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Vasculitis de Wegener

Tabla: *Criterios diagnósticos del American College of Rheumatology 1990*

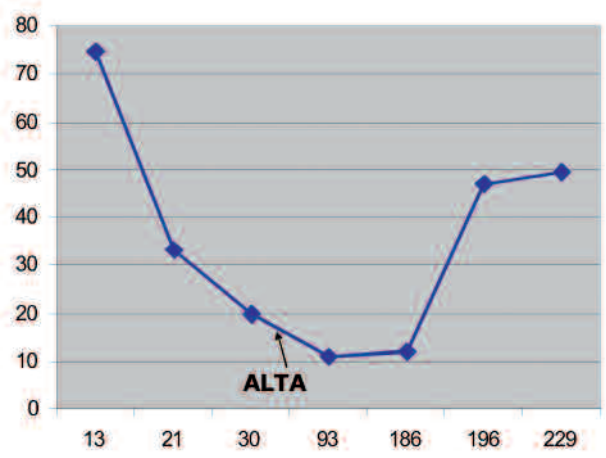
Granulomatosis de Wegener. Al menos 2 de los siguientes hallazgos:
1. Inflamación oral o nasal: úlceras orales con o sin dolor o secreción nasal purulenta o hemorrágica.
2. Alteraciones radiológicas torácicas: nódulos, cavitación o infiltrados no migratorios ni fugaces en la radiografía de tórax.
3. Alteraciones del sedimento urinario: microhematuria (más de 5 hematíes por campo) o cilindros hemáticos.
4. Inflamación granulomatosa en la biopsia dentro de la pared de una arteria o en la región perivacular o extravascular de una arteria o arteriola.

Se instaura el tratamiento con bolus de 1 g de metilprednisolona (6 en total) y bolus de ciclofosfamida. Además requiere 5 sesiones de plamaféresis y 8 de hemodiálisis.

La evolución es favorable, dándose de alta de la UCI un mes después del ingreso en nuestro Hospital. Durante su posterior estancia en Medicina Interna la función renal, así como la insuficiencia respiratoria mejoran progresivamente hasta ser dada de alta definitiva dos meses después del ingreso.

Ha recibido posteriormente 3 bolus de ciclofosfamida y es controlada regularmente por el Servicio de Medicina Interna. Actualmente está asintomática pero presenta una creatinina de 2 mg/dL y microalbuminuria.

Evolución de Anti-PR3:



3. Discusión: revisión actual del tema

Los procesos autoinmunes son difíciles de diagnosticar porque en muchas ocasiones imitan síntomas de otras patologías y entre ellos se solapan. Así, en el caso que aquí se expone la enfermedad autoinmune simulaba un cáncer metastático que, una vez evoluciona presentando signos claros de autoinmunidad con la hemoptisis y la glomerulonefritis, hay que diferenciar dentro de todos las causas del síndrome pulmón-riñón.

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo son las vasculitis primarias de pequeño vaso más frecuentes del adulto. El papel exacto de los ANCA en la etiología de las vasculitis todavía no está aclarado, pero si están implicados en el daño tisular.

El diagnóstico definitivo de la granulomatosis de Wegener sigue siendo el hallazgo histológico de granulomas, vasculitis y necrosis. Pero en nuestro caso, la gravedad de la paciente hizo imposible las biopsias pulmonar y renal. El informe del laboratorio fue clave para poder instaurar el tratamiento con inmunosupresores que salvó la vida a la paciente. Los reactantes de fase aguda estaban aumentados; existía anemia normocítica normocrómica, leucocitosis y trombocitosis. El nivel de cANCA anti-PR3 es el marcador con mayor sensibilidad y especificidad; en los pacientes con enfermedad generalizada tienen una sensibilidad del 90% y una especificidad de 95%. Además parece que correlacionan con la actividad de la enfermedad aunque no en todos los pacientes.

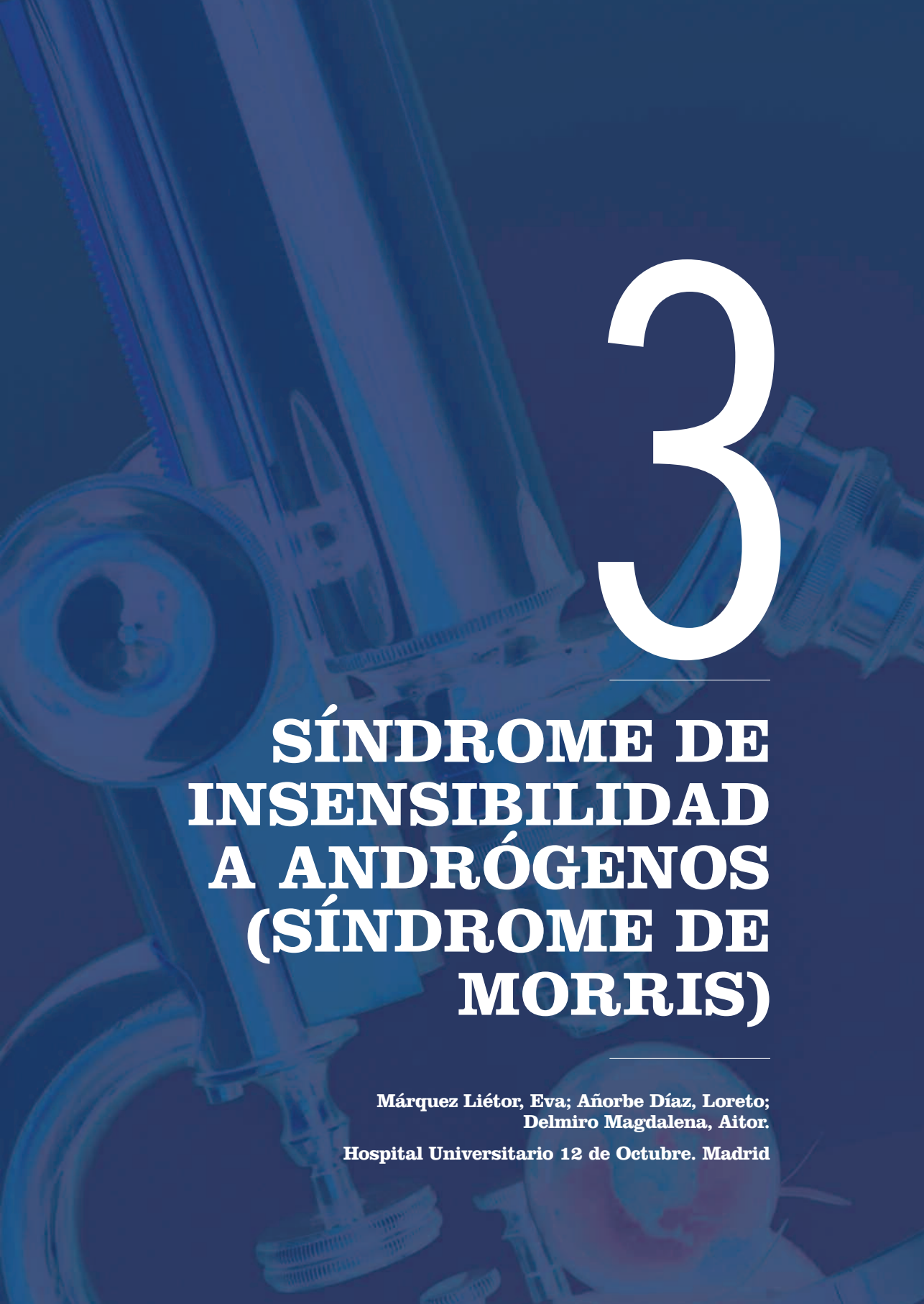
Dada la gravedad del caso, la comunicación con el Laboratorio de manera fluida y rápida es fundamental. Los datos clínicos de la paciente comunicados a los facultativos del laboratorio, aportan una información valiosísima para concretar el análisis a efectuar y para darle prioridad.

De esta manera evitamos exploraciones innecesarias, molestas y peligrosas a los pacientes.

En este caso, el laboratorio resultó decisivo en el manejo de la paciente ante la falta de confirmación anatomopatológica de la enfermedad.

4. Bibliografía

1. Riera Alonso E, Olivé Marqués A. Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. Medicine 9ª Serie 2005;9(31)2016-23.
2. Jacobs DS, DeMott WR, Oxley Dwight. Laboratory test handbook. Lexi-Comp, inc. Hudson. 5ªEd. 2001.



3

SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A ANDRÓGENOS (SÍNDROME DE MORRIS)

Márquez Liétor, Eva; Añorbe Díaz, Loreto; Delmiro Magdalena, Aitor.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

1. Introducción

Durante la etapa de maduración fetal intrauterina pueden originarse diferentes anomalías tanto a nivel hipotalámico e hipofisario como gonadal y genital. Dichos errores pueden provocar un desarrollo sexual ambiguo más o menos evidente que puede no llegar a manifestarse hasta la madurez sexual.

El diagnóstico de este tipo de patologías exige una estrecha colaboración entre diferentes disciplinas como la bioquímica, la genética y el diagnóstico por técnicas de imagen.

Los avances en biología molecular de las últimas décadas han permitido avanzar en el conocimiento de estas anomalías y permiten en la actualidad clasificarlas de una manera más fiable y exhaustiva.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Paciente de 39 años de sexo femenino que acude a consulta de ginecología. Refiere amenorrea primaria. No presenta signos de virilización y se observa un desarrollo normal de las características sexuales secundarias femeninas. En la exploración física la vulva y las mamas son normales y presenta una vagina acortada. La distribución del vello es normal aunque escaso. Antecedentes quirúrgicos: intervenida en la infancia por una hernia inguinal bilateral.

Historia familiar: hermana, una prima y una tía materna presentan un cuadro similar.

2.2 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

Ante la presencia de amenorrea se plantean las siguientes hipótesis iniciales:

A. Amenorrea de origen hipotalámico, hipofisario u ovárico. Se presentan alteraciones endocrinas por déficits hormonales y un desarrollo de los órganos pélvicos y genitales externos normales.

B. Agenesia de los conductos de Müller. Se caracteriza por la presencia de un desarrollo ovárico normal, la regresión de los conductos de Müller, una vagina corta o ausente, la ausencia de útero (o masa pequeña), una función endocrina y un desarrollo sexual femenino normales y un cariotipo 46,XX.

C. Síndrome de insensibilidad a andrógenos. Caracterizado por la presencia de un fenotipo femenino (estrógenos), la ausencia o mínima cantidad de vello sexual, desarrollo testicular, la regresión de los conductos de Müller, una vagina corta o ausente, la ausencia de útero y un cariotipo 46,XY

D. Obstrucción congénita del aparato reproductor (tabique vaginal transverso/atresia vaginal, himen imperforado). Cursa con una vagina acortada o ausente y la presencia de órganos pélvicos normales.

Se realiza inicialmente una ecografía abdominal con los siguientes resultados: “ausencia de útero. Anejo derecho: normal, 27 mm. Anejo izquierdo: imagen sólida vascularizada que ocupa la teórica fosa ovárica, de 26x36 mm, con vasos en el interior. Está rodeada por una imagen anecoica tubular. Podría corresponder con una gónada”.

Estos hallazgos ecográficos descartan las opciones A y D mencionadas anteriormente. Para llegar al diagnóstico definitivo se requieren pruebas adicionales.

2.3 Pruebas complementarias

Se solicita un estudio bioquímico hormonal (tabla 1). Desde el punto de vista bioquímico destacan los elevados niveles de testosterona, que podrían corresponder a un varón, aunque el resto del perfil hormonal no es compatible con esta suposición (LH anormalmente alta, estradiol anormalmente elevado junto con FSH normal).

Tabla 1: *Resultados del estudio bioquímico.*

Parámetro analizado	Concentración	Intervalo referencia
CORTISOL BASAL	12,2 µg/dL	7-25 µg/dL
TSH	1,7 µUI/mL	0,5-5,0 µUI/mL
T_4 LIBRE	1,1 ng/dL	0,7-1,8 g/dL
PROGESTERONA	1 ng/mL	Hombres: 0,1 - 0,5 ng/mL Mujeres FF: 0,1 - 1,1 ng/mL Mujeres FL: 1,5 - 22,6 ng/mL Menopausia: < 1 ng/mL
17-HIDROXIPROGESTERONA	1 ng/mL	Hombres: < 2 ng/mL Mujeres FF: < 2 ng/mL Mujeres FL: < 4 ng/mL Menopausia: < 1,5 ng/mL
FSH	2,9 mUI/mL	Hombres: 1,5 - 12,4 mUI/mL Mujeres FF: 3,5 - 12,5 mUI/mL Mujeres FL: 1,7 - 7,7 mUI/mL Mujeres FO: 4,7 - 21,5 mUI/mL Menopausia: 20 - 135 mUI/mL
LH	16 mUI/mL	Hombres: 1,7 - 8,6 mUI/mL Mujeres FF: 2,4 - 12,6 mUI/mL Mujeres FL: 1,0 - 11,4 mUI/mL Mujeres FO: 14 - 96 mUI/mL Menopausia: 7,7 - 59,0 mUI/mL
ESTRADIOL	40 pg/mL	Hombres: 10 - 45 pg/mL Mujeres FF: 10 - 195 pg/mL Mujeres FL: 40 - 265 pg/mL Mujeres FO: 65 - 410 pg/mL Menopausia: < 10 pg/mL
DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHEA-SO4)	219 µg/dL Menopausia: < 100 µg/dL	Hombres < 60 años: 200 - 300 µg/dL Mujeres premenopáusicas: 70 - 390 µg/dL
Δ 4-ANDROSTENEDIONA	2,2 ng/mL	Hombres: 0,8 - 2,0 ng/mL Mujeres premenopáusicas: 0,9 - 4,0 ng/mL Menopausia: < 1 ng/mL
TESTOSTERONA	918 ng/dL	Hombres: 280 - 800 ng/dL Mujeres premenopáusicas: 10 - 80 ng/dL Menopausia: < 25 ng/dL

Este perfil hormonal y el desarrollo fenotípico femenino son sugestivos de un síndrome de insensibilidad a andrógenos (síndrome de Morris). Por ello, se solicita finalmente un estudio del cariotipo en sangre periférica para confirmar la fórmula cromosómica.

Resultados del estudio genético (figura 1): cariotipo realizado en sangre periférica. Todas las metafases analizadas con bandas GTG muestran 46 cromosomas con fórmula sexual XY.

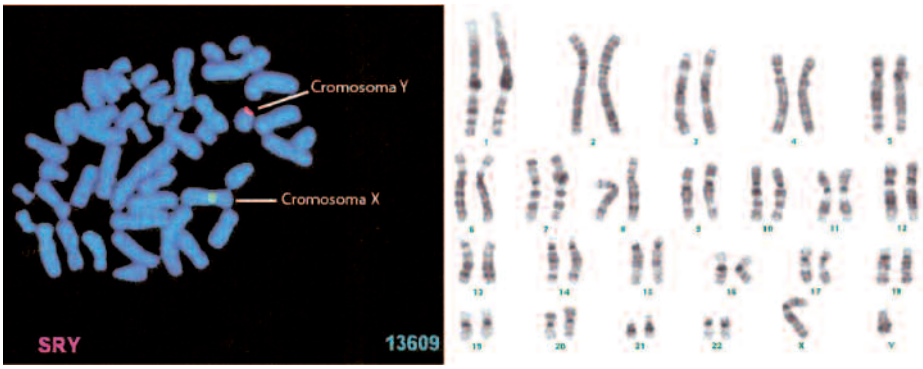


Figura 1: *Hibridación "in situ" fluorescente (izquierda) y cariotipo (derecha).*

La hibridación "in situ" fluorescente (FISH) utilizando una sonda para el gen SRY detecta que éste está presente en el cromosoma Y. Resumen: 46,XY.ish Yp11.3 (SRY+)

El cariotipo 46,XY descarta la posibilidad de que la paciente presente una agenesia de conductos de Müller y confirma definitivamente la sospecha de síndrome de insensibilidad a andrógenos.

Los estudios moleculares no están indicados para la confirmación del diagnóstico de insensibilidad a andrógenos por su complejidad y escasa disponibilidad. Sin embargo, el diagnóstico molecular permite estudiar la heterogenicidad en las anomalías genéticas de estos pacientes, la relación genotipo-fenotipo y permite concretar los estudios de mutaciones familiares.

2.4 Intervención quirúrgica y seguimiento posterior

Ante la elevada probabilidad de malignización que presentan en estos casos las gónadas masculinas se recomienda una extirpación completa de las mismas. Dicha intervención se realiza con el consentimiento de la paciente. El tejido extirpado es remitido a Anatomía Patológica para su estudio.

> Informe de anatomía patológica. Descripción macroscópica: 1. Marcado como "gónada derecha": se recibe en formol una pieza de resección que pesa 13 g y mide 4x3x1 cm. 2. Marcado como "gónada izquierda": se reciben en formol varios fragmentos de tejido que agrupados miden 8 cm de diámetro máximo y pesan 30 g. Diagnóstico anatomopatológico: 1 y 2 gónadas masculinas con túmulos seminíferos en los que sólo se observan células de Sertoli y nódulos de estroma indiferenciado.

Ante la extirpación de las gónadas se observa cómo disminuyen significativamente los niveles de testosterona y estradiol provocando que las hormonas hipofisarias alcancen niveles similares a los que se observarían en mujeres menopáusicas (tabla 2).

Tabla 2: *Estudio bioquímico después de la intervención quirúrgica.*

Parámetro	Concentración	Intervalo referencia
TSH	1,2 µUI/mL	0,5-5,0 µUI/mL
T_4 LIBRE	1,1 ng/dL	0,7-1,8 g/dL
17-HIDROXIPROGESTERONA	0,4 ng/mL	Hombres: < 2 ng/mL Mujeres Fase Folicular: < 2 ng/mL Mujeres Fase Lutea: < 4 ng/mL Menopausia: < 1,5 ng/mL
FSH	67,1 mUI/mL	Hombres: 1,5 - 12,4 mUI/mL Mujeres Fase Folicular: 3,5 - 12,5 mUI/mL Mujeres Fase Lutea: 1,7 - 7,7 mUI/mL Mujeres Fase Ovulación: 4,7 - 21,5 mUI/mL Menopausia: 20 - 135 mUI/mL
LH	37 mUI/mL	Hombres: 1,7 - 8,6 mUI/mL Mujeres Fase Folicular: 2,4 - 12,6 mUI/mL Mujeres Fase Lutea: 1,0 - 11,4 mUI/mL Mujeres Fase Ovulación: 14 - 96 mUI/mL Menopausia: 7,7 - 59,0 mUI/mL
ESTRADIOL	16 pg/mL	Hombres: 10 - 45 pg/mL Mujeres Fase Folicular: 10 - 195 pg/mL Mujeres Fase Lutea: 40 - 265 pg/mL Mujeres Fase Ovulación: 65 - 410 pg/mL Menopausia: < 10 pg/mL
DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHEA-SO4)	113 µg/dL	Hombres < 60 años: 200-300 µg/dL Mujeres premenopáusicas: 70 - 390 µg/dL Menopausia: < 100 µg/dL
A4-ANDROSTENEDIONA	1,2 ng/mL	Hombres: 0,8 - 2,0 ng/mL Mujeres premenopáusicas: 0,9 - 4,0 ng/mL Menopausia: < 1 ng/mL
TESTOSTERONA	17 ng/dL	Hombres: 280 - 800 ng/dL Mujeres premenopáusicas: 10 - 80 ng/dL Menopausia: < 25 ng/dL

3. Discusión: revisión actual del tema

El síndrome de insensibilidad a andrógenos es una enfermedad ligada al cromosoma X que origina diferentes fenotipos sexuales en individuos XY. Estos fenotipos pueden ir desde una feminización aparentemente completa hasta un varón con problemas de esterilidad, pasando por estados intermedios de ambigüedad sexual.

Los síndromes de insensibilidad a andrógenos se clasifican actualmente en tres grupos en función del fenotipo genital:

- Síndrome de insensibilidad a andrógenos completa: los individuos presentan genitales externos femeninos normales, vagina ciega, ausencia de estructuras derivadas del conducto de Wolffian (epidídimo, vasos deferentes, vesículas seminales) y ausencia de próstata. Existe desarrollo mamario en la pubertad acompañado de ausencia o escasez de vello púbico y axilar. En la mayoría de los casos el diagnóstico no se realiza hasta la pubertad al no presentarse la menarquia. Además, en algunas ocasiones desarrollan hernias inguinales, a menudo bilaterales.
- Síndrome de insensibilidad a andrógenos parcial: se pueden encontrar diferentes fenotipos. En el fenotipo predominantemente femenino aparece clitoromegalia leve, fusión de labio y vello púbico en la pubertad. En el predominantemente masculino se observa micropene, hipospadias perineal y criptorquidia. Entre ambos extremos existe un fenotipo ambiguo en el que la masculinización está muy limitada.

- Síndrome de insensibilidad a andrógenos leve: los genitales pueden estar pocos desarrollados para un hombre o pueden presentar hipospadias o separación escrotal. En la pubertad pueden presentar diferentes grados de ginecomastia, agudización de la voz e impotencia.

La causa de este síndrome es una mutación genética que provoca la pérdida de función del receptor de andrógenos, lo que conlleva una resistencia a andrógenos periféricos.

Se han descrito una amplia variedad de defectos moleculares:

- Mutaciones puntuales que resultan en la sustitución de un aminoácido o en la aparición de un codon prematuro de terminación.
- Inserciones o deleciones de un nucleótido que desplazan el marco de lectura provocando una terminación prematura.
- Deleción genética parcial o completa (más de 10 nucleótidos).
- Mutaciones intrónicas que afectan al splicing del RNA del receptor.

Existen más de 400 mutaciones descritas en el receptor de andrógenos y la mayoría son sustituciones de una base.

La descripción del primer caso fue realizada por John Morris en 1953. Posteriormente, en 1989, se localizó el gen del receptor de andrógenos humano en el cromosoma X (Xq11-12). El 70% de las mutaciones en este gen son heredadas. Las mujeres portadoras trasmiten el gen mutado al 50% de su descendencia, los varones desarrollan la enfermedad y las mujeres son portadoras. En el caso de nuestra paciente se encontraron casos familiares compatibles con este patrón de herencia (figura 2).

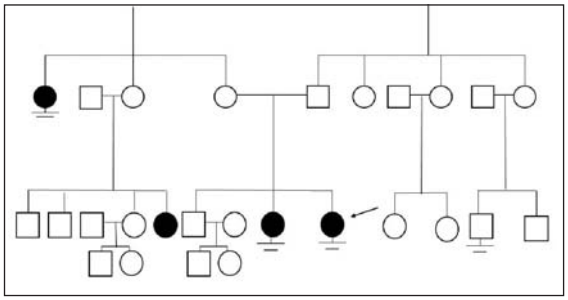
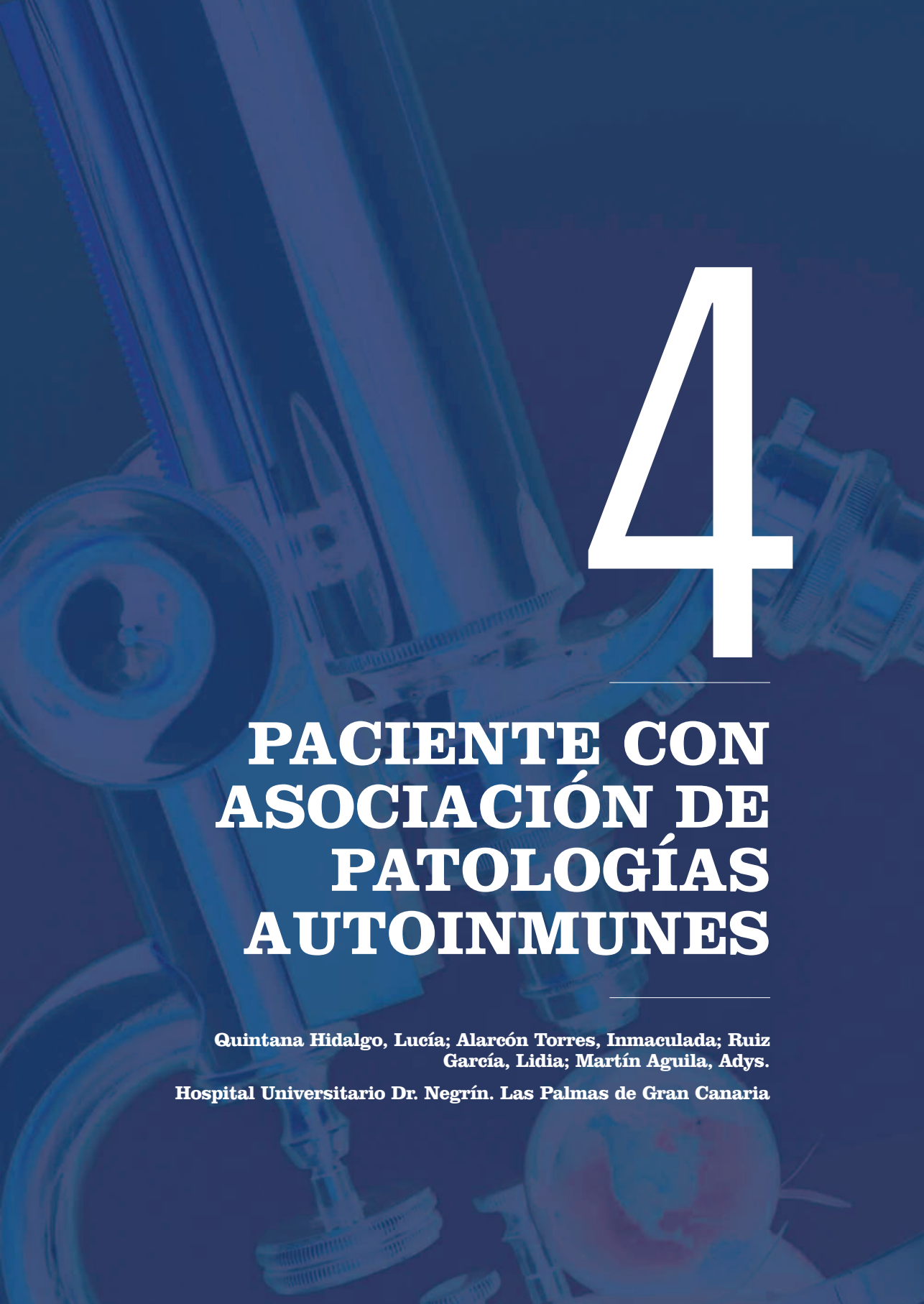


Figura 2: *Árbol genealógico*

4. Bibliografía

1. Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. Molecular and Cellular Endocrinology 2001;179:105-9.
2. Carral San Laureano F, García García-Doncel L. Trastornos de la diferenciación sexual. En: Moreno Esteban B. Manual del Residente en Endocrinología y Nutrición. 1ª ed. Litofinter; 2001. p. 671-701.
3. Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, Kanavakis E, Kalpini-Mavrou A. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. Hormones 2008;7:217-29.
4. Greenspan FS, Gardner, DG. Endocrinología básica y clínica. 6ª ed. México: El Manual Moderno; 2005.
5. Hughes IA. Androgen resistance. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2006;20:577-98.



4

PACIENTE CON ASOCIACIÓN DE PATOLOGÍAS AUTOINMUNES

Quintana Hidalgo, Lucía; Alarcón Torres, Inmaculada; Ruiz García, Lidia; Martín Aguila, Adys.

Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

1. Introducción

El síndrome autoimnune múltiple (SAM) fue descrito por Humbert y Dupond en 1988 como un síndrome que contemplaba la existencia de tres o más enfermedades autoinmunes (EAI) en un mismo paciente. Se hizo una clasificación aproximada de tres grupos basados en la concurrencia de distintas EAI. En el SAM tipo 1 se agruparon miastenia gravis (MG), timoma, dermatomiositis/polimiositis (DM/PM) y miocarditis autoinmune. En el SAM tipo 2 se incluyeron síndrome de Sjögren (SS), artritis reumatoide (AR), cirrosis biliar primaria (CBP), esclerodermia (SSc) y las tiroiditis autoinmunes, y en el tipo 3 se consideraron junto a las tiroiditis autoinmunes, la MG, timoma, SS, anemia perniciosa, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), enfermedad de Addison, diabetes mellitus tipo I (DM1), vitíligo, anemia hemolítica autoinmune y lupus eritematoso sistémico (LES). La importancia del concepto es que la probabilidad de tener tres EAI simultáneamente en un paciente va más allá de inferencias epidemiológicas y azar estadístico, lo que sugiere la existencia de unos mecanismos fisiopatológicos y genéticos comunes que originan estas enfermedades.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Se presenta una paciente de 55 años remitida desde Atención Primaria al Servicio de Reumatología de nuestro hospital por dolor y tumefacción a nivel de las articulaciones de las manos con disminución de la fuerza prensil y rigidez matutina de aproximadamente una hora. Asimismo, refirió dolor a nivel de la columna cervical irradiado a ambas extremidades superiores hasta los codos, con dificultad para la abducción debida más al dolor que a la debilidad, sin dificultad para incorporarse de las sillas. Presentó fenómeno de Raynaud monofásico de varios años de evolución, no refirió de forma clara xeroftamía ni xerostomía y no presentó disfagia ni disnea.

La paciente es agricultora, no tiene antecedentes familiares de interés y presenta como antecedentes personales: menopausia a los 52 años, infecciones urinarias de repetición e intervenida de varices en ambas extremidades inferiores, no hipertensión arterial, ni diabetes mellitus, ni ulcus gastroduodenal, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos.

En la exploración física no se observaron erupciones cutáneas ni telangiectasias. Se apreció disfonía que refirió como de varios años de evolución. A nivel del aparato locomotor se objetivó la presencia de artritis en ambas muñecas, 1ª metacarpo-falángicas (MCF) bilaterales, 2ª y 3ª interfalángicas proximales (IFP) derechas, con discreta tumefacción difusa de mano derecha comparada con la izquierda. No presentó esclerodactilia. Artritis de 1ª metatarso-falángica del pie derecho. Fuerza normal en cintura escapular y pelviana.

En función de la sintomatología y de los resultados de las pruebas complementarias fue diagnosticada por el Servicio de Reumatología de colagenosis indiferenciada, pautándose tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Se citó en consulta de Reumatología en tres meses para ver evolución, la respuesta al tratamiento y una nueva valoración analítica de rutina. El cuadro mejoró parcialmente con AINES.

Tras dos años de revisiones periódicas evolucionó hacia un cuadro de artritis, fenómeno de Raynaud, xeroftalmía marcada y no xerostomía. Presentaba dolor generalizado de predominio en regiones inguinales, hombros, rodillas y manos de tipo inflamatorio acompañado de tumefacción e incapacidad funcional en manos. Destacaba dolor a la rotación interna de ambos hombros, sinovitis bilateral de ambas muñecas, MCF y tendinitis en los flexores de los dedos. Durante su evolución ha sido tratada con corticoides a dosis bajas, AINES y cloroquina.

En una nueva valoración analítica realizada en este periodo, a la que se añaden pruebas tiroideas, se detectó elevación de la concentración de hormona tiroestimulante (TSH), con tiroxina libre (T4L) indetectable. Se pautó tratamiento con levotiroxina sódica y se solicitó valoración por el Servicio de Endocrinología. La paciente no tenía antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y refirió que desde hace años presentaba somnolencia, ronquera y tendencia a cerrársele los ojos, junto con hormigueo y adormecimiento de las manos. Se apreció aspecto hipotiroideo, voz ronca, piel amarillenta, fría y seca. A la palpación del cuello se objetivó tiroides aumentado de tamaño en aproximadamente 2.5 cm y no se palparon adenopatías laterocervicales ni supraclaviculares. Se emitió el juicio diagnóstico de hipotiroidismo primario idiopático, probable tiroiditis de Hashimoto (TH), y se solicitó determinación de anticuerpos anti-tiroideos microsomales (TPO).

La respuesta al tratamiento y la evolución clínica en los cuatro años siguientes no fue como se esperaba. Se repitieron los estudios de laboratorio y los hallazgos confirmaron la coexistencia de dos patologías autoinmunes asociadas: tiroiditis crónica autoinmune (enfermedad de Hashimoto) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). Se pautó tratamiento con corticoides a bajas dosis, AINES y metotrexato. La dosis de metotrexato se ajustó según evolución y ausencia de efectos secundarios, para lo que se recomendó la realización de analítica mensual que incluía hemograma con VSG y estudio bioquímico con determinación de PCR y perfiles hepático y renal.

A los cinco años del inicio del proceso, se solicitó interconsulta al Servicio de Medicina Interna tras detectarse valores alterados de transaminasas. La paciente no refirió síntomas hepáticos, no presentaba estigmas cutáneos de hepatopatía y portaba serología vírica negativa. No había recibido transfusiones ni padecido enfermedades de transmisión sexual. Los estudios de imagen, las pruebas solicitadas al laboratorio para descartar posibles etiologías, la historia clínica previa donde coexistían otras EAI y la presencia del anticuerpo frente al antígeno soluble hepático (SLA) junto a otros criterios clínicos de la enfermedad constataron la existencia de una hepatitis autoinmune (HAI), cuya evolución es controlada por la Unidad de Hepatología del Servicio de Medicina Interna. La paciente ya tomaba corticoides para su enfermedad reumática, por lo que se citó en consulta periódicamente para ver evolución y reajuste del tratamiento si fuese necesario. Se insistió en la importancia de tomar la medicación, ya que se confirmó el incumplimiento de los tratamientos pautados.

2.2 A la vista de la historia clínica, ¿Qué diagnóstico diferencial plantearía?

Se hizo el diagnóstico diferencial con enfermedades del tejido conectivo (ETC) como AR, LES, el grupo de la esclerosis sistémica (ES) y el de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) como la PM y DM. Además, como el SS y el síndrome antifosfolípido (SAF) pueden presentarse de forma independiente o asociados a alguna de las enfermedades anteriores, también contemplamos esta diferenciación. La paciente no reunía un número mínimo de criterios diagnósticos que la enmarcaran dentro de una de estas ETC por lo que el diagnóstico fue el de colagenosis indiferenciada. Al avanzar el proceso, cumplía criterios de varias enfermedades reumáticas constituyendo un síndrome de solapamiento, que por las características clínicas y serológicas que presentó se diferenció como EMTC.

Ante los resultados analíticos de las pruebas tiroideas se emitió el juicio diagnóstico de hipotiroidismo primario idiopático, probable TH, confirmándose ésta por la clínica, el aumento del tamaño del tiroides en la exploración física y la realización de los anticuerpos anti-TPO.

La alteración de las transaminasas llevó a descartar hepatopatías de origen vírico, hepatitis tóxica por fármacos, enfermedad de Wilson, déficit de α-1 antitripsina y una posible neoplasia hepática. La coexistencia de otras EAI hizo pensar en una afectación hepática autoinmune. La positividad del anticuerpo frente al SLA y los criterios clínicos que reunía la paciente confirmaron una HAI.

2.3 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Se indicó radiografía de tórax, viéndose aumento de cavidades izquierdas y osteopenia con cifoescoliosis dorsal de convexidad izquierda, y radiografía de manos, que mostró osteopenia severa de predominio periarticular, tumefacción de partes blandas y en 1ª y 2ª MCF así como en algunas IFP existían focos de osteopenia muy localizada sugestivos de geodas o erosiones incipientes. En el ECG se evidenció bradicardia sinusal.

Las pruebas de laboratorio fueron hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), estudio bioquímico, factor reumatoide (FR), proteína C reactiva (PCR), sistemático y sedimento de orina, serología vírica, inmunidad humoral y complemento, proteinograma e inmunofijación de suero, estudio de crioglobulinas, cribado de anticoagulante lúpico y estudio autoinmune para anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA, anti-Jo1, anti-Scl70, anti-RNP/Sm, anti-Sm, anti-SSa/Ro, anti-SSb/La, anti-cardiolipina IgG e IgM y anticuerpos anti-β2-glicoproteinas. Se hicieron pruebas de función tiroidea (TSH y T4L) y estudio autoinmune tiroideo.

Se realizó test de Schirmer cuyo resultado fue positivo con Rosa de Bengala normal y biopsia de glándula salivar donde se encontraron hallazgos compatibles con adenitis linfocítica de grado III según la graduación de Chisholm y Mason. La capilaroscopia mostró patrón de colagenosis. Asimismo, se detectó derrame pericárdico mínimo en el ecocardiograma. Una nueva radiografía de manos añadió a la anterior la presencia de lesiones osteolíticas en los huesecillos del carpo y en las cabezas de los metacarpianos de predominio derecho y deformidades en flexión de las IFP. En la radiografía de pies no aparecieron hallazgos significativos.

Tras detectarse hipertransaminasemia, se indicó una ecografía abdominal que mostró un hígado discretamente esteatósico con pérdida de ángulos marginales, de contornos romos y abollonados, identificándose dos lesiones focales hiperecogénicas, redondeadas y bien delimitadas, localizadas en el lóbulo hepático derecho de aproximadamente 1.3 y 0.6 cm respectivamente, compatibles con pequeños hemangiomas. Porta, vesícula biliar, bazo, páncreas, aorta abdominal y riñones, no presentaron alteraciones patológicas, salvo una pequeña adenopatía peripancreática de probable carácter inflamatorio.

Para descartar la existencia de una afectación hepática autoinmune se realizó estudio autoinmune hepático-gástrico para anticuerpos anti-músculo liso (SMA), anti-células parietales (PCA), anti-mitocondrias (MA) y anti-microsomas de hígado y riñón (LKM) y un estudio hepático autoinmune para anticuerpos anti-antígeno soluble hepático (SLA), anti-hígado/páncreas y anti-citosol hepático (LC-1). Se solicitaron determinaciones de ceruloplasmina, α1-antitripsina y α-fetoproteína.

En la última ecografía en agosto de 2008, se informó un hígado de tamaño, estructura y ecogenicidad normales, no se identificaron lesiones ocupantes de espacio sugestivas de malignidad ni cambios en las lesiones benignas descritas en informes previos.

2.4 ¿Estaría indicada alguna otra prueba complementaria para alcanzar el diagnóstico?

Se podría haber indicado la realización de una biopsia hepática, cuyo resultado es característico en la HAI pero no específico de esta enfermedad. Para el diagnóstico nos basamos en los criterios del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA), estableciéndose el diagnóstico de HAI definitiva aún sin tener hallazgos histológicos, ya que la suma de los rasgos clínicos y de laboratorio era mayor de 15 puntos, por lo que se creyó innecesario someter a la paciente a una prueba cruenta como la biopsia hepática.

2.5 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Se trata de un SAM constituido por tres enfermedades autoinmunes, una de afectación sistémica, la EMTC, y dos patologías autoinmunes órgano-específicas, la TH y la HAI.

2.6 Informe del laboratorio

En el hemograma todos los parámetros resultaron dentro de la normalidad salvo una elevación de la VSG de 52 mm/h, y en el estudio bioquímico destacó alteración de las proteínas totales (PT) 8.5 g/dL, AST 48 U/L, LDH 498 U/L, CK 713 U/L e hipergammaglobulinemia de las clases IgA e IgG con IgM normal. El resto de parámetros, donde se incluyeron glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo, sodio, potasio, cloro, bilirrubina total, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, hierro y colesterol, fueron normales. La determinación del FR fue negativa. El sistemático y sedimento de orina mostraron la presencia de hematíes y leucocitos aislados.

El estudio autoinmune realizado por inmunofluorescencia indirecta (IFI), en portas Hep II y *Crithidia luciliae*, reveló la presencia de ANA positivos a título de 1/640 con patrón moteado y anticuerpos anti-DNA negativos. Ante los hallazgos clínicos y de laboratorio se considera de interés descartar dos patologías, la DM/PM y la SSc, por lo que se determinaron los anticuerpos anti-Jo1 y anti-Scl70 que fueron negativos por enzimoinmunoanálisis (ELISA). En la búsqueda para diferenciar otras enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) responsables de la sintomatología de la paciente, como LES, SS, AR y EMTC, se realizó el estudio de los siguientes anticuerpos extraíbles del núcleo (ENA) por ELISA: anticuerpos anti-RNP/Sm, anti-Sm, anti-SSa/Ro, anti-SSb/La y anti-cardiolipina IgG e IgM, siendo el resultado negativo para todos ellos.

En una valoración analítica, a los dos años del proceso, se añaden pruebas tiroideas, detectándose valores de TSH superior a 75 µUI/mL y de T4L indetectable. Se determinaron los anticuerpos anti-tiroideos microsomales (TPO) que fueron positivos (67.6 UI/mL).

En los estudios del laboratorio llevados a cabo durante los siguientes cuatro años, destacaron aumentos de VSG hasta 85 mm/h, de PCR hasta 10 mg/dL y de CK hasta 377 U/L. Además, apareció linfopenia repetida con FR negativo, discreta elevación de las transaminasas y serología vírica negativa. El estudio de la inmunidad humoral y del complemento mostró un aumento de IgA e IgG con IgM normal, y C3 aumentado con C4 normal. El proteinograma y la inmunofijación de suero confirmaron la hipergammaglobulinemia policlonal y el estudio de crioglobulinas fue negativo. El estudio autoinmune realizado por IFI y ELISA se mantiene en el tiempo con resultado de ANA positivos a título de 1/640 con patrón moteado y anticuerpos anti-DNA negativos.

La paciente no respondió como se esperaba al tratamiento pautado y ante su evolución clínica se decidió repetir el estudio de los anti-ENA por ELISA donde apareció, en ese momento, una fuerte positividad de los anticuerpos anti-RNP/Sm (168 UA/mL) y anti-SSa/Ro positivos (76 UA/mL), siendo el resto de anti-ENA negativos. El estudio por inmunotransferencia (IT) autoinmune constató la presencia de varias bandas proteicas que se correspondían con anticuerpos anti-RNP positivos para las bandas A, C y de 70kD, y anticuerpos anti-SSa/Ro positivos con banda aislada de 52 kD. También se realizó cribado de anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-cardiolipina y anti-β2-glicoproteínas, cuyos resultados fueron negativos. Estos hallazgos confirmaron dos enfermedades autoinmunes asociadas, tiroiditis crónica autoinmune (TH) y EMTC.

Los controles analíticos detectaron hipertransaminasemia intermitente y a los cinco años del inicio del proceso aparece una elevación brusca de transaminasas (AST y ALT de 483 y 459 U/L respectivamente) con LDH de 610 U/L y CK de 239 U/L. Otras pruebas, solicitadas en este momento, mostraron PT 8.6 g/dL, PCR 1.1 mg/dL e hipergammaglobulinemia mantenida. Las determinaciones de ceruloplasmina, α1-antitripsina y α-fetoproteína resultaron normales. Se consideró necesario descartar

una alteración hepática autoinmune y se hizo estudio autoinmune hepático-gástrico por IFI, utilizando portas de tejido triple de estómago, hígado y riñón de rata, resultando negativo para anticuerpos SMA, PCA, MA y LKM. El estudio hepático autoinmune por IT evidenció la presencia de una banda proteica que se correspondía con positividad para el anticuerpo contra el SLA. La valoración clínica de la paciente y la presencia de estos anticuerpos constató la existencia de una HAI.

Actualmente la paciente acude a consultas de Reumatología, Endocrinología y Medicina Interna para evaluación de su sintomatología y reajustes en el tratamiento, previa solicitud de analítica al Servicio de Análisis Clínicos y Hematología en función de la evolución.

3. Discusión: revisión actual sobre el tema

Se describe un caso de EMTC, diagnóstico basado en tres criterios mayores: fenómeno de Raynaud, hinchazón de manos, título alto de anticuerpos anti-RNP y anti-Sm negativos; y dos menores: artritis y leucopenia según Porter et al. (1), asociado con HAI y tiroiditis.

Se cree que la primera comunicación de una asociación entre EMTC, hepatitis crónica activa y tiroiditis se hizo en 1992. La afectación hepática y la enfermedad del tiroides son raras en la EMTC, aunque las dos enfermedades, debido a una probable etiología autoinmune, pueden complicar el curso de la EMTC (2). Ya desde 1999 se describe en la literatura médica la asociación de tres entidades autoinmunes en una misma paciente que afectaban a tiroides, hígado y tejido conectivo (3).

Las enfermedades autoinmunes tiroideas (EAT), TH y enfermedad de Graves (EG), son trastornos autoinmunes específicos de órgano caracterizados por la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina, anti-peroxidasa tiroidea o anti-autoantígenos del receptor de la tirotropina (4). Se ha reconocido la presencia de EAT en pacientes con EAS como LES, SS o AR (5-7). Por otra parte, aparecen con frecuencia ANA en pacientes con EAT, con significado clínico incierto. De forma esporádica han aparecido otros autoanticuerpos asociados con EAS como los anticuerpos anti-DNA y los ENA (8, 9). Puede existir en pacientes con EAT una respuesta inmune policlonal contra autoantigenos específicos de órgano y no específicos. La respuesta autoinmune de las células foliculares del tiroides también puede extenderse al epitelio de la glándula salivar (10). Sin embargo, la presencia de EAS en algunos pacientes con EAT permanece confusa, por lo que los clínicos deben estar alerta ante síntomas y signos de EAS en pacientes ANA positivos con EAT (11).

Se han descrito manifestaciones reumáticas asociadas con tiroiditis autoinmune. En el pasado, la mayor parte de éstas se atribuían a la disfunción del tiroides subyacente, en particular a hipotiroidismo. Los mecanismos implicados en la autoinmunidad y la acción de las hormonas tiroideas evidencian que algunas manifestaciones reumáticas pueden ocurrir en pacientes eutiroideos, aunque son más frecuentes en pacientes hipotiroideos con tiroiditis autoinmune. A veces, las manifestaciones reumáticas pueden atribuirse a EAS como SS, AR, LES o SSc, que con frecuencia se asocian con tiroiditis autoinmune. Entre las manifestaciones reumáticas más frecuentes hay una variedad suave no erosiva de artritis, poliartralgia, mialgia y el síndrome sicca, sin un verdadero SS. La patogénesis de estas manifestaciones no está establecida, pero se proponen hipótesis que incluyen el papel de los autoanticuerpos de la tiroiditis autoinmune, una superposición (overlap) entre tiroiditis autoinmune y EAS, y una reacción sistémica inflamatoria asociada con tiroiditis (12).

La autoinmunidad abarca un amplio espectro de enfermedades, desde enfermedades órgano específicas como la TH, hasta EAS como el LES. Estas enfermedades se caracterizan por inflamación y producción de autoanticuerpos dirigidos contra autoantígenos. Aunque su etiología todavía sea mal entendida, existen

factores genéticos, inmunológicos, hormonales, exógenos y de provocación que encajan como piezas de mosaico interaccionando en formas diferentes, conduciendo a la expresión de varias manifestaciones y EAI. Este fenómeno se ha remitido como "el mosaico de la autoinmunidad" y produce manifestaciones autoinmunes en individuos susceptibles (13). Las EAS y las EAT a menudo se superponen. La TH y la EG pueden ser de lo más común en pacientes con EMTC, SSc y SS. Estas EAS a menudo están presentes en la TH. Por tanto, en la valoración clínica de los pacientes con EAS es importante considerar la coexistencia de trastornos del tiroides (14). La mayor parte de la literatura apoya que la tiroiditis en las EAI puede aparecer tanto en la forma clínica con síntomas típicos como en la forma subclínica (15). La frecuencia de enfermedades reumáticas parece ser más alta en pacientes que sufren de EAT. Se recomienda la evaluación inicial y un control de la evolución de forma regular para enfermedades reumáticas en pacientes que sufren de EAT (16).

La EMTC fue descrita en 1972 como un síndrome con la superposición de rasgos clínicos similares a los del LES, la SSc y la PM asociada con títulos altos de ENA anti-RNP y ANA con patrón moteado (17,18). Se convirtió en la primera enfermedad reumática sindrómica que era definida por un marcador serológico característico. Entre los rasgos clínicos se incluyen una alta frecuencia de Síndrome de Raynaud, inflamación de manos, esclerodactilia, artritis, polimiositis y la enfermedad pulmonar intersticial. Durante los últimos 30 años ha habido un debate continuado en cuanto a si la EMTC constituye "una entidad clínica distinta". Los estudios a largo plazo han identificado una tendencia de la EMTC para evolucionar hacia el LES o la SSc y destacaron la hipertensión pulmonar y la afectación renal esclerodérmica como causas importantes de muerte. Los rasgos clínicos asociados con el anticuerpo anti-RNP son un concepto útil en la práctica clínica (18).

Mientras la etiología de las ETC permanezca desconocida, la clasificación de casos individuales dependerá de la identificación de rasgos clínicos y de laboratorio. El 25 % de pacientes con EMTC presenta un síndrome de superposición con los rasgos de LES, SSc, PM o DM, AR y SS que aparece simultáneamente o consecutivamente durante el curso de la enfermedad. El término síndrome de superposición se aplica a un grupo heterogéneo de trastornos, pero en los últimos años se han identificado marcadores dentro de esta población para identificar subconjuntos con el modelo particular de expresión de enfermedad. Así, los anticuerpos anti-U1-ribonucleoproteina se asocian con síndromes de superposición en los que los rasgos de LES se acompañan de los rasgos de ES o miositis; los anticuerpos contra PM-SSc, Ku, y U2-ribonucleoproteina se asocian con superposición de ES y PM, y los anti-Jo1 se asocian con PM y fibrosis pulmonar (19).

La HAI es una enfermedad necro-inflamatoria del hígado, infrecuente, crónica y progresiva, de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de alteraciones inmunológicas como la hipergammaglobulinemia y la presencia de autoanticuerpos, con buena respuesta al tratamiento inmunosupresor y mayor prevalencia en mujeres. Debe sospecharse cuando la afectación hepática, objetivable por la alteración de pruebas analíticas, perdura más de seis meses y se han descartado etiologías víricas, metabólicas o genéticas. De todas ellas las que inducen al diagnóstico diferencial con más frecuencia son la hepatitis por VHC y la enfermedad de Wilson (20). El diagnóstico se basa en anormalidades histológicas, características clínicas y hallazgos bioquímicos, que incluyen la detección de autoanticuerpos y de los niveles anormales de inmunoglobulinas (21). Las pruebas de imagen no son útiles para un diagnóstico definitivo. Sin embargo, la presencia de una ecotextura alterada en la ultrasonografía o un anormal incremento del contraste en una TAC abdominal sugieren inflamación activa o necrosis. La observación de un hígado nodular irregular puede confirmar la presencia de cirrosis, que es un importante factor pronóstico. Además, estas pruebas ayudan a descartar la presencia de un carcinoma hepatocelular (22).

No existe un marcador patognomónico de HAI. La enfermedad quedó definida en 1992 por el GIHA, que ha recomendado que hasta que no se conozcan bien los mecanismos etiopatogénicos involucrados en la misma, es preferible evitar la clasificación que describía originariamente 3 tipos (I, II y III). La conducta terapéutica es igual en todos los tipos. Con el fin de ayudar al diagnóstico, el GIHA diseñó un

sistema de puntuación que consiste en dar un valor numérico, positivo o negativo, a unos rasgos clínicos, de laboratorio e histológicos, cuya suma permite establecer el diagnóstico como definitivo o probable (23, 24). Los anticuerpos anti-SLA tienen gran importancia como marcadores específicos de HAI. Se presentan en el 10-30% de los pacientes con la enfermedad, con o sin ANA o anticuerpos anti-SMA. Pueden identificar un porcentaje de pacientes con hepatitis crónica criptogenética que en realidad sufren HAI y responden al tratamiento inmunosupresor (25).

El patrón bioquímico sérico es el típico de una hepatitis, con cifras elevadas de aminotransferasas y bilirrubina, siendo la fosfatasa alcalina normal o ligeramente elevada. El grado de elevación de las aminotransferasas no predice el daño o la extensión de la fibrosis (26). La GGT puede estar aumentada pero su significación es incierta. Es característica la hipergammaglobulinemia, y las concentraciones de α1-antitripsina, ceruloplasmina y cobre en suero son normales, pudiendo variar según los individuos. Los pacientes pueden tener niveles bajos de C4 (27).

El tratamiento de la HAI es la monoterapia corticoesteroidea o su combinación con azatioprina y suele ser de por vida, porque la remisión a largo plazo sólo se alcanza en un 17% de los pacientes. Si no es tratada, ofrece una pobre prognosis con desarrollo de insuficiencia hepática y cirrosis (20). Además, estos pacientes tienen aumentado el riesgo de desarrollar EMTC y a la inversa, por lo que los pacientes con HAI o con EMTC deben ser supervisados ante la posibilidad de desarrollar EAI concurrentes (28-30).

Como se ha señalado, la aparición en un paciente de tres o más EAI define el SAM (31-33). A pesar del avance que supuso en el terreno taxonómico definir este concepto de enfermedades concurrentes, el concepto de SAM estuvo sujeto a modificaciones. Los estudios valoraron calcular el riesgo de que los pacientes con una EAI desarrollaran otras EAI y se encontraron asociaciones con EAI no descritas (34). Con el fin de presentar la magnitud del riesgo estimado de ser afectado por más de una EAI, se revisó la literatura y se analizaron los grupos de los SAM. Se obtuvieron tres grandes grupos desde las tres condiciones principales, que son el LES, el SS y la EAT (35). Diversas EAI pueden coexistir en el mismo individuo y en familias, implicando una etiología común. Esta agregación familiar de EAI añade evidencias de que fenotipos autoinmunes clínicamente diferentes podrían compartir variantes genéticas comunes, que son factores de riesgo para la autoinmunidad (36). Factores genéticos, inmunes, hormonales y exógenos se asocian al origen multifactorial de la autoinmunidad. Cuando uno o varios de estos se alteran puede ocurrir que se active "un interruptor" de una condición autoinmune a otra desarrollando el llamado "fenómeno del calidoscopio" de la autoinmunidad (37, 38).

La presencia de enfermedades autoinmunes reumáticas (EAR) en varios miembros de la misma familia, la concurrencia de EAR con no reumáticas en algunos pacientes, la presencia de autoanticuerpos en el suero de familiares sanos de pacientes con EAI, el desarrollo de dos o más EAR en un paciente y la interacción de los factores genéticos y exógenos que conducen a la presencia de varias EAI o sus autoanticuerpos en familias, se denomina "la autoinmunidad compartida" (39). El término "síndrome de solapamiento" se utiliza cada vez más para identificar pacientes diagnosticados de EAR que no pueden ser enmarcados dentro de una entidad clínica, lo que es útil para clarificar el pronóstico. En nuestro caso sería más correcto utilizar la denominación de SAM.

Conclusiones

Se ha presentado un caso de SAM, que se considera incluido dentro del grupo de enfermedades que forman el tipo 2, donde se solapan tres EAI, dos órganos específicos, la TH y la HAI, y una EAS, la EMTC. Se resalta el papel que desempeña el Laboratorio Clínico en la confirmación diagnóstica y la importancia de la colaboración entre las distintas especialidades, ya que aporta un enfoque multidisciplinar en el abordaje del paciente. Del mismo modo, se considera imprescindible el control frecuente de los pacientes con EAI por la posibilidad de desarrollar otras EAI concurrentes.

4. Bibliografía

1. Porter J F, Kingsland L C III, Lindberg D A B, et al. The AI RHEUM knowledge-base computer consultant system in rheumatology. Arthritis Rheum 1988;31:219-26.
2. Tomsic M, Ferlan-Marolt V, Kveder T, Hojker S, Rozman B. Mixed connective tissue disease associated autoimmune hepatitis and thyroiditid. Ann Rheum Dis 1992;51:544-6.
3. Inoue K, Okajima T, Tanaka E, Ando B, Takeshita M, Masuda A, Yamamoto M, Sakai K. A case of Graves´ disease associated with autoimmune hepatitis and mixed connective tissue disease. Endocr J. 1999;46:173-7.
4. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune Thyroid disease: further developments in our understandind. Endocr Rev 1994;15:788-830.
5. Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune Thyroid disease in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2002;61:70-2.
6. Pérez B, Kraus A, López G, Cifuentes M, Alarcón-Segovia D. Autoimmune Thyroid disease in primary Sjögren´s síndrome. Am J Med 1995;99:480-4.
7. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. Ann Rheum Dis 1993;52:454-6.
8. Petri M, Karlson EW, Cooper DS, Ladenson PW. Autoantibody tests in autoimmune thyroid disease: a case-control study. J Rheumatol 1991;18:1529-31.
9. McDermott MT, West SG, Emlen JW, Kidd GS. Antideoxyribonucleic acid antibodies in Grave´s disease. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:509-11.
10. Moutsopoulos HM. Sjögren´s syndrome: autoimmune epithelitis. Clin Immunol Immunopathol 1994;72:162-5.
11. Tektonidou M G, Anaplitou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos H M. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. Ann Rheum Dis 2004;63:1159-61.
12. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. Joint Bone Spine 2004;71:275-83.
13. Szyper-Kravitz M, Marai I, Shoenfeld Y. Coexistence of thyroid autoimmunity with other autoimmune diseases: friend or foe?. Additional aspects on the mosaic of autoimmunity. Autoimmunity 2005;38:247-55.
14. Biró E, Szekanecz Z, Czirják L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA, Szucs G, Zeher M, Bodolay E, Szegedi G, Bakó G. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. Clin Rheumatol 2006;25: 240-5.
15. Macejová Z, Benhatchi K, Lazúrová I. Chronic autoimmune thyroiditis and connective tissue system diseases. Vnitr Lek 2006;52:81-4.
16. Soy, Mehmet; Guldiken, Sibel; Arikan, Ender; Altun, Betul; Tugrul, Armagan. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. Rheumatology International 2007;27:575-7.
17. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease. An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med 1972;52:148-59.

18. Venables PJ. Mixed connective tissue disease. Lupus 2006;15:132-7.

19. Maddison PJ. Overlap Syndromes and mixed connective tissue disease. Curr Opin Rheumatol 1991;3:995-1000.

20. Orts Costa J A, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis Autoinmune. An. Med Interna 2004;21:340-54.

21. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006;354:54-66.

22. Raghuraman UV. Autoimmune hepatitis. Disponible en: http.//www.emedicine.com/MED/topic366.htm.

23. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: Internacional Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993;18:998-1005.

24. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. Internacional Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999;31:929-38.

25. Manns M. Antibodies to soluble liver antigen: specific marker of autoimmune hepatitis. J Hepatol 2000;33:326-8.

26. Luxon Ba. Autoimmune hepatitis. Making sense of all those antibodies. Postgrad Med 2003;114:79-82.

27. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis 2002;22:317-24.

28. Maeda M, Kanayama M, Hasumura Y, Takeuchi J, Uchida T. Case of mixed connective tissue disease associated with autoimmune hepatitis. Digestive Diseases & Sciences 1988;33:1487-90.

29. West M, Jasin HE, Medhekar S. The development of connective tissue diseases in patients with autoimmune hepatitis: a case series. Semin Arthritis Rheum 2006;35:344-8.

30. Emad Y. Aggressive autoimmune hepatitis in case of mixed connective tissue disease. APLAR Journal of Rheumatology 2007;10:146-9.

31. Humbert P, Dupond JL. Multiple autoimmune syndromes. Ann Med Interne 1988;139:159-68.

32. Khaled A, Fazaa B, Mrabet N, Zeglaoui F, Kamoun MR. Multiple autoimmune syndrome in a patient with pemphigus vulgaris: a new combination. Tunis Med 2008;86:595-7.

33. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjögren´s syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. Rheum Dis Clin North Am 2008;34:935-47.

34. Sloka S. Observations on recent studies showing increased co-occurrence of autoimmune diseases. J Autoimmun 2002;18:251-7.

35. Anaya JM, Correa R, Castiblanco J, Rojas-Villaraga A, Shoenfeld Y. The Kaleidoscope of autoimmunity: Multiple Syndromes and familial autoimmunity. Expert Rev Clin Immunol 2007;3:623-35.

36. Anaya JM, Tobon GJ, Vega P, Castiblanco J. Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren´s syndrome. Rheumatol 2006;33:2227-34.

37. Zonana MF, Reyes E, Weisman AK. Coexistence of four autoimmune diseases in one patient: The kaleidoscope of autoimmunity: J Clin Rheumatol 2002;8:322-5.

38. Shoenfeld Y, Blank M, Gershwin ME. Autoimmunity: from the mosaic to the kaleidoscope. J Autoimmun 2008:30:1-4.

39. Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. Autoimmunity 2005;38:219-22.

5

DIABETES MONOGÉNICA TIPO MODY 2: A PROPÓSITO DE UN CASO

Franquelo Morales, Pablo; Prada de Medio, Enrique; Alramadam Alramadam, Mubarak; González Martínez, Félix

Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

1. Introducción

La diabetes mellitus (DM) suele manifestarse en la mayoría de las ocasiones como forma poligénica, constituyendo las variantes tipo 1 y 2 las expresiones más comunes en la población. No obstante, existen las denominadas formas monogénicas, que se deben a mutaciones de un solo gen y se asocian a una disfunción severa de la célula beta o a una resistencia importante a la insulina[1-3].

Dentro de este tipo de alteraciones se incluyen la diabetes tipo MODY (maturity-onset diabetes of the young), diabetes neonatal, diabetes mitocondrial, los defectos del receptor de la insulina y las lipodistrofias familiares[1,2,4,5].

La tipo MODY es una variante de diabetes familiar de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por una disfunción de la célula beta, y se manifesta habitualmente en el periodo de la infancia o juventud. Su fisiopatología comprende defectos de tipo genético que tienen lugar en la célula beta e interfirieren en la formación y función de la misma. Su expresión es variable, lo que la convierte en una entidad carente de uniformidad. Las mutaciones del gen de la glucocinasa (GCK) y del factor hepatonuclear 1 alfa (HNF-1 ALFA) constituyen las formas más frecuentes. Respecto a la prevalencia de la enfermedad, el tipo MODY comprende entre el 1 y el 5% de todos los tipos de diabetes[1-3,6].

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis

Mujer de 31 años con deseo de gestación, en seguimiento en consulta de ginecología por embarazos de riesgo por historia de tres abortos espontáneos, que presenta una glucemia basal alterada desde la adolescencia (< 126 mg/dL), con hallazgo en una analítica de control de una TSH < 0.004 mUI/L (0.4–4.0) con T4 libre de 2.66 ng/dL (0.80–1.90). No refiere alergias medicamentosas conocidas, ni historia de hipertensión arterial (HTA) ni dislipemias. Menarquia a los trece años.

Refiere nerviosismo con dificultades para conciliar el sueño y palpitaciones ocasionales, sin temblor ni alteraciones del ritmo intestinal. Manifiesta intolerancia al calor, sin caída de cabello ni rotura de uñas. Consume sal yodada. Como antecedentes familiares, su madre y su abuela materna presentaban una glucemia basal alterada, sin patología tiroidea concomitante.

Se le indica la necesidad de evitar la ingesta de sal yodada y productos con alto contenido en yodo, y se pauta tratamiento con beta bloqueantes, tirodril e insulina.

En controles posteriores la paciente presenta mejoría clínica, sin síntomas de hiperfunción tiroidea aunque persiste la TSH inhibida (< 0.004 mUI/L) y la T4 libre < 5 ng/dL. Se plantea tratamiento con yodo radioactivo y se explican las ventajas y desventajas del mismo, así como la necesidad de planificar el embarazo transcurrido un tiempo desde su administración. De esta manera, la paciente recibe una dosis de 8 mCi de radioyodo, retirando la medicación antitiroidea 48 horas antes, con buena tolerancia y sin complicaciones. La paciente acude a la consulta para revisión, encontrándose bien, asintomática y sin cambios en la exploración.

2.2 Exploración física

Peso de 54.5 kg, talla de 156 cm, y tensión arterial (TA) de 90/50 mm/Hg. Bocio difuso con tiroides fácilmente palpable y visible con el cuello en hiperextensión (grado 1b), y auscultación cardiopulmonar sin hallazgos patológicos. No se evidencia temblor en miembros superiores ni hiperhidrosis ni exoftalmos.

2.3 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

En primer lugar se debe establecer un diagnóstico diferencial entre procesos que cursen con hiperfunción tiroidea:

- Adenoma tóxico
- Bocio multinodular tóxico
- Hipertiroidismo inducido por yodo (Jod- Basedow)
- Tumor trofoblástico
- Aumento de la producción de TSH
- Enfermedad de Graves Basedow

Además de la patología tiroidea, se estudia la elevada glucemia basal encontrada en los resultados del laboratorio. El diagnóstico de DM puede establecerse ante las siguientes situaciones:

A. Glucemia plasmática ocasional ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), obtenida en cualquier momento del día independientemente del tiempo pasado desde la última ingesta, y síntomas de DM (poliuria, polidipsia y pérdida no explicada de peso).

B. Glucemia plasmática en ayunas (GPA) ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L), entendiéndose por ayunas un período sin ingesta de al menos 8 h.

C. Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) a las 2 h de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La prueba debe realizarse según la descripción de la OMS, con 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua[7].

Nuestra paciente no se identifica con ninguna de estas situaciones debido a que su glucosa máxima fue de 124 mg/dL y, por tanto, nos encontramos ante una paciente con glucosa basal alterada (GBA) y antecedentes familiares.

2.4 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

- Bioquímica general: Hb A1C 6.2 %, creatinina 0.5 mg/dL, colesterol 166 mg/dL, HDL 74.9 mg/dL, LDL 68 mg/dL, triglicéridos 64 mg/dL, bilirrubina total 0.4 mg/dL, GOT 40 UI/L, GPT 75 UI/L, fosfatasa alcalina 73 UI/L, LDH 277 UI/L.
- Estudio tiroideo para comprobar el estado de la patología correspondiente: TSH 0.6 mUI/L, T4 libre 1.17 ng/dL.
- Estudio inmunológico de diabetes: anticuerpos anti-GAD: negativos, anticuerpos anti-islotes pancreáticos negativos; anticuerpos anti-insulina negativos.
- Se solicitó ecografía tiroidea con resultado normal.

2.5 ¿Estaría indicada alguna prueba complementaria para alcanzar el diagnóstico?

Debido a que todos los anticuerpos referidos al estudio de diabetes fueron negativos, se realizó un análisis molecular de diabetes MODY, al presentar nuestra paciente criterios de selección de sospecha de diabetes tipo MODY [5,6] (tabla 1).

Tabla 1. *Selección de pacientes y sospecha diagnóstica de diabetes MODY4,9.*

DM que debuta < 6 meses de vida
Herencia familiar
DM tipo 1 con autoanticuerpos negativos
DM con persistencia del péptido C a los tres años del diagnóstico
DM asociada con hechos típicos de ciertos subtipos de diabetes monogénicas o síndromes específicos como el Síndrome de Wolfram o DIDMOAD(Diabetes Insípida, Diabetes Mellitus, Atrofia Óptica y Sordera), o Síndrome de Rogers o TRMA (DM con Anemia Megaloblástica y Sordera Neurosensorial)
DM tipo 2 sin evidencia de resistencia a la insulina y sin obesidad asociada
Paciente joven o con historia familiar positiva de hiperglucemia medida en ayunas, estable y persistente

2.6 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

- Hipertiroidismo primario por enfermedad de Graves-Basedow tratada con yodo radiactivo, actualmente normofuncionante tiroidea bajo tratamiento antitiroideo.
- Paciente portadora de mutación C233Y en heterocigosis en el gen GCK (exón 7) (ver resultado estudio genético)

2.7 Informes del laboratorio

2.7.1 Informe de las pruebas bioquímicas (Laboratorio Hospital Virgen de la Luz).

Parámetro	Resultado	Unidad	Val. Referencia
Glucosa	124	mg/dL	65-120
Hb A1C	6.2	%	4-6
Urea	33	mg/dL	15-50
Creatinina	0.5	mg/dL	0.6-1.2
Urato	2.2	mg/dL	2.4-5.7
Colesterol	166	mg/dL	150-220
HDL-Colesterol	74.9	mg/dL	45-65
LDL-Colesterol (cal)	78.3	mg/dL	130-180
Triglicéridos	64	mg/dL	36-165
TSH	0.6	mUI/L	0.4-4
FT4	1.17	ng/dL	0.8-1.9

2.7.2 Informe del laboratorio de Genética Humana de la Universidad de Castilla La Mancha (Albacete).

Metodología del análisis genético

Se han analizado mediante secuenciación automática de ADN los 10 exones codificantes (1ª,2-10) y la región promotora (-1 a -870) del gen GCK.

Resultado del análisis genético

En el estudio genético se encontró en la paciente la mutación C233Y, en heterocigosis, en el exón 7 del gen GCK, con genotipo compatible con DM tipo MODY 2, así como en el abuelo materno de 90 años, la madre de 56 años y un hermano varón de la paciente con 29 años. En el padre de la paciente, de 58 años, no se hallaron mutaciones en el análisis realizado.

Esta mutación no está depositada en las bases de datos consultadas, por lo que podría tratarse de una mutación nueva en el gen GCK, asociado comúnmente a la DM tipo MODY, aunque se trata de un resultado no concluyente.

Comentario

Se ha detectado una variante con significado indeterminado o no informativo que no está demostrada su patogenidad. Este resultado no permite confirmar ni descartar la diabetes monogénica tipo MODY 2.

3. Discusión: revisión actual del tema

La diabetes tipo MODY constituye una entidad heterogénea que cuenta con mutaciones en al menos siete genes diferentes, dando lugar a siete subtipos de la enfermedad (tabla 2), que se caracterizan por una herencia autosómica dominante con una alta penetrancia, manifestándose habitualmente antes de los 25 años. Aunque la alteración está presente desde el nacimiento, según el tipo de diabetes MODY el debut de la enfermedad y el desarrollo de la misma pueden variar[4,5,8].

Tabla 2. *Clasificación de los tipos de Diabetes MODY[4].*

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY 7
Gen	HNF-4α	GCK	HNF-1α	IPF-1	HNF-1β	Neuro D1	CEL
Frecuencia (%).	Raro	8-81	21-73	Raro	Frecuente	Raro	Raro
Afectación	Páncreas e hígado	Páncreas e hígado	Páncreas, riñón y otros	Páncreas y otros	Páncreas, hígado, riñón y genitales	Páncreas y otros	Páncreas
Complicaciones microvasculares y severidad de la hiperglucemia	Frecuentes Hiperglucemia progresiva	Raras. Hiperglucemia estable	Frecuentes. Hiperglucemia progresiva	Raras. Pocos datos	Frecuentes. Hiperglucemia progresiva	No consta Hiperglucemia progresiva	No consta Hiperglucemia de severidad media
Tratamiento	Dieta, dosis bajas de sulfonilureas e insulina	Ninguno, insulina en embarazo	Dieta con dosis bajas de sulfonil- ureas e insulina	Insulina y Antidia-béticos orales	Metformina e insulina	Insulina	No consta

Los diferentes tipos de diabetes monogénicas que afectan a las células beta están frecuentemente infradiagnosticados y se incluyen por error como diabetes tipo 1 ó tipo 2. El conocimiento de la mutación específica es útil para la optimización del tratamiento, la elección de la terapia más idónea y el pronóstico de la enfermedad.

La diabetes tipo MODY 2 por déficit enzimático constituye la forma más leve de esta entidad, y su expresión se debe a mutaciones heterocigóticas del gen de la GCK, de las que se han descrito hasta la actualidad más de 190 distintas[4]. Las alteraciones metabólicas están presentes desde el nacimiento, suelen ser leves y habitualmente no precisan de tratamiento farmacológico. La incidencia de complicaciones crónicas es muy baja, aunque se recomienda la vigilancia de la retina en pacientes mayores de 40 años. Respecto a la diabetes gestacional, aparece en aproximadamente un 50% de las mujeres portadoras del defecto, siendo ésta la única situación en la que está indicado el tratamiento con insulina y siempre que se observe un crecimiento fetal anormal.

Estos pacientes precisan de un umbral más elevado para la estimulación de la secreción de insulina, lo que provoca un incremento de la glucemia basal y también de la pospandrial. No obstante, la severidad de este defecto en la secreción de insulina se ve controlada por mecanismos compensatorios, como es el efecto primador de la glucosa sobre la misma, equilibrando el grado de hiperglucemia durante el transcurso de la enfermedad. El deterioro de la función de la célula beta es mínimo, lo que provoca que la hiperglucemia en ayunas sea poco significativa. La alteración de la GCK (glucokinasa) hepática, conlleva una disminución del glucógeno hepático con aumento de la neoglucogénesis y por tanto de hiperglucemia.

El mecanismo preciso por el cual las mutaciones de los factores de transcripción producen la diabetes no es totalmente conocido[9,10].

En la forma MODY 2, la elevación de la glucemia en ayunas es la base del diagnóstico, mientras que en los otros tipos de MODY se basa más en la elevación de la glucemia pospandrial, debido a que la glucemia basal puede permanecer normal[4].

En las últimas revisiones publicadas[11] existe una tendencia a la desaparición del término MODY, sustituyéndola por la clasificación fenotípica de la diabetes monogénica en 4 categorías[4]:

1. Diabetes diagnosticada antes de los 6 meses de edad.
2. Familiar: elevación ligera de la glucosa basal.
3. Familiar: diabetes juvenil (antes de los 25 años de edad)
4. Diabetes con signos extrapancreáticos.

En función del tipo de paciente ante el que nos encontremos, nos decidiremos por el estudio de un tipo de mutación u otro. Por ejemplo, si estamos ante un paciente diagnosticado antes de los 6 meses de edad buscaremos mutaciones en los genes KCNJ11 (OMIM *600937) o ABCC8 (OMIM 600509) que codifican el canal de KATP. En individuos con historia familiar y diagnosticados antes de los 25 años que no se correspondan con diabetes tipo 1 o tipo 2 se buscará mutación en el gen HNF1 alfa (factor hepatocelular) (OMIM *142410), y si no hay mutación alguna estudiaremos el gen HNF4 alfa (factor hepatocelular) (OMIM *600281). Por otro lado, si estamos ante una paciente como la nuestra, que se caracteriza por tener una elevación ligera de la glucosa basal en ayunas (100-144 mg/dL) buscaremos alteraciones en el gen de la GCK (glucokinasa) (OMIM *138079); esta hiperglucemia puede ser asintomática y por tanto suele ser detectada de manera casual.

4. Bibliografía

1. Fajans SS,Bell GI,Polonski kS.Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young.N Engl J Med 2001;345:971-9.
2. Barrio R, Bellanné-Chantelot C,Moreno JC,Morel V,Calle H,Alonso M,et al.Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young(MODY) candidate genes in 22 Spanish families.J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2532-9.
3. Costa A,Bescos M,Velho G,Chevre J,Vidal J,Sermillo G,et al. Genetic and clinical characteization of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families.Eur J Endocrinol 2000;142:380-6.
4. Barrio R. Diabetes monogénicas: enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes.Av Diabetol 2007;23:333-40.
5. Malecki MT, Mlynarski W. Monogenic diabetes: implications for therapy of rare types of disease. Diabetes Obes Metab 2008;10:607-16.
6. Hattersley AT. Molecular genetics goes to the diabetes clinic. Clin Med 2005;5:476-81
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2005;28:37-42.
8. Hattersley A,Bruining J,Shield J,Njolstad P,Donaghue K.ISPAD Clinical Practise Consensus Guidelines 2006-2007.The diagnosis and mangement of monogenic diabetes in children. Pediatric Diabetes 2006;7:352-60.
9. Tapia L,Córdoba E,Picazo B,Ranchal P. Diabetes MODY. Una causa frecuente de hiperglucemia. An Pediatría (Barc) 2008;69:565-7.
10. Fajans SS,Bell GI. Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and Within MODY pedigrees. Diabetología 2006;49:1106-8.
11. Murphy R.Ellard S.Hattlersley A. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogeneic b-cell diabetes. Nature Clinical Practice 2008;4:200-12.

6

DEFICIENCIA DEL COMPONENTE C2 DEL COMPLEMENTO: A PRÓPOSITO DE UN CASO

Tricas Aizpún, Lourdes; Menéndez González, Aurora; Suárez Casado, Héctor; Diéguez Junquera, Mª Ángeles.

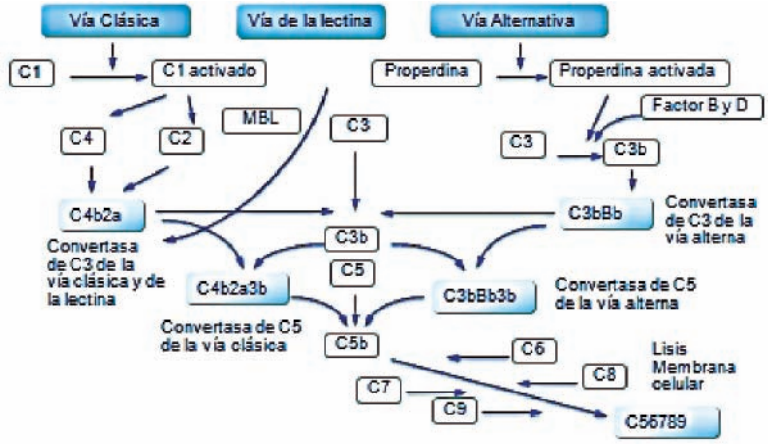
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Agradecimientos: los autores agradecen al Dr. Martínez Muñiz, neumólogo que sospechó la presencia de una inmunodeficiencia primaria en este paciente y lo derivó al Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Central de Asturias, y a la Dra. Margarita López-Trascasa del Servicio de Inmunología del H.U.La Paz de Madrid que verificó los resultados obtenidos.

1. Introducción

El sistema del complemento está constituido por un conjunto de proteínas plasmáticas responsables de varias funciones biológicas asociadas con inflamación, inmunoregulación y citotoxicidad. La activación del complemento puede iniciarse de tres formas distintas dando lugar a lo que se denominan las tres vías del complemento. Estas son: la vía clásica, la vía alternativa y la vía de las lectinas. El segundo componente de la vía clásica del sistema del complemento (C2) es una serínproteasa. Su escisión permite la formación del complejo enzimático C4b2a que funciona como la convertasa de C3 de las vías clásica y de las lectinas. Este complejo enzimático se puede obtener por la activación de la vía clásica al unirse el complejo C1 a los anticuerpos unidos a los antígenos de la superficie bacteriana, o por la activación de la vía de las lectinas que se desencadena por la unión del complejo sérico formado por la lectina unida a manosa (MBL) el cual se une a grupos de manosa y otros carbohidratos de la superficie bacteriana (Figura 1).

Figura 1. *Esquema de las vías de la cascada del complemento. La vía de la lectina confluye con la vía clásica a nivel de la convertasa del C3.*



El componente C2 del complemento está codificado por un gen de 20 kb constituido por 18 exones que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6, entre los loci HLA-D y HLA-B del complejo mayor de histocompatibilidad.

La deficiencia de C2 es la inmunodeficiencia del complemento más común en humanos con una frecuencia de 1 entre 10.000-20.000 individuos. Aproximadamente el 50 % de los individuos con esta deficiencia presentan una enfermedad autoinmune, siendo la más frecuente el lupus eritematoso sistémico (SLE) [1], y un tercio de los pacientes presentan infecciones recurrentes por bacterias piogénicas como *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*. Algunos individuos con deficiencia de C2 permanecen asintomáticos.

La deficiencia de C2 puede estar causada por 2 mecanismos moleculares distintos:

- Tipo I es el resultado de un fallo en la síntesis de la proteína C2 debido a una deleción de 28 pb que afecta al exón 6 y que provoca una parada prematura de la traducción [2]. Presentan este tipo el 95% de los casos de déficit de C2.
- Tipo II es mucho menos común y aparece en el 5-7% de los individuos con deficiencia de C2. En este caso se produce la proteína C2 pero no es funcional debido a diversas mutaciones [3].

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Motivo de consulta: paciente de 62 años diagnosticado de EPOC moderado con infecciones respiratorias de repetición (varias neumonías) por lo que se valora la existencia de una posible inmunodeficiencia.

Antecedentes familiares: sus padres son primos de primer grado. Es el menor de 5 hermanos y tiene 3 hijos sanos. No hay antecedentes de presencia de infecciones de repetición en la familia.

Antecedentes personales: alérgico a los mejillones y productos lácteos. Ex trabajador en fábrica de fertilizantes. Ex fumador hasta hace un año de cerca de un paquete al día. Bebedor de 100 g de alcohol al día. Hipertensión arterial conocida desde hace 4 años. No presenta ningún síntoma de enfermedad autoinmune.

Intervenciones quirúrgicas: gastrectomía subtotal hace 20 años por ulcus. Apendicectomía en el mismo acto quirúrgico.

Tratamientos crónicos: Symbicort forte (principio activo: budesónida y formoterol) (1-0-1), Spiriva (principio activo: bromuro de tiotropio) (1-0-0), Manidon 120 (principio activo: verapamilo clorhidrato) (1-0-0).

Enfermedad actual: hace unos meses presentó dos neumonías (una en cada pulmón) muy seguidas, con buena evolución con tratamiento habitual, pero dado la proximidad de los 2 episodios su neumólogo solicita un estudio inmunológico completo.

Exploración física: tez oscura y piel seca, sin lesiones cutáneas. Bien nutrido e hidratado. Eupneico. Pares craneales y vías largas motoras normales. No ingurgitación yugular. No adenopatías latero cervicales ni supraclaviculares. Telangiectasias malares. Alopecia androgénica. Adenopatías axilares bilaterales subcentimétricas. Abdomen blando, depresible, con cicatriz longitudinal en línea media y dos cicatrices en zona externa de vacío derecho, sin algias ni masas, con dudosa hepatomegalia de 3 cm bajo reborde costal a expensas de lóbulo hepático izquierdo, miembros inferiores sin edemas, ni signos de trombosis venosa profunda, ni flebitis.

2.2 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

1. Inmunodeficiencia primaria por déficit de anticuerpos.
2. Inmunodeficiencia primaria por déficit del complemento.
3. Inmunodeficiencia primaria por defecto de la actividad bactericida de neutrófilos y macrófagos.

2.3 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Hemograma

Bioquímica general: glucosa, iones, proteínas totales, calcio total, fosfato, LDH, pruebas de función hepática, urato, creatinina y perfil lipídico.

Cuantificación de α1 antitripsina.

Estudio inmunológico:

1. Cuantificación de Inmunoglobulinas séricas: IgG, IgA, IgM, IgE.
2. Cuantificación de IgE específica anti-marisco y anti-proteínas lácteas.
3. Cuantificación y distribución de linfocitos T, B y NK, ratio CD4/CD8 en sangre periférica.
4. Valoración de la respuesta a la vacunación con vacuna antineumococo
5. Cuantificación de las proteínas C3 y C4, y actividad funcional del complemento.
6. Producción de peróxido de hidrógeno en los neutrófilos de sangre periférica con el test de la dihydrorhodamina 123.
7. Cuantificación de autoanticuerpos antinucleares (ANA).
8. Cuantificación de inmunocomplejos circulantes IgG-C1q e IgG-C3d.

2.4 ¿Estaría indicada alguna otra prueba complementaria para alcanzar el diagnóstico?

Análisis genético de la deficiencia del componente C2 del complemento por PCR.

2.5 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Deficiencia de la proteína C2 del complemento.

2.6 Informe del laboratorio

Sin alteraciones en el hemograma ni en la bioquímica general.

- α1 antitripsina = 140 mg/dL (rango normal = 90-200 mg/ dL).

Inmunidad celular: El número y la distribución de linfocitos T (con ratio CD4/CD8), B y NK es normal. Moderado aumento de la expresión de CD25 en Linfocitos T CD4+ posiblemente en relación a exposición laboral a tóxicos.

Inmunidad humoral: IgG = 8.7 g/L (6.5-17 g/L), IgA = 2.59 g/L (0.98-5.43 g/L), IgM=1.38 g/L (0.39-2.38g/L), IgE=1427 kU/L (0-100 KU/L).

ANA= 1/80, patrón moteado.

Inmunocomplejos circulantes IgG-C1q= 7.33 µg Eq/mL (positivos > 4 µg Eq/mL) e IgG-C3d = negativos.

Anticuerpos IgG anti-polisacárido de neumococo: el título de anticuerpos IgG anti-polisacárido de la cápsula del neumococo fue de 227 mg/L, por lo que no se necesitó administrar la vacuna antineumocócica para valorar el incremento del título de anticuerpos, ya que presentaba una cifra basal que mostraba capacidad de producción de anticuerpos protectores.

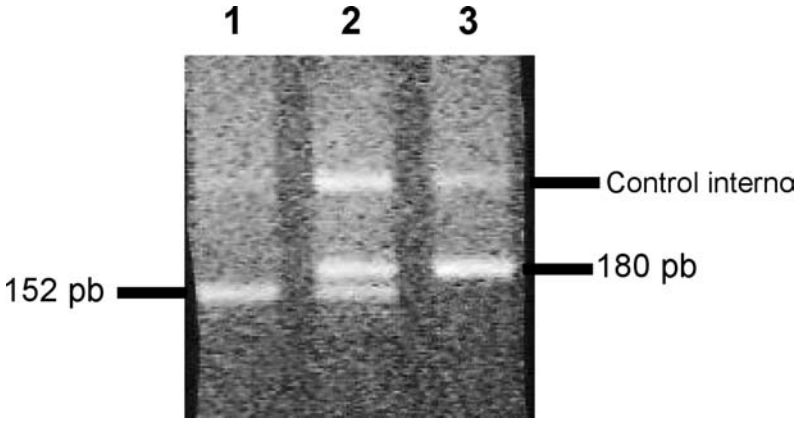
Estudio del complemento: discreta disminución de la proteína C3 del complemento 0.81 g/L (rango normal=1.00-1.85 g/L) y cuantificación normal de C4 = 0.17 g/L (rango normal: 0.15-0.47 g/L). La actividad funcional del complemento por el método ELISA (Wieslab™ Complement System screen)® mostró ausencia de actividad por la vía clásica y por la vía de las lectinas, y actividad normal por la vía alternativa. Se comprobó también la ausencia de actividad por la vía clásica mediante el método hemolítico CH50. Como las vías alteradas (clásica y lectinas) convergen en la activación de C4 y subsiguientemente en C2, se pensó en un defecto de C4 ó C2. Como C4 era normal, se cuanti-

ficó C2 por inmunodifusión radial y se observó que era indetectable. Este resultado se verificó repitiendo el CH50 y restaurando la actividad hemolítica del suero con C2 purificado.

La producción de peróxido de hidrógeno en neutrófilos de sangre periférica es normal y por consiguiente su actividad bactericida es normal.

Análisis genético de la deficiencia de componente C2 del complemento por PCR. En la deficiencia de C2 de tipo I se produce una deleción de 28 pb en el gen C2 que conlleva una alteración en el proceso de maduración del ARN y la perdida del exón 6 (34 pb). En el paciente homocigoto para la deficiencia del componente C2 y portador de la deleción de 28 pb se observa una única banda de 152 pb, mientras que en el control sano el tamaño del amplicón es de 180 pb. El hijo de este paciente es portador de la deleción en heterocigosis, por lo que se obtienen 2 bandas, una de 152 y otra de 180 pb (Figura 2).

Figura 2. *Análisis genético de la deficiencia de componente C2 del complemento por PCR.*



1 Paciente con deficiencia de C2 (homocigótico).
2 Hijo del paciente (heterocigótico para la deficiencia de C2).
3 Control sano.

3. Discusión: revisión actual del tema

La vía normal de defensa frente a bacterias piógenas como *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* son los anticuerpos junto con la opsonización por las proteínas del complemento, la fagocitosis y la actividad bactericida intracelular de neutrófilos y macrófagos. En la mayoría de los laboratorios el estudio de las proteínas del complemento se restringe a la cuantificación de C3 y C4, y en consecuencia deficiencias de otros componentes que son raras, pero clínicamente importantes, no se detectan. Por ello, es preciso estudiar la actividad funcional del complemento. Los ensayos hemolíticos: CH50 y AP50 que han sido hasta ahora los métodos habituales para valorar su actividad, son muy laboriosos y no comerciales, razón que ha dificultado la detección de las deficiencias del complemento.

Actualmente, la actividad funcional del complemento se puede realizar mediante un método de ELISA comercial (Wieslab™ Complement System screen)® que valora simultáneamente las tres vías de activación: la clásica, la de las lectinas y la vía alternativa. Una vez se sepa si el defecto es de una, de dos o de las tres vías de activación podremos deducir qué proteína o proteínas del complemento están ausentes o son funcionalmente defectuosas [4].

El paciente presentaba un déficit total de C2 confirmado en 2 estudios séricos distintos, y asimismo con confirmación genética. En este paciente las vías del complemento clásica y de las lectinas no eran funcionales. Por ello, se dedujo que las proteínas que debían cuantificarse eran C4 y C2.

El déficit de C2 es una enfermedad genética recesiva que suele presentarse en forma de cuadros autoinmunes, y más raramente con predisposición a infecciones graves o atípicas. En la literatura se describen pacientes que presentan LES, en particular cutáneo y enfermedades reumáticas y ateroesclerosis [5,6]. La deficiencia de C2 también puede mostrar manifestaciones tempranas en la edad pediátrica [7]. Como ya se mencionó en la introducción, algunos individuos homocigotos para el defecto de C2 pueden permanecer asintomáticos. En este paciente el estudio se solicitó tras dos cuadros infecciosos atípicos en la 6ª década de la vida lo que hizo sospechar a su neumólogo la posible presencia de una inmunodeficiencia primaria. No obstante, se podría decir que se trata de un hallazgo casual, dado que ni en la historia clínica ni en la exploración física se encontraron datos sugestivos de infecciones previas o de procesos autoinmunes, y meses después de las 2 neumonías el paciente presentó una evolución óptima, estando totalmente asintomático.

La deficiencia de C2 es una patología para la que sólo hay tratamiento sintomático. Para las infecciones lo indicado son vacunaciones del adulto (sobre todo conjugadas frente a meningococo y neumococo), y tratamiento precoz y agresivo de las infecciones. Sólo en caso de infecciones de repetición se valora el uso de antibióticos profilácticos, y en el caso de infecciones graves rebeldes además del tratamiento antibiótico la administración puntual de plasma fresco congelado. Asimismo, para la patología reumática se usan los mismos tratamientos que en los pacientes que no presentan déficit de C2, aunque buscando inducir el menor grado de inmunosupresión posible.

Finalmente, destacar una vez más la importancia de solicitar en la práctica clínica que se analice la actividad funcional del complemento, ya que la cuantificación de C3 y C4 es insuficiente para detectar deficiencias del resto de proteínas del complemento y en consecuencia pacientes con deficiencias en algunos de estos componentes no son diagnosticados correctamente [8]. Así, por ejemplo, la deficiencia de C2 y la inmunodeficiencia común variable tienen una prevalencia similar en los países occidentales, y sin embargo el número de pacientes diagnosticados de inmunodeficiencia común variable es muy superior a los pacientes que se han encontrado con inmunodeficiencia de la proteína C2 del complemento debido a que muchas deficiencias de C2 son asintomáticas, pero también porque la cuantificación de inmunoglobulinas en suero es una técnica automatizada y rápida que se realiza frecuentemente, mientras que los estudios de la activación del complemento son escasos porque los ensayos hemolíticos son muy laboriosos. La reciente introducción de métodos de ELISA comerciales, capaces de valorar simultáneamente las tres vías de activación del complemento, puede facilitar el cribado de deficiencias del complemento y así iniciar un estudio inmunológico completo de aquellos pacientes con resultados patológicos.

4. Bibliografía

1. Glass G, Raum D, Gibson D, Stillman JS. Inherited deficiency of the second component of complement. J Clin Invest 1976;58(4):853-61.

2. Johnson CA, Densen P, Hurford RK, Colten HR, Wetswl RA. Type I human complement C2 deficiency: A 28-base-pair gene deletion causes skipping of exon 6 during RNA splicing. J Biol Chem 1992;267(13):9347-53

3. Wang X, Circolo A, Lokki ML, Shackelford PG, Wetsel RA, Colten HR. Molecular heterogeneity in deficiency of complement protein C2 type I. Immunology 1998;93(2):184-91.

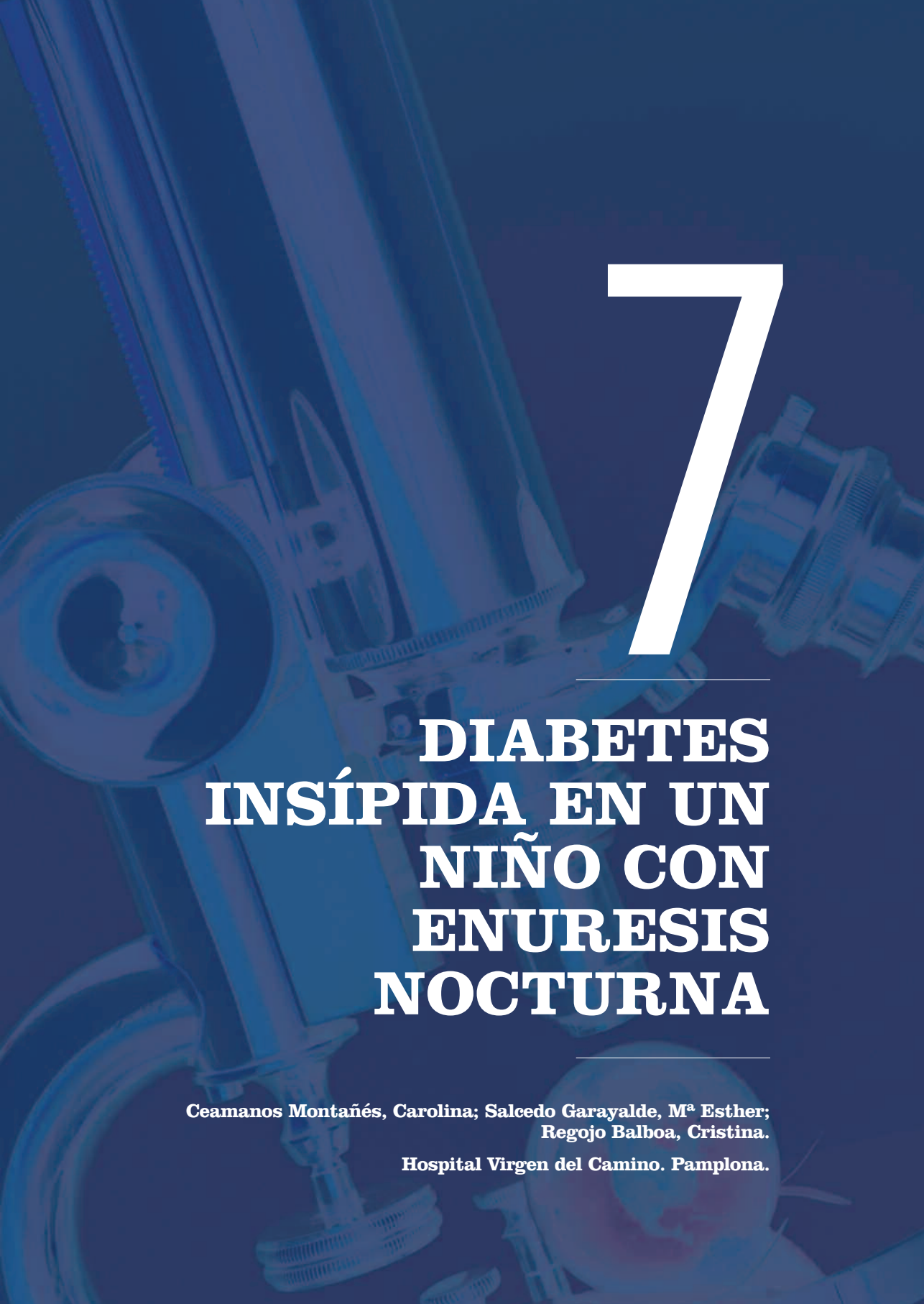
4. Walport MJ. Complement. First of two parts. N Engl J Med 2001; 344 (14):1058-66.

5. Jönsson G, Sjöholm AG, Truedsson L, Bengtsson AA, Braconier JH, Sturfelt G. Rheumatological manifestations, organ damage and autoimmunity in hereditary C2 deficiency. Rheumatology (Oxford) 2007;46(7):1133-9.

6. Jönsson G, Truedsson L, Sturfelt G, Oxelius VA, Braconier JH, Sjöholm AG. Hereditary C2 deficiency in Sweden: frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease. Medicine (Baltimore) 2005;84(1):23-34.

7. Litzman J, Freiberger T, Bartonkova D, Vikova M, Thon V, Lokaj J. Early manifestation and recognition of C2 complement deficiency in the form of pyogenic infection in infancy. J Paediatric Child Health 2003;39:274-77.

8. Sjöholm AG, Jonson G, Braconier JH, Sturfelt C, Truedsson L. Complement deficiency and disease: An update. Mol. Immunol 2006;43:78-85.



7

DIABETES INSÍPIDA EN UN NIÑO CON ENURESIS NOCTURNA

Ceamanos Montañés, Carolina; Salcedo Garayalde, Mª Esther; Regojo Balboa, Cristina.

Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

1. Introducción

La diabetes insípida es una incapacidad para concentrar la orina por una alteración en la producción o en la acción de la hormona antidiurética (ADH o vasopresina).

La falta de esta hormona provoca que los riñones sean incapaces de retener agua, de forma que las pérdidas de líquido llegan a ser importantes, desde 4 litros hasta incluso más de 30 litros por día.

Clínicamente cursa con una producción exagerada de orina muy diluida (poliuria de 4 mL/Kg/h en niños, y de 2 mL/kg/h en adultos o mayores de 40 kg), que con frecuencia persiste durante la noche (nicturia), y una sed excesiva (polidipsia) para compensar las pérdidas por la orina[1].

Esta hormona se produce en el hipotálamo y luego es almacenada en la hipófisis posterior hasta ser liberada en el flujo sanguíneo. Las alteraciones a este nivel central son propias de la diabetes insípida verdadera, central, o vasopresín sensible.

Por otro lado, se encuentra la diabetes insípida nefrogénica, es decir, aquella en la que la concentración de hormona antidiurética es normal, pero existe una resistencia de los riñones a la acción de la misma.

Finalmente, existen casos de potomanía (consumo compulsivo psicógeno de agua) cuyos síntomas se asemejan a los de la diabetes insípida, con la excepción de que el sujeto, por lo general, no se despierta inicialmente durante la noche para orinar, aunque a medida que pasa el tiempo, el consumo exagerado de líquidos disminuye la sensibilidad a la hormona antidiurética[2].

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Se presenta a continuación un caso clínico de un varón cuyo primer motivo de consulta fue la persistencia de enuresis nocturna a la edad de 7 años y medio.

Desde hacía aproximadamente 1 año sus padres aprecian poliuria, con aumento tanto del volumen de diuresis como del número de micciones, incluido por la noche (enuresis nocturna a pesar de levantarse unas 8 veces al baño por la noche).

El cuadro clínico se acompaña de polidipsia importante, aunque como en tantas ocasiones, la familia no sabía apreciar con exactitud la cantidad de agua que el paciente bebía, pero según refieren "tiene necesidad de beber agua a todas horas".

Previamente se había quejado en muchas ocasiones de disuria, por lo que había sido intervenido de fimosis hacía 2 años, sin mejoría.

El resto de la anamnesis es anodina: no relata otros síntomas neurológicos, ni visuales. Presenta un buen rendimiento escolar y carácter sociable. No tiene antecedentes familiares de diabetes insípida, ni de enuresis nocturna.

Entre los antecedentes familiares figura una hermana en tratamiento con desmopresina por la enfermedaad de Von Willebrand.

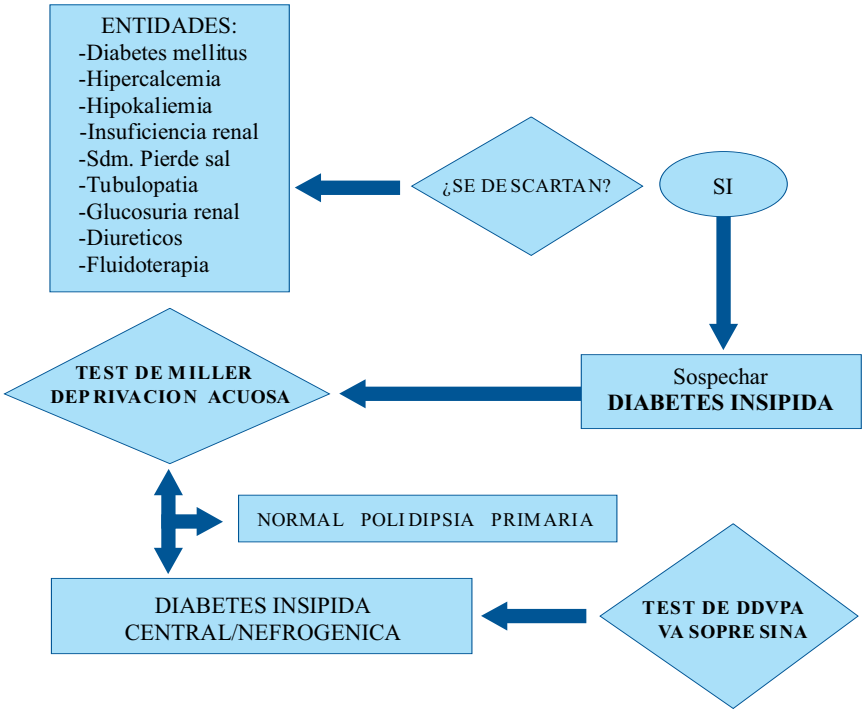
Examen físico:

Peso: 20,4 Kg. Talla: 119 cm. Temperatura axilar: 36,8 °C. Bien nutrido e hidratado. Buena coloración de piel y mucosas. Cabeza y cuello: normal. Oído y otoscopia: normal. Faringe y amígdalas: normal. Tórax: normal. Auscultación pulmonar: normal. Abdomen: blando, depresible, no doloroso, sin visceromegalias ni masas. Genitales masculinos normales. Exploración neurológica: signos meníngeos negativos. No presenta signos de focalidad neurológica en el examen clínico.

2.2 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Ver algoritmo diagnóstico, figura 1

Figura 1. *Algoritmo diagnóstico de diabetes insípida (modificado de Guerrero et Al. [8])*



En primer lugar se evidencia la existencia de poliuria mediante la recogida adecuada de orina de 24 horas (diuresis de 5,5 mL/kg/hora). El estudio bioquimico del suero permite descartar patologías subyacentes que cursen con poliuria, como son la insuficiencia renal, la hipopotasemia, la hipercalcemia y la diabetes mellitus; los párametros en el paciente son los siguientes: urea plasmatica: 21 mg/dL (0,32-0,59); creatinina plasmatica: 0,53 mg/dL (10-50); calcio: 9,4 mg/dL (9,2 - 11), glucemia: 77 mg/dL (70 – 110); Ion potasio: 3,8 mmol/L (3,5-5).

El diagnóstico sindrómico de la diabetes insípida se establece en base a los siguientes parámetros bioquímicos:

1. Osmolalidad plasmática elevada: 327 mOsmol/kg (275 – 295).
2. Natremia elevada: 149 mmol/L (136 – 146).
3. Osmolalidad urinaria de 68 mOsmol/kg (700-1300 en niños)

A continuación se realiza un TEST DE MILLER o de deprivación acuosa y seguidamente una prueba de DDVPA o TEST DE VASOPRESINA, en las que puede observarse cómo el nivel basal de osmolalidad en plasma es bajo (78 mOsm/Kg) y no se eleva con la deprivación (68 mOsm/Kg), salvo cuando se administra desmopresina (556 mOsm/Kg), lo que habla en favor de una diabetes insípida central.

El test de restricción hidrica se realiza partiendo de una situación de normal hidratación y suprimiendo la ingesta de liquidos durante un periodo de 12 a 18 horas y bajo control estricto de peso, tensión arterial y diuresis. Las determinaciones seriadas de la osmolalidad en orina presentan los siguientes datos:

- Osmolalidad en orina al inicio de la prueba: 572 mOsm/Kg
- Osmolalidad en orina (primera determinación): 78 mOsm/Kg
- Osmolalidad en orina (segunda determinación): 78 mOsm/Kg
- Osmolalidad en orina (tercera determinación): 68 mOsm/Kg

Se suspende la prueba dado que no se alcanza una concentación adecuada de la orina; el estudio bioquimico de la misma presenta los siguientes parametros:

Creatininia urinaria: 10,1 mg/dL, ion sodio: 9 mmol/L, ion potasio: 14 mmol/L e ion cloro: 12 mmol/L

Tras una restricción hídrica moderada del paciente se realiza el test de vasopresina. Se administran al paciente 20 microgramos de Desmopresina intranasal (Minurin) y se recogen muestras de orina cada hora para determinar la osmolalidad máxima. Los datos en nuestro paciente se exponen a continuación:

- Osmolalidad en orina(tras la administración de desmopresina intranasal):155 mOsm/Kg
- Osmolalidad en orina (segunda determinación): 156 mOsm/Kg
- Osmolalidad en orina (tercera determinación): 436 mOsm/Kg
- Osmolalidad en orina (cuarta determinación): 494 mOsm/Kg
- Osmolalidad en orina (quinta determinación): 556 mOsm/Kg

Se suspende la prueba tras un incremento del 40% en la osmolalidad urinaria tras la vasopresina (DDAVP); en pacientes como el nuestro que presentan un cuadro de larga evolucion debe tenerse en cuenta que pueden responder pobremente al DDVP por ser la médula renal hipotónica tras el prolongado estado poliurico. Además, el estudio bioquimico de la misma presenta los siguientes parametros: creatininio en orina: 10,6 mg/dL; ion sodio: 26 mmol/L; ion potasio: 40 mmol/L; ion cloro: 29 mmol/L.

2.3 ¿Estaría indicada alguna prueba complementaria para alcanzar el diagnóstico?

A la vista de los resultados se realizan los estudios complementarios, que comprenden pruebas de funcion hipofisaria, para determinar si existe afectación en otras hormonas de esta glandula, así como marcadores tumorales, dado que una de las causas mas frecuentes de la disfunción hipotalamo hipofisaria es la lesión ocupante de espacio; igualmente se realizo un estudio hematológico. Los resultados de los mismos se muestran a continuación.

Estudio hematológico: Eritrocitos: 4.800.000/microL. Hemoglobina: 14,7 g/dL. Hematocrito: 41,7 %. Volumen corpuscular medio: 87,3 fl. HCM: 30,9 pg. CHCM: 35,4 g/dL (33 - 34,8). Ancho distribución eritrocitar: 12,1 %. Leucocitos: 5.100/microL. Neutrófilos: 53,1 %. Linfocitos: 34,5 %. Monocitos: 7,6 %. Eosinófilos: 4,6 %. Basófilos: 0,2 %. Neutrófilos: 2,700. Plaquetas: 229000/microL. Velocidad de sedimentación globular: 9 mm/hora.

Estudio de función hipofisaria: Hormona coriogonadotropa: <0.1 mUI/ml. Tiroxina libre: 1,4 ng/dL (0,8-2). Tiroxina total: 7,9 ug/dl. (5-12). Tirotropina: 4,04 UI/mL (0,35-5,5). Hormona folículoestimulante: 0,134 mU/mL. Hormona luteinizante: 0,1 mU/mL. Prolactina: 10,38 ng/mL. Testosterona: 0,02 ng/mL (0,03 - 0,68).

Estudio de la función suprarrenal: Cortisol basal: 23,79 ug/dl (10-25). Corticotropina: 16,3 ng/L.

Se estudiaron además los siguientes parametros, ambos con resultado de normalidad: IGF BP-3: 3,92 y factor de crecimiento insulinoide: 86 IIg/L.

Estudio de marcadores tumorales: Ag Carcinoembrionario: 1,3 ng/mL (0,1-2). Alfa 1-Fetoproteína: 1,9 ng/mL (0-0,45).

Estudio de líquido cefalorraquídeo: Valores indetectables de hormona coriogonadotropina y alfa 1-fetoproteína en LCR. Proteinograma LCR: normal.

Ante un cuadro de diabetes insípida central o neurogénica cuya causa no se ha objetivado tras el estudio debe descartarse la presencia de tumores, por lo que se solicita una resonancia magnética hipofisaria a nuestro paciente, cuyo informe readiologico se transcribe a continuación.

Resonancia magnética pediátrica de silla turca (hipófisis): La hipófisis presenta una morfología y tamaño normales, observándose una ausencia de la señal propia de la neurohipófisis. El tallo hipofisario se observa uniformemente engrosado con un calibre que se puede estimar de 3mm. No se observan alteraciones en el hipotálamo. Las imágenes obtenidas del resto del encéfalo tampoco evidencian alteraciones.

Conclusión: Engrosamiento del tallo hipofisario y ausencia de señal propia de neurohipófisis, acordes con la clínica referida de diabetes insípida. La semiología radiológica es inespecífica, considerando las etiologías más probables germinoma, histiocitosis de células de Langerhans o hipofisitis linfocitaria.

2.4 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Diabetes insípida central.

2.5 Informe del Laboratorio

Los datos iniciales de ionograma y osmolalidad en sangre, asi como los valores de osmolalidad en orina demuestran una incapacidad para concentrar la orina (diabetes insípida).

Los datos derivados de la realización del Test de MILLER y a continuación del Test de Vasopresina (DDVPA) demuestran cómo el nivel basal de osmolalidad en plasma es bajo (78 mOsm/Kg) y no se eleva con la deprivación (68 mOsm/Kg), salvo cuando se administra desmopresina (556 mOsm/Kg), lo que habla en favor de una diabetes insípida central.

El resto de estudios de laboratorio descartan alteraciones secundarias inflamatorias, vasulares o del eje hipotalamo-hipofisario. El estudio de marcadores tumorales en suero y en liquido cefalorraquideo es normal, aunque para descartar un posible origen tumoral deben realizarse técnicas de imagen adecuadas.

Conclusión: Diabetes insipida central probablemente de origen primario. Se recomienda descartar origen secundario tumoral mediante técnicas de imagen.

3. Discusión: revisión actual del tema

Ante un paciente de 7 años que presenta un cuadro inespecífico de larga evolución con eneuresis nocturna y disuria, que incluso ha sido intervenido de fimosis por este motivo, es el laboratorio el que determina los parámetros fundamentales para establecer el diagnóstico sindrómico y establecer el manejo terapeutico adecuado.

El diagnóstico diferencial de toda poliuria, acompañada o no de polidipsia, exige los siguientes pasos:

1. En primer lugar, comprobar el estado poliúrico mediante recogida de orina de 24 horas. Se habla de poliuria si la diuresis es superior a 4 mL/kg/h (2 mL/Kg/h en mayores de 40 kilos).
2. Descartar otras entidades que cursen con poliuria por medio de una anamnesis y un análisis de sangre y orina, donde se valorará la presencia de insuficiencia renal, hipercalcemia, diabetes mellitus, hipopotasemia. Una densidad urinaria inferior a 1010 sugiere diabetes insípida.
3. Una vez descartadas las entidades principales que cursan con poliuria debe procederse a un estudio que diferencie entre diabetes insípida central, nefrogénica y polidipsia primaria. Los parámetros de certeza en diabetes insípida (central y nefrogénica) son:
    - Osmolalidad plasmática > 295 mOsm/kg
    - Osmolalidad urinaria < 300 mOsm/kg
    - Ion sodio plasmático > 145 mOsm/L

Con el TEST DE MILLER o deprivación de agua, en una potomanía se corrigen los parámetros analíticos. En la diabetes insípida, en cambio, la presión arterial se reduce, la frecuencia cardiaca aumenta, o se pierde más del 5 por ciento del peso corporal. Entonces se interrumpe la prueba y se suministra una inyección de hormona antidiurética (TEST DDVPA). El diagnóstico de diabetes insípida central se confirma si hay respuesta a la hormona antidiurética, cosa que no se produce en caso de la diabetes nefrogénica (por resistencia periférica), tal y como sucede en el caso clínico.

Uno de los aspectos más importantes de esta patología es llegar a un diagnóstico etiológico. Su causa más frecuente la constituye el tumor hipotalámico, y para descartarlo son necesarias estudios del eje hipotálamo-hipofisario y suprarrenal así como realización de marcadores tumorales y pruebas complementarias de imagen cerebral.

1. Diabetes insípida central, neurogénica o vasopresín sensible:
    - *Diabetes insípida central primaria*: síndrome de Wolfram (DIDMOAD). Genética: alteración del gen de la vasopresina en el gen 20q13.
    - *Diabetes insípida central secundaria*: germinoma, craneofaringioma, glioma óptico, traumatismo o neurocirugía, histiocitosis X- enfermedad de Langerhans, síndrome de Sheehan, anemia falciforme, meningitis, síndrome de Lawrence-Moon-Bardet-Bield, fármacos como carbamacepina, haloperidol, etanol, morfina[3-4].
2. Diabetes insípida periférica:
    - *Diabetes insípida periférica primaria*: por mutación del receptor V2 de la ADH (ligada al cromosoma X), por mutación de la aquaporina AQP2 (autosomica recesiva).
    - *Diabetes insípida periférica secundaria*: farmacológica por toma de litio materno en recién nacidos. Hipercalcemia, hipokaliemia, diuresis osmótica, potomanía crónica[4-6].

En recien nacidos las causas mas frecuentes de la DI central son las hemorragias intraventriculares y las infecciones (listeriosis y meningitis). En el caso de la DI nefrogénica, la ingesta materna de litio y la forma ligada al cromosoma X [4].

Es frecuente la presencia de alteraciones en la imagen cerebral en el momento del diagnóstico, si bien el síndrome puede preceder temporalmente a la visualización de alteraciones estructurales, y debe tenerse en cuenta que el porcentaje más elevado se corresponden con germinomas y otros tumores del SNC [5,6].

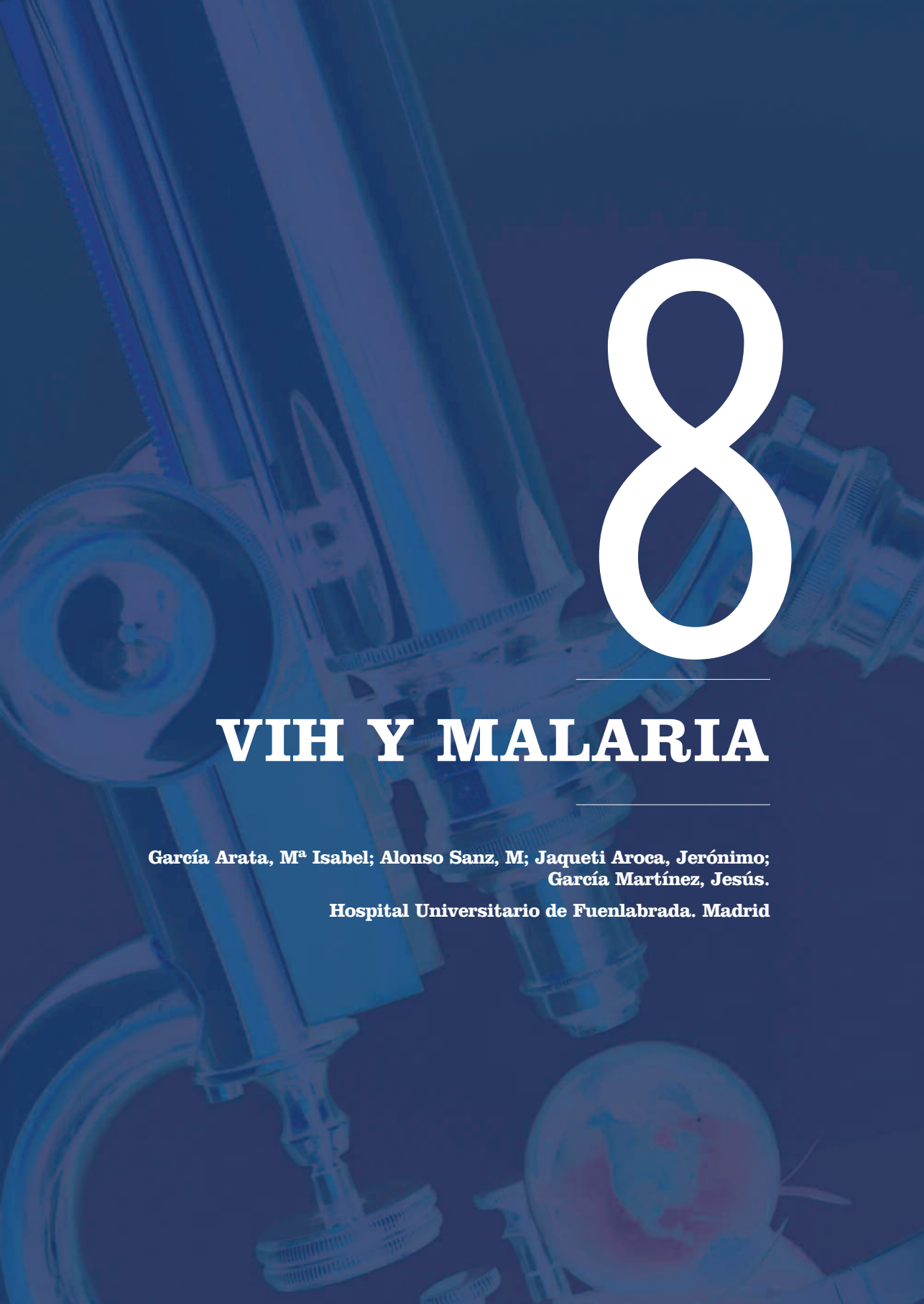
En el caso clínico se observa la presencia de un engrosamiento en el tallo cerebral, lo que puede advertir con antelación de la presencia de un tumor, por lo que debe ser controlado evolutivamente.

Por otro lado, se ha visto que en series amplias de niños y adultos jovenes con diabetes insípida, hasta un 49 % de los casos presentan otras alteraciones de funcion hipofisaria en el momento del diagnóstico[4], cosa que no sucede en el caso clínico que hemos presentado, donde el resto de las valoraciones analíticas acerca de la funcion hipofisaria eran normales.

Finalmente, el tratamiento con DESMOPRESINA corrige las alteraciones hidroelectrolíticas en este tipo de pacientes, que en caso de no compensar la perdida de liquidos en orina por medio de la sed, pueden deshidratarse rápidamente y entrar en shock [7].

4. Bibliografía

1. Majzoub JA, Srivatsa A. Diabetes insipidus: clinical and basic aspects.Pediatr Endocrinol Rev 2006 Dec;4 Suppl 1:60-5. Review.
2. Loh JA, Verbalis JG. Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease. Endocrinol Metab Clin North Am 2008 Mar;37(1):213-34. Review.
3. Bajpai A, Kabra M, Menon PS. Central diabetes insipidus: clinical profile and factors indicating organic etiology in children.Indian Pediatr 2008 Jun;45(6):463-8.
4. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, Tinelli C, Gallucci M, Bernasconi S, Boscherini B, Severi F, Aricò M. Central diabetes insipidus in children and young adults. N Engl J Med 2000 Oct 5;343(14):998-1007.
5. D'Ambrosio N, Soohoo S, Warshall C, Johnson A, Karimi S. Craniofacial and intracranial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: report of findings in 100 patients. Am J Roentgenol 2008 Aug;191(2):589-97.
6. Tien R, Kucharczyk J, Kucharczyk W. MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. Am J Neuroradiol 1991 May-Jun;12(3):533-42. Review.
7. Vande Walle J, Stockner M, Raes A, Nørgaard JP. Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. Curr Drug Saf 2007 Sep;2(3):232-8. Review.
8. Guerrero-Fdez., J. Diabetes insípida, revisión. Web Pediatrica. www.webpediatrica.com. (Acceso Junio 2009).



8

VIH Y MALARIA

García Arata, Mª Isabel; Alonso Sanz, M; Jaqueti Aroca, Jerónimo; García Martínez, Jesús.

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

1. Introducción

Los problemas que se presentan en el diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son similares a los de otras pruebas de diagnóstico serológico.

Sin embargo, en la infección VIH adquieren una importancia mayor por las posibles consecuencias y la trascendencia clínica de la infección. Es el caso de los falsos negativos debido al principio generalmente admitido de no reconfirmar los resultados negativos si no existe una indicación clínica previa. Los falsos negativos pueden producirse por una rareza o excepción, y existen pacientes infectados por el VIH pero seronegativos, debido a una respuesta aberrante o anormal a la infección. Los falsos positivos pueden conducir a situaciones problemáticas como en el caso que se describe, en el que un *Enzyme-Immuno-Assay* (EIA) positivo y un *western-blot* (WB) indeterminado (como consecuencia de una reacción cruzada con una parasitosis) pueden causar ansiedad para el paciente y suponer un trabajo y un gasto adicionales para el laboratorio.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Mujer de 36 años, natural de Nigeria (lleva 12 años en España) que viene a urgencias por fiebre (38,4 en el momento de la exploración), sudoración profusa, malestar, mialgias generalizadas, cefalea, dos vómitos sin productos patológicos, 5 deposiciones blandas y dolor abdominal tipo retortijón. Refiere haber estado 15 días en su país y haber regresado una semana antes. Se le ingresa con el juicio clínico de síndrome febril en probable relación con malaria. Se solicitan parásitos en sangre, cuyo resultado es positivo, con observación de formas parasitarias intraeritrocitarias en la extensión fina de sangre periférica (tabla 1, técnicas diagnósticas de malaria), pero una parasitemia baja, inferior al 0,5% de los hematíes, y la morfología de los trofozoítos no son concluyentes de la especie. Recibe tratamiento para malaria, sulfato de quinina 650 mg/8 horas durante 5 días. Estuvo ingresada 2 días, y el día del alta se recibe el resultado de serología VIH positiva. La técnica utilizada es un EIA de 3ª generación y el resultado obtenido es superior al rango máximo de medida del analizador. El confirmatorio de VIH (inmunoblot), realizado con la misma muestra, tiene un resultado indeterminado, observándose ligera positividad en la banda gp41 y recomendándose repetir la determinación. El confirmatorio de VIH realizado en una muestra recogida un mes después, da un resultado negativo, aunque la serología por EIA sigue siendo positiva, por lo que se recomienda repetir la determinación pasado un mes para descartar definitivamente la infección por VIH. A los 2 meses de este diagnóstico, vuelve a revisión a la consulta, asintomática y sin síndrome febril, y en una tercera muestra, tanto la serología como el confirmatorio de VIH son negativos.

2.2 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

Serología positiva de VIH o falso positivo (FP) para VIH.

Las causas de FP son variadas y dependen básicamente de dos elementos: las condiciones derivadas del paciente y la técnica (antígenos y principio técnico empleado), como se describen más adelante en el apartado de la discusión.

2.3 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

El número de peticiones analíticas para la detección de anticuerpos frente al VIH ha experimentado un importante aumento en la mayoría de los hospitales o laboratorios; este aumento se ha acompañado de un descenso en el porcentaje de resultados positivos. Las causas de ambos fenómenos son variadas y entre las mismas se pueden señalar el aumento de la sensibilidad hacia la infección VIH por parte de los profesionales sanitarios, la existencia de protocolos específicos de detección de anticuerpos VIH (enfermos renales, hemodializados, accidentes con riesgos de exposición), su inclusión en los protocolos de embarazo e incluso en las determinaciones analíticas preoperatorios quirúrgicas. En este contexto de incremento en la demanda y descenso en los porcentajes de positividad se eleva la posibilidad de falsos positivos, y con ellos surgen situaciones de difícil manejo clínico que obligan a una diversificación en las estrategias diagnósticas y en los métodos de cribado. En el momento actual de la demanda analítica del VIH en algunas situaciones clínicas surge la necesidad de seguimiento serológico del paciente, al menos durante dos o tres semanas, y de la utilización de otros marcadores serológicos de infección por el VIH (antígeno y anticuerpos anti-p24) ante resultados positivos débiles. Aunque se disponga de técnicas sensibles de biología molecular (PCR) será necesario confirmar el estatus de infección de un paciente mediante western-blot u otra prueba serológica de confirmación. Una práctica recomendable que se sigue en pocos laboratorios es la repetición de la detección de anticuerpos en otro suero del mismo paciente recogido en distinto momento temporal. A veces los falsos positivos son temporales o pueden obedecer a la ingestión de determinadas sustancias.

2.4 ¿Estaría indicada alguna prueba complementaria para alcanzar el diagnóstico?

Como se indica en el apartado anterior, una práctica recomendable es la repetición de la detección de anticuerpos en otra muestra de suero del paciente, recogido en distinto momento temporal. A veces los FP son temporales, o pueden obedecer a la ingestión de determinadas sustancias.

2.5 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Infección palúdica.

2.6 Informe de laboratorio

El resultado confirma que se trata de un falso positivo de anticuerpos frente al VIH en la primera muestra por reacción cruzada con infección palúdica en el momento de la determinación del VIH. No existen evidencias serológicas de infección por VIH y su evolución es compatible con paciente seronegativo para VIH.

3. Discusión: revisión actual del tema

La malaria es una parasitosis intra y extraeritrocitaria producida por protozoos del género *Plasmodium* que pertenece al grupo de apicomplejos. Estos apicomplejos tienen un complejo aparato intracelular ubicado en el extremo apical parasitario, formado por micronemas, roptrias y gránulos densos, que secuencialmente intervendrán en la adherencia, formación de vacuola parasitófora y la invasión celular de los hospedadores vertebrados. Las especies que producen malaria en el hombre son cuatro: *Plamodium falciparum, P. vivax, P. ovale* y *P. malariae*. Recientemente se han descrito también casos de infección humana por P. knowlesi.

P. vivax y *P. ovale* tienen predilección por los hematíes jóvenes, *P. malariae* por los maduros, y *P. falciparum* por todas las edades. El hematíe parasitado se altera morfológicamente, lo que al microscopio electrónico se observa como acúmulos o protuberancias ópticamente densas (denominadas Knobs) en la membrana eritrocitaria y que están repletas de antígenos parasitarios (HRP-1, HRP-2, rosetinas, PfEMP-1,…)

La transmisión natural se realiza mediante la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles*. Existen hasta 3000 especies de mosquitos en todo el mundo, sobre todo en zonas templadas y tropicales, de los que 400 son Anopheles, y de estos, 70 transmiten el paludismo y unas 40 especies son de importancia médica.

Los insectos pasan por 4 fases, 3 estadios acuáticos y el adulto. Los machos viven solo unos pocos días, no se alimentan de sangre y no tienen ningún papel en la enfermedad. Las hembras son fecundadas una sola vez, y comienzan la puesta de huevos al 4º-5º día de vida, coincidiendo con la ingesta de sangre, que se repetirá cada 2 días. El ciclo biológico del parásito pasa por dos fases muy diferenciadas: una multiplicación asexuada en el hombre y otra sexuada en el mosquito. Con la picadura del mosquito se inyectan unos 20-200 esporozoítos que circulan en sangre durante unos 30 minutos hasta que algunos de ellos llegan al hígado. Una vez allí, invaden los hepatocitos y comienza la multiplicación por fisión binaria (esquizogonia exo-eritrocítica o hepática) hasta que se producen unos 10.000-30.000 merozoítos que se liberan a la circulación sanguínea a los 6-7 días en el caso de *P. falciparum* y hasta los 30 días el resto de las especies. En el caso de *P. vivax* y *P. ovale*, una proporción de los esporozoítos iniciales que invadieron los hepatocitos no se multiplican inmediatamente y entran en una fase de letargo, para hacerlo después y de forma periódica, dando lugar a las recidivas típicas de estas especies.

Los merozoítos liberados a la sangre invaden los hematíes y comienza la segunda división asexual (esquizogonia eritrocítica). Tras 30-40 horas de crecimiento parasitario en la sangre, el trofozoíto se transforma en esquizonte, que contiene un número determinado de merozoítos característico de cada especie. El parásito maduro rompe el hematíe y libera los merozoítos a la sangre. Este proceso se repite de forma cíclica, cada 48 horas en *P. falciparum, P. vivax* y *P. ovale*, y cada 72 horas en *P. malariae*.

Cuando el ciclo de esquizogonia eritrocítica se ha repetido varias veces, y al cabo de más de 15 días desde la picadura, un 10% de los merozoítos se transforman en gametocitos femeninos y masculinos (macro y microgametos), que son ingeridos por el mosquito con una nueva picadura y da comienzo la multiplicación sexuada en el seno del vector.

En el estómago del mosquito se produce la fecundación de los gametos y se origina un oozigoto diploide que se divide por meiosis y madura a ooquineto en la membrana peritrófica. A los catorce días, de cada ooquiste se generan al menos mil esporozoítos que ganan el hemocele y las glándulas salivares del insecto. Los esporozoítos serán inyectados con la saliva al torrente circulatorio del nuevo hospedador durante la picadura.

Con respecto a la patogenia de la malaria, aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de la enfermedad, queda mucho por investigar para poder responder a preguntas sobre su patogenia e inmunidad.

El diagnóstico de malaria se realiza mediante la observación de trofozoítos en una extensión de sangre periférica, o bien en una preparación de gota gruesa teñidas con Giemsa. Las parasitemias muy bajas pueden diagnosticarse con técnicas más sensibles como por ejemplo la detección de antígenos de malaria mediante inmunocromatografia, que detecta proteínas específicas del parásito (HRP-2 o LDH parasitario) o la detección del genoma parasitario tras amplificación del ADN mediante PCR múltiple (tabla 1).

En las pruebas serológicas para el diagnóstico del VIH se producen falsos resultados, tanto falsos negativos como falsos positivos. La evolución técnica de las pruebas diagnósticas ha reducido considerablemente la probabilidad de falsos negativos en el diagnóstico. Los procedimientos de última generación permiten hacer frente a los problemas de detección por subtipos o grupos marginales de VIH que producían una respuesta subóptima.

Tabla 1. *Técnicas diagnósticas de malaria (López-Vélez R. Malaria y viajes internacionales)*

	Tipo de técnica	Ventajas	Inconvenientes
Frotis/gota gruesa	· Tinción	· Fácil realización · Barata · Diferenciación especies cuantitativa	· Personal experto · No detecta parasitemias bajas · Difícil detección parasitemias mixtas
Deteccion de HRP-2 parasitario	· Inmuno-cromatografia	· Fácil realización · No requiere personal especializado	· Baja sensibilidad con parasitemia baja · Falsos positivos con factor reumatoide · No es cuantitativa · Persiste positiva varios días postratamiento · No detectan P ovale ni P malariae
Detección LDH parasitario	· Inmuno-cromatografia	· Fácil realización · No requiere personal especializado	
PCR	· Detección genómica por PCR múltiple	· Detecta parasitemias bajas e infecciones mixtas · Útil para control de tratamiento	· Precisa equipo adecuado y personal especializado

A pesar de las mejoras, no debe descuidarse esta posibilidad de falso negativo, especialmente si se trabaja o se reciben muestras de pacientes africanos, de individuos con permanencia prolongada en este continente o de comunidades de emigrantes, relacionados probablemente con la mayor divergencia genética de las cepas africanas del VIH en comparación con las americanas o las europeas.

Circunstancias inherentes a la evolución serológica de la infección pueden condicionar la aparición de resultados erróneos, principalmente en los estadios iniciales y finales de la infección en donde las concentraciones de los anticuerpos a determinar pueden estar próximas a los límites de detección,. Se trataría respectivamente del periodo ventana de la infección por VIH y de situaciones terminales de intenso deterioro inmunitario.

En situaciones clínicas con alta probabilidad de detectar seroconversiones (con clínica de primoinfección por VIH como por ejemplo: síndrome mononucleótico: fiebre, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, faringitis; erupción, mialgias, artralgias, cefalea; cuadro digestivo: náuseas, vómitos, diarrea: síntomas neurológicos: meningoencefalitis, neuropatía periférica, parálisis facial, síndrome de Guillain Barré, neuritis braquial, trastornos cognitivos o sicosis; perdida de peso, muguet; raramente otras infecciones oportunistas como criptococosis diseminada), o en casos de transfusión o donación de un órgano de un paciente que puede encontrarse en este periodo, conviene detectar simultáneamente anticuerpos y antígeno p24. Con este tipo de técnicas se adelanta el diagnóstico entre 7 y 10 días con respecto a la detección sólo de anticuerpos. Aunque se dispone de técnicas sensibles de detección de ácidos nucleicos, la infección debe ser diagnosticada con la detección de anticuerpos frente al virus.

Respecto a los posibles resultados falsos positivos de la técnica, en el laboratorio tienden a preocupar más éstos, tanto en las pruebas de cribado como en las de confirmación (donde se dan con menos frecuencia, como el caso que se describe).

Las causas de falsos positivos son variadas y dependen básicamente de dos elementos: (1) las condiciones derivadas del paciente y (2) la técnica (antígenos y principio técnico empleado).

Las causas debidas a la manipulación de la muestra pueden resumirse en las siguientes:

- Errores de extracción o identificación
- Aspecto lipídico o turbio del suero
- Contaminación microbiana
- Almacenamiento a temperatura subóptima
- Sueros tratados con calor (>60ºC)
- Congelaciones y descongelaciones repetidas

Con el fin de minimizar estas causas se debe evitar tener los sueros más de 24 horas a temperatura ambiente, utilizar tubos estériles para evitar la contaminación microbiana, no conservar en nevera más de 3 días. En el caso de periodos de conservación más prolongados es aconsejable hacerlo a temperaturas de -20ºC y -70ºC, sobre todo si se prevé la necesidad de detectar componentes estructurales que pueden desnaturalizarse de forma paulatina a temperaturas superiores a -70ºC.

El número de peticiones analíticas para la detección de anticuerpos frente al VIH ha experimentado un importante aumento en la mayoría de los hospitales o laboratorios. Este aumento se ha acompañado de un descenso en el porcentaje de resultados positivos. El aumento en la solicitud se debe a diversas causas: aumento de la sensibilidad hacia la infección VIH por parte de los profesionales sanitarios, existencia de protocolos específicos de detección de anticuerpos VIH (enfermos renales, hemodializados, accidentes con riesgo de exposición), su inclusión en protocolos de embarazo e incluso en las determinaciones analíticas preoperatorias quirúrgicas. Aunque se dispone de técnicas sensibles de biología molecular (PCR) será necesario confirmar el estatus de la infección del paciente con una prueba confirmatoria.

Durante la primoinfección por el VIH se suceden cambios en la producción de anticuerpos que condicionan los resultados de las pruebas diagnósticas. Este periodo se asocia con resultados falsos negativos, pero también con positivos débiles o reactividades próximas al umbral, que requieren seguimiento y confirmación. Repetidamente, en la literatura se apunta a reactividades por autoanticuerpos.

La cubierta del VIH presenta antígenos del sistema HLA procedentes de la célula huésped que explican en parte las falsas reactividades observadas en sueros de pacientes transplantados, multitransfundidos u otros con enfermedades autoinmunes. Se ha visto estas falsas reactividades para VIH en las situaciones:

- Personas con Ac anti HLADR4, DQw3
- Enfermedades reumatoideas
- Polimiositis
- Lupus eritematoso
- Multitrasfundidos
- Transplantados renales
- Multíparas

Entre otras causas de falsos positivos en el diagnóstico de VIH se encuentran las siguientes:

- Hemodializados
- Fracaso renal crónico
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Administración previa de inmunoglobulinas
- Sueros postvacunales (gripe, hepatitis B)
- Infecciones agudas por virus DNA
- Enfermedad hepática alcohólica grave
- Cirrosis primaria biliar
- Colangitis esclerosante
- Pacientes con parasitosis
- Pacientes con discrasias sanguíneas congénitas
- Adicción a drogas por vía parenteral

Las infecciones, algunas enfermedades autoinmunes, en particular la infección aguda por malaria, pueden producir EIA falsos positivos en la determinación de VIH. Se piensa que puede estar producida por la marcada estimulación inmunológica, así como por la hipergammaglobulinemia que tiene lugar sobre todo en niños con una inmunidad a malaria limitada. (Como se vió previamente en individuos africanos tiene lugar una hipergammaglobulinemia que muchas veces es la causa en estos individuos de la obtención de patrones de bandas anómalos en los confirmatorios, así como de falsos positivos en pruebas serológicas de diagnóstico de VIH).

Dada la superposición geográfica de las mayores prevalencias de malaria y de VIH, el potencial error en el diagnóstico de VIH en zonas donde la malaria es endémica puede ser considerable.

Finalmente, conviene señalar que los pacientes rara vez entienden, como lo hacen los profesionales, expresiones tales como: "falso positivo", "indeterminado", "positivo dudoso", "positivo débil", etc. y se debe extremar el cuidado al emitir los informes del laboratorio cuando el objetivo sea el diagnóstico de VIH, procurando establecer mensajes claros. No en vano, del conjunto de actuaciones realizadas deberá resultar un diagnóstico claro y concluyente, o recomendaciones precisas para el seguimiento y el diagnóstico definitivo.

4. Bibliografía

1. Clark IA. Alleva LM, Mills AC, Cowden WB. Pathogenesis of malaria and clinically similar conditions. Clin Microbiol Rev 2004; 17:509-39.
2. Gasasira AF, Dorsey G, Kamya MR, Havlir D, Kiggundu M, Rosenthal P, Charlebois ED. False-positive results of enzyme immunoassays for human immunodeficiency virus in patients with uncomplicated malaria J Clin Microbiol 2006; 44 (8):3021-4.
3. García JE, Puentes A, Patarroyo ME. Developmental biology of sporozoite-host interactions in Plasmodium falciparum malaria: implications for vaccine design. C Microbiol Rev 2006; 19:686-707.

4. López-Vélez R. Diagnóstico de laboratorio. En: R. López-Vélez (Ed). Malaria y viajes internacionales. 2002: 65-8.

5. Schappert J, Wians FH, Schiff E, Smalley D, Gambardella R, Lee WM, Wu J, Keiser P, Peterson D, Medina M De, Baker L, Preisel-Simmons B. Multicenter Evaluation of the Bayer ADVIA Centaur® HIV 1/O/2 Enhanced (EHIV) Assay. Clin Chim Act 2006; 372: 158-66.

9

ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA: PANCREATITIS NECROTIZANTE

Ruiz García, Lidia; Lorenzo Medina, Mercedes; Martín Alfaro, Ruth; Naranjo Santana, Yurena.

Hospital Universitario Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

1. Introducción

Presentamos el caso de un paciente con pancreatitis aguda grave (PAG) que necesitó su ingreso en la Unidad de Medicina Intensiva (UMI). Posteriormente, tras estudios realizados se detectó una necrosis de páncreas del 70%. La evolución fue favorable con tratamiento conservador. Cinco meses después del alta por dicho proceso, vuelve a ingresar con ictericia por una posible coledocolitiasis, desarrollando un absceso pancreático. El paciente finalmente fue intervenido y evolucionó favorablemente.

La pancreatitis aguda grave se asocia con la presencia de fallo orgánico o sistémico (incluyendo shock, fallo respiratorio o insuficiencia renal) o la presencia de complicaciones locales (especialmente de necrosis pancreática, absceso o pseudoquiste) (1). La necrosis pancreática estéril da lugar a un área difusa o focal de tejido pancreático inviable, que se asocia a necrosis de la grasa peripancreática y se diagnostica con la tomografía computarizada (TC). El cultivo de las muestras obtenidas de esas áreas es negativo.

La tasa de mortalidad de la pancreatitis aguda grave en España es del 31% y la mortalidad relacionada con complicaciones sépticas es del 45% (2). Esta mortalidad es más elevada que en estudios de otros países (3).

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Varón de 36 años con antecedentes personales de esquizofrenia bien controlada, en tratamiento con Lexatin® y Risperdal®. Presenta un índice de masa corporal (IMC) de 42.9 kg/m^2. Acude al servicio de Urgencias de nuestro hospital por presentar intenso dolor en epigastrio y vómitos alimenticios. En la exploración física el paciente está afebril, deshidratado y taquipnéico. La tensión arterial es de 180/100 mmHg, la frecuencia cardíaca 121 lpm y la auscultación cardiopulmonar normal. El abdomen está distendido y timpánico, doloroso difusamente, más marcado en epigastrio e hipocondrio derecho, presentando defensa, peritonismos y disminución de los ritmos intestinales.

2.2 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

A la vista de la historia clínica y la exploración física se plantean los siguientes diagnósticos diferenciales: colecistitis aguda, pancreatitis, apendicitis aguda, ulcus péptico perforado, obstrucción de intestino delgado o colon, litiasis renal y gastroenteritis.

2.3 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Se solicitaría como exploraciones complementarias: hemograma, bioquímica de sangre y orina, urianálisis, gasometría, radiografía de tórax y abdomen, electrocardiograma y ecografía abdominal.

Otra prueba que se puede solicitar, si no se llega al diagnóstico, puede ser una TC de abdomen.

El electrocardiograma presenta taquicardia sinusal. Se le realiza una ecografía urgente donde se visualiza una vesícula con varias litiasis, la mayor de 1 cm. Se diagnostica de PAG de probable origen biliar, con cuatro criterios de Ranson (Tabla 1). Dada la gravedad del cuadro que presenta el paciente, se decide su ingreso en UMI al día siguiente.

Tabla 1. *Criterios de ranson**

Al ingreso	A las 48 horas
Edad > 55 años	Descenso del Hematocrito > 10%
Leucocitos > 16000/µL	Aumento BUN > 5 mg/dL
LDH > 350 U/L	Calcemia < 8 mg/dL
GOT > 250 U/L	Pa02 < 60 mmHg
	Déficit de bases > 4 mEq/L
	Retención líquidos > 6 litros

* Cada variable tiene una puntuación de 1. Una puntuación global de más de 3 define una pancreatitis aguda grave

Se le realiza una TC de abdomen con contraste que es informada como no captación de contraste en páncreas, únicamente dos pequeños focos en cabeza y cola. Estos hallazgos indican una necrosis pancreática del 70%.

2.4 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Con los datos existentes y en vista de los resultados de las analíticas que se comentan a posteriori, se realiza el diagnóstico de pancreatitis aguda.

2.5 Informe del Laboratorio

En el informe del Laboratorio en Urgencias destaca un hemograma con leucocitosis de 25.210/µL, neutrofilia del 84% y cayados del 6%, hematíes 5.47 X 106/µL, hemoglobina de 17.1 g/dL y hematocrito del 47.9%. La bioquímica presenta glucosa 263 mg/dL, urea 27 mg/dL, creatinina 0.7 mg/dL, iones en rango de normalidad, LDH 943 U/L, AST 455 U/L, ALT 593 U/L, amilasa 1.376 U/L, amilasa en orina 21057 U/L y el cociente de aclaramiento amilasa/creatinina del 6%. La gasometría presenta pH 7.385, pCO2 30.9 mmHg, pO_2 73.8 mmHg, HCO_3 18 mmol/L, saturación 94.5%.

2.6 Evolución

En UMI el paciente presenta fiebre alta persistente, con empeoramiento de la función renal y oligoanuria. Se mantiene sedado y en tratamiento con catecolaminas, profilaxis antibiótica, hidratación, nutrición parenteral, diuréticos y heparina.

La analítica tres días más tarde presenta, glucosa 172 mg/dL, urea 68 mg/dL, creatinina 1.21 mg/dL, calcio 6.63 mg/dL, γ-glutamiltransferasa 224 U/L, amilasa 371 U/L, lipasa 178 U/L, amilasa en orina 2271 U/L. El hemograma presenta hematíes 3.72 x 10^6µL, hemoglobina 12 g/dL, hematocrito 35.4%, TTPA 40.75, resto de parámetros analíticos normales.

Con la sospecha de infección se le realiza una punción de la necrosis y el líquido se envía para recuento celular, bioquímica y microbiología. El líquido presenta un aspecto marrón turbio, con 16.000 leucocitos/µL, con un 95% de polimorfonucleares, 14400 hematíes/µl, proteínas 3.28 g/dl, amilasa 867 U/L. El gram y cultivo del líquido fueron negativos, así como todos los hemocultivos realizados al paciente durante este tiempo.

La evolución a los 10 días de estar en UMI es tórpida, el paciente continúa febril (<39ºC), el hemograma presenta leucocitosis de 29.100/µl con neutrofilia y desviación a la izquierda, hemoglobina de 7.96 g/dL y hematocrito de 23.8%, VCM 98.7 fL. La proteína C reactiva es de 27.4 mg/dL, la procalcitonina fue negativa y la interleuquina-6 de 92.4 pg/mL.

Se le vuelve a realizar días más tarde una punción de la necrosis y en esta ocasión el líquido es amarillo claro, transparente, con 136 leucocitos/µl. El gram y los cultivos fueron negativos.

En UMI permanece un mes, hasta que mejora y es trasladado al Servicio de Cirugía. En este Servicio el curso clínico es favorable con tratamiento conservador, presenta buena tolerancia, está sin dolor ni alteración del tránsito intestinal y afebril. Se le realiza una TC abdominal que no aporta nuevas complicaciones, por lo que se descarta la cirugía. Otras complicaciones desarrolladas en este episodio son neumonía nosocomial y trombosis venosa de miembro superior derecho, para lo que el paciente sigue tratamiento con anticoagulantes orales. Se le da el alta médica con seguimiento en Consultas Externas de nuestro Hospital.

Cinco meses más tarde, el paciente acude a nuestro servicio de Urgencias por presentar ictericia cutáneo-mucosa de tres días de evolución, asociada a molestias abdominales inespecíficas con diarrea y sin vómitos. No presenta fiebre. A la exploración física el paciente está consciente y orientado. El abdomen está blando, no doloroso a la palpación, sin signos de irritación peritoneal. No se palpan masas ni megalias. Signos de Murphy y Blumberg negativos.

La analítica de Urgencias presenta 5.900 leucocitos/µL, neutrófilos 68.8%, hemoglobina 13.3 g/dL, hematocrito 39.4%, plaquetas 183.000/µL, glucosa 339 mg/dL, creatinina 0.55 mg/dL, urea 23 mg/dL, sodio 133 mEq/L, AST 34 U/L, ALT 46 U/L, LDH 408 U/L, amilasa 58 U/L, amilasa en orina 258 U/L, cociente de aclaramiento amilasa/creatinina de 2%. El índice de ictericia determinado por los índices séricos fue de 21.

En la radiografía de abdomen se encuentra abundante gas en colon izquierdo. La ecografía abdominal de urgencias nos muestra una vesícula biliar hidrópica con múltiples litiasis de 1 cm sin criterios de colecistitis aguda. Dilatación de la vía biliar intra y extrahepática con un colédoco de 1 cm de diámetro máximo, donde no se observa la causa de obstrucción, siendo la etiología más probable, dado los hallazgos y la Historia Clínica, la coledocolitiasis.

El Servicio de Digestivo hace una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), colocándole una endoprótesis biliar. El paciente queda ingresado en el Servicio de Cirugía.

Cinco días más tarde la analítica presenta 3.57x10^6/µL hematíes, hemoglobina 11.7 g/dL, hematocrito 35.6%, VCM 99.9 fL, T. Protrombina 16.13 seg., I. Quick 55%, T. Trombina 24.91 seg, glucosa 163 mg/dL, creatinina 0.64 mg/dL, bilirrubina total 18.44 mg/dL (directa 14.9 mg/dL, indirecta 3.54 mg/dL), AST 39 U/L, γ-glutamiltransferasa 72 U/L, fosfatasa alcalina 270 U/L.

Se le realiza 15 días más tarde una CPRE en la que se visualiza una fístula duodenal con salida de material purulento.

La TC abdominal presenta un gran absceso pancreático que ocupa cuerpo y cola del páncreas. En el cultivo microbiológico del aspirado de celda pancreática se observan abundantes colonias de *Streptococcus* y de bacilos gram negativo. Los hemocultivos son negativos.

Se le colocan dos catéteres de drenaje por ecografía en la celda pancreática bajo anestesia general, sin complicación. Sin embargo, el paciente en planta continúa con fiebre a pesar de los antibióticos.

Quince días más tarde se le realiza colecistectomía y necrosectomía del páncreas con resolución del cuadro clínico. Presentó infección de la herida quirúrgica y derrame pleural izquierdo que necesitó drenaje con tubo torácico.

Actualmente el paciente está siendo controlado en consultas externas de este Hospital por el Servicio de Endocrinología, por la diabetes mellitus secundaria a la patología pancreática.

3. Discusión: revisión actual del tema

La evolución de la pancreatitis aguda necrotizante varía según la extensión de la necrosis, infección secundaria y el tipo de intervención quirúrgica (4). Por ello es importante un buen manejo de estos pacientes en UMI en fases tempranas de la enfermedad, para reducir la mortalidad y evitar complicaciones sépticas. Los factores que pueden influir en la gravedad de la pancreatitis son: edad avanzada, enfermedades asociadas y etiología. La obesidad (IMC >30 kg/m^2) es un factor pronóstico desfavorable, ya conocido, como es el caso que nos ocupa (5).

Los sistemas multifactoriales tradicionales más utilizados para predecir la gravedad en la práctica clínica son: los once criterios de Ranson (6,7) (Tabla 1). Nuestro paciente presenta 4 criterios a las 24 horas, por lo que ya indica mal pronóstico a su ingreso. Las limitaciones de estas mediciones es que necesitan 48 horas para reevaluar al paciente.

Hay otros sistemas para predecir la gravedad en Medicina Intensiva, en patologías agudas que se utilizan con más frecuencia, porque permiten la reevaluación del paciente todos los días; este es el caso del sistema APACHE-II (Acute Phsiology Chronic Health Evaluation) (8,9,10) que está basado en 12 variables fisiológicas, a las que se le suman la puntuación obtenida por edad y aquella obtenida por enfermedad crónica. Este sistema cada vez se va perfeccionando más, por ejemplo, con el sistema APACHE 0 (11) que es la combinación del anterior con el índice de masa corporal. Además, aunque en un principio se propuso para las Unidades de Medicina Intensiva, posteriormente es trasladado al resto de Unidades Médicas y Quirúrgicas.

Los marcadores inflamatorios nos sirven también para evaluar al paciente. Con respecto a la procalcitonina, hay estudios discrepantes, ya que parece tener un valor limitado para predecir la gravedad (12); sin embargo, puede ser útil para predecir la necrosis pancreática infectada (13,14). Sí se considera pronóstica de gravedad tanto la PCR como la interleuquina-6 (15).

En el primer episodio se optó por un tratamiento conservador del paciente, sin cirugía. Esta es la actitud a tomar hoy en día en pacientes con necrosis pancreática estéril (16,17,18,19). Se le administraron antibióticos profilácticos, pero queremos resaltar que a raíz de un último estudio publicado (20) a doble ciego, se llegó a la conclusión que no existían diferencias estadísticamente significativas a favor o en contra del tratamiento antibiótico, en este caso con Meropenem, para la prevención de infección pancreática, mortalidad o necesidad de intervención quirúrgica. Sin embargo, en este estudio en el grupo del Meropenem existían más pancreatitis biliares, que ya de por sí tienen mayor tasa de infección; no obstante, la distribución global no era significativamente distinta entre ambos grupos (p>0.1).

En el segundo episodio, se utilizó una endoprótesis por CPRE como drenaje de la vía biliar, debido a las características del paciente (21,22), pero dicho paciente desarrolló un absceso pancreático, por lo que fue intervenido quirúrgicamente.

Por lo tanto, en un paciente con PAG, se debe ver la evolución y manejar todas las pruebas complementarias para tomar una decisión terapéutica. Además se debe señalar la importancia de los valores analíticos para un correcto diagnóstico, seguimiento y toma de decisiones. Estos datos nos van diciendo que evolución está tomando la enfermedad. La bioquímica, el hemograma, la microbiología y la radiología son fundamentales, como se refleja en este caso clínico.

Es de destacar la importancia de la determinación de los índices séricos en un Laboratorio de Urgencia, que son: hemólisis, lipemia e ictericia (donde no se realiza la bilirrubina total normalmente en Urgencias). La información aportada por el índice de ictericia fue clave en la orientación diagnóstica del paciente en el segundo episodio en Urgencias.

4. Bibliografía

1. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Arch Surg 1993;128:586-90.
2. Maraví-Poma E, Bermejo B, Lander A, Martínez JM, Escuchuri J y GTEI-SEMICYCU. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial y pancreatitis aguda grave en UCI. Estudio multicéntrico español. Med Intensiva 2002;26:C102.
3. Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophlasis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
4. Maraví-Poma E, Jiménez Urra I, Gener Raxarch J, Zubia Olascoaga F, Pérez Mateo M, Casas Curto J.D. et al. Recomendaciones de la 7ª Conferencia de Consenso de la SEMICYUC. Pancreatitis aguda grave en Medicina Intensiva. Med. Intensiva 2005; 29(5):279-304.
5. Sempere L, Martínez J, de Madaria E, Lozano B, Sánchez-Paya J, Jover R, et al. Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis. Pancreatology 2008;8(3):257-64.
6. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1974;139: 69-81.
7. Ranson JHC. The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. Ann Surg 1979;189: 654-63.
8. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE-II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. Br J Surg 1990;77:1260-4.
9. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. Lancet 1989;2:201-5.
10. Domínguez-Muñoz, JE, Carballo F, García MJ, de Diego JM, Campos R, Yangüela J, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE-II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. Pancreas 1993;24: 263-6.
11. Toh SKC, Walters J, Johson CD. APACHE-O. A new predictor of severity in acute pancreatitis. Gastroenterology 1996;110:A437.
12. Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. The American Journal of Gastroenterology 2005;100: 1593-7.
13. Mofidi R, Patil PV, Suttie SA, Parks RW. Risk assessment in acute pancreatitis. British Journal of Surgery 2009;96:137-50.
14. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early Assessment of Pancreatic Infections and Overall Prognosis in Severe Acute Pancreatitis by Procalcitonin (PCT): A Prospective International Multicenter Study. Annals of Surgery 2007;245(5):745-54.
15. Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1999;94:213-8.
16. Gloor B, Uhl W, Büchler MW. Changing concepts in the surgical management of acute pancreatitis. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 1999;13:303-15.
17. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. Pancreatology 2002;2:565-73.

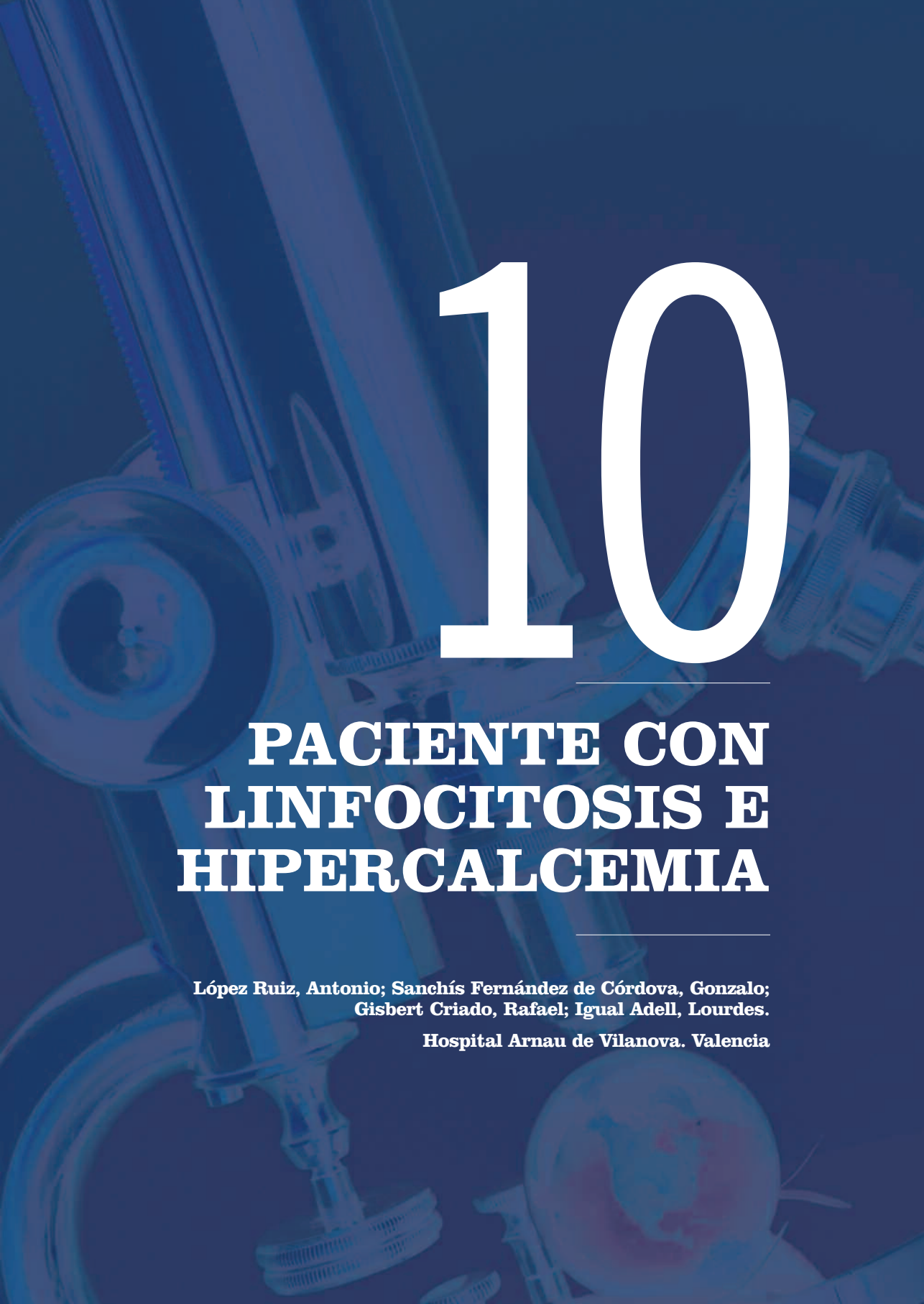
18. Schoenberg MH, Rau B, Beger HG. New approaches in surgical management of severe acute pancreatitis. Digestion 1999;60 Suppl 1:22-6.

19. Le Mee J, Paye F, Sauvanet A, O´Toole D, Hammel P, Marty J, et al. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis. Arch Surg 2001;136:1386-90.

20. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NS, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Surg 2007;245:674-83.

21. Camilo J. C, Fernández M, Del Amo E. Coledocolitisis: inidicaciones de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y colangiorresonancia magnética. Cir Esp 2002;71(6):314-8.

22. Isaji S, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006;13:48–55.



10

PACIENTE CON LINFOCITOSIS E HIPERCALCEMIA

López Ruiz, Antonio; Sanchís Fernández de Córdova, Gonzalo; Gisbert Criado, Rafael; Igual Adell, Lourdes.

Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

1. Introducción

La leucemia/linfoma de células T del adulto (LLCTA) es un síndrome proliferativo de linfocitos T CD4+ maduros infectados con el virus linfotrópico humano tipo I (VLTH-1). Ocurre con alta frecuencia en áreas donde la infección es endémica: Japón, África, Malasia, Caribe y el sureste de EE.UU. También se han descrito casos en Argentina, Colombia, Brasil y Chile. Los individuos infectados desarrollan anticuerpos contra el virus y se convierten en portadores de por vida, con bajo riesgo de desarrollar alguna de las manifestaciones de la enfermedad en algún momento. Aparece con frecuencia en individuos entre 40 y 60 años, lo que sugiere un periodo de latencia de hasta 30 – 50 años.

La transmisión de virus ocurre de forma similar al VIH: por contacto sexual, por transfusión sanguínea o por agujas contaminadas. La transmisión intrauterina es muy rara; la transmisión vertical se produce por exposición perinatal y por la lactancia materna, sobre todo, cuando es prolongada. Estudios epidemiológicos en el área del Caribe demuestran que la prevalencia en la seropositividad para el virus aumenta con la edad; es mayor en mujeres, sobre todo de bajo estrato socio-económico, y se correlaciona con historia de transfusiones.

Los criterios diagnósticos de LLCTA asociada al VLTH-1 son los siguientes:

1. Neoplasia maligna de linfocitos T citológica o histológicamente comprobada.
2. Linfocitos T anormales en sangre periférica. Los linfocitos malignos incluyen las células típicas T en flor, pequeños, maduros, con núcleo hendido lobulado.
3. Serología positiva para el anticuerpo anti-VLTH-1.
4. Demostración de clonalidad del DNA proviral del VLTH-1.

Existen cuatro formas de presentación clínica: latente, crónica, linfomatosa y aguda.

Forma latente: el recuento de linfocitos es normal, con existencia de hasta un 5% de linfocitos anormales en sangre periférica. Puede haber lesiones cutáneas o pulmonares. Ausencia de linfadenopatías, compromiso visceral, óseo, ascitis o derrame pleural. Calcemia normal. LDH menor de 1.5 veces el límite superior de la normalidad.

Forma crónica: linfocitosis absoluta con más del 5% de linfocitos T anormales en sangre periférica. Puede presentarse linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, lesiones en piel y pulmón. Calcio normal y LDH menos de 2 veces el valor normal.

Forma linfomatosa: linfadenopatía histológicamente comprobada, ausencia de linfocitosis y menos del 1% de linfocitos anormales en sangre periférica. Posible hipercalcemia.

Forma aguda: se presentan manifestaciones leucémicas, linfadenopatías y lesiones maculo papulares, placas, nódulos, tumores y una eritrodermia no exfoliativa. Lesiones pulmonares e infecciones oportunistas por *Strongiloides stercoralis*, lesiones osteolíticas e infiltración del SNC. Hipercalcemia.

Las formas linfomatosa y aguda tienen un pronóstico de vida media muy malo, con supervivencia menor de 1 año. Las formas crónica y latente tienen un curso más indolente.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Mujer de 45 años de edad, de origen argentino, que llega a Puertas de Urgencias y refiere intolerancia oral a sólidos desde hace 72 horas con emesis posprandial y pérdida de peso en los últimos meses.

En la exploración física no se observan alteraciones significativas: normohidratada, normocoloreada, tensión arterial: 112/91 mmHg. Abdomen blando y depresible, no puntos dolorosos, no palpación de masas ni megalias ni signos de peritonismo actual. Puño percusión renal bilateral (PPRB) negativo. Neurológicamente sin evidencias de focalidad.

2.2 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Rx tórax y abdomen sin hallazgos. ECG: ritmo sinusal a 100 lpm. QT acortado (<0.30).

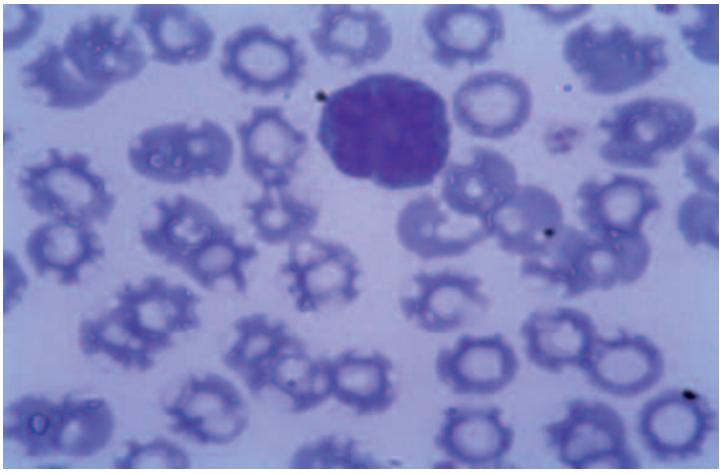
Analítica: hemograma: 52x10^{9}/l leucocitos, neutrófilos: 14x10^{9}/l (27%), linfocitos: 28.5x10^{9}/l (54%), monocitos: 6x10^{9}/l (12%), eosinófilos: 0,5x10^{9}/l (1%), basófilos: 3x10^{9}/l (6%). hematíes: 4.43x10^{12}/l. hemoglobina: 13.3 g/dL. hematocrito: 39.6 %. plaquetas: 268/mm3.

Bioquímica: glucosa: 128 mg/dL, urea: 66 mg/dL creatinina: 1.3 mg/dL, sodio: 135 mmol/L, potasio: 3.5 mmol/L, amilasa: 51 U/l. CK: 20 U/l. Ca: 15.2 mg/dL.

Gasometría (venosa): pH: 7.45. PCO2: 55.20. PO2: 54.2

Sedimento urinario: bacteriuria.

En el laboratorio de Urgencias se realizó una extensión de sangre periférica observándose linfocitos la mayoría maduros caracterizados por tener un contorno nuclear irregular en forma de flor y escaso citoplasma.



Linfocito con contorno nuclear en forma de flor x40

A la vista de estos resultados la paciente fue remitida al servicio de Hematología para completar estudio. Se solicitó aspirado de médula ósea e inmunofenotipo y serología para virus VLTH-1.

En la biopsia de médula ósea se observó celularidad medular disminuida, con la siguiente distribución porcentual: serie mieloide: 43%, serie eritroide: 6%, megacariocítica: 1% y células plasmáticas: 2%. La maduración de la serie mieloide está conservada y no presenta disgranulopoyesis. La maduración de la serie eritroide está conservada y no presenta diseritopoyesis. La maduración de la serie megacariocítica está conservada y no presenta distrombopoyesis.

Resultado del inmunofenotipo: aumento de las células CD4 en médula ósea. Celularidad linfoide CD45 positiva (23% de la población linfoide).

El informe de sangre periférica mostró: linfocitosis de células en su mayoría maduras, de tamaño pequeño, con núcleos de contornos muy irregulares (circunvoluciones y mamelones) y citoplasmas escasos y ligeramente basófilos. Con frecuencia se ven células con "núcleo en flor". También células más grandes, de cromatina semi-madura y con un pequeño nucleolo. Células linfoides: 44%.

2.3 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Morfología de las células linfoides e inmunofenotipo compatibles con leucemia-linfoma T del adulto. Serología de VLTH-1 positiva (EIA).

3. Discusión: revisión actual del tema

La infección por VLTH-1 afecta a 10–20 millones de individuos en el mundo. El área del suroeste de Japón, con alta endemicidad, tiene una tasa de prevalencia de hasta el 15% de la población general. La seroprevalencia se incrementa con la edad y es mayor en mujeres que en hombres. Según el Instituto Nacional de Cáncer de Lima (Perú), de cada 300 nuevos casos de linfoma no Hodgkin detectados cada año, al menos el 10% están asociados al VLTH-1. El tipo de trastorno linfoproliferativo de células T más frecuentemente observado fue el LLCTA asociado a VLTH-1 (48%).El VLTH-1 es un retrovirus RNA tipo C, que ha sido identificado mediante estudios moleculares, pruebas serológicas y correlación epidemiológica como el agente etiopatogénico de LLCTA. Las vías de transmisión son el contacto sexual, la lactancia materna, el uso de agujas contaminadas entre drogodependientes y transfusiones sanguíneas. Debido al aumento de inmigraciones, los cambios de los hábitos sexuales y la costumbre entre drogadictos de usar agujas contaminadas y el amplio uso de sangre y hemoderivados, la prevalencia de VLTH-1 en zonas endémicas puede estar aumentando. Aparece con frecuencia en individuos entre 40 y 60 años, lo que sugiere un periodo de latencia de hasta 30 a 50 años.

La mayoría de los LLCTA presentan infiltración cutánea con infiltración de linfocitos T malignos, con un cuadro clínico histológico similar a la micosis fungoide. De hecho, antes del descubrimiento del vírus VLTH-1, casos de LLCTA eran erróneamente diagnosticados como micosis fungoide.

Forma aguda: se presentan manifestaciones leucémicas, linfadenopatías y lesiones maculo papulares, placas, nódulos, tumores y una eritrodermia no exfoliativa. Lesiones pulmonares e infecciones oportunistas por Strongiloides stercoralis, lesiones osteolíticas e infiltración del SNC. Hipercalcemia.

El caso descrito se presentó como una forma aguda, caracterizado por un cuadro leucémico con una marcada leucocitosis con linfocitos T pleomórficos con las características lobulaciones de sus núcleos en forma de "petalos de flor" y valores elevados de calcio sérico.

El curso evolutivo fulminante de los pacientes con LLCTA, la hipercalcemia y la asociación con el HTLV-1 en la mayoría de los casos, distinguen esta enfermedad y la diferencian del linfoma cutáneo de células T clásico, micosis fungoide o síndrome de Sezary.

La respuesta de LLTCA al tratamiento es pobre, siendo la variedad aguda y linfomatosa las de peor pronóstico.

Finalmente se concluye que la paciente que presentamos reúne las características clínicas, los resultados analíticos y los hallazgos histopatológicos que lo califican como una variante aguda de LLCTA.

La enferma fallece de forma inesperada a los 4 meses del diagnóstico de LLCTA. Se está en espera de los resultados de la necropsia para determinar con exactitud la causa del éxitus.

4. Bibliografía

1. Gotuzzo E, Arango C, de Queiroz-Campos A, Isturiz RE, et al. Human T-Cell Lymphotrophic Virus-I in Latin America. Infect Dis Clin North Am 2000;14(1):211-39.
2. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type-C retrovirus particles from fresch and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Nat Acad Sci 1980;77:7415-9
3. Yamaguchi K, Watanabe T. Human T lymphotropic virus type-I and adult T-cell leukemia in Japan. Int J Hematol 2002;76(Suppl 2):240-5.
4. Edlich RF, Arnette JA, Williams FM, Global epidemic of human T- cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). J Emerg Med 2000;18(1):109-19.
5. Cabrera ME, Marinov N, Guerra C, et al. Sindromes linfoproliferativos crónicos en Chile. Estudio prospectivo de 132 casos. Revista Médica de Chile 2003;131(3):291-298.
6. Brick WG, Nalamolu Y, Jillella AP, Burgess RE, Kallab AM. Adult T-cell leukemia/ lymphoma: a rare case in the USA and review of the literature. Leuk Lymphoma 2002;43(1):127-32.
7. Cutaneous Infiltrates lymphomatours and leukemic. In: Skin Pathology. David Weedon 2nd edition. 2002 Churchill Livingstone.

11

MIELOMA MÚLTIPLE DE CADENAS LIGERAS LIBRES KAPPA

Regojo Balboa, Cristina; Salcedo Garayalde, Esther; Ceamanos Montañés, Carolina.

Hospital Virgen del Camino. Pamplona (Navarra)

1. Introducción

El mieloma múltiple, mielomatosis o enfermedad de Khaler es una neoplasia clonal de linfocitos B de expresión plasmocitaria localizada sobre todo en la médula ósea. Es la forma más frecuente de las discrasias plasmocelulares malignas, y se caracteriza por una gran heterogeneidad anatomoclínica; su diagnóstico se basa en la comprobación de infiltración medular por células plasmáticas, la presencia de lesiones óseas y la detección de componente monoclonal proteico en suero o en orina. La diferencia con la GMSI (gammapatia monoclonal de significado incierto), además de la tasa del componente monoclonal y de la plasmocitosis medular, se basa en que habitualmente se trata de una enfermedad progresiva y sintomática.(1)

Las manifestaciones clínicas son muy variadas. Los dolores óseos y fracturas constituyen los síntomas más frecuentes. La anemia es también una manifestación clínica frecuente y puede existir una afectación del estado general con astenia, fiebre y pérdida de peso. A veces la enfermedad debuta con insuficiencia renal e incluso con sintomatología secundaria a la hipercalcemia como nauseas, vómitos, diátesis hemorrágicas o estreñimiento. (2)

En los datos de laboratorio se encuentra una velocidad de eritrosedimentación (VSG) muy elevada y la presencia de un componente de inmunoglobulinas monoclonales en el proteinograma, constituido en la mayoría de los casos por cadenas pesadas G, M o A asociadas a cadenas ligeras kappa o lambda, indicando que este componente está producido por un solo clono de células plasmáticas. En los mielomas de cadenas ligeras no detectamos la presencia de una cadena pesada, encontrando solamente una cadena ligera, kappa o lambda, que en la mayoría de los casos se eliminan masivamente por el riñón produciendo la proteinuria de Bence Jones. En este tipo de mieloma la VSG puede no está tan incrementada. (2)

Los componentes monoclonales, o “paraproteínas” pueden derivar de cualquiera de las clases de inmunoglobulinas. En el 50% de los casos, se produce una clase de cadena pesada acompañada de un tipo de cadena ligera libre. Sólo en el 15% se encuentran cadenas ligeras libres aisladas. En estos casos es posible que la electroforesis del suero no detecte la presencia de cadenas ligeras de origen monoclonal, y pueda ser necesaria la electroforesis de la orina después de concentrarla para demostrar dicha paraproteina.(4)

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Paciente mujer de 74 años con historia de enfermedad renal crónica conocida desde el año 2000. Seguía control en las consultas de Medicina Interna de este hospital por cuadro de anemia megaloblástica, en tratamiento con acido fólico, e insuficiencia renal. Es remitida a la consulta de Nefrología en octubre de 2007 por deterioro progresivo de su función renal (creatinina en suero: 5 mg/dL), con escasa diuresis y anemia importante (hemoglobina: 9,1 g/dL). Ocasionalmente la paciente presenta inestabilidad ortostática.

Anamnesis por aparatos: No clínica de claudicación intermitente. No epigastralgia. Hábito intestinal normal. Deposiciones de características normales. Orina "fuerte de olor". No alteraciones macroscópicas de la orina. No síndrome miccional. Mialgias. Anorexia. No otra sintomatología urémica. Animo depresivo.

Tratamientos previos: Astudal 5 mg (1-0-0), Eutirox 25 (1-0-0), Noctamid 1 mg (0-0-1), Diovan 160 (1-0-0), Aremis 100 (1-0-0), Nolotil (1-1-1). No AINEs ni otros fármacos nefrotóxicos. Exposición a contraste yodado reciente.

ANTECEDENTES PERSONALES

Hipertensión arterial conocida desde 1991.

Hipotiroidismo subclínico conocido en 1999 y en tratamiento sustitutivo.

Trauma torácico en 2001 (fracturas costales, contusión pulmonar y luxación acromio-clavicular).

Insuficiencia renal crónica conocida desde el año 2000 sin control por parte de Nefrología. Ingreso en 2004 por hiperpotasemia secundaria a su insuficiencia renal con repercusión electrocardiográfica (bradicardia).

Diagnosticada de anemia megaloblástica en Abril de 2007.

Ingreso en Septiembre de 2007 por fractura de cadera derecha. Igualmente, ingresa en enero 2008 para cirugía de fractura de cadera izquierda. En Octubre de 2008 traumatismo cadera derecha con fractura sin desplazamiento de rama isquiática derecha.

No fumadora. No bebedora. Sin alergias conocidas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: 56.5 Kg. Talla: 1.47 m. IMC: 26.15. Presión arterial: 120/60 mm Hg. Pulso: 72 por minuto. Temperatura axilar: 36 ºC. Buen estado general. Buen estado de hidratación. Consciente y orientada temporal y espacialmente. CUELLO: No ingurgitación yugular. TÓRAX: Auscultación cardíaca: soplo sistólico. Auscultación pulmonar sin alteraciones patológicas significativas. ABDOMEN: Blando y depresible, sin masas, ni visceromegalias, ni puntos dolorosos. ESPALDA: Sucusión renal negativa. EXTREMIDADES: Articulaciones sin alteraciones patológicas significativas. Se palpan pulsos periféricos simétricos. No edemas.

2.2 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

A la vista de esta clínica se plantean los siguientes diagnósticos:

Por un lado se busca posibles etiologías de fracturas de repetición entre las que se encuentra:

- Osteogénesis imperfecta, que es un defecto hereditario en el cual el hueso es de mala calidad.
- Hiperparatiroidismo, que es una actividad mayor a la normal de las paratiroides que son las glándulas que regulan la absorción, excreción y utilización del calcio.
- Enfermedades malignas que destruyen o invaden el hueso, como cualquier tumor de células redondas del hueso: sarcoma de Ewing, mieloma múltiple o linfoma.
- Hipogonadismo (disminución de la actividad de hormonas sexuales) en hombres y mujeres, como ocurre en la menopausia y la vejez.
- Síndrome de Cushing.
- Osteoporosis

Por otro lado, la paciente presenta una enfermedad renal crónica (IRC) sin filiar y sin control desde hace ocho años, por lo que se plantea hacer una diagnóstico diferencial de las posibles causas de Insuficiencia renal crónica. La causa principal de la IRC es la glomerulonefritis seguida de la pielonefritis y de las enfermedades quísticas del riñón.

Sin embargo, lo que padece la paciente parece más una insuficiencia renal crónica reagudizada, por lo que habrá que descartar también las posibles etiologías de insuficiencia renal aguda, entre las que se considera:

A. Prerrenal.- Originada por disminución del flujo de sangre al territorio renal (60 a 70 % de casos). Las principales causas etiológicas son hipovolemia, hipotensión e hipoxia.
B. Renal o intrínseca.- Originada por daño al parénquima renal (25 a 40 % de casos). Las principales causas etiológicas son: glomerulonefritis, coagulación intravascular diseminada, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda, tumores, anomalías de desarrollo, nefritis hereditaria.
C. Postrenal.- Originada por obstrucción del tracto urinario (5 a 10 % de casos). Las principales causas etiológicas son: uropatía obstructiva, reflujo vesicoureteral adquirido.

En la exploración física y complementaria ya descartamos las causas prerrenal y postrrenal de Insuficiencia renal, por lo que habría que buscar posibles causas de daño del parénquima renal. La realización de la biopsia estaría indicada para poder llegar a la causa de su insuficiencia renal.

En los antecedentes de la paciente llama mucho la atención la presencia de tres fracturas de cadera en el plazo de un año. Debido a la edad de la paciente habría que descartar una osteoporosis, por lo que estaría indicada la gammagrafia ósea.

La triada de anemia refractaria, fracturas e insuficiencia renal nos hace pensar en un posible mieloma múltiple. Sintetizando, ante una insuficiencia renal de larga evolución es obligado un examen de orina para descartar cualquier depósito que esté dañando el glomérulo.

Por tanto, seria aconsejable hacer un estudio completo de las proteínas en suero y orina con electroforesis e inmunofijación para poder descartar el mieloma múltiple u otras gammapatias. Eso nos evitaría hacer pruebas diagnósticas más cruentas como la misma biopsia renal, e incluso hacer pruebas complementarias innecesarias como ecografías, TAC, etc.

La mayor dificultad para el diagnóstico diferencial de los pacientes con mieloma son las gammapatías monoclonales de significado incierto. Los pacientes con ellas poseen componente M en niveles inferiores a los 2 g/dl, no tienen proteinuria de Bence Jones, exhiben menos del 5% de plasmocitosis medular y no presentan anemia ni insuficiencia renal, ni tampoco lesiones osteolíticas o hipercalcemia; además, no requieren tratamiento

2.3 ¿Estaría indicada alguna prueba complementaria para alcanzar el diagnóstico?

ECOGRAFÍA DE ABDOMEN. Hígado: pequeños quistes simples en lóbulo izquierdo (< 1 cm) sin otras alteraciones significativas. Vesícula biliar: normal. Vía biliar principal: normal. Vías biliares intrahepáticas: normal. Páncreas: no visualizado. Bazo: normal. Riñones: Adelgazamiento cortical y escasa diferenciación cortico-medular en probable relación con nefropatía crónica bilateral; en el polo inferior del derecho se aprecia un quiste de 25 mm de diámetro, de contornos irregulares y con contenido no claramente anecoico. Vejiga: normal. Retroperitoneo: aorta de calibre norma. En FID se aprecian dos nódulos hipoecoicos de aproximadamente 1 cm de diámetro, sin clara dependencia, que podrían corresponder a adenopatías mesentéricas, sin poder descartar que se trate del ovario.

Impresión diagnóstica: Signos de nefropatía crónica bilateral.

Quiste renal atípico en polo inferior de riñón derecho.

Posibles adenopatías mesentéricas en fosa iliaca derecha.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN (con contraste intravenoso). Hígado: presenta varios pequeños quistes simples (unos seis, el mayor en torno a 1 cm) en ambos lóbulos. Vesícula biliar: sin alteraciones significativas. Vías biliares: de calibre normal. Páncreas: de tamaño y morfología normal. Bazo: tamaño y densidad conservados. Tracto gastrointestinal: replección irregular; no

se aprecian alteraciones significativas. El discreto engrosamiento de la pared del sigma está en probable relación con la escasa distensión. Mesenterio: no adenomegalias. Peritoneo: normal. Riñones: quiste simple de 2cm en polo inferior del riñón derecho. Adelgazamiento de la cortical. Suprarrenales: sin alteraciones. Retroperitoneo: aorta de calibre normal. No adenomegálias retroperitoneales ni en ejes ilíacos ni inguinales. No líquido libre.

Vejiga: de pared lisa y contenido homogéneo. Útero: normal. Anejos: En lo que parece corresponderse con ovarios se definen sendos dos pequeños quistes simples de aproximadamente 1,5 cm.

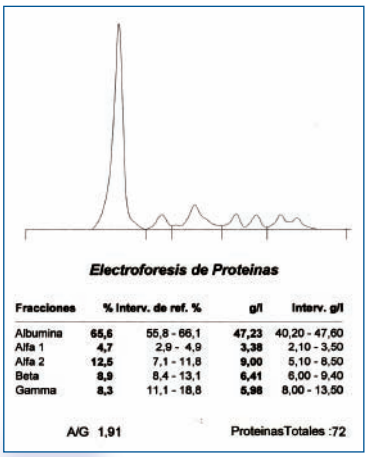
Diagnóstico radiológico: Quistes simples en hígado, riñón derecho y ambos ovarios.

DATOS DE LABORATORIO

BIOQUIMICA. Glucosa: 97 mg/dL. Urea: 86 mg/dL (15 - 58). Creatinina: 3,5 mg/dL (0,5 - 1,1). Filtrado glomerular estimado-MDRD4: 13 mL/min/1.73m2. Urato: 4,2 mg/dL. Proteína: 6,6 g/dL. Albúmina: 4,53 g/dL. Proteinograma: Se observan 2 bandas débiles de aspecto monoclonal en zona gamma. GOT/AST: 16 U/L. GPT/ALT: 18 U/L.Gamma GT: 26 U/L. Ion sodio: 144 mmol/L. Ion potasio: 5,3 mmol/L. Cloruro: 110 mmol/L. Calcio (II): 10,1 mg/dL. Fosfato: 4,7 mg/dL (2,2 - 4,5). Prealbúmina: 31.5 mg/dL (20-40). Proteína C reactiva: 8,42 mg/L (0 - 6). Inmunoglobulina G: 429 mg/dL (700 - 1.600). Inmunoglobulina A: <22. Inmunoglobulina M: <17.7. Complemento C3: 157 mg/dL (90-180). Complemento C4: 58 mg/dL (10-40). Paratirina, g: 103 ng/l. ANA: negativos. Ac anti citoplasma neutrófi: negativos. Ac anti-CCP: 1 kU/l (0-20) Factor reumatoide: <7.88 UI. Inmunoglobulina D: <23. EEF: Albúmina: 65,6 % alfa 1-globulina: 4,7 %. alfa 2-globulina: 12,5 % ß-globulina: 8,9 % gamma -globulina: 8,3 % (10,3 - 18,2). Albúmina/Globulina: 1,91. Cadenas ligeras kappa: 277 mg/dL Cadenas ligeras lambda: 40,2 mg/dL (90 - 210).

2.4 Informe de laboratorio

En la cuantificación nefelométrica de las proteínas se observa una disminución de las concentraciones de cadenas pesadas y de la cadenas ligeras lambda, con cadenas kappa dentro de valores de referencia. Ante la sospecha de una paraproteinemia se procede a la realización de un proteinograma. En dicha prueba (Figura 1) se observa la presencia de dos pequeños picos que aunque no tienen aspecto de monoclonalidad, si llaman la atención en el contexto de una hipogammaglobulinemia. Se procede a la realización de un inmunotipado para cadenas pesadas G, A y M y cadenas ligeras kappa y lambda. En él (Figura 2) se observa que sólo desaparece la cadena ligera kappa.



Electroforesis de Proteinas

Fracciones	% Interv. de ref. %		g/l	Interv. g/l
Albumina	65,6	55,8 - 66,1	47,23	40,20 - 47,60
Alfa 1	4,7	2,9 - 4,9	3,38	2,10 - 3,50
Alfa 2	12,5	7,1 - 11,8	9,00	5,10 - 8,50
Beta	8,9	8,4 - 13,1	6,41	6,00 - 9,40
Gamma	8,3	11,1 - 18,8	5,98	8,00 - 13,50

A/G 1,91 ProteinasTotales :72

Figura 1: *Proteinograma del suero*

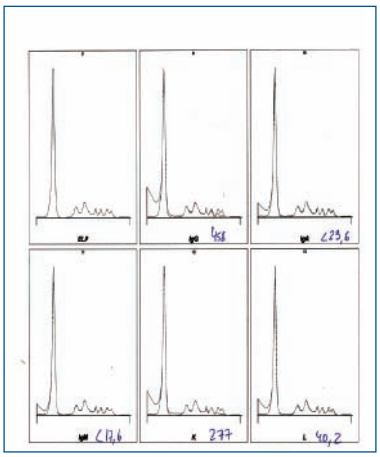


Figura 2: *Inmunotipado del suero*

Como no se detectan las cadenas pesadas de esa paraproteína, había que asegurarse que no hubiera presencia de cadena pesada D y E. Los mielomas producidos por dichas cadenas pesadas son muy raros pero hay que descartarlos para llegar al diagnóstico definitivo de mieloma de cadenas ligeras. La cuantificación de D y E resultó negativa y en la inmunofijación manual (Figura 3 b) no se observa banda en el canal de los anticuerpos anti-D y anti-E.

Por tanto, habría que sospechar que se trataba de una paraproteinemia de cadenas ligeras kappa pero para confirmarlo se procedió a la realización de una inmunofijación manual con anti,-kappa total y libre. Ambas resultaron positivas.

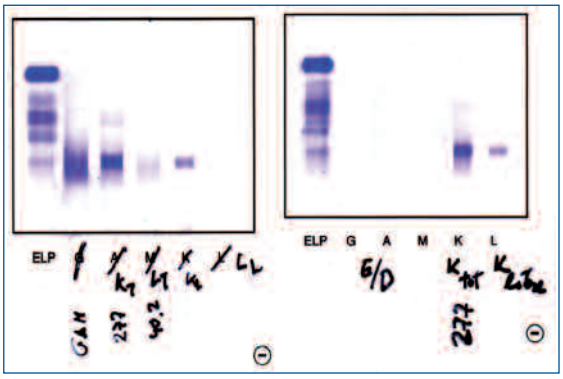


Figura 3 a y 3b: *Inmunofijaciones con diferentes anticuerpos del suero. Figura 3a: anticuerpos anti kappa total y libre y anticuerpos anti lambda total y libre. Figura 3b: anticuerpos anti-D y anti- E y también confirmatorio de anti-kappa total y libre.*

Con el diagnóstico de gammapatia de cadenas ligeras libres kappa era obligado el estudio de Bence Jones de la orina. En el proteinograma manual de la orina (Figura 4) se observa un pico en la región de las gammaglobulinas en el que se concentran casi todas las proteínas de la muestra (ver figura 4). Al cuantificar las cadenas ligeras libres en orina mediante nefelometría se ve un claro incremento de la concentración de las cadenas libres kappa con unas cadenas libres lambda normales. Es por tanto un caso claro de orina Bence Jones positiva.

ORINA Proteína: 2.750 mg/L (0 - 200) EEF: Albúmina: 6%, alfa1-globulina: 1,2%, alfa2-globulina: 1,8%, ß-globulina: 4,6%, gamma-globulina: 86,4%. Cociente Alb/Glob: 0,06. Proteína de Bence Jones: Positivas.Cadenas lig.libres kappa: 260 mg/dL. Cadenas lig.libres lambda 0,85 mg/dL.

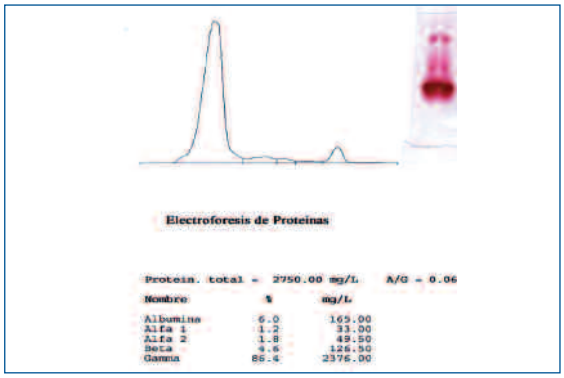


Figura 4: *Orina Bence Jones positiva*

ESTUDIOS MORFOLÓGICOS GAMMAGRÁFICOS

Realizado rastreo óseo corporal completo se observa depósito patológico del trazador en sacroiliaca derecha, región isquiopubiana y periacetabular de pubis homolateral, compatible con fracturas tras el traumatismo descrito.

El estudio con Galio 67 muestra aumento de captación coincidente en estas localizaciones, más sugestivo de fijación en relación con aumento de actividad ósea metabólica que de infección. En el resto del rastreo se aprecia únicamente leve aumento de captación hiliar bilateral y pulmonar difusa compatible con discreta actividad inflamatoria inespecífica a este nivel. Resto del estudio sin alteraciones significativas.

CITOMETRÍA DE FLUJO

Descripción general: granulocitos: 35,6 %, monocitos: 1,2 %, linfocitos: 17,3 %, células plasmáticas: 27,8 %.

Subpoblaciones linfocitarias: linfocitos B: 1,2 %, linfocitos T CD 3+: 91,3 %, linfocitos T CD 8+/ CD3+: 48,1 %, linfocitos T CD 4+/ CD3+: 39,9 %.

Inmunofenotipo células plasmáticas: CD38: 100 %,CD138: 99,3 %,CD56: 99,6 %,CD19: 0,8 %,CD117: 99,0 %,CD45: 30,0 %.

Comentario: médula ósea infiltrada por un 27.8% de células plasmáticas que muestran un inmunofenotipo asociado a mieloma (38+/138+/56+/19-/45±/117+).

Nota: la infiltración en el medulograma probablemente sea más elevada debido al fenómeno de "rouleaux".

Conclusión: mieloma múltiple.

ESTUDIO CITOGENÉTICO

Indicación: mieloma múltiple

Tipo de muestra: médula ósea. Técnicas: cultivo de 72 horas. Tinción con Giemsa + bandeo GTL

Resultado: cariotipo femenino normal. Fórmula cromosómica: 46, XX

Técnicas: hibridación in situ fluorescente (FISH) con 2 sondas específicas localizadas en 13q14 (RB1) y p53 para la búsqueda de deleciones de esas regiones o del cromosoma 13 entero. Se ha realizado el estudio por FISH con la sonda LSI IgH, de doble color, localizada en 14q32.3 y que presenta dos señales rojas y 2 verdes adyacentes o fusionadas en las células normales. Cuando existe alguna translocación que afecte a esta región cromosómica una señal roja y otra verde se separan.

Resultado: todos los núcleos y metafases estudiados por FISH muestran un patrón de señales de hibridación compatible con la presencia de 2 copias de la región 13q14 y p53 lo que descarta deleción de las regiones estudiadas. El patrón de hibridación observado con la sonda IgH (14q32.3) descarta la presencia de translocación que afecte a esa región.

2.5 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Mieloma múltiple con anemia, afectación ósea y enfermedad renal asociada. Enfermedad renal crónica establecida sin poder precisar su origen por situación de nefroangioesclerosis en el momento de su estudio. Actualmente en estadio 4-5, probablemente agravada por mieloma de cadenas ligeras libres.

3. Discusión: revisión actual del tema

Analíticamente la paciente presentaba, en un primer momento, datos de insuficiencia renal establecida con anemia severa en el contexto de proceso agudo (elevación de reactantes de fase aguda, proteinograma compatible) y proteinuria en rango nefrótico. Clínicamente se encontraba asintomática. Las pruebas de imagen mostraban adelgazamiento cortical y escasa diferenciación cortico-medular en relación a nefropatía crónica.

Ante el diagnóstico de insuficiencia renal crónica establecida y en estadío 4 se inició tratamiento eritropoyético y ferroso para su anemia. Pese al tratamiento instaurado, y además sustitutivo de B12 y fólico, no se consiguió alcanzar el objetivo de hemoglobina deseado. Por dicho motivo, se inició hace 1 mes estudio de hiporrespuesta a eritropoyetina descartándose estado inflamatorio/infeccioso con origen en la cadera izquierda que fue intervenida durante su seguimiento. Asimismo, el estudio gammagráfico descartó infección a otros niveles. Los marcadores tumorales digestivos han sido negativos. A su vez, se ha detectado condensación monoclonal en la inmunofluorescencia con proteinuria de Bences Jones positiva, remitiéndose a Hematología para realización de biopsia de médula ósea que aclare el origen de la desestabilización de la función renal y el de la anemia refractaria.

Se ha seguido de forma reiterada y frecuente en nuestra consulta. Clínicamente ha evolucionado hacia un deterioro progresivo de su estado general, empeoramiento de la anorexia con pérdida de 5 kg de peso, con epigastralgia posprandial y dolor en ambas EEII.

Ante una sospecha de mieloma múltiple, las recomendaciones para llegar a un diagnóstico definitivo son las siguientes: hemograma, mielograma (es típico el fenómeno de "rouleaux" que presenta el mielograma de esta paciente), electroforesis de proteínas, inmunofijación y cuantificación de inmunoglobulinas, β2–microglobulina, estudio radiológico óseo, estudio de función renal, citogenética (tiene que resultar negativa ya que el mieloma no presenta alteraciones estructurales, sólo en estadios muy avanzados). Inmunofenotipo y contenido de ADN que es positivo para CD38 (se expresa en las membranas de los linfocitos B inmaduros) y negativo para CD45 (3).

Un alto porcentaje de las glomerulonefritis y alteraciones del parénquima renal a largo plazo están relacionados con el depósito de cadenas ligeras en el riñón. Las lesiones son similares a las de la nefropatía diabética que es la glomerulonefritis más frecuente. (5)

Por tanto ante la sospecha o diagnóstico de glomerulonefritis es aconsejable hacer un estudio de Bence Jones en orina para descartar este depósito de cadenas ligeras. Sin embargo, hoy en día se recomienda cuantificar kappa y lambda en suero como alternativa al test de screening de Bence Jones. La cuantificación resulta un test automático y resulta más sensible que la orina (6, 9, 10). Actualmente esta prueba está incluida en los grupos de trabajo de guías internacionales para el mieloma. (11)

La medición de dichas cadenas libres resulta útil para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las patologías relacionadas con su depósito como la amiloidosis sistémica primaria, el mieloma múltiple no secretor y el de cadenas ligeras. (7 y 8)

Las paraproteínas pueden derivar de cualquiera de las clases de inmunoglobulinas. En el 50% de los casos, se produce una clase de cadena pesada acompañada de un tipo de cadena ligera libre. Sólo en el 15% se encuentran cadenas ligeras libres aisladas. Estas cadenas ligeras son lo bastante pequeñas para llegar a la orina, donde se conocen como proteína de Bence Jones. Es posible que la electroforesis del suero no muestre la presencia de cadenas ligeras libres y pueda ser necesaria la electroforesis de la orina concentrada para demostrar dicha paraproteina. (4 y 12)

4. Bibliografía

1. Medicina Interna. Tomo II. Rodés Teixidor J, Guardia Massó J. ED. MASSON. Año 1998
2. Tratado de Medicina Interna. Farreras Rozman. ED. HACOURT BRACE. Decimotercera edición. Año 1998.
3. Manual de técnicas de laboratorio en Hematologia. Vives Corrons (J.L.), Aguilar Bascompte (J.L.). ED MASSON. Tercera edición. Año 2006.
4. Bioquimica clinica. Texto ilustrado en color. Gaw (A), Cowan (R.A.). ED. HACOURT. Segunda edición. Año 2001.
5. Ronco P,Plaisier E,Mougenot B, Aucoutirier P. Immunoglobulin light (heavy) chains deposition disease : from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. Clin J Am Society of Nephology 2006;1:1342-50.
6. Hill PG, Forsyth JM, Rai B, Mayne S. Serum free light chains: an alternative to test to urine Bence Jones proteins when screening for monoclonal gammopathies. Clin Chem 2006;52:1743–8
7. Katzmann JA, Roshini S, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic perfomance of quantitative Kappa and Lambda free light chain assays in clinical practice. Clin Chem 2005;51:878-81
8. Dispenzieri A, Zhang L, Katzmann JA, Snyder M. et al. Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response. Blood 2008;111; 10: 4908-15.
9. Encinas Madrazo A, González García ME, Cepeda Piorno J, González Huerta AJ, Fernández Rodríguez E. Serum free light chains: Clinical utility. An Med Interna 2008;25(5):249-50.
10. Pratt G. The evolving use of serum free light chain assays in haematology. BJH 2008;141:413–22
11. Snozek CLH, Katzmann JA, Kyle RA, Dispenzieri A et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. Leukemia 2008;22:1933–7
12. Sheldon J. Free light chains. Ann Clin Biochem 2007;44:503–5

12

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE SÍNDROME DE PALLISTER KILLIAN EN UNA GESTACIÓN CON HERNIA DIAFRAGMÁTICA

Orera Clemente, María; Úbeda Arades, J; Fernández González, R; Blanco Soto, Paula.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

1. Introducción

La hernia diafragmática congénita aparece con una frecuencia de 1 en 2000-3000 nacidos vivos. Suele aparecer de forma aislada pero aproximadamente en el 10 % de los casos está asociada a uno de los siguientes síndromes: Cornelia de Lange, Fryns o Pallister Killian (SPK). En más del 30 % de los casos pueden encontrarse alteraciones cromosómicas, como trisomía de los cromosomas 13, 18 y 21. Con técnicas de diagnóstico más específicas se han detectado alteraciones más sutiles como deleciones de 1q, 8p, 15q o tetrasomía 12p. En algunas ocasiones se ha encontrado incidencia familiar con patrones de aparición autosómico recesiva o dominante y en general el riesgo de recurrencia es del 2 %.

El síndrome de Pallister-Killian es una alteración cromosómica rara descrita por primera vez por Pallister et al. (1977) en dos adultos con grave retraso mental. Citogenéticamente, el Síndrome de Pallister-Killian se caracteriza por tetrasomia 12p o i(12p) observable únicamente en piel, amniocitos y vellosidad corial. Las características clínicas asociadas a este síndrome son braquicefalia, orejas displásicas, frente prominente, occipucio plano, hipertelorismo, puente nasal hundido, cuello corto y orejas displásicas; el retraso mental suele ser de grado grave o profundo.

El primer caso de diagnostico prenatal fue realizado en 1985. Los primeros signos de sospecha de síndrome de Pallister-Killian en diagnóstico prenatal suelen ser ecográficos. Los marcadores ecográficos más frecuentemente asociados a este síndrome son polihidramnios, hernia diafragmática congénita y rizomelia. El diagnóstico citogenético prenatal presenta dificultades debido a la inestabilidad del isocromosoma (12p) en los cultivos in vitro, al tipo de muestra utilizada para estudio prenatal debido al mosaicismo confinado a ciertos tejidos como los fibroblastos (los linfocitos no contienen esta alteración) y a la baja incidencia de esta alteración.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Presentamos un caso en el que realizamos diagnóstico prenatal de SPK. Paciente de 35 años gestante de 19 semanas remitida de su hospital al servicio de ginecología del hospital de referencia para valoración ecográfica por sospecha de patología fetal. Se realiza exploración ecográfica que visualiza una gestación uterina con feto único y biometrías que correspondían a 18 semanas de gestación. En el estudio morfológico fetal se observó hernia diafragmática izquierda de gran tamaño no susceptible de reparación quirúrgica que desplazaba hacia la derecha el corazón, con un diámetro del pulmón derecho de 13.3 x 5.2 mm, fémures y húmeros cortos con tamaños de las porciones de los miembros acordes con la edad gestacional, pliegue nucal de 5 mm y ventrículos laterales de 8 mm, no observándose otras anomalías morfológicas fetales mayores. Feto de sexo femenino. Se realiza amniocentesis bajo control ecográfico, obteniéndose 20 mL de líquido amniótico claro para estudio citogenético.

2.2 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

- Hernia diafragmática aislada
- Síndrome de Cornelia de Lange
- Síndrome de Fryns
- Síndrome de Pallister Killian

2.3 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

- Amniocentesis para estudio citogenético
- Estudio molecular de NIPBL en vellosidad corial o amniocitos

En este caso se instauraron dos cultivos de líquido amniótico independientes (AmnioChrome Plus, Cambrex y AmnioMed Plus, EuroClone). Los portas fueron tratados con técnica de bandeo cromosómico GTG. Se estudiaron 20 células en metafase en ambos cultivos, observándose en todas ellas un cromosoma extra, que fue identificado como un isocromosoma de la región 12p, con cariotipo 47,XX,+i(12)(p10) (Fig. 1).

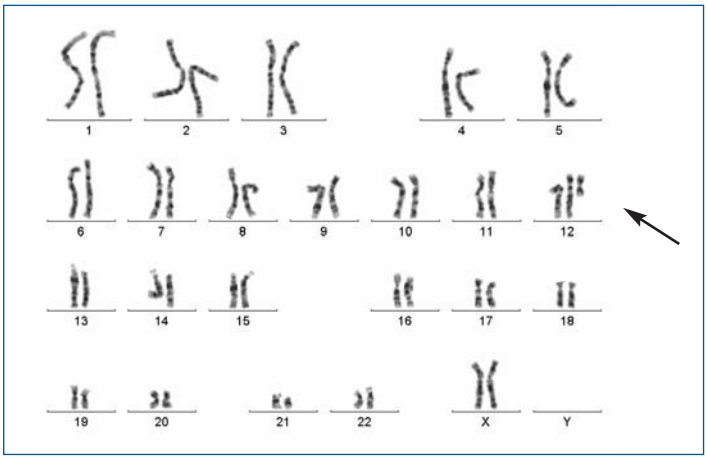


Figura 1. *Cariotipo obtenido tras cultivo de líquido amniótico, con patrón de bandas GTG, a una resolución de 500 bandas: 47,XX,+i(12)(p10).*

Para confirmar los resultados, se procedió a la utilización de sondas de FISH (fluorescence in situ hybridization) específicas para regiones del cromosoma 12.

Inicialmente se realizó hibridación con sonda específica del centrómero del cromosoma 12 y cromosoma 13 como control: LSI 13q14 /CEP 12 (Vysis), que hibrida respectivamente en la región D13S319 en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14) y en la región centromérica del cromosoma 12 (D13Z3: 12p11.1-12q11) (Fig. 2a). El resultado obtenido es de tres señales fluorescentes para la sonda D12Z3 y dos señales para D13S319 del cromosoma 13, que corresponde a una fórmula: ish 12p11.1-12q11(D12Z3x3),13q14 (D13S319x2).

2.4 ¿Estaría indicada alguna otra prueba complementaria para alcanzar el diagnóstico?

Para confirmar la composición del isocromosoma, se procedió también a realizar una hibridación con las sondas LSI TEL/AML1 (Vysis), que hibrida en las regiones 12p13 y 21q22 respectivamente. El resultado obtenido es de cuatro señales fluorescentes para la sonda TEL y dos para AML1: ish 12p13(TELx4),21q22(AML1x2) (Fig. 2b).

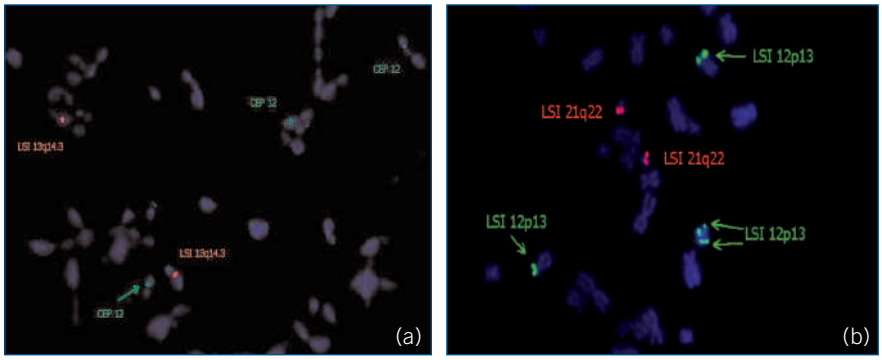


Figura 2. *Resultado de FISH.*

2a. Imagen parcial de una metafase, que muestra las señales de fluorescencia obtenidas con la utilización de la sonda LSI 13q14 /CEP 12. Puede apreciarse la presencia de 3 señales, compatible con la presencia de tres cromosomas 12 (dos normales y un derivado de éste).

2b. Imagen parcial de una metafase, que muestra las señales de fluorescencia obtenidas con la utilización de la sonda LSI TEL/AML1 (regiones 12p13 y 21q22 respectivamente). En el cromosoma marcador aparece señal doble correspondiente a la sonda LSI TEL, permitiendo la confirmación de que dicho derivado está formado por una duplicación de los brazos cortos del cromosoma.

2.5 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Los resultados obtenidos de estas hibridaciones corroboran la presencia de un derivativo del cromosoma 12, identificado con la sonda CEP 12, formado por dos brazos cortos de este cromosoma. Síndrome de Pallister Killian.

2.6 Informe del Laboratorio

La fórmula cromosómica combinada derivada de la técnica de citogenética convencional y citogenética molecular es: 47,XX,+i(12)(p10).ish i(12)(p10) (D12Z3 +)(TEL++).

3. Discusión: revisión actual del tema

El diafragma aparece a partir de la semana 8-10 de gestación entre el corazón y el hígado, progresando pósterolateralmente hasta separar la cavidad abdominal de la cavidad torácica. Se considera que sus alteraciones son multifactoriales, incidiendo tanto factores genéticos como ambientales. Entre los factores ambientales identificados se ha descrito que se puede inducir en sistemas modelo con nitrofeno.

La morbilidad y mortalidad de la hernia diafragmática es difícil de determinar, ya que los casos más severos pueden fallecer intraútero. En general se calcula que existe una mortalidad intraútero del 40 % y que en otro 30% se produce una interrupción de la gestación, después del diagnóstico prenatal. Entre los nacidos vivos, la mortalidad se encuentra en torno al 40-60%.

El diagnóstico y pronóstico han mejorado sensiblemente con las nuevas técnicas ecográficas que han posibilitado la intervención intraútero. La técnica más efectiva en la actualidad implica la intervención

laparoscópica para introducir un balón endotraqueal. En centros especializados y dependiendo de la gravedad de la lesión se consiguen supervivencias en torno al 70%, de manera que la mortalidad asociada al diagnóstico de hernia diafragmática ha disminuido considerablemente.

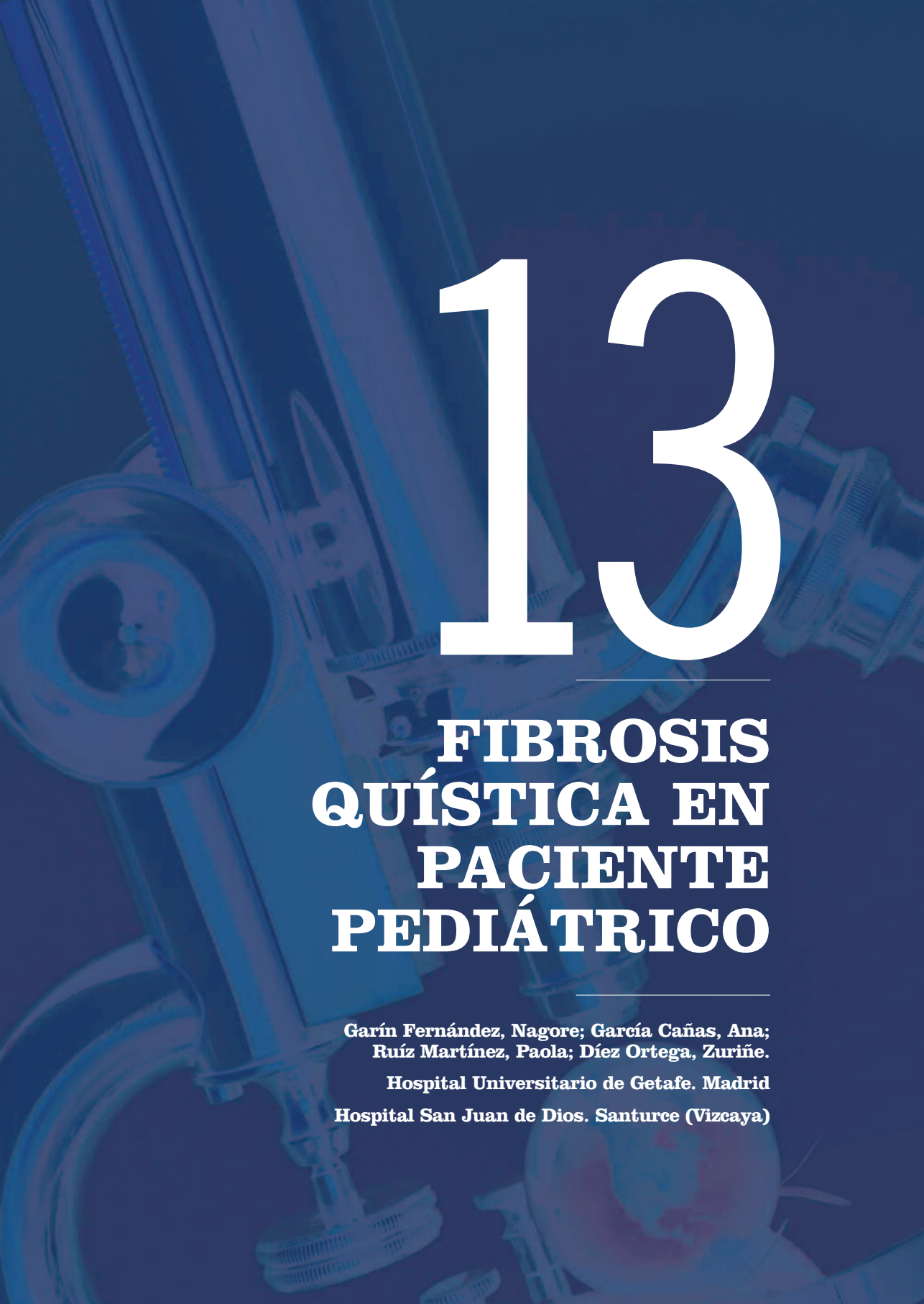
La posibilidad de tratamiento fetal hace necesario agotar las posibilidades de diagnostico genético prenatal, ya que el espectro de las alteraciones acompañantes es lo suficientemente severo como para limitar la indicación de un procedimiento invasivo.

En la actualidad se han descrito menos de 30 casos de diagnóstico prenatal de SPK. Se trata de un número excesivamente bajo, teniendo en cuenta la prevalencia de la hernia diafragmática y la frecuencia del síndrome en esta patología. Esto puede ser debido a la dificultad diagnóstica generada por la ausencia del marcador patognomónico en los tejidos derivados de mesodermo (mosaicismo confinado a tejidos).

Concluimos que el SPK debe considerarse en el diagnóstico etiológico de la hernia diafragmática congénita, y que el procedimiento diagnóstico de elección es la amniocentesis. Debe realizarse estudio cromosómico con bandas GTC, y FISH con sondas específicas del centrómero y del brazo corto del cromosoma 12.

4. Bibliografía

1. American College of Medical Genetics (ACMG). Technical and clinical assessment of fluorescence in situ hybridization: an ACMG/ASHG position statement. I. Technical considerations. Genetics in Medicine 2000;26:356-61.
2. Chiesa J. et al (2008) Pallister-Killiam syndrome: first pre-natal diagnosis using cordocentesis in the second trimester confirmed by in situ hybridazion. Clinical Genetics 2008;54(4):294-302.
3. S. Choo et al. Perinatal/Neonatal Case Presentation. Journal of Perinatology 2002;22:240-423.
4. Anna D. Polityko et al. Pallister-Killiam Syndrome: Rapid decrease of isochromosome 12p frecuency during amniocyte subculturing. Conclusion for strategy of prenatal Cytogenetiv diagnostic. J. of Histochemistry and Cytochemistry 2005;53(3):361-4.
5. Rooney D.E, Czepulkowski B.H (1992). Human cytogenetics: A practical Approach. Vol. I: Constitutional Analysis. 2nd ed. New York: Oxford University Press.



13

FIBROSIS QUÍSTICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO

Garín Fernández, Nagore; García Cañas, Ana; Ruíz Martínez, Paola; Díez Ortega, Zuriñe.

Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Hospital San Juan de Dios. Santurce (Vizcaya)

1. Introducción

La fibrosis quística (FQ), también denominada fibrosis quística del páncreas o mucoviscidosis, es una enfermedad genética (OMIM 219700) de herencia autosómica recesiva. Es la enfermedad recesiva más frecuente en población caucásica. La prevalencia estimada en esta población es de 1 cada 2.500 individuos, siendo la frecuencia de portadores de 1 cada 25. En España se ha estimado una prevalencia que oscila entre uno de cada 2.810 y uno de cada 3.743 recién nacidos (1). En general, se presenta con un cuadro multisistémico caracterizado por una insuficiencia del páncreas exocrino, pérdida progresiva de función pulmonar, enfermedad hepática, desorden de la motilidad intestinal y elevación de la concentración de electrolitos en sudor (2). Por la multiplicidad de órganos y sistemas a los que afecta, la FQ es una enfermedad compleja que requiere ser abordada de forma integral en su diagnóstico, tratamiento y seguimiento por un equipo multidisciplinar (3, 4).

El objetivo de este trabajo es presentar el caso clínico de un paciente pediátrico con FQ.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Niña de 5 meses de edad que acude a consulta de pediatría por escasa ganancia ponderal. Peso de 3900 g (<p3), longitud 54,5 cm (<p3), perímetro cefálico 39 cm (<p3), distensión abdominal, no hepatoesplenomegalia.

Antecedentes familiares: Sin interés.

Antecedentes personales: al nacimiento presentó íleo meconial con distensión abdominal importante que precisó de tratamiento con enemas de acetilcisteína durante 4-5 días. Se realizaron tests de meconio con resultado positivo para albúmina en heces e ionotest negativo. Se solicitó determinación de quimotripsina en heces(0.1 U/g, valores de referencia 6-30 U/g). Siguió control en consulta externa de digestivo infantil por escasa ganancia ponderal donde se realizó el test de tripsina inmunorreactiva que fue positivo y se repitió el ionotest que volvió a ser negativo.

2.2 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

Ante el cuadro de malnutrición grave se sospecha un síndrome malabsortivo posiblemente asociado a fibrosis quística. Otras causas de malabsorción o retraso ponderal son la enfermedad celíaca, la intolerancia a las proteínas de leche de vaca, la deficiencia de disacaridasas, las enteropatías pierde-proteínas, el intestino corto, la parasitosis y el déficit de tripsinógeno. El íleo meconial al nacimiento es una característica que se presenta con frecuencia en afectos de fibrosis quística.

2.3 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Se solicitan pruebas de perfil nutricional y digestión de principios inmediatos. Test de sudor, estudio molecular de FQ y radiografía de tórax.

En la analítica se observan: proteínas 4.22 g/dL (5-7.6 g/dL), albúmina 2.05 g/dL (3.4–4.9 g/dL), prealbúmina 12 mg/dL (20-40 mg/dL), proteína enlazante de retinol (RBP) 2.85 mg/dL (3–6 mg/dL), en

el estudio al microscopio de la digestión de principios inmediatos se halló una digestión completa de hidratos de carbono, fibras musculares estriadas bien digeridas, pero se objetivó la presencia de grasa. Se realizan las siguientes determinaciones en heces: grasas (0.52 g/24h, valor de referencia < 5.0 g/24h) y quimotripsina (0.5 U/g, valor de referencia 6-30 U/g).

Se realiza un nuevo test de sudor que resulta positivo, 114 mmol/L. En el estudio molecular de fibrosis quística, se halla la mutación F508del en heterocigosis mediante Dot Blot reverso y PCR-FRLP (año 2003). Se realiza radiografía de tórax para valoración inicial, no objetivándose alteraciones significativas.

2.4 Informe del Laboratorio

Se observa un perfil nutricional proteico deficiente. El resultado del estudio de digestión de principios inmediatos sugiere una digestión defectuosa de grasas (se recomienda descartar el uso de pomadas en la paciente). La depleción de los niveles en heces de la enzima proteolítica quimotripsina es compatible con una insuficiencia pancreática exocrina. La paciente presenta la mutación de fibrosis quística F508del en heterocigosis.

2.5 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Paciente de 6 meses de edad afecta de FQ. Se pauta tratamiento con enzimas pancreáticas antes de las comidas, suplemento calórico, complejos vitamínicos de vitaminas liposoblubles (A, D, E, K) y suplemento salino con cloruro sódico al 20%.

2.6 Seguimiento

Se inicia nutrición mediante sonda nasogástrica hasta recuperación parcial de peso. Presenta episodios posteriores de afectación nutricional y respiratoria con tos productiva recurrente y aumento de secreciones que provocan varios ingresos hospitalarios. A los 20 meses de edad se realiza radiografía de tórax en la que se observan infiltrados alveolares subsegmentados en lóbulo superior izquierdo, lóbulo inferior derecho y lóbulo medio, probables tapones de moco con signos de atrapamiento aéreo. Además, se aíslan en el esputo *Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Citrobacter freundii* y *Staphylococcus aureus*.

Se realiza fisioterapia respiratoria diaria desde los 14 meses. Se añaden a su tratamiento previo DNAsa recombinante y colistina nebulizadas, broncodilatadores (salbutamol o terbutalina), corticoides inhalados (budesonida) y ácido ursodesoxicólico oral. Se prescriben medidas de higiene ambiental. Se recuerda a los padres la necesidad de mantener el tratamiento de modo indefinido.

Se realiza un seguimiento periódico en las consultas de digestivo y de neumología infantil. En las sucesivas revisiones se realizan controles analíticos que incluyen proteínas, vitaminas, cinética del hierro, grasa en heces, radiografías torácicas, esputos seriados, pruebas de función pulmonar, se controla el peso y la talla y la adherencia al tratamiento.

Historia actual:

La paciente tiene 6 años y 11 meses y presenta afectación digestiva y respiratoria. Acude a la urgencia pediátrica por reagudización de su patología respiratoria. Se observa espiración alargada, secreciones binasales, polipnea y leve tiraje subcostal. Presenta peso en el p25 y talla en el p50. En la espirometría se objetiva limitación severa del flujo espiratorio. En la bioquímica de suero se observa un patrón nutricional que indica malnutrición. En el cultivo de esputo se aíslan Haemophilus influenzae betalactamasa negativa, *Staphylococcus aureus, Streptococcus*

viridans y *Candida albicans*. La paciente estaba en tratamiento empírico con ceftazidima y amikacina. Tras recibir los resultados emitidos por el Servicio de Microbiología de las pruebas de sensibilidad antibiótica de los microorganismos aislados se decide cambiar a la asociación piperacilina-tazobactam. Se mantiene antibioterapia intravenosa durante 14 días, junto con una dieta hipercalórica y su tratamiento habitual. Buena evolución y ganancia de peso.

Este caso con afectación tanto respiratoria como digestiva es sugestivo de que el paciente posea 2 mutaciones responsables de FQ. Desde el laboratorio clínico se sugiere repetir el estudio molecular con las técnicas de diagnóstico actualmente disponibles, que posibilitaría un adecuado consejo genético a la familia.

3. Discusión: revisión actual del tema

La FQ está causada por mutaciones en el gen *CFTR*, situado en el locus 7q31.2, que codifica los 1480 aminoácidos de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR). La proteína CFTR constituye un canal de cloro regulado por AMPc que participa en el transporte de electrolitos en las células epiteliales del aparato respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, reproductor, páncreas y de las glándulas sudoríparas (1, 2). Se han descrito más de 1.500 variaciones en la secuencia del gen *CFTR*. La frecuencia de las distintas mutaciones difiere según el área geográfica y grupo étnico (5, 6) siendo la población española una de las más heterogéneas en cuanto a la frecuencia de aparición de las distintas mutaciones (ver tabla 1), con claras diferencias entre el sur, el norte y el área mediterránea (7).

Prevalencia de las mutaciones del gen RTFQ más frecuentes en España

Mutación	*Exon/Intron*	*N.º Chr*	*(%)*
p.F508del	E.10	1.009	(51,74)
p.G542X	E.11	159	(7,69)
p.N1303K	E.21	57	(2,92)
c.1811 + 1,6kbA > G	I.11	36	(1,84)
p.R334W	E.7	35	(1,79)
p.L206W	E.6 a	32	(1,64)
c.711 + 1G > T	I.5	31	(1,58)
p.Q890X	E.15	28	(1,43)
p.R1162X	E.19	25	(1,28)
c.2789 + 5G > A	I.14b	24	(1,23)
p.R1066C	E.17b	23	(1,18)
p.I507del	E.10	21	(1,07)
c.1609delCA	E.10	18	(0,92)
c.712-1 G > T	I.5	18	(0,92)
c.3272-26ª > G	I.17 b	18	(0,92)
c.2183AA > G	E.13	16	(0,82)
p.G85E	E.3	15	(0,77)
c.2869insG	E.15	15	(0,77)
p.W1282X	E.20	15	(0,77)
p.V232D	E.6 a	14	(0,71)
p.A1006E	E.17 a	12	(0,61)
c.2184insA	E.13	11	(0,56)
p.K710X	E.13	11	(0,56)
TOTAL (n = 23)		1,634	(83,72)

Gen RTFQ: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.
Modificada de: Alonso M, Heine D, Calvo M. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of spanish ancestry. *Annals of human genetics* 2006; 7:194-201.

Tabla 1. *Mutaciones más frecuentes asociadas a FQ en población española.*

La expresión clínica de la FQ es variada, existiendo correlación genotipo-fenotipo.

Durante años la FQ se ha considerado una enfermedad exclusiva de la edad pediátrica. Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas se ha incrementado notablemente la supervivencia (8, 9) pasando de ser una enfermedad propia "de niños y mortal" a convertirse en una enfermedad "crónica multisistémica" de personas que pueden alcanzar la edad adulta. Este cambio se debe a la mejora del diagnóstico tanto en población pediátrica, por la mayor sensibilización y el despistaje neonatal implementado en algunos países (10) y comunidades autónomas en España (1), como adulta, con un mayor diagnóstico de formas leves con menor afectación digestiva (11). También contribuyen a este mejor pronóstico los avances recientes en la terapia antibiótica (oral, inhalada e intravenosa) y en otros tratamientos crónicos para mantener la función pulmonar (12), la incorporación de las enzimas pancreáticas "ácidorresistentes" en los años 80, y un correcto seguimiento nutricional (13, 14, 15, 16).

Hasta hace pocos años se consideraba que la FQ se encontraba asociada a malnutrición debido a la presencia de ésta en el momento del diagnóstico y a que gran parte de los pacientes sufría un deterioro de su estado nutricional en el curso de la enfermedad y fallecían muy desnutridos. La desnutrición en adultos se comporta como un factor de riesgo predictivo de morbi-mortalidad, si bien es difícil separar sus efectos de la gravedad de la afectación pulmonar (4). Sin embargo, en estudios realizados en pacientes adultos (17), la desnutrición (expresada como porcentaje del peso ideal) se comportó como predictiva de mortalidad de forma independiente de la función pulmonar. En niños, la estatura baja (equivalente de desnutrición) se comporta también como un buen marcador predictivo de la mortalidad a largo plazo (18). Asimismo, la desnutrición (índice de masa corporal menor de 18,5 kg/m^2) también es un factor que incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes con FQ en lista de espera de trasplante pulmonar. La interacción entre estos dos factores, nutrición y función pulmonar, posee por tanto gran relevancia debido a que su descenso de forma paralela influiría sobre la calidad de vida y el pronóstico de supervivencia del paciente (13). En el seguimiento de los pacientes con FQ se debe, por tanto, incluir mediciones antropométricas, educación y tratamiento nutricional, valoración del estado de la función pancreática y de la absorción intestinal, del desarrollo puberal y la evaluación y tratamiento de las alteraciones de la densidad mineral ósea (19).

En niños se recomienda intentar alcanzar y mantener pesos que correspondan a valores de percentiles de IMC iguales o superiores al 50, que se asociarían también a menor grado de afectación pulmonar. Se recomienda una monitorización analítica una vez al año en el paciente estable y siempre que la situación clínica lo indique. La albúmina es un buen predictor de morbi-mortalidad en los pacientes con FQ (19, 20) aunque es poco sensible a modificaciones recientes del estado nutricional. La prealbúmina y la RBP son mejores marcadores de cambios nutricionales agudos. En FQ se han descrito niveles bajos de diversos oligoelementos (zinc, selenio y cobre).

Es importante obtener una evidencia de la malabsorción intestinal y de la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) para identificar a aquéllos que requieren tratamiento enzimático y para monitorizar los efectos de dicho tratamiento. La determinación de grasas en heces (de tres días) es la determinación de elección. Otras técnicas que estudian de forma indirecta la función pancreática son las determinaciones en heces de enzimas pancreáticas no biodegradables, tales como la quimiotripsina y la elastasa pancreática fecal-1. De estos dos marcadores es la elastasa 1 la que tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, especialmente si se emplea la técnica de ELISA (enzyme-linked immunosobent assay) que utiliza anticuerpos monoclonales (ya que no presenta reacciones cruzadas con la elastasa de origen porcino y, por tanto, solo mide la producción endógena). Un nivel menor de 100 microgramos/gramo de grasa se ha propuesto como punto de corte para definir la IPE. Se debe tener en cuenta también que la quimotripsina puede servir como marcador de cumplimiento terapéutico en pacientes que toman enzimas pancreáticas, ya que se detecta en heces.

El Consenso Europeo de Nutrición para pacientes con FQ propone medir los niveles plasmáticos de las vitaminas liposolubles al menos una vez al año y siempre que se produzcan cambios en el tratamiento de suplementación vitamínica o en el de la malabsorción, especialmente en pacientes con IPE (19).

Afectación del aparato digestivo en la FQ

La FQ afecta potencialmente a todos los órganos abdominales con función secretora. La función exocrina del páncreas y del intestino está frecuentemente comprometida, mientras que el hígado suele estarlo con menor frecuencia.

Afectación pancreática

La presencia de IPE condiciona en niños un fallo del crecimiento, especialmente en los pacientes sin diagnosticar donde prácticamente el 80% de la grasa de la dieta se excretaría por las heces. La determinación de elastasa 1 debe realizarse de manera periódica en personas con FQ aunque inicialmente estuvieran catalogados de suficientes, ya que el daño pancreático es progresivo. Además suelen aparecen deficiencias de vitaminas liposolubles y otras manifestaciones como prolapso rectal (en cerca del 20% de los pacientes con FQ menores de 5 años de vida no tratados), siendo un signo de enfermedad severa (4).

Se han clasificado las mutaciones asociadas con FQ en diferentes grupos:

1. Las que bloquean o reducen la síntesis de la proteína RTFQ.
2. Las que alteran su maduración y ubicación correcta. Ejemplo: F508del.
3. Las que afectan su regulación.
4. Las que modifican la conducción y la especificidad del canal.
5. Las que presentan una producción o procesado parcialmente defectuoso.

La correlación entre genotipo y fenotipo es muy clara para la presencia de IPE. Así, la mutación F508del está claramente relacionada con ella (4).

Además del genotipo existen otros muchos factores que pueden modificar la evolución de la enfermedad como la respuesta inflamatoria del individuo, diversos agentes ambientales y otros genes, que actúan como moduladores.

Tratamiento con enzimas pancreáticas

Los pacientes con IPE toleran una dieta alta en grasa si son tratados con enzimas pancreáticas a las dosis adecuadas. Es posible alcanzar unos porcentajes de absorción de grasa entre el 85 y el 95% de la ingesta con las nuevas formulaciones del mercado (19).

Afectación del páncreas endocrino

La alteración de la función endocrina del páncreas es una manifestación tardía. Se presenta especialmente en aquellos con IPE asociada, sobre todo en los pacientes portadores de mutaciones graves (tipo I, II, III o IV) como la mutación F508del. La diabetes mellitus de estos enfermos no corresponde a ninguno de los tipos 1 y 2 clásicos y se denomina "diabetes mellitus relacionada con la fibrosis quística". Su prevalencia aumenta con la edad, siendo mayor del 25% en sujetos mayores de 20 años y del 43% en pacientes mayores de 30 años. Estas alteraciones se asocian a un deterioro de la función pulmonar y un aumento en la morbi-mortalidad de la FQ (14).

Afectación hepatobiliar en la FQ

A diferencia de la patología respiratoria, la afectación hepática clínica es mucho menos prevalente y la presentan aproximadamente 1/3 de los pacientes. La afectación hepática clínicamente significativa suele ocurrir en pacientes con genotipos graves (con mutaciones I, II o III, en ambos alelos), con insuficiencia pancreática exocrina, sexo masculino o historia de íleo meconial.

Otras alteraciones digestivas

Aproximadamente el 5% de los pacientes nacen con íleo meconial, obstrucción intestinal secundaria al espesamiento del meconio en el íleo terminal. Es un signo de enfermedad y genotipos

graves. Su tratamiento puede condicionar resecciones intestinales que agravan el riesgo de malnutrición, a largo plazo, en estos pacientes.

Suplementación de micronutrientes

Los pacientes con IPE deben recibir suplementación con vitaminas liposolubles A, D y E. Para prevenir la osteoporosis y la osteopenia se recomienda mantener niveles séricos de 25-OH-Vitamina D en el rango alto de la normalidad (medidos al final del invierno). En muchos pacientes es necesario suplementar con sal (cloruro sódico) en situaciones de ejercicio intenso, fiebre, hipersudoración o con altas temperaturas.

Afectación pulmonar en la FQ

La afectación pulmonar es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con fibrosis quística. Las secreciones respiratorias espesas dificultan el transporte mucociliar, lo que favorece las infecciones respiratorias. Aunque el tracto respiratorio de estos pacientes puede ser colonizado por numerosos microorganismos, la mayoría de las infecciones son producidas por bacterias. En los primeros años de vida los patógenos que se aíslan con mayor frecuencia son Staphylococcus aureus y Haemophilus sp. Sin embargo Pseudomonas aeruginosa se convierte en el microorganismo más importante que coloniza el tracto respiratorio según avanzamos en la edad del paciente. Otras bacterias que son aisladas con frecuencia en las muestras respiratorias de estos pacientes son *Burkholderia cepacia complex, Stenotrophomonas maltophilia, Alcaligenes xylosoxidans* y micobacterias no tuberculosas (21).

La colonización del tracto respiratorio por estas bacterias provoca la llegada de un elevado número de neutrófilos a la zona, y esto conlleva una gran respuesta inflamatoria en la que se liberan interleucinas, factores de necrosis tumoral, radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas. Todo esto favorece el proceso de daño pulmonar, lesionando sus proteínas estructurales (22).

El tratamiento de la afección respiratoria debe ser multidisciplinar incluyendo fisioterapia respiratoria, administración de antibióticos y otros tratamientos adyuvantes tales como mucolíticos, antiinflamatorios y broncodilatadores.

La fisioterapia respiratoria es uno de los pilares básicos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar. Sus objetivos son movilizar y drenar las secreciones, para desobstruir las vías aéreas y conseguir así disminuir el riesgo de infecciones y mejorar la función pulmonar. Existen diferentes técnicas: unas son pasivas (indicadas en lactantes y niños pequeños) como el drenaje postural, la percusión y la vibración; y otras son activas (indicadas en niños mayores) como técnicas de drenaje autógeno, ciclo activo de técnicas respiratorias, flutter o presión espiratoria positiva. Todas estas técnicas deben aprenderse bajo la supervisión de un fisioterapeuta (23). El ejercicio físico aeróbico aumenta la eliminación de secreciones y mejora los parámetros cardiovasculares y el bienestar psicológico, por lo que se debe incluir en el tratamiento.

El tratamiento antimicrobiano debe ser siempre agresivo y precoz. En esta patología se emplean dosis de antibióticos más elevadas de lo habitual porque hay que lograr concentraciones eficaces en las secreciones respiratorias y en estos pacientes el volumen de distribución de estos fármacos está aumentado, a lo que se une un mayor aclaramiento renal para la mayoría de los antibióticos utilizados (24). Está demostrada la necesidad de tratar tanto los episodios de exacerbación aguda como los cuadros de infección/colonización bronquial crónica. En los casos de exacerbaciones leves/moderadas se recomienda la administración oral de antibióticos de amplio espectro en ciclos de 14 días de duración. Dado que *Pseudomonas aeruginosa* es la bacteria que se aísla con mayor frecuencia, en estos casos se suele administrar ciprofloxacino. Cuando el cuadro es grave se requiere tratamiento intravenoso con uno o más antibióticos a dosis altas durante 14-21 días. El régimen habitual es la asociación de un aminoglucósido y una cefalosporina antipseudomónica. Cuando se aísla un mismo microorganismo en esputo al

menos en tres cultivos sucesivos durante un periodo de 6 meses se considera infección/colonización bronquial crónica y en esta situación la vía de administración más recomendada es la inhalada. Los antibióticos más usados son: tobramicina, gentamicina y colistina (25). Hay que tener siempre en cuenta que el tratamiento antimicrobiano empírico se ajustará posteriormente en base a los microorganismos que se aíslen en las muestras respiratorias y a su sensibilidad a los distintos antibióticos.

Los mucolíticos (DNAsa, suero salino hipertónico) actúan sobre el incremento de la viscoelasticidad del esputo, los antiinflamatorios (ibuprofeno, corticoides, nuevos macrólidos) sobre la inflamación, y los broncodilatadores inhalados (agonistas β2-adrenérgicos, anticolinérgicos) sobre la obstrucción bronquial (26).

El transplante pulmonar constituye una alternativa terapéutica en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica en estado terminal. Aunque hasta ahora no es una alternativa real en la mayoría de los centros, el trasplante pulmonar es posible simultanearlo con el de páncreas. Dado que la prevalencia de desnutrición y de diabetes es muy elevada en los pacientes que se van a trasplantar de pulmón, esta opción puede dar respuesta a los tres problemas en un solo acto (deterioro pulmonar severo, desnutrición y diabetes).

Desde hace cerca de dos décadas se llevan a cabo estudios de terapia génica aplicados a FQ. Se han empleado adenovirus recombinantes que transportaban el alelo salvaje del gen y liposomas catiónicos (26). Recientemente ha sido publicado en el *Proceedings of the National Academy of Sciences* un estudio llevado a cabo por las universidades de California y Lowa. En él, se documenta una curación de FQ en tejido pulmonar humano en cultivo a través de una terapia génica mediante adenovirus. El próximo paso será probar esta terapia génica en un modelo de cerdo genéticamente modificado para padecer FQ.

La lista de laboratorios europeos que ofrecen el test genético de *CFTR* está disponible en www.orpha.net, www.eurogentest/org o en www.eddnal.com. Los estudios genéticos deben únicamente ser realizados tras obtener un consentimiento informado del paciente y junto a un consejo genético previo y posterior al test (27).

4. Bibliografía

1. Paz-Valiñas L, García-Vega FJ. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde Axencia de Avaliación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de tecnoloxías. Informes de Avaliación: INF2004/02.
2. Dalcin Pde T, Abreu E Silva FA. Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects. J Bras Pneumol 2008;34(2):107-17.
3. Olveira G, Laínez M. Importancia del soporte nutricional en adultos con Fibrosis Quística. Endocrinol Nutr 2006;53(5):326-34.
4. Kerem E, Conway S, Elborn S y cols. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cystic Fibros 2005;4:7-26.
5. Dequeker E, Stuhrmann M, Morris MA y cols. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders-Updated European recommendations. Eur J Hum Genet 2009;17(1):51-65.
6. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practise guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. J Cyst Fibros 2009 Feb 24. In press.

7. Alonso M, Heine D, Calvo M. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of spanish ancestry. Annals of human genetics 2006;7:94-201.

8. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2004. Annual Data Report. Betheshda: Cystic Fibrosis Foundation 2004.

9. Richardson I, Nyulasi I, Cameron K y cols. Nutritional Status of an Adult Cystic Fibrosis Population. Nutrition 2000;16:255-259.

10. Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. Arch Dis Child 2008;93(1):7-10.

11. De Gracia J, Álvarez A, Mata F y cols. Cystic fibrosis in adults: study of 111 patients. Med Clin (Barc) 2002;119(16):605-9.

12. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA y cols. Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2007;176(10):957-69.

13. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J y cols. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. Journal of Cystic Fibrosis 2002;1:51-75.

14. Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B y cols. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. Chest 2004;125:1s-39s.

15. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. 2007. 4º Ed. Documento en línea. Disponible en www.rbht.nhs.uk/childrencf. (Consultado el 26-04-2009).

16. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediat. 2008;153(2):S4-S14.

17. Sharma R, Florea VG, Bolger AP y cols. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis Thorax 2001;56:746-50.

18. Beker LT, Russek-Cohen E y cols. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. J Am Diet Assoc 2001;101(4): 438-42.

19. Olveira G, Olveira C. Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract. Nutr Hosp 2008;23 suppl.2 May

20. Gibson RL et al. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:918.

21. Khan TZ et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995;15:1075-82.

22. Gartner S, Moreno A, Cobos N. Tratamiento de la enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. Tratado de neumología infantil 2003;717-30.

23. Varlotta L. CF lung disease : choosing an antibiotic regimen. J Resp Dis 1997;18:414-22.

24. Patrick A. Flume et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Chronic Medications for Maintenance of Luna Health. Am J Respir Crit Care Med 2007;176: 957-69.

25. Salcedo A, Girón R, Beltrán B. Tratamientos complementarios en fibrosis quística: evidencia de su beneficio terapéutico y recomendaciones sobre su uso. An Pediatr 2003;58(1):39-44.

26. Griesenbach U, Alton EW; UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium. Gene transfer to the lung: lessons learned from more than 2 decades of CF gene therapy. Adv Drug Deliv Rev 2008; 61(2):128-39.

27. Ley de Investigación Biomédica. Ley 14/2007, de 3 de julio.

14

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO (EMTC)

Pacheco Delgado, Mª Santiaga; Morales García, Luis Javier; Arpa Fernández, Ana; Prieto Menchero, Santiago.

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

1. Introducción

Así como los profesionales clínicos comienzan la historia clínica mediante la anamnesis y la exploración física del paciente, los del laboratorio clínico intervienen, en la mayoría de los casos, a través de los resultados de las pruebas y en menor medida a través de la solicitud de las mismas (mediante la validación de la idoneidad del estudio solicitado, generando en ocasiones pruebas adicionales que consideramos de mayor eficacia diagnóstica para el proceso clínico en que se solicitan, o eliminando como no procedentes aquellas que consideramos innecesarias).

Se presenta un caso clínico donde, a través del análisis secuencial y pormenorizado de los resultados de las pruebas de laboratorio, integrados en la historia clínica, se emite un informe de laboratorio sugiriendo el diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), en una niña de 14 años que acude al servicio de urgencias de nuestro hospital con sintomatología de fiebre y artralgias y una analítica inicial donde destaca una elevación de las transaminasas, anemia hipocrómica-microcítica, hipocomplementemia, hipergammaglobulinemia IgG policlonal y proteinuria.

Ante estos resultados, en el contexto clínico de la paciente, el laboratorio clínico amplía un estudio completo de autoinmunidad para descartar patología sistémica autoinmune. La paciente ingresa para estudio y tratamiento.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Motivo de consulta: fiebre y artralgias

Antecedentes personales: embarazo y parto normales. Nacida en España. Intervenida de amígdalas y vegetaciones a los 7 años Ha sido estudiada por cefalea y por HTA en consultas de nefrología pediátrica, donde se comprobó aldosterona elevada con actividad de renina plasmática normal y donde se realizó mapa de tensión arterial que fue normal.

Antecedentes familiares: madre de 44 años, natural de Guinea, diagnosticada de sarcoidosis y talasemia minor. Antecedentes de enfermedades articulares en familia materna y paterna, no estudiadas, aunque se refieren frecuentes deformidades articulares.

Historia actual: paciente de 14 años que refiere astenia y artralgias, más acusadas desde hace un mes aunque comenta que están presentes en el último año. Se ha quejado de dolor articular en interfalángicas de ambas manos, rodillas, tobillos y hombros, de predominio matutino y en reposo, sin signos de inflamación acompañantes. Desde hace 4 días presenta fiebre de hasta 39.5ºC y tumefacción en los dedos con rigidez matutina. Refiere palidez cutánea y cianosis en dedos de las manos coincidiendo con frío. Se queja también de dolor abdominal después de las comidas. No úlceras orales ni otras lesiones cutáneas en este tiempo. Estos síntomas se acompañan de astenia que le impide realizar actividades cotidianas. Pérdida de peso de 5 Kg en el último mes, y sudoración nocturna.

Exploración física: peso: 55.5 kg. Temperatura axilar: 38.5º. Palidez cutáneo-mucosa, no exantemas ni equimosis ni petequias. Bien hidratada, nutrida y perfundida. No signos meníngeos. Exploración orofaríngea normal. Auscultación cardiaca rítmica, no soplos. En la exploración abdominal, presenta un abdomen doloroso a la palpación profunda, en región epigástrica. En la exploración del aparato locomotor se observa rigidez articular principalmente en las interfalángicas, con dolor pero sin aumento de temperatura local ni inflamación articular; manos ligeramente edematosas. Rodillas y tobillos normales,

sin limitación articular, aunque refiere dolor al movilizar las rodillas. Dolor en ambas articulaciones témporo-mandibulares con dificultad para apertura completa de boca.

2.2 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Bioquímica suero: destaca AST: 273 U/L (15-35), ALT: 104 U/L (10-46), LDH: 665 U/L (100-190), CPK: 2.895 U/L (21-215), ECA: 87 U/L (12-50). Resto dentro de la normalidad.

Sistemático orina: densidad: 1010, pH: 6.0, Leucocitos: 3+. Resto: negativo. Sedimento urinario: leucocituria; bacteriuria. UROCULTIVO: negativo.

Bioquímica orina espontánea: proteinuria: 24.5 mg/dL (<15.0), creatininuria: 39.7 mg/dL, índice proteinuria/creatininuria: 0.62 (<0.20), osmolalidad: 316 mOsm/kg.

Bioquímica orina 24 horas: proteinuria: 11.7 mg/m2/hora (8 mg/kg/día), índice proteinuria/creatininuria: 0.57, EFNa: 0.2%, EFK: 3.8%, RTP: 92%, calcio < 5 mg/dL, uricosuria: 431 mg/m^2/día.

Hemograma: destaca hemoglobina: 9.6 g/dL, VSG 1ª hora: 107 mm.

Hormonas tiroideas: TSH: 2,9 uUI/mL, T4L: 1,17 ng/dL.

Proteínas e inmunología: IgG: 5630 mg/dL (650-1600), IgA: 187 mg/dL, IgM: 108 mg/dL, cadenas ligeras Kappa: 926 mg/dL, cadenas ligeras Lambda: 529 mg/dL, cociente Kappa/Lambda: 1.8 (1.4 - 2.6), C3: 31 mg/dL (90-207), C4: 4.6 mg/dL (17.4-52.2).

Proteinograma: hiperproteinemia con hipoalbuminemia. Disminución de beta-globulinas y aumento policlonal de gamma-globulinas.

Coagulación: TP: 14.0 s, actividad de protrombina: 72 %, INR: 1.22, APTT: 29.3 s, Ratio APTT: 0.88, fibrinógeno calculado: 315.0 mg/dL.

Bioquímica de anemias: ferritina: 319 ng/mL, transferrina: 183 mg/dL, índice de saturación de transferrina: 8.1 %, hierro: 21 µg/dL, haptoglobina: 202 mg/dL.

Serología infecciosa: Paul Bunnell negativo, Ac anti Epstein Barr IgG positivos e IgM negativos, Ac anti Toxoplasma IgG e IgM negativos, Ac anti Citomegalovirus IgG positivos e IgM negativos. Ac anti *Micoplasma pneumoniae* IgG e IgM positivos. Ac anti *Chlamydia pneumoniae* IgG positivos e IgM indeterminados.

Antiestreptolisina (ASLO): 268 UI/mL. Mantoux negativo.

2.3 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

Las alteraciones más significativas en las pruebas de laboratorio son:

- Proteinuria no nefrótica: índice proteinuria/creatininuria: 0.57
- Concentraciones bajas de C3 y C4
- CPK, transaminasas y LDH elevadas
- Anemia normocítica -normocrómica (no hemolítica), con resto de series normales
- IgG elevada

Con estos resultados, se plantea descartar probable patología autoinmune, incluyendo:

1. Lupus eritematoso sistémico
2. Hepatopatía autoinmune
3. Otra enfermedad del tejido conectivo: Síndrome de Sjögren, síndromes esclerodermiformes, enfermedad mixta del tejido conectivo

El laboratorio clínico amplía el siguiente estudio:

- Estudio de autoinmunidad
  1. ANA, anti-dsDNA, anti-ENA
  2. AMA, LKM, Ac Anti ML
  3. ANCAs (MPO y PR3)
  4. Ac antifosfolípidos

- Determinación de aldolasa, para completar la valoración de enzimas musculares (ante la sospecha de que la elevación de transaminasas, junto con la de CPK, se debiera a una miopatía y no a afectación hepática).

Resultados del estudio de Autoinmunidad:

- ANA: Positivos > 1/2560, patrón moteado grueso
- ENAs: Ac Anti-U1snRNP positivos a título muy elevado, con Ac anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-ScL70, anti-Jo1, anti-ribosomales, anti-histonas y anti-centrómero: negativos
- Ac anti -dsDNA negativos
- Ac antimitocondriales negativos
- Ac anti LKM negativos
- Ac anti músculo liso negativos
- Ac anticitoplasma de neutrofilos (Ac anti-MPO y Ac anti-PR3) negativos.
- Ac anti fosfolípidos: Ac anticardiolipina IgG indeterminados (16.30), Ac anticardiolipina IgM negativos (12.23), Ac anti B2 GPI IgG positivos (22.33) y Ac anti B2 GPI IgM negativos (5.05)

Resultados del estudio de enzimas musculares: aldolasa: 80.5 U/L (0-7.6).

2.4 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Electrocardiograma: bloqueo AV de primer grado con ocasional bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz I con fenómeno de Wenckebach (este tipo de bloqueo es de origen nodal y, entre otras causas, puede aparecer en procesos inflamatorios que afecten a esta estructura).

Ecografía de abdomen: se aprecia un ligero aumento de la ecogenicidad del riñón derecho que es ligeramente superior a la del hígado. No hay ectasia pielocalicial ni litiasis. El riñón izquierdo es normal. Este hallazgo podría indicar, en un contexto clínico y analítico apropiado, una nefropatía parenquimatosa unilateral. Hígado, vesícula biliar, páncreas y bazo normales.

Radiografía de tórax antero-posterior y lateral: sin alteraciones reseñables.

Ecocardiograma: corazón anatómica y funcionalmente normal.

Estudio electrofisiológico muscular: el estudio electrofisiológico, unido a los datos clínicos disponibles es compatible con un proceso miopático proximal en miembros inferiores, probablemente de tipo inflamatorio.

Función pulmonar: volúmenes normales, difusión disminuida, presiones respiratorias normales.

Esófago: esófago de morfología y vaciamiento normal. Reflujo gastroesofágico.

Estudio anatomopatológico:

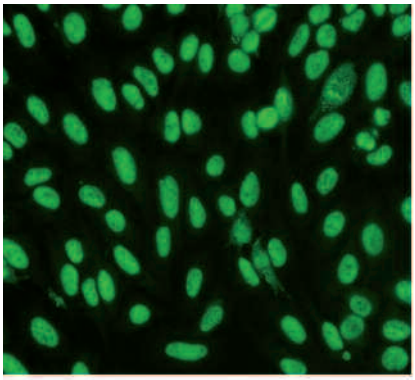
Biopsia renal: Nefritis lupus-like proliferativa difusa, clase IV-G (A) (clasificación ISN/RPS 2004), con índices bajos de actividad (3/24) y de cronicidad (0/12) según el esquema NIH. Comentario AP: La diferenciación entre lupus y los procesos indiferenciados autoinmunes reumáticos y del tejido conectivo se debe hacer correlacionando con los datos clínicos y bioquímicos.

Biopsia cutánea (cuña de piel "piernas"): vasculopatía no trombótica con proliferación subintimal en vasos de mediano calibre, parcialmente obstructiva. Isquemia del panículo. Fibrosis dérmica sin cambios inflamatorios. Comentario AP: Este tipo de lesión histológica en los vasos se ha descrito en casos de esclerosis sistémica y otras enfermedades del tejido conectivo.

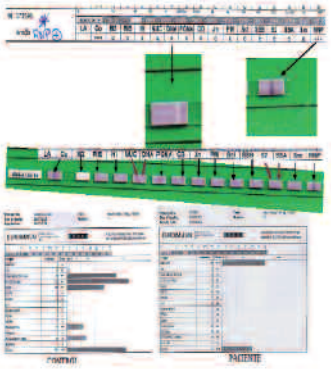
2.5 Informe del Laboratorio

Con estos resultados, integrados en la historia clínica de la paciente, se emite el siguiente informe:

- La presencia de ANA positivos a título superior a 1/2560, con Ac anti U1snRNP muy positivos, con Ac anti Sm y anti dsDNA negativos, en el contexto clínico de miositis (elevación de enzimas musculares: AST, CPK, LDH y aldolasa elevadas), edema de manos, fenómeno de Raynaud y sinovitis (inflamación de interfalángicas de manos), sugiere una enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).



ANA positivo > 1/2560. Patrón moteado.



Ac anti U1snRNP. Positivos

2.6 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo.

2.7 Tratamiento y evolución

Se inicia tratamiento con bolos de metilprednisolona (1g/48h x 3 dosis iv); prednisona oral (1mg/Kg) y ciclofosfamida (500 mg iv).

A los 4 días de tratamiento, la paciente está afebril y animada. Refiere levantarse algo rígida, mejorando mucho tras la ducha. Las manos evolucionan bien. La debilidad persiste. El resto del día se encuentra bien. Come bien. Ya no presenta dolor abdominal. Alta domiciliaria.

Tratamiento domicilio

Prednisona (1 mg/Kg) durante un mes, con posterior reducción a 20 mg/24h hasta completar 6 meses.

3. Discusión: revisión actual del tema

Como en todas las entidades con alteraciones multisistémicas autoinmunes, es difícil dilucidar si se trata de una patología en concreto o un síndrome de solapamiento de enfermedades del tejido conectivo. En el caso que nos ocupa, el primer juicio clínico fue de LES, sobre todo debido al tipo de afectación renal. Sin embargo, las manifestaciones clínicas y los resultados del laboratorio y del resto de pruebas complementarias, no cumplían critérios de lupus. La presencia de autoanticuerpos U1snRNP a títulos altos, la miositis (con elevación de enzimas musculares), el edema de manos, la sinovitis (inflamación de interfalángicas de manos) y la presencia de fenómeno de Raynaud, cumplía los criterios de EMTC definidos por Alarcón-Segovia y Villarreal (7).

Aunque esta entidad tiene buena respuesta al tratamiento con corticoides, debido a la severidad de la afectación renal, se optó por un tratamiento inicial agresivo, con terapia inmunosupresora combinada.

Es importante en el seguimiento de la evolución, vigilar la función pulmonar, que aunque en principio se consideró normal, llama ya la atención una difusión disminuida y una concentración de ECA elevada.

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) se caracteriza por un solapamiento de rasgos clínicos de lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica (ES), polimiositis y una alta concentración de autoanticuerpos contra el antígeno nuclear RNP.

Se describió en 1972 por Sharp y colaboradores como una nueva categoría diagnóstica, con manifestaciones clínicas combinadas, Ac. antinucleares positivos, patrón moteado y Ac anti RNP positivos, de buen pronóstico y con buena respuesta al tratamiento con corticoides.

Desde su descripción ha suscitado controversias: ¿se trata de una entidad diferente de aquellas con las que comparte manifestaciones clínicas, de un solapamiento de enfermedades del tejido conectivo o de una enfermedad indiferenciada del tejido conectivo? Existen datos clínicos e histológicos (lesiones vasculares y pulmonares) a favor y en contra. Sharp y Alarcón-Segovia la consideran una entidad independiente, con características clínico-analíticas y un pronóstico y evolución sustancialmente diferente a otras enfermedades autoinmunes (mientras no se demuestre que sólo representa una transición hacia algunas de las enfermedades con las que comparte manifestaciones). En cualquier caso, desde un punto de vista clínico práctico, es menos relevante dilucidar si es una variante de LES o de ES, o una entidad distinta.

Epidemiología: presenta una frecuencia semejante a la esclerodermia (20 casos por millón de habitantes). Es más frecuente que la polimiositis y menos frecuente que el LES. Más frecuente en mujeres entre la segunda y cuarta década de la vida. Hay descritos casos entre los 4 y 80 años de edad. Sólo ocasionalmente se diagnostica en la infancia, siendo en estos casos especialmente grave.

Factores etiológicos:se ha encontrado asociación entre la EMTC y los Ac anti U1snRNP. Se ha asociado con elevada frecuencia de HLA DR4, DR2, DRw53. No se ha encontrado asociación a DR3, más frecuente en LES, ni con DR5, más frecuente en ES.

Según Sharp y Hoffman, factores ambientales, genéticos u otras circunstancias inmunológicas, podrían actuar como desencadenantes de la enfermedad, en una respuesta restringida por HLA, dirigida por el Ac U1snRNP, con intervención de células T reactivas.

Manifestaciones clínicas

- Síntomas más comunes de inicio:
  - Fenómeno de Raynaud
  - Edemas de manos y/o esclerodactilia
  - Poliartritis
  - Manifestaciones inespecíficas habituales: fiebre de bajo grado, mialgias y cansancio

- Síntomas menos frecuentes en el debut:
  - Polimiositis
  - Neuralgia del trigémino
  - Meningitis aséptica
  - Abdomen agudo

- Allteraciones esclerodérmicas: generalmente se limitan a extremidades distales y a veces a la cara:
  - Telangiectasias en cara o periungueales
  - Calcinosis
  - Rash malar, de los dedos o párpados

- Manifestaciones articulares: se afectan fundamentalmente las interfalángicas, carpos, codos y rodillas

- Miositis inflamatoria: mialgia, debilidad muscular y elevación de enzimas musculares

- Afectación del aparato digestivo:
  - Disfagia y evidencia radiológica de dismotilidad esofágica (35-40%)
  - Dilataciones gastroduodenales, malabsorción y diverticulosis de colon

- Afectación pulmonar (85%):
  - Alveolitis fibrosante (a menudo asintomática)
  - Hipertensión pulmonar (causa frecuente de muerte) de patogenia mal conocida. A veces se asocia con Ac. anticardiolipina IgG y Ac anticélulas endoteliales

- Afectación renal (20%)
  - Lo usual es la glomerulonefritis membranosa, siendo poco frecuente la forma proliferativa difusa
  - En muy pocos pacientes se desarrolla hipertensión renovascular

- Afectación neurológica
  - Meningitis aséptica
  - Neuralgia del trigémino (puede ser la forma de inicio de la enfermedad)

Datos de Laboratorio

- Anemia normocítica-normocrómica (patrón de cronicidad)
- Leucopenia, trombocitopenia
- Test de Coombs directo positivo, generalmente sin anemia hemolítica
- Hipergammaglobulinemia
- En ocasiones, factor reumatoide positivo
- Enzimas musculares elevadas: AST, CPK, LDH, aldolasa
- Creatinuria
- ANA positivos con patrón moteado grueso (IFI)

- Presencia casi en el 100% de los casos de títulos muy elevados de anti-U1RNP (>1/1600). Es el marcador analítico más importante

Anticuerpos contra Usn RNP

UsnRNP (partículas de ribonucleoproteínas de pequeño tamaño con abundante uracilo). Están formadas por polipéptidos y moléculas de RNA de pequeño tamaño con abundante uracilo transcritas por la RNA polimerasa II. Mediante un lugar con abundante uracilo (dominio A) se une a un grupo de péptidos comunes. Se denominan B, B´, D, E, F y G. Constituyen la diana de los Ac contra Sm.

Además existen unos péptidos que se unen de manera específica a cada UsnRNP. Aunque hay descritos más de 10, las de mayor interés clínico en las enfermedades autoinmunes sistémicas son las U1snRNP y las U2snRNP.

- Los Ac anti U1snRNP, reconocen a los epítopos específicos U1snRNP: 70KD, A, C. Patogenia: Penetran en las células vivas y alcanzan su núcleo, donde pueden provocar apoptosis. Se ha sugerido que la respuesta autoinmunitaria inicialmente se origina como una respuesta contra los polipéptidos específicos y luego implica a los comunes, lo que justificaría la existencia de Ac contra U1snRNP aislados o asociados con Sm y la práctica ausencia de Ac exclusivamente contra Sm. Son de clase IgG y fundamentalmente del subtipo IgG1. Utilidad clínica: Cuando se presentan solos y con concentraciones elevadas, identifican a un subgrupo de pacientes con sintomatología clínica de LES, ES y miositis-dermatomiositis: EMTC (100%). En los pacientes con LES se desarrollan en el 30-40% y se relacionan positivamente con fenómeno de Raynaud y enfermedad pulmonar intersticial y negativamente con glomerulonefritis. Son poco frecuentes en S. de Sjogren, AR, esclerodermia y polimiositis. Métodos de medida: IFI, Inmunoblot, ELISA.

Criterios diagnósticos

- Criterios definidos por KasuKawa (sensibilidad: 88% y especificidad: 65.5-87%).
- Criterios definidos por Sharp (alta sensibilidad, pero baja especificidad)
- Criterios definidos por Alarcón Segovia y Villarreal (sensibilidad: 62-96% y especificidad: 86--96%):
  1 Serológicos: anti- U1 RNP positivo, a título elevado (1:1600)
  2 Clínicos: edema de manos, sinovitis, miositis, fenómeno de Raynaud, acroesclerosis.

Requerimientos para el diagnóstico de EMTC: criterio serológico más tres criterios clínicos. La asociación de edemas de manos, fenómeno de Raynaud y acroesclerosis requiere la suma de al menos uno de los otros dos criterios clínicos.

4. Bibliografía

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Colman HR. Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med 1972;52:148-56.
2. Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? Yes. Rheum Dis Clin North Am 2005;31:411-20.
3. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long term outcome in mixed connective tissue disease. Longitudinal clinical and serologic findings. Arthritis Rheum 1999;42:899-909

4. Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin North Am 2005;31:465-81.

5. Hall S, Hanrahan P. Muscle involvement in mixed connective tissue disease. Rheum Dis Clin North Am 2005;31:509-17.

6. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of MCTD. KasukawaR, Sharp GC eds. Mixed Connective Tissue Diseases. Amsterdam: Elsevier, 1987:pp. 23-32.

7. Alarcón-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue diseases. In Mixed Connective Tissue Diseases and Antinuclear Antibodies. Kasukawa R, Sharp GC. Amsterdam: Elsevier. 1987:pp.23-32.

8. Y. Shoenfeld et al. (eds): Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases, DOI: 10.1007/978-1-60327-285-8_8, 2008 Humana Press, Totowa, NJ.

15

HIPONATREMIA COMO HALLAZGO INICIAL EN UN HIPOPITUITARISMO

Nogueira Salgueiro, Patricia; Prieto Alcedo, Manuel; Afonso Medina, María del Pino; Domínguez Cabrera, Casimira.

Hospital Universitario Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

1. Introducción

El hipopituitarismo es un síndrome de deficiencia endocrina debido a una pérdida completa o parcial de la función adenohipofisaria, producido por alteraciones a nivel del hipotálamo o de la hipófisis, que da lugar a un fallo hormonal de las glándulas diana. Los hallazgos clínicos guardan relación con la causa subyacente y con el déficit hormonal. Así las deficiencias más comunes son las de gonadotropinas (FSH y LH), seguidas de la de hormona de crecimiento (GH), prolactina, hormona estimulante del tiroides (TSH) y hormona adenocorticotropa (ACTH) en orden decreciente.

La sintomatología depende de varios factores como la edad de comienzo, el sexo, la severidad del déficit hormonal, el posible compromiso hipotalámico y la propia etiología del hipopituitarismo. Incluye síntomas como debilidad, hipotensión arterial, hipoglucemia, amenorrea, pérdida de vello púbico y axilar, imposibilidad para la lactancia, apatía, etc. El diagnóstico se basa en la clínica y en la demostración del déficit hormonal. (1)

La hiponatremia es un trastorno relativamente frecuente en la práctica clínica hospitalaria. Son muchas las patologías que pueden cursar con hiponatremia, pero es un hallazgo infrecuente como presentación de un hipopituitarismo. Se presenta un caso clínico de hipopituitarismo secundario a un síndrome de Sheehan que cursó con hiponatremia como hallazgo inicial.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Mujer de 70 años que acude al servicio de urgencias de nuestro hospital por un cuadro catarral de 15 días de evolución con tos y expectoración, que se asocia en los últimos días con astenia intensa, náuseas, estreñimiento y dolor abdominal.

Como antecedentes personales presentaba dislipemia tratada con estatinas, hipoacusia, colecistectomía por litiasis biliar e hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo diagnosticado a los 28 años tras su último parto. En cuanto a los antecentes obstétricos (G3, A1, V2) cabe destacar que en su último parto por cesárea sufre una hemorragia intensa que requiere transfusión sanguínea, tras lo cual aparece imposibilidad para la lactancia y menopausia precoz. No constan estudios hormonales en su historial, salvo la función tiroidea.

En la exploración física destaca sequedad mucocutánea ligera, leve palidez, hipotensión y ausencia de vello púbico y axilar. El resto de la exploración resultó dentro de la normalidad.

En el análisis de urgencia destacan los siguientes hallazgos: sodio sérico 117 mEq/L (135-145), osmolalidad plasmática 239 mOsm/Kg (275-295), creatinina sérica 1.43 mg/dL (0.4-1), T4 libre 0.58 ng/dL (0.7-1.48), hemoglobina 11.9 g/dL(12-17), sodio en orina 129 mEq/L y osmolalidad en orina 364 mOsm/Kg (50-1200). Resto de parámetros dentro de límites de normalidad.

2.2 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

La hiponatremia verdadera o hipoosmolar se define como la concentración sérica de sodio inferior a 135 mEq/L y osmolaridad sérica menor de 270 mOsm/Kg. Puede cursar con volumen extracelular aumentado (por insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome nefrótico y cirrosis hepática), dismi-

nuido (situaciones que conllevan pérdidas renales, gastrointestinales o de tercer espacio) o normal, en cuyo caso la hiponatremia se debe a una insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, síndrome de secreción inapropiada de ADH o polidipsia. (2)

En base a la anamnesis, la exploración física y los datos analíticos de urgencia que revelan una hiponatremia hipoosmolar con volumen extracelular normal (osmolalidad urinaria normal y ausencia de edemas), se sospecha un origen hormonal como etiología de la hiponatremia.

2.3 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Estudio bioquímico hormonal completo que incluyó T4 libre 0.62 ng/dL. (0.7-1.48), TSH 0.52 UI/mL (0.35-5), Prolactina 0.81 ng/mL (0-20), GH <0.3 ng/mL (0-7), FSH 0.97 mUI/mL (41-124), LH 0.15 mUI/mL (>14), ACTH 18.3 pg/mL (0-52), HCG <0.6 mUI/mL (0-5), Cortisol 3.9 ug/dL (6-28), Aldosterona <12 pg/mL (17-130) y ADH 1.8 pg/mL (0-7.6).

Estudio autoinmune: anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a título 1/320 con patrón moteado y anticuerpos anti DNA negativo.

Test de estimulación con ACTH: cortisol basal 3.9 ug/dL, cortisol a los 30 minutos 6.9 ug/dL y cortisol a los 60 minutos 9.6 ug/dL.

Radiografía simple de tórax y abdomen: normal.

Resonancia magnética nuclear de hipófisis: silla turca prácticamente vacía con hipófisis de muy pequeño tamaño y tallo presente.

Densitometría ósea: normalidad en columna y cadera.

Ecografía abdominal: riñones de insuficiencia renal. Resto dentro de la normalidad.

2.4 ¿Estaría indicada alguna otra prueba complementaria para alcanzar el diagnóstico?

Puede realizarse el test de hipoglucemia insulínica, para un diagnóstico definitivo, si quedasen dudas con el resto de pruebas realizadas. En este caso no fue necesario.

2.5 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

En vista a la anamnesis y exploración física, a los déficits hormonales encontrados, a la negatividad del test de estimulación con ACTH, a los datos de imagen de la silla turca y a los antecedentes obstétricos de la paciente, se confirma el diagnóstico de panhipopituitarismo secundario a síndrome de Sheehan.

Se realizó tratamiento hormonal sustitutivo con hidrocortisona y levotiroxina con buena evolución clínica y normalización de las alteraciones electrolíticas.

2.6 Informe del laboratorio

Hiponatremia hipoosmolar con volumen extracelular normal, secundario a hipopituitarismo.

3. Discusión: revisión actual del tema

El caso expuesto muestra un retraso en el diagnóstico de un déficit hormonal grave debido a la presencia de síntomas inespecíficos y a la falta de un adecuado seguimiento postparto. La presencia de amenorrea, pérdida de lactancia e hipotiroidismo tras su último parto debían haber orientado hacia el diagnóstico de hipopituitarismo de forma más precoz, pero no se realizó. La sospecha clínica se realiza 42 años más tarde cuando la paciente ingresa con un cuadro de hiponatremia hipoosmolar con volumen extracelular normal, forma poco habitual como primera manifestación de insuficiencia hipofisiaria. (3)

La hiponatremia hipoosmolar se define como la concentración sérica de sodio inferior a 135 mEq/L y osmolaridad sérica menor de 270 mOsm/Kg. La concentración sérica de sodio inferior a 120 mEq/L puede considerarse una urgencia vital que requiere la identificación precoz de la etiología, los factores desencadenantes y su corrección. El mecanismo por el cual se produce la hiponatremia en el hipopituitarismo se debe al déficit de hormonas tiroideas y de cortisol, pero también se debe a la disminución del inotropismo y cronotropismo cardiaco que conllevan una disminución de volumen, y por tanto del filtrado glomerular, acelerándose la reabsorción tubular renal. Estos mecanismos sirven como estímulo para la liberación de ADH por lo que se favorece la aparición de hiponatremia.

En este caso una anamnesis dirigida, una exploración física exhaustiva y el resultado de las pruebas complementarias nos condujeron al diagnóstico definitivo de hipopituitarismo secundario a síndrome de Sheehan.

El síndrome de Sheehan se produce por un infarto de la adenohipófisis tras una hemorragia intensa en el parto con hipotensión importante, ya que la hipófisis se encuentra aumentada de tamaño durante el embarazo, sobretodo debido a una hiperplasia de células productoras de prolactina, y es más susceptible a una disminución brusca de vascularización. Los datos clínicos iniciales más frecuentes son la amenorrea y la imposibilidad para la lactancia, mientras que el resto de los síntomas de hipopituitarismo se desarrollan habitualmente a lo largo de varios meses o años, como sucedió en el caso que nos ocupa. (4-9)

El tratamiento del hipopituitarismo consiste en la terapia hormonal sustitutiva con hidrocortisona y posteriormente con hormonas tiroideas, para evitar una crisis suprarrenal. No se requiere la administración de mineralocorticoides al tratarse de un déficit central. (1) Es importante la educación del paciente en su enfermedad haciéndole entender que la terapia debe continuar de por vida, ajustando las dosis de corticoides durante situaciones de estrés, y que es importante monitorizar la terapia de reposición hormonal.

4. Bibliografía

1. Lamberts SWJ, De Herder WW, Van del Lely AJ. Pituitary insufficiency. Lancet 1988;352:127-34.
2. Singer GG, Brenner MB. Alteraciones de líquidos y electrolitos. Harrison Principios de Medicina Interna. 14ª edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana. 1998; 303-10.
3. Muñoz Ruiz AI, Guerreo Vega E, Maldonado Castro G, De Diego Pozas P, Marcos Sánchez F, Durán Pérez–Navarro A. Hiponatremia severa como primera manifestación de hipopituitarismo. And Med Itern 2002;19:323-4.
4. Sarina Schrager,MD. Sheehan Syndrome: A Rare Complication of Postpartum Hemorraghe. J Am Board Farn Pract 2001;14;389-91.
5. McCormick ML. Prevening pospartum hemorraghe in low resource setting. Inter J Gineol Obstet 2002;77:267-75.

6. Varner M. Postpartum hemorrhage. Critical Care Clis 1991;74(4):883-7.

7. Atmaca H, Tanriverdi F, Gokce C, Unluhizarci K, Kelestimur K. Posterior pituitary function in Sheehan Syndrome. Eur J End 2007;156:563-7.

8. Kovacs K. Sheehan syndrome. Lancet 2003;361:520-2.

9. Sayn NC, Canda MT, Ugur-Altun B, Ozden G, Varol FG. Transient pituitary insufficiency in the acute postpartum state mimicking Sheehan syndrome. End Journal 2003;50:297-301.

16

TRIMETILAMINURIA O SÍNDROME DE OLOR A PESCADO

Garín Fernández, Nagore; Delmiro Magdalena, Aitor; López Criado, Aránzazu; Pascual Duran, Tomás.

Hospital Universitario de Getafe.

Hospital Universitario 12 de Octubre.

Madrid

1. Introducción

La trimetilaminuria o síndrome de olor a pescado (OMIM 602079) es una enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva muy infrecuente (1)(2)(3). Puede ser de carácter genético, secundaria a lesiones hepáticas y renales (4) o debida a un aumento de los precursores de la trimetilamina (TMA). Se caracteriza por un defecto del sistema enzimático microsómico hepático (enzima flavinmonooxigenasa 3) que interviene en la oxidación de TMA en TMA N-óxido (TMAO) (5) y provoca la elevación de TMA, una amina muy volátil que ocasiona un fuerte olor a pescado en la orina, en el sudor, en el aliento (6) y en las secreciones vaginales de las afectas (2)(7). Este mal olor corporal generalmente produce graves problemas psicológicos como consecuencia del rechazo social al que se ven sometidos.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Mujer de 30 años sin antecedentes personales de interés. No fumadora.

Historia actual: consulta a su médico de Atención Primaria por fuerte olor corporal. Es derivada a la consulta de endocrinología. Exploración física normal. Se objetiva un fuerte olor.

2.2 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

En esta patología el diagnóstico diferencial debe tener en cuenta: gingivitis, mala higiene, vaginosis, infecciones urinarias o enfermedades hepáticas y renales (4,8).

Por ello, se realiza un hemograma y estudio de coagulación con resultados normales y una analítica cuyos resultados se adjuntan en la tabla 1.

Tabla 1. *Resultados bioquímicos*

Parámetro	Resultado	Valores de referencia
Glucosa	76 mg/dL	60-100 mg/dL
Creatinina	0,9 mg/dL	0,5-1,2 mg/dL
Urato	4,4 mg/dL	2,6-6,0 mg/dL
Calcio	9,8 mg/dL	8,5-10,5 mg/dL
Fosfato	3,6 mg/dL	2,4-4,5 mg/dL
Aspartato aminotransferasa	21 U/L	3-31 U/L
Alanina aminotransferasa	19 U/L	3-35 U/L
Gammaglutamil aminotransferasa	8 U/L	7-40 U/L
Colesterol	193 mg/dL	130-200 mg/dL
Bilirrubina	0,8 mg/dL	0,2-1,2 mg/dL
Fosfatasa alcalina	49 U/L	35-104 U/L
Lactato deshidrogenasa	301 U/L	230-460 U/L
Triglicéridos	60 mg/dL	40-200 mg/dL
Proteína	7,6 g/dL	6,0-8,5 g/dL
Albúmina	4,6 g/dL	3,4-4,9 g/dL

El perfil bioquímico de la función hepática, la serología de hepatitis A, B y C, y las concentraciones de urea y creatinina y recuento sanguíneo se encuentran dentro de la normalidad. La paciente no refiere historial de alteraciones psiquiátricas y presenta buenos hábitos higiénicos.

Se sospecha que podría presentar trimetilaminuria y se realiza para su confirmación un estudio bioquímico de la orina.

2.3 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Se determinó en orina de una micción la cantidad de TMA y TMAO antes y después de la ingesta de una ración de pescado (alimento rico en precursores de TMA). La determinación se realiza mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (9) (RMN). Los resultados obtenidos se indican en la tabla 2.

Tabla 2. *Resultados del estudio de orina mediante RMN*

Muestra	Trimetilamina (referencia <5)	Trimetilamina N-óxido
Muestra pre-ingesta	30 µmol de TMA/mmol creatinina	Indetectable
Muestra post-ingesta	260 µmol de TMA/mmol creatinina	210 µmol de TMAO/mmol creatinina.

2.4 ¿Estaría indicada alguna otra prueba complementaria para alcanzar el diagnóstico?

Para su confirmación se realiza un estudio molecular (10) de las secuencias intrónicas y exónicas del gen FMO3, locus 1q23-q25. Este gen tiene 9 exones. La longitud del transcrito es de 2.052 bps. La proteína que codifica tiene 532 residuos. La paciente resulta ser homocigota para la variante T307P (c.919 A>C) en el exón 7 del gen *FMO3*. Esta variante no estaba descrita en la base de datos de mutaciones del gen (11).

Desde el punto de vista bioquímico, el efecto funcional de esta variante es una acumulación de TMA en el organismo. Parece, por tanto, que esta nueva variante en la secuencia del gen FMO3 es causante de una alteración en la enzima *FMO3*.

2.5 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Estos datos apoyan con firmeza el diagnóstico definitivo de trimetilaminuria.

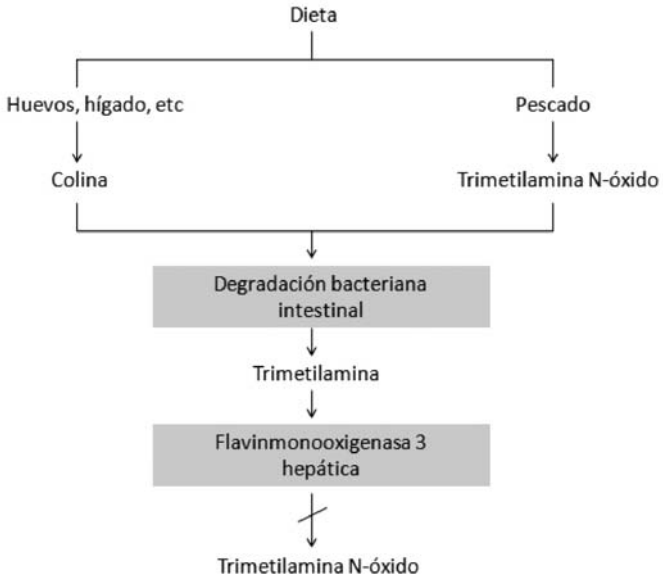
3. Discusión: revisión actual del tema

El diagnóstico de la trimetilaminuria suele retrasarse una media de 10 años. Los pacientes son reacios a consultar por miedo a que se les atribuya una falta de higiene, y debido al desconocimiento por parte de los clínicos de esta enfermedad.

El origen de la TMA es alimentario a partir de la degradación bacteriana en el intestino de alimentos ricos en colina, carnitina y lecitina, y del pescado, que es la fuente principal de TMAO (12). En condiciones normales la TMA sufre una N-oxidación en el hígado mediada por la enzima flavinmonooxigenasa 3 (FMO3), que la convierte en TMAO, un compuesto inodoro que se elimina por la orina (figura

1). En caso de déficit de actividad enzimática o ausencia de enzima, la TMA derivado de la dieta se acumula provocando el olor característico de los pacientes. A diferencia de otras metabolopatías, los valores elevados de TMA no son tóxicos (13).

Figura 1. *Metabolismo de la Trimetilamina (TMA).*



Las consecuencias clínicas del "síndrome del olor a pescado" son graves problemas psicosociales que pueden empezar en la etapa escolar, sufren rechazo social, padecen cuadros depresivos e incluso pueden desarrollar tendencias suicidas. En la edad adulta tienen graves problemas laborales y sociales. Para disimular su olor, pueden adoptar hábitos compulsivos de higiene o tabaquismo. Podría existir una exacerbación de los síntomas durante la menstruación, fiebre, situaciones de estrés e ingestión de anticonceptivos (14).

Se diagnostica con más frecuencia en mujeres probablemente debido a la influencia de factores hormonales, o a que las mujeres toleran peor los síntomas de la enfermedad y consultan con más frecuencia. Otros factores de tipo ambiental, como la flora bacteriana entérica, podrían influir en el desarrollo de los síntomas.

El tratamiento disponible se limita a restricción dietética (15). La eliminación o disminución de las fuentes de sustratos de los que deriva la TMA, como yema de huevo, hígado, riñón, legumbres, pescados de agua salada y marisco (16) (2). Se recomienda asimismo el uso de jabones de pH ácido para la higiene diaria.

4. Bibliografía

1. Al-Waiz M, Ayesh R, Mitchell SC, Idle JR, Smith RL. Trimethylaminuria (fish-odour syndrome): an inborn error of oxidative metabolism. Lancet 1987;1(8533):634-5.

2. Cashman JR, Camp K, Fakharzadeh SS, Fennessey PV, Hines RN, Mamer OA, et al. Biochemical and clinical aspects of the human flavin-containing monooxygenase form 3 (FMO3) related to trimethylaminuria. Curr.Drug Metab 2003;4(2):151-70.

3. Zhang J, Tran Q, Lattard V, Cashman JR. Deleterious mutations in the flavin-containing monooxygenase 3 (FMO3) gene causing trimethylaminuria. Pharmacogenetics 2003;13(8):495-500.

4. Fraser-Andrews EA, Manning NJ, Ashton GH, Eldridge P, McGrath J, Menage Hdu P. Fish odour syndrome with features of both primary and secondary trimethylaminuria. Clin Exp Dermatol 2003;28(2):203-205.

5. Marks R, Greaves MW, Prottey C, Hartop PJ. Trimethylaminuria: the use of choline as an aid to diagnosis. Br J Dermatol 1977;96(4):399-402.

6. Mitchell SC. Trimethylaminuria (fish-odour syndrome) and oral malodour. Oral Dis 2005;11 Suppl 1:10-13.

7. Humbert JA, Hammond KB, Hathaway WE. Trimethylaminuria: the fish-odour syndrome. Lancet 1970;2(7676):770-1.

8. Yamazaki H, Fujieda M, Togashi M, Saito T, Preti G, Cashman JR, et al. Effects of the dietary supplements, activated charcoal and copper chlorophyllin, on urinary excretion of trimethylamine in Japanese trimethylaminuria patients. Life Sci 2004;74(22):2739-47.

9. Podadera P, Sipahi AM, Areas JA, Lanfer-Marquez UM. Diagnosis of suspected trimethylaminuria by NMR spectroscopy. Clin Chim Acta 2005;351(1-2):149-54.

10. Forrest SM, Knight M, Akerman BR, Cashman JR, Treacy EP. A novel deletion in the flavin-containing monooxygenase gene (FMO3) in a Greek patient with trimethylaminuria. Pharmacogenetics 2001;11(2):169-74.

11. Hernandez D, Addou S, Lee D, Orengo C, Shephard EA, Phillips IR. Trimethylaminuria and a human FMO3 mutation database. Hum Mutat 2003;22(3):209-13.

12. Shelley ED, Shelley WB. The fish odor syndrome. Trimethylaminuria. JAMA 1984;251(2):253-5.

13. Zschocke J, Kohlmueller D, Quak E, Meissner T, Hoffmann GF, Mayatepek E. Mild trimethylaminuria caused by common variants in FMO3 gene. Lancet 1999;354(9181):834-5.

14. Mitchell SC. Trimethylaminuria: susceptibility of heterozygotes. Lancet 1999;354(9196):2164-5.

15. Mitchell SC, Smith RL. Trimethylaminuria: the fish malodor syndrome. Drug Metab Dispos 2001;29(4 Pt 2):517-21.

16. Busby MG, Fischer L, da Costa KA, Thompson D, Mar MH, Zeisel SH. Choline- and betaine-defined diets for use in clinical research and for the management of trimethylaminuria. J Am Diet Assoc 2004;104(12):1836-45.

17

MUJER CON PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE DIAGNOSTICADA DE SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Maeso Cano, Elena; de Lózar de la Viña, Alicia; Marrupe Marrupe, Beatriz; Gómez Abecia, Sara.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

1. Introducción

Las porfirias son un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas, hereditarias o adquiridas (porfirias tóxicas), ocasionadas por deficiencias enzimáticas en la biosíntesis del grupo HEMO y caracterizadas por una sobreproducción y acúmulo de porfirinas, y de sus precursores ácido delta aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG). La baja prevalencia que suelen tener estas enfermedades y el cuadro clínico, a veces complejo y confuso que presentan algunos tipos de porfirias, dificultan la sospecha del diagnóstico, de modo que es frecuente el retraso en meses, e incluso en años, en su diagnóstico.

En concreto, la porfiria aguda intermitente (PAI) se caracteriza por un síndrome abdominal agudo, neurológico y psíquico. El síndrome neurológico es muy polimorfo y variable, por lo que es fácil establecer el diagnóstico como síndrome de Guillain-Barré u otras polineuritis.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Mujer de 23 años sin alergias medicamentosas conocidas. No hipertensión arterial, no diabetes mellitus ni dislipemias. Meningitis linfocitaria en la infancia. Fumadora de 2-8 cigarrillos al día. Trabaja como auxiliar de vuelo en rutas intercontinentales, por lo que está vacunada en mayo de 2008 de fiebre tifoidea, fiebre amarilla y hepatitis A. No antecedentes ginecológicos ni digestivos de interés. Situación basal: activa e independiente. Niega contacto con otros tóxicos. No presenta antecedentes familiares de interés y no tiene ningún tratamiento habitual.

La paciente ingresa en el hospital de Puertollano en el mes de agosto por dolor abdominal agudo que requiere laparotomía exploratoria con hallazgo de rotura de un folículo ovárico, complicado con hemoperitoneo.

La paciente reingresa el mismo mes por cuadro de inicio insidioso y progresivo de debilidad en las cuatro extremidades, de predominio en miembros inferiores con carácter ascendente que en pocos días alcanza los miembros superiores. Este cuadro de debilidad generalizada y astenia evoluciona hasta provocar disfagia y disfonía. La paciente refiere que en los días previos presentó ansiedad, nerviosismo, pesadillas y alucinaciones al despertar.

Evolución: se realiza punción lumbar obteniéndose LCR del que se desconoce celularidad pero que presenta concentración elevada de proteína. Se realiza electromiograma (EMG) en el que se informa la presencia de respuestas F tardías pero con latencias discretamente aumentadas. Con estos datos se diagnostica a la paciente de polineuropatía desmielinizante, probable síndrome de Guillain-Barré, y se la somete a un ciclo de inmunoglobulinas durante 5 días a dosis de 0.4 g/Kg/día. A pesar del tratamiento inmunomodulador, continua la progresión del cuadro, con una diplejía facial completa, por lo que se solicita traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos en la que se pueda realizar plasmaféresis como tratamiento alternativo. De este modo, ingresa en la UVI de nuestro hospital donde recibe 9 sesiones de plasmaféresis durante 2 semanas. La paciente mejora, por lo que se inicia fisioterapia y rehabilitación precoz así como nutrición enteral con buena tolerancia. Aparecen dolores generalizados y muy intensos probablemente relacionados con su Guillain-Barré que mejoran con tratamiento analgésico. Al presentarse clínica, hemodinámica y respiratoriamente estable, afebril y sin signos sépticos, y en fase de plasmaféresis en días alternos, se permite su traslado a planta de Neurología a los 15 días.

En la exploración física presenta tensión arterial 140/100, frecuencia cardiaca de 90 latidos por minuto, estado afebril, palidez muco-cutánea, parálisis facial bilateral y tetraparesia de predominio proximal. Se solicita bioquímica que es normal, con un perfil hepático ligeramente alterado e

hiponatremia secundaria a síndrome de secreción inadecuada de ADH. El hemograma reveló la presencia de anemia normocítica normocrómica. La paciente se encuentra orientada en persona, espacio y tiempo, y muestra una actitud colaboradora, con tendencia a presentar cuadros disautonómicos con nauseas, hiperemia y lagrimeo. La auscultación cardiaca es rítmica y sin soplos, con abdomen anodino y cicatriz de laparotomía con buen aspecto.

2.2 A LA VISTA DE LA HISTORIA CLÍNICA, ¿QUÉ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PLANTEARÍA?

Se observa (más de un mes desde el ingreso de la paciente) que la orina es de aspecto anaranjado y que adquiere un tono pardo oscuro al estar unos minutos expuesta al sol por lo que se pauta la recogida de orina de 24h para la determinación de porfirinas ante la sospecha de un posible cuadro agudo de porfiria.

Evolución: La paciente refiere encontrarse ligeramente mejor, la parálisis facial ha mejorado pero presenta abundantes nauseas y vómitos, por lo que se le pauta Primperan® (metoclopramida). Se le realiza una segunda punción lumbar debido a los continuos síntomas neurológicos. Se solicita al Servicio de Bioquímica el análisis citológico y bioquímico (hematíes: 2 cél/mm^3; leucocitos: 8 cél/mm^3; glucosa: 77 mg/dl; proteína: 0.25 g/l). Se realiza proteinograma, índice de IgG y cociente de albúmina de LCR, siendo todos los resultados normales. Se remite una muestra al Servicio de Anatomía Patológica, que informa que en el análisis microscópico sólo se observa una inflamación crónica leve y que es negativo para células malignas. También se solicita al Servicio de Inmunología la determinación de bandas oligoclonales, que resultan negativas tanto en suero como en LCR.

Este mismo día se reciben los resultados de porfirinas en orina:

Bioquímica de orina 1ª (17/septiembre/08):

Uroporfirina: 657 µg/24h (15 – 50 µg/24h)

Coproporfirina: 809 µg/24h (35 – 150 µg/24h)

Porfirinas totales: 1466 µg/24h (<200 µg/24h)

Ante estos resultados se procede a suspender todos los fármacos con posible toxicidad como la metoclopramida. Se repite el EMG, informado como polineuropatía de predominio motor en evolución con datos inespecíficos de bloqueo de la conducción motora, supuestamente por causa desmielinizante. Se pautan cuatro unidades de concentrado de hematíes a pasar dos en el día y dos al día siguiente, y se aumenta el ritmo de infusión de suero glucosado.

En este punto se cita en la historia un nuevo apunte de la anamnesis por parte de la madre la cual ya en Puertollano refirió que la orina de su hija tenía un color “vino clarete”.

A los 3 días de estos resultados se inicia el tratamiento con Normosang® (hematina) a dosis de 250 mg/día. Al día siguiente se empieza a recoger orina de 24h para nueva determinación de porfirinas, remitiéndose al laboratorio de Bioquímica. En planta se observa que dicha orina tras exponerla a la luz solar cambia de color a las 5h y de forma leve, en comparación con la vez anterior, que cambió a los 30 minutos.

Bioquímica orina 2ª (22/septiembre/08):

Uroporfirina: 288 µg/24h (15 – 50 µg/24h)

Coproporfirina: 847 µg/24h (35 – 150 µg/24h)

Porfirinas totales: 1135 µg/24h (<200 µg/24h)

ALA: 0.65 mg/dL (0 - 0.55 mg/dL)

PBG: 0.86 mg/dL (0 – 0.20 mg/dL)

Los niveles de precursores y porfirinas totales en este momento se encuentran disminuidos respecto al análisis anterior, si bien mucho más acusadamente ALA y PBG, debido al tratamiento con hematina.

2.3 ¿Qué otras pruebas complementarias solicitaría para confirmar el diagnóstico?

A la semana se retira tratamiento con hematina tras mejoría de la paciente y se solicita al laboratorio de Bioquímica un barrido fluorimétrico de emisión (Fig. 2) en el se que encuentra un pico a 622 nm. Así mismo se remite muestra sanguínea al laboratorio de Investigación de porfirias para el estudio genético y enzimático. El resultado de actividad de la porfobilinógeno desaminasa de la paciente fue del 84%, encontrándose la mutación IVS 13 (+1) G→A. Se investiga también a los familiares de primer grado, obteniéndose los siguientes resultados:

- Madre: actividad de PBG-D del 83.2% sin presentar mutación
- Padre: actividad de PBG-D del 49.9%. Portador de la mutación del *propositus*
- Hermano: actividad de PBG-D del 100%. No portador de la mutación.

La actividad normal presentada por la paciente representa un claro ejemplo del conocido efecto overlapping (superposición) de las actividades enzimáticas que se encuentran entre los pacientes y los controles.

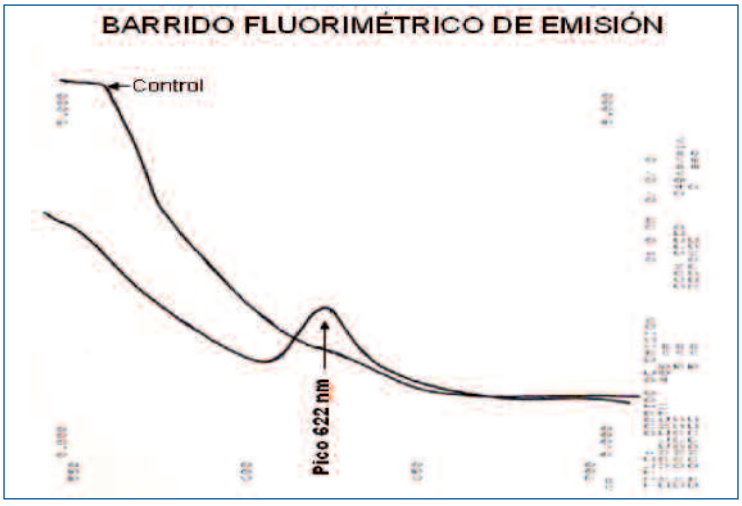


Figura 2. *Barrido fluorimétrico de emisión.*

2.4 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Dada la buena evolución de la paciente y su estabilidad se le da el alta con tratamiento rehabilitador ambulatorio, con diagnóstico de porfiria aguda intermitente y polineuropatía desmielinizante secundaria.

2.5 Evolución

Bioquímica orina 3ª (previo alta):
Uroporfirina: 315 µg/24h (15 – 50 µg/24h)
Coproporfirina: 286 µg/24h (35 – 150 µg/24h)
Porfirinas totales: 601 µg/24h (<200 µg/24h)
ALA: 5.40 mg/dL (0 - 0.55 mg/dL)
PBG: 5.30 mg/dL (0 – 0.20 mg/dL)

Seguimiento: A los dos meses acude a revisión al Servicio de Medicina Interna. La paciente ha experimentado buena evolución con el tratamiento rehabilitador, aunque continua tomando gabapentina por su síndrome de piernas inquietas y calambres musculares. La analítica en este momento es normal, observándose una discreta anemia normocítica normocrómica. La determinación en este momento de porfirinas es:

Bioquímica orina 4ª (revisión):
Uroporfirina: 537.5 µg/24h (15 – 50 µg/24h)
Coproporfirina: 567.5 µg/24h (35 – 150 µg/24h)
Porfirinas totales: 1105.0 µg/24h (<200 µg/24h)
ALA: 7.83 mg/dl (0 - 0.55 mg/dL)
PBG: 3.05 mg/dL (0 – 0.20 mg/dL)

La paciente debe seguir unos hábitos de vida determinados como no consumir alcohol ni tabaco, no guardar ayuno, seguir una dieta rica en hidratos de carbono y tener precaución en la toma de ciertos fármacos. De esta manera se cita a la paciente para revisión en un año.

3. Discusión: revisión actual del tema

El síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculoneuropatía desmielinizante aguda y autoinmune que afecta al sistema nervioso periférico y algunas veces al sistema nervioso central, cuyo inicio se cree ocurre como resultado de un proceso infeccioso agudo, en donde hay un descontrol del sistema inmunitario. Es frecuentemente severa y normalmente empieza como una parálisis ascendente con pérdida de fuerza en los miembros inferiores que posteriormente se extiende a los miembros superiores, alcanzando cuello y cara, con la consecuente pérdida de los reflejos tendinosos profundos. Estos síntomas pueden aumentar en intensidad hasta que los músculos no pueden utilizarse en absoluto y el paciente queda casi totalmente paralizado. Cuando esto ocurre, el trastorno pone en peligro la vida del paciente puesto que es posible que interfiera con la respiración, la presión sanguínea y el ritmo cardíaco, por lo que es considerado una emergencia médica.

La inflamación de la mielina en el sistema nervioso periférico lleva rápidamente a la parálisis flácida, con o sin compromiso de los sentidos o del sistema autonómico. La distribución es comúnmente ascendente, afectando primero a los miembros inferiores. Los pacientes sienten debilidad en las piernas (piernas de hule) con o sin disestesias (adormecimiento/hormigueo). La enfermedad progresa a brazos o a los músculos de la cara en horas o días. Frecuentemente los pares craneales inferiores serán afectados, lo que origina la debilidad bulbar (dificultad en el movimiento de los ojos, visión doble) y disfagia orofaríngea (dificultad al tragar). La gran mayoría de pacientes requiere hospitalización y aproximadamente el 30% requiere ventilación asistida. El daño sensorial toma la forma de pérdida de la propiocepción y arreflexia.

La pérdida de la función autonómica es común en los casos severos, manifestando grandes fluctuaciones en la presión arterial. También aparece hipotensión ortostática y arritmias cardíacas. El dolor también es frecuente, especialmente en los músculos debilitados (los pacientes normalmente lo comparan

con el dolor experimentado a causa del ejercicio intenso). Son autolimitantes y deben ser tratados con analgésicos comunes.

Por lo general, la plasmaféresis y el tratamiento con altas dosis de inmunoglobulinas son la terapia de elección.

Las porfirias son enfermedades provocadas por déficits enzimáticos en la biosíntesis del grupo HEMO (Fig. 1), que es el grupo prostético de diversas hemoproteínas, vitales funcionalmente en el almacenamiento y transporte de oxígeno (hemoglobina y mioglobina), en múltiples reacciones de reducción (citocromos de la cadena respiratoria mitocondrial) y de detoxificación (citocromo p450).

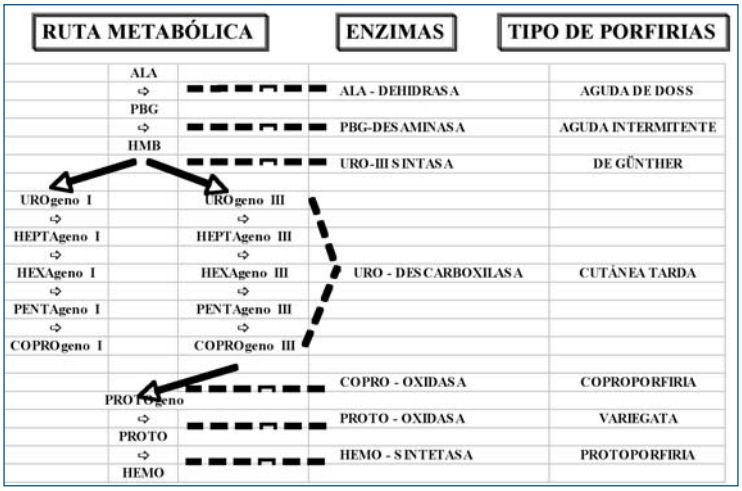


Figura 1. *Biosíntesis del grupo HEMO y porfirias asociadas a cada enzima.*

Las porfirinas son compuestos tetrapirrólicos, bastante estables, con propiedades físicas y físico-químicas características, que juegan un papel central fisiológico en la materia viva como son la captura de energía, diversas oxidaciones y la fotosíntesis. Se trata de compuestos coloreados que provienen de la oxidación de los porfirinógenos. Éstos (incoloros y desprovistos de fluorescencia a la luz), en contacto con la luz o soluciones diluidas de yodo, se oxidan dando lugar a sus porfirinas correspondientes. Tanto los porfirinógenos como sus derivados oxidados, las porfirinas, se distinguen básicamente por sus grupos funcionales.

Las porfirinas y sus derivados poseen un espectro de absorción peculiar en las regiones visible y ultravioleta del espectro, que es de gran valor para su identificación y valoración. Todas las porfirinas, debido a su anillo tetrapirrólico, poseen una banda de absorción hacia 400 nm independientemente de cuál sea su cadena lateral, emitiendo una intensa fluorescencia. Esta banda de absorción se denomina banda de Soret, caracterizada por ser la más intensa y la utilizada para la identificación de las diferentes porfirinas. Las porfirinas libres en presencia de oxígeno y por la luz UV pueden ejercer un efecto fotodinámico sobre los tejidos, células, elementos subcelulares y biomacromoléculas por la generación de especies reactivas de oxígeno. Este efecto fotodinámico puede ocasionar lesión tisular. La saturación o insaturación de las cadenas laterales de la porfirinas imprime cambios en el espectro de absorción, lo que permite diferenciar los distintos tipos de porfirinas.

Existen siete tipos principales de porfirias, cada una de ellas originada por un defecto (hipoactividad) en la función de una de las siete enzimas que participan en la cadena de biosíntesis del grupo HEMO (Fig.1). Según su clínica o su origen las porfirias se clasifican en cutáneas, mixtas y agudas; o eritropoyéticas y hepáticas, respectivamente (Tabla 1).

SEGÚN SU ORIGEN	SEGÚN SU SINTOMATOLOGÍA
ERITROPOYÉTICAS	CUTÁNEAS
P. eritropoyética congénita (PEC)	
Protoporfiria eritropoyética (PPE)	
HEPÁTICAS	
Porfiria cutánea tarda (PCT)	
Porfiria variegata (PV)	MIXTAS
Coproporfiria hereditaria (CPH)	
Deficiencia de ALAD	AGUDAS
Porfiria aguda intermitente (PAI)	

Tabla 1. *Clasificación de las porfirias*

Los pacientes afectados de porfiria cutánea se caracterizan por presentar fundamentalmente fotosensibilidad, que puede ser más o menos acusada y pruriginosa, más comúnmente crónica, caracterizada por lesiones ampollosas indoloras que posteriormente cicatrizan. También es frecuente la hipertricosis e hiperpigmentación, fragilidad cutánea y excepcionalmente daño ocular (queratoconjuntivitis, cataratas, escleritis). Estas porfirias suelen ser de aparición tardía, sobre la cuarta o quinta década de la vida.

Las porfirias agudas pueden cursar con crisis o ataques cuyo cuadro clínico suele ser confuso, consecuente con una disfunción global del sistema nervioso autónomo (dolor abdominal, estreñimiento, vómitos, taquicardia, hipertensión), central (alteraciones mentales, convulsiones, SIADH) y periférico (neuropatía sensitiva y motora). La mayoría de estas crisis porfirínicas requiere hospitalización y la instauración inmediata de tratamiento, que consiste en la administración de glucosa y hematina. Estas crisis habitualmente pueden ser precipitadas por fármacos de estructura química muy diversa, por alcohol, ayuno, infecciones o cambios hormonales. En general, suelen ser más frecuentes en la mujer y entre los 20 y 40 años, muy excepcionalmente existen en la época prepuberal.

Todas las porfirias agudas siguen una herencia dominante (excepto la porfiria aguda de Doss, que es recesiva). Son muy frecuentes las formas latentes, precisando para exteriorizarse de precipitantes o desencadenantes, por lo que es fundamental estudiar a los parientes en el caso de encontrar un individuo afecto. Es trascendental el índice de sospecha ante un cuadro abdominal y neuropsíquico agudo para evitar retrasos en el diagnóstico, ya que podría ser de funesto pronóstico la administración de drogas contraindicadas.

Las lesiones observadas en nervios periféricos son predominantemente desmielinización y fragmentación de las vainas de mielina, que justificarían numerosos síntomas.

Las porfirias mixtas pueden presentarse tanto con síntomas cutáneos como agudos.

La porfiria aguda intermitente (PAI) es una enfermedad autosómica dominante debida a una deficiente actividad del sistema enzimático porfobilinógeno desaminasa, el tercero en la biosíntesis del grupo HEMO. Se caracteriza clínicamente por reiteradas crisis agudas neuroviscerales, precipitadas por múltiples desencadenantes, y en ocasiones presenta complicaciones paralíticas irreversibles. No presenta fotosensibilidad. Existen formas subclínicas o asintomáticas de la PAI en las que los portadores de la deficiencia genética permanecen asintomáticos largo tiempo o toda la vida. Se estima que al menos el 80% de los portadores del gen porfírico son precisamente asintomáticos. A nivel bioquímico se caracteriza por una importante elevación y acumulación de los precursores (fundamentalmente PBG, que puede ser detectado en orina de forma rápida y simple con el test de Hoesch, orientando al diagnóstico) y una elevación moderada de porfirinas en orina (sobre todo uroporfirina).

Las crisis agudas se caracterizan por un síndrome abdominal agudo, un síndrome neurológico y otro psíquico, además de la alteración bioquímica. Debuta con síntomas premonitorios inespecíficos, ner-

viosismo, ansiedad, depresión, astenia, molestias musculares, etc. Caracterizan al síndrome abdominal agudo porfirínico la triada de dolor abdominal, vómitos y estreñimiento. Durante la crisis abdominal aguda es característica la eliminación de orinas de cierto color oscuro, como té concentrado, que se oscurecen sobre todo en medio ácido y bajo la luz, debido a la formación no enzimática de polipirroles a partir del exceso del monopirrol PBG.

El síndrome neurológico es muy polimorfo y variable y suelen predominar las paresias, con abolición de reflejos tendinosos y en casos graves con amiotrofias. Debido a estos síntomas es fácil establecer el diagnóstico como síndrome de Guillain-Barré, u otras polineuritis como radiculitis, poliomielitis, neuraxitis virales, etc. El síndrome psíquico es tan frecuente como el neurológico y se presenta casi en la mitad de los casos. Se caracteriza por delirios, síndromes histéricos, apatía, síndrome de fatiga crónica y alucinaciones.

Es importante insistir en la trascendencia del diagnóstico directo de la porfiria intermitente aguda que se apoyará en datos clínicos, bioquímicos y enzimáticos. En conclusión, ante cualquier dolor abdominal agudo de causa no filiada debería de pensarse en una posible porfiria aguda, que con un simple test como el de Hoesch, podría descartarse.

4. Bibliografía

1. Burns TM. Guillain-Barre syndrome. Semin Neurol 2008;28(2):152-67.
2. Burtis C, Ashwood E, Bruns D. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4º ed: Elsevier 2005.
3. Herrick AL, McColl KE. Acute intermittent porphyria. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19(2):235-49.
4. Poblete-Gutierrez P, Wiederholt T, Merk HF, Frank J. The porphyrias: clinical presentation, diagnosis and treatment. Eur J Dermatol 2006;16(3):230-40.
5. Schüller A, Enríquez de Salamanca R. Metabolismo de las Porfirinas y Porfirias: Complutense. Línea 300. 2000 Ene.

18

HIPERFOSFATEMIA E HIPOCALCEMIA SEVERAS SECUNDARIAS A ADMINISTRACIÓN DE ENEMAS CON FOSFATO

Argüelles Menéndez, Pablo; Gutiérrez Fernández, Carmen; Martins Muñoz, Judith; Villafruela Sanz, Juan José.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

1. Introducción

Un aumento o una disminución aguda del calcio o del fosfato extracelular puede dar lugar a graves consecuencias clínicas debido a que se provocan alteraciones en importantes procesos metabólicos y en sus vías de regulación. En este caso vemos como alteraciones importantes de la calcemia producen anomalías en la actividad neuromuscular. La intensidad de la sintomatología se correlaciona con la magnitud y la rapidez en la instauración de la hiper o la hipocalcemia.

Las concentraciones iónicas de calcio y fosfato plasmático se hallan estrechamente relacionadas entre sí por leyes estequiométricas que tienden a mantener constante el producto de sus concentraciones.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Varón de 46 años con antecedentes personales de fractura cervical C6-C7 secundaria a accidente de tráfico en 1981 y tetraplejia espástica residual, que acude a urgencias por un cuadro de vómitos biliosos de unas 10 horas de evolución. Refiere parestesias en la cara con desviación de la comisura bucal izquierda y dificultad intermitente para el habla, parestesias en miembros superiores y contractura muscular generalizada desde hace unas 24 horas. Intolerancia a sólidos y disminución de ingesta hídrica. Dolor abdominal asociado a estreñimiento desde hace 4 días, por lo que anoche se ha administrado 3 enemas Casen®, tras lo que presenta intensa sudoración, sin fiebre. El paciente padece estreñimiento crónico; requiere de 1 a 3 enemas cada 3 días desde hace años.

Tensión Arterial: 80/50; frecuencia cardiaca: 76 l/min; frecuencia respiratoria: 20 r/min; Temperatura: 35.6º C. Consciente y orientado en las tres esferas. Normocoloreado, bien hidratado y perfundido. No ingurgitación yugular. Carótidas arrítmicas y simétricas. Auscultación cardiaca: arrítmico. No soplos. Murmullo ventricular conservado. Abdomen distendido, ruidos hidroaéreos conservados., blando, depresible, no masas ni megalias, no doloroso. Miembros Inferiores: no edemas.

2.2 Informe del Laboratorio

Resultados al ingreso:

Bioquímica general: glucosa: 128 mg/dL; creatinina: 1.58 mg/dL; calcio: 5.1 mg/dL; fósforo: 19.9 mg/dL; magnesio: 1.50 mg/dL; proteína total: 6.9 g/dL; Na: 145 Mm/L; K: 3.3 Mm/L; Cl: 102 Mm/L.

Gasometría venosa: pH: 7.350; pCO2: 31.0 mm Hg; pO2: 85.0 mm Hg; HCO3: 17.1 Mm/L; TCO2: 18.1 Mm/L; Beb: -7.4 Mm/L; Beecf: -8.5 Mm/L; SBC: 19.1 Mm/L; %s O2c: 96.0 %.

Hematimetría: hematíes: 4.49 $x10^6/\mu L$; hemoglobina: 12.6 g/dL; hematocrito: 37.1%; VCM: 82.6 fL; HCM: 28.1 pg; CHCM: 34.0 g/dL; ADE: 12.8%; plaquetas: 464.0 $x10^3/\mu L$; VPM: 7.27Fl; leucocitos: 16.30 $x10^3/\mu L$; neutrófilos%: 84.30%; linfocitos%: 8.39%; monocitos%: 7.17%; eosinófilos%: 0.12%; neutrófilos: 13.80 $x10^3/\mu L$; linfocitos: 1.37 $x10^3/\mu L$; monocitos: 1.17 $x10^3/\mu L$; eosinófilos: 0.02 $x10^3/\mu L$; basófilos: 0.00 $x10^3/\mu L$.

2.3 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Tomografía axial computerizada craneal sin contraste intravenoso: sin signos de sangrado agudo intra ni extraaxial, ni de lesiones isquémicas agudas.

Electrocardiograma: rítmico sinusal a 70 latidos por minuto. Posible prolongación del segmento QT.

2.4 A LA VISTA DE LA HISTORIA CLÍNICA, ¿QUÉ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PLANTEARÍA?

Hiperfosforemia, hipocalcemia e hipomagnesemia severas. Las anomalías neuromusculares que presenta el paciente pueden estar producidas por su hipocalcemia o por una hemorragia intracraneal, por lo que, además de una analítica basal que incluía la determinación de calcemia, se solicitó una TAC craneal para descartar lo antes posible un sangrado intracraneal.

2.5 ¿CUÁL SERÍA EL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO?

Hiperfosforemia, hipocalcemia e hipomagnesemia severas sintomáticas, secundarias a administración de enemas con fosfato (hidrogeno fosfato de disodio + dihidrogeno fosfato de sodio), con repercusión electrocardiográfica y neurológica.

Evolución: Se monitoriza al paciente iniciando administración de gluconato cálcico, cloruro potásico y suero salino fisiológico. Al presentar mejoría progresiva de las concentraciones de P y Ca (ver Figuras 1 y 2), se suspenden los aportes intravenosos a las 48 horas y se continúa por vía oral. Se mantiene clínicamente estable, con desaparición de la sintomatología a medida que se normalizan los parámetros analíticos.

Resultados al alta:

Bioquímica general: glucosa: 99 mg/dL; creatinina: 1.10 mg/dL; calcio: 9.2 mg/dL; fósforo: 4.3 mg/dL; magnesio: 2.20 mg/dL; proteína total: 7.2 g/dL; Na: 135 Mm/L; K: 4.4 Mm/L; Cl: 104 Mm/L.

Ver la evolución del Ca (Figura 1) y del P (Figura 2).

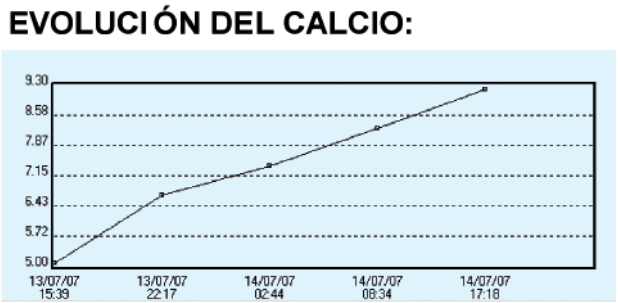


Figura 1: *Evolución de la concentración de Ca (mg/dL)*

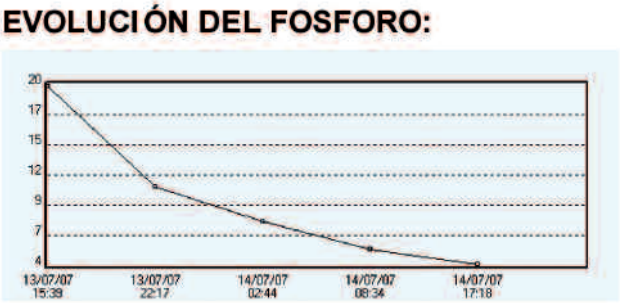


Figura 2: *Evolución de la concentración de P (mg/dL)*

3. Discusión: revisión actual del tema

Los protocolos de actuación en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital persiguen como objetivo el diagnóstico de la enfermedad que presenta el paciente en el menor tiempo posible. Por todo ello, una vez recogida la anamnesis, se solicita de forma simultanea una serie de pruebas diagnósticas que tratan de cubrir los diagnósticos diferenciales con mas posibilidades de llegar a ser definitivos. La respuesta rápida del laboratorio, junto con menor demora en la petición de la TAC, hubiera evitado pruebas innecesarias. El tratamiento de su estreñimiento crónico con enemas que contienen sales de fosfato, que refiere el paciente, es el dato que debería haber orientado el diagnóstico definitivo. En el laboratorio de urgencias, ante la concentración en sangre de calcio tan críticamente baja, se debe ampliar el número de parámetros a informar de forma urgente con la fosforemia y la magnesemia sin esperar a que el médico lo solicite.

3.1 Calcio

El contenido total de calcio de una persona adulta es de aproximadamente 1000 g, que se localizan en un 99% en el hueso quedando el 1% restante distribuido en los tejidos blandos y el plasma. Esta pequeña cantidad de calcio actúa en las células como eficaz mensajero participando en funciones tan vitales como la secreción hormonal, la contracción muscular o la conducción nerviosa. Para la normal realización de estas funciones se precisan concentraciones muy estables de calcio, que han de permanecer dentro de unos estrechos márgenes. Mantiene en los ámbitos intra y extracelular concentraciones muy diferentes y controladas. Alteraciones importantes de la calcemia producen anomalías en la actividad neuromuscular.

La homeoestasis del calcio extracelular define la homeoestasis del calcio en general. En sangre algo menos de la mitad del calcio circula libre en forma de calcio iónico, otra importante fracción unida a proteínas y el resto en forma de complejos. El calcio iónico es la fracción con actividad biológica.

Absorción intestinal:

- Se realiza mayoritariamente en duodeno y yeyuno (pH 5-6, calbindinas).
- La eficacia de absorción oscila entre el 20 y el 70%.
- El 10% del calcio se absorbe de forma pasiva y el resto por mecanismo activo favorecido por 1,25 dihidroxivitamina D.
- Cantidad recomendada diaria 1000 mg.

Excreción renal:

El "pool" de calcio extracelular se filtra varias veces a lo largo del día, dando oportunidad a que los mecanismos reguladores actúen con rapidez y eficacia. Se reabsorbe en su mayor parte:

- 60% de forma pasiva en el túbulo proximal, debido al gradiente electroquímico creado por la reabsorción de agua y sodio.
- 25% en el asa de Henle en función de la concentración, controlada mediante el receptor sensor de calcio.
- 8% en el túbulo contorneado distal. Reabsorción bajo control hormonal de la PTH y la 1,25 dihidroxivitamina D. Clave en la homeostasis.
- Aproximadamente solo un 5% del Ca filtrado se excreta en orina.

Calcio óseo:

Constituyente esencial de la fase mineral del hueso, junto con el fósforo, en forma de cristales de hidroxiapatita.

El hueso es un tejido en remodelación continua, que precisa una renovación constante para mantener sus propiedades biomecánicas.

Los osteoclastos, células de origen hematopoyético, digieren el tejido óseo produciendo liberación de Ca y P al torrente circulatorio.

Los osteoblastos, células de origen mesenquimal, son los encargados de formar nuevo tejido y requieren la entrada de Ca y P al hueso.

Formación y mantenimiento de la masa ósea regulado por:

- PTH
- 1,25 dihidroxivitamina D
- Calcitonina
- Estrógenos y glucocorticoides
- Citocinas (osteoprotegerina, RANKL)
- Ca extracelular a través del receptor- sensor de Ca.

Ante una disminución de calcemia, el organismo responde con un aumento de la secreción de PTH que movilizará Ca del hueso de forma muy rápida.

Métodos de análisis:

El método de referencia para la medida de la concentración de calcio en el plasma es la espectrometría de absorción atómica. Los más utilizados en los analizadores automáticos son los basados en la unión del calcio al Arsenazo-III en medio ácido, para dar un complejo que se mide a 660 nm o bien, a la o-cresolftaleína complexona a pH alcalino.

Valores de normalidad: 8.7 – 10.3 mg/dL.

Homeoestasis del calcio:

Receptor-sensor de Ca:

- En el paratiroides, inhibe la síntesis y secreción de PTH.
- En el riñón, inhibe la reabsorción de Ca y la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D.
- En el tiroides, estimula la secreción de calcitonina.

PTH:

- En riñón, estimula la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D, estimula la reabsorción renal de Ca e inhibe la de P, inhibe la excreción renal de Ca y aumenta la de P.
- En hueso, favorece la osteoclastogénesis por lo que aumenta la reabsorción y la salida de Ca y P del hueso.

1,25 dihidroxivitamina D:

- En riñón, aumenta la reabsorción de Ca y P.
- En hueso, estimula la reabsorción. Promueve la mineralización.
- Sobre el sistema hormonal regulador de la calcemia, inhibe la síntesis de PTH. Control negativo de su propia síntesis por inhibición de la 1· hidroxilasa renal.

Otras hormonas:

- Calcitonina.
- Fosfatoninas.
- Hormonas tiroideas.
- Glucocorticoides.
- Esteroides sexuales (estrógenos).
- Hormona del crecimiento.

3.2 Fósforo

En el organismo se encuentra habitualmente en forma de fosfato. En el adulto, un 80% en el esqueleto, un 20% en los tejidos blandos y un 0.1% en el fluido extracelular.

El fosfato plasmático está en forma de compuestos orgánicos e inorgánicos.

Del fosfato inorgánico plasmático, un 80% iónico, un 10% unido a proteína y el 5% restante formando complejos. La PTH ejerce sobre la reabsorción de P un efecto antagónico al que ejerce sobre el Ca.

Absorción intestinal:

- Presencia muy amplia en la dieta, siendo rara la escasez.
- Se absorbe más del 60%.
- Absorción pasiva mayoritaria.
- Absorción activa es favorecida por la 1,25 dihidroxivitamina D.

Excreción renal:

80% a 90% del fosfato filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, a través del sistema cotransportador Na-P tipo IIa (regulado por la fostatemia y la PTH). La PTH ejerce sobre la reabsorción de P un efecto antagónico al que ejerce sobre el Ca.

Métodos de análisis:

Determinación espectrofotométrica automatizada. La más utilizada es la reacción del fósforo inorgánico con el molibdato amónico para formar fosfomolibdato, que se mide a 340 nm. La desventaja de este método es una interferencia importante en caso de hemólisis, ictericia y lipemia.

Valores de normalidad: 2.7 – 4.5 mg/dL.

4. Bibliografía

1. Prieto S. Control del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. Fisiología humana. 3ª edición. McGraw-Hill. Madrid, 2005. Capítulo 76.
2. Yeste D, Audí L, Carrascosa A. Metabolismo fosfocálcico. Fisiopatología. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2ª edición. Elsevier Doyma SA. Barcelona, 2000. Capítulo 44.
3. Rose BD, Post TW. Hormonal regulation of calcium and phospate balance. Updateonline.com 2005.
4. Juppner HW, Gardella TJ, Brown EM, Kronenberg HM, Potts JT. Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related peptide in the regulation of Calcium Homeostasis and Bone Development. Endocrinology. 4ª edición. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 2001. Capítulo 70.
5. Ordoñez J. Evaluación bioquímica del metabolismo mineral y de sus alteraciones. Bioquímica clínica, semiología y diagnóstico: interpretación de los datos de laboratorio. Barcanova SA. Barcelona, 1994. p. 329-449.
6. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. Williams Test-book of Endocrinology. 9ª edición. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1998. pp. 1155-209.

19

MENINGOENCEFALITIS POR LISTERIA MONOCYTOGENES EN UN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE

García-Martínez, Jesús; Huerta Miranda, Isabel; Jaqueti Aroca, Jerónimo; García Arata, Isabel.

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

1. Introducción

La listeriosis es una infección considerada habitualmente de origen alimentario y cuyas formas más graves, aquellas que cursan como afecciones neurológicas, cardiológicas o sistémicas, se producen habitualmente en pacientes que presentan factores predisponentes como una alteración de la inmunidad celular, edades extremas (neonatos o pacientes mayores de 60 años), tratamientos quimioterápicos, diabetes, hepatopatía o SIDA.

En estas circunstancias, el diagnóstico microbiológico de listeriosis invasora en pacientes adultos previamente sanos implica necesariamente la búsqueda de los factores predisponentes que más frecuentemente se asocian a la aparición de dicha infección. Este diagnóstico, por tanto, permite la detección secundaria de otras afecciones sistémicas de incluso mayor importancia clínica para el paciente, como procesos neoplásicos o alteraciones de la inmunidad celular que permanecían ocultos hasta ese momento.

Se presenta un caso de infección neurológica y sepsis por *Listeria monocytogenes* en un paciente adulto previamente sano, así como las recomendaciones y diagnósticos sugeridos desde el Laboratorio a través del informe de laboratorio emitido.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis, exploración física y evolución

Mujer de 26 años de edad, cuyo único antecedente clínico de interés es una apendicetomía tres años antes a la historia actual y un accidente de tráfico por impacto posterior 1 mes antes, por el que aún presentaba dolor difuso cervical y en la región tricipital del brazo derecho. Acudió al Servicio de Urgencias de nuestro centro por un cuadro de cefalea y fiebre de 72 horas de evolución acompañado de vómitos y diarrea.

En la exploración en el Servicio de Urgencias destacó fiebre de 38.5º C, signos meníngeos positivos y escala de coma de Glasgow (GCS) de 15; el resto de la exploración fue normal. Se realizó una punción lumbar y se obtuvieron hemocultivos, así como análisis bioquímicos y hematológicos basales.

La muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) enviada al laboratorio resultó ser de aspecto hemorrágico que no aclaró con la centrifugación, y que contenía 4800 hematíes/mm^3, 320 leucocitos/mm^3 (80% mononucleares), 57 mg/dL de glucosa, 188 mg/dL de proteína total y 7.3 mmol/L de lactato. En la tinción de Gram se observaron abundantes leucocitos mononucleares pero ningún germen. En el resto de pruebas del laboratorio destacaban una leucocitosis neutrofílica y una concentración elevada de proteína C reactiva (18.1 mg/dL).

Las pruebas de imagen realizadas, tomografía computerizada (TC) cerebral y radiografía de tórax, no presentaron ninguna alteración.

Ante la sospecha de meningitis aguda se inicia inmediatamente tratamiento antimicrobiano empírico con ceftriaxona (2 g q. 12 h iv) y aciclovir (10 mg/kg q. 8 h perfusión iv).

A las pocas horas la paciente evoluciona hacia un deterioro neurológico caracterizado por confusión, disminución del nivel de conciencia con la escala para el coma de Glasgow (GCS) de 13 y disartria. En la exploración neurológica destacaban la presencia de signos meníngeos, una afasia mixta leve y una paresia oculomotora (por restricción en la mirada horizontal extrema bilateral). El resto de la exploración es normal, con pupilas medias, reactivas y simétricas y sin ningún tipo de déficit motor.

Se realizó una nueva TC cerebral que fue normal. Se añadió dexametasona al tratamiento pautado y se decidió su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde se corroboró la exploración neurológica inicial y se realizó un electroencefalograma, en el que se objetivó una enlentecimiento difuso del registro de predominio en la región frontotemporal del hemisferio izquierdo.

2.2 Diagnóstico diferencial

Se presenta un caso de meningoencefalitis de carácter predominantemente linfocitario con posible afectación del tronco encefálico, en la que, sin poder descartar definitivamente los principales agentes causales de meningitis bacteriana aguda en el adulto, *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*, que pueden cursar hasta en un 10% de los casos con predominio mononuclear en la pleocitosis del LCR, se debe centrar la atención en los principales microorganismos y patologías que dan lugar a este tipo de presentación clínica (Tabla 1).

Desde el punto de vista infeccioso se deben descartar como primera posibilidad las meningoencefalitis por virus neurotropos, en particular por virus Herpes simplex en el caso de adultos sanos no inmunocomprometidos. Las meningitis víricas, que se inician con fiebre, cefalea y signos de irritación meníngea, y que pueden estar acompañadas de malestar general, vómitos y diarrea, no se caracterizan por graves alteraciones del nivel de conciencia, confusión o coma. Estas últimas si pueden estar presentes en las formas encefalíticas, donde los signos y síntomas presentes reflejan las regiones afectadas, siendo los más frecuentes afasia, ataxia, hemiparesia, movimientos involuntarios y afectación de pares craneales. Los estudios en el LCR (cultivo, detección molecular, pleocitosis de base linfocitaria, normoglucorraquia), métodos de neuroimagen (TC y resonancia magnética nuclear) y los trazos electroencefalográficos permiten su distinción de las infecciones bacterianas.

Las meningoencefalitis producidas por *L. monocytogenes* se producen en el 75-86% de los casos en pacientes con alguna enfermedad grave de base preexistente como neoplasias, enfermedades autoinmunes, trasplante de órganos, etc. (1), condiciones que conllevan habitualmente una alteración de la inmunidad celular. Clínicamente pueden debutar con la aparición de síntomas gastrointestinales, vómitos, diarrea y dolor abdominal, en el 13-44% de los casos (2), sobre todo en los pacientes inmunocompetentes. La fiebre, cefalea y signos meníngeos son los síntomas clínicos más frecuentes, seguidos del descenso del nivel de conciencia y de signos neurológicos focales. Los hallazgos en el LCR son típicamente la pleocitosis de base polimorfonuclear o mixta con linfocitos o monocitos, hipoglucorraquia y concentración proteínica total variable (2). El diagnóstico de certeza se suele establecer fundamentalmente a través del cultivo tradicional (80%) tanto del LCR como de la sangre. Las pruebas de imagen (TC y resonancia magnética) ayudan a excluir otras causas del cuadro clínico, ya que en el caso de la listeriosis suelen ser normales.

Existen varias infecciones subagudas o crónicas del sistema nervioso central que pueden cursar en determinadas etapas de su evolución como meningitis agudas de carácter linfocitario. Sus principales causas son *Mycobacterium tuberculosis*, algunos hongos, espiroquetas y bacterias intracelulares. La meningitis tuberculosa se caracteriza por la formación de pequeños tubérculos en el parénquima encefálico tras su dispersión hematógena en la infección primaria, fundamentalmente pulmonar. Dichos tubérculos pueden llegar a descargar bacilos y antígenos micobacterianos en el LCR, tanto más probable cuanto más cerca del espacio subaracnoideo se encuentren. Esta descarga produce una fuerte reacción inflamatoria, que se refleja en una pleocitosis de carácter linfocitario, hipoglucorraquia y aumento en el contenido proteico. A la cefalea, los signos meníngeos y la febrícula de días de evolución se unen las manifestaciones clínicas propias del lugar anatómico principalmente afectado, como son diferentes neuropatías craneales, radiculopatías y las alteraciones cognitivas. El diagnóstico de certeza se basa fundamentalmente en la detección de DNA de M. tuberculosis en el LCR, ya que tanto las técnicas convencionales de tinción ácido-alcohol resistente y cultivo de micobacterias son muy poco sensibles.

Son numerosos los hongos filamentosos y levaduras que pueden infectar el tejido neuronal en pacientes inmunocomprometidos. Pero, entre los pacientes sanos, cabe destacar las infecciones por Cryptococcus neoformans y los principales hongos dimórficos (*Histoplasma capsulatum, Coccidiodes imnitis* y *Blastomyces dermatitidis*). En nuestro medio, siempre que no se trate de pacientes procedentes de zonas endémicas de infección por hongos dimórficos, el principal hongo causante de meningitis es C. neoformans, fundamentalmente entre pacientes con SIDA o con otras alteraciones de la inmunidad celular. Se trata de una levadura de fácil crecimiento en los medios de cultivo habituales, pero que puede retrasar su crecimiento hasta 30 días, por lo que existen métodos de detección rápida como son el examen en fresco con tinta china y la detección de antígenos criptocócicos.

Las principales espiroquetas que producen afectación neurológica y que cursan con alteración linfocítica del LCR son *Treponema pallidum* y *Borrelia* spp. Las afectaciones neurológicas como la meningitis sifilítica producida por la infección por *T. pallidum* no son exclusivas de fases tardías de la enfermedad, sino que pueden aparecer hasta 3 meses después del primer contacto (3). El LCR se caracteriza únicamente por el aumento de la concentración de proteína total. Por la dificultad en su cultivo, el diagnóstico de neurosífilis recae sobre técnicas moleculares (PCR) y serológicas (reagínicas, VDRL, y treponémicas, FTA-ABS o MHA-TP). La afectación neurológica producida por diferentes especies del género Borrelia puede incluir cuadros compatibles con meningoencefalitis que pueden estar acompañados de neuropatía periférica de diferente naturaleza y deterioro cognitivo. El LCR se caracteriza por el aumento proteico y su diagnóstico se basa en métodos moleculares y serológicos (la detección por EIA de anticuerpos específicos anti Borrelia debe confirmase con su determinación específica mediante Western-blot), debido a la baja sensibilidad de los métodos de visión directa y cultivo.

Otros procesos infecciosos que se incluyen en el diagnóstico diferencial de las meningitis linfocitarias son las infecciones por bacterias intracelulares como *Mycoplasma pneumoniae*, Brucella spp, Rickettsia rickettsii, parásitos como Toxoplasma gondii, tripanosomosis africana, amebiasis, cisticercosis, y otros virus como Epstein-Barr, Citomegalovirus, Varicela-Zoster, virus de la coriomeningitis linfocítica y virus de la inmunodeficiencia humana (síndrome retroviral), así como las infecciones parameníngeas (empiema subdural, absceso epidural) y meningitis supurativas parcialmente tratadas. Todas estas entidades, por su baja frecuencia deberían ser investigadas solo en caso de que aquellas más frecuentes hayan sido previamente descartadas.

Existen también diversos trastornos no infecciosos que pueden dar lugar a signos clínicos y hallazgos en el LCR que pudieran simular una meningitis linfocitaria de origen infeccioso. En este apartado se deben tener en cuenta procesos como la hemorragia subaracnoidea, meningitis neoplásica, meningitis química y trastornos inflamatorios como la sarcoidosis, lupus eritematoso generalizado, enfermedad de Behçet o el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (4). Las principales pruebas diagnósticas que permiten su diferenciación se encuentran resumidas en la Tabla 1.

2.3 Pruebas complementarias

A la vista del cuadro clínico descrito y el diagnóstico diferencial planteado se recomienda la realización de las siguientes pruebas complementarias adicionales:

a) Pruebas de laboratorio:

- Determinación de antígenos bacterianos en LCR
- Detección de virus neurotropos mediante amplificación genética (PCR)
- Mantoux
- Cultivo y detección de DNA de M. tuberculosis mediante PCR
- Determinación de adenosina deaminasa en LCR

b) Pruebas de imagen:

- TC cerebral con y sin contraste
- Resonancia magnética nuclear cerebral con y sin contraste
- Radiografía de tórax

c) Otros:

- Electroencefalograma

Hallazgos en LCR					
Causa	**Caract. clínicas**	**Células infl.**	**Glucorraquia**	**Proteinorraquia**	**Pruebas diagnósticas**
Bacterias					
Listeria monocytogenes	Meningoencefalitis Romboencefalitis	Mononucleares	↓ o ↔	↑	Cultivo
Treponema pallidum	Demencia	Mononucleares	↔	↑	PCR/serología
Borrelia burgdorferi s.l.	Meningoencefalitis Neuropatía perif.	Mononucleares	↔	↑	PCR/serología+WB
Brucella spp	Meningoencefalitis Absceso cerebral	Mononucleares	↓ o ↔	↑	PCR/serología/cultivo
Meningitis bacteriana parc. tratada	Meningitis	Mixta	↓ o ↔	↑	PCR/tinción/antígenos bacterianos
Infecciones parameníngeas	Meningitis Absceso cerebral	Mixta	↓ o ↔	↑	TC con contraste/cultivo
Micobacterias					
Mycobacterium tuberculosis	Meningitis	Mononucleares	↓	↑	PCR/tinción/cultivo
Hongos					
Cryptococcus neoformans	Meningitis	Mononucleares	↓	↑	Cultivo/tinción/antígenos criptocócicos
Virus					
Herpes simples 1/2	Meningitis Encefalitis	Mononucleares	↔ o ↑	↑	Cultivo/PCR
Enterovirus	Meningitis	Mononucleares	↓ o ↔	↑	Cultivo/PCR
Varicela Zoster	Encefalitis	Mononucleares	↔ o ↑	↑	Cultivo/PCR
Coriomeningitis linfocitaria	Meningitis	Mononucleares	↔ o ↑	↑	Cultivo/PCR
HIV	Meningitis Síndrome retrovírico	Mononucleares	↔ o ↑	↑	PCR/p24
Parásitos					
Toxoplasma gondii	Meningoencefalitis Absceso cerebral	Mononucleares	↔	↑	PCR/visión directa
Trypanosoma b. gambiense/ rhodesiense	Meningoencefalitis Alt. nivel conciencia	Mononucleares	↔	↑	PCR/visión directa
Taenia solium (quistes)	Quistes cerebrales	Mononucleares Eosinofilia	↓ o ↔	↑	PCR/serología
No infecciosas					
Hemorragia subaracnoidea	Meningitis	Mixta	↓ o ↔	↑	Imagen
Meningitis neoplásica	Meningitis	Mononucleares	↓	↑	Citologia / Imagen / Marcadores tumorales
Meningitis química	Meningitis	Mixta	↓ o ↔	↑	Imagen
Hipersensibilidad a fámacos	Meningitis	PMN	↓ o ↔	↑	
Sarcoidosis	Meningitis Afec. pares craneales Disfunc. hipotálamo	Mononucleares	↓	↑	ECA

Tabla 1. *Características de las causas más frecuentes de meningitis linfocitaria*

2.4 Evolución y diagnóstico definitivo

A las 24 h de su ingreso en la UCI, se detectó crecimiento bacteriano en el cultivo del LCR y del hemocultivo. En la tinción de Gram de este último se observaron bacilos gram positivos, cortos, regulares y no ramificados. En el cultivo del LCR y del posterior pase de los frascos de hemocultivo aparecieron unas colonias pequeñas (1-2 mm), lisas, grisáceas, que producen una ligera β-hemólisis al levantar la colonia crecida sobre agar sangre. El microorganismo era productor de catalasa y oxidasa negativo, siendo identificado como *L. monocytogenes* mediante el sistema Vitek 2 (BioMérieux, Marnes-La-Coquette, Francia). La cepa aislada era sensible a penicilina, ampicilina, gentamicina, eritromicina, fluorquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol, rifampicina, tetraciclina y cloranfenicol y resistente a todas las cefalosporinas. Se informó a UCI sobre dicho aislamiento así como de las implicaciones diagnósticas y terapéuticas para el paciente. Se añadió al tratamiento pautado ampicilina (2 g/4h) y gentamicina (240 mg/24h). Tras 24 horas de tratamiento la evolución es muy satisfactoria, desapareciendo la afasia y los signos de romboencefalitis, por lo que se decide la retirada del tratamiento del corticosteroide y la cefalosporina de tercera generación. Se realizó una resonancia magnética nuclear cerebral con y sin contraste que no detectó ningún realce patológico. Al segundo día de ingreso en UCI la paciente estaba afebril, orientada y consciente y, aunque con persistencia de cefalea, rigidez de nuca y leucocitosis en sangre periférica, se decidió su alta a planta. Se inició la búsqueda de una enfermedad subyacente que justifique la listeriosis por lo que se llevaron a cabo pruebas de imagen (radiografía de tórax y TC toracoabdominal) y así como la investigación de marcadores tumorales (CEA, CA 19.9, CA 125, CA 15.3, β-2-microglobulina), anticuerpos autoinmunes (antinucleares, factor reumatoide) e infecciones inmunosupresoras (anticuerpos anti HIV, Epstein-Barr, Citomegalovirus), resultando todos ellos negativos. Tras 5 días de tratamiento con gentamicina se suspendió su administración y se realizó una nueva punción lumbar de control a las dos semanas, en la que persistía una alta celularidad (560 leucocitos/mm^3) con predominio mononuclear (99%), glucorraquia y proteinarraquia normales; en la tinción de gram no se observaron gérmenes y su cultivo fue estéril. Tras completar 4 semanas de tratamiento parenteral con ampicilina, asintomática y con los reactantes de fase aguda normalizados, la paciente fue dada de alta.

2.5 Informe de laboratorio

Se aisla *Listeria monocytogenes* en cultivo de LCR y hemocultivo. Cepa sensible al tratamiento de elección, ampicilina y gentamicina. Se recomienda la investigación de enfermedad subyacente o alteración de la inmunidad celular que suele asociarse a este tipo de infección invasora.

3. Discusión

El caso descrito representa una rara entidad caracterizada por la infección sistémica y posterior invasión neurológica, incluida una probable afectación del tronco cerebral, por *L. monocytogenes* en un paciente adulto, previamente sano e inmunocompetente. A continuación se revisan los principales aspectos clínicos y de laboratorio relacionados.

3.1 Características microbiológicas

L. monocytogenes es un bacilo gram positivo, corto, regular, anaerobio facultativo, no esporulado y

no ramificado, productor de catalasa y β-hemólisis. Exhibe movilidad a 25ºC y es capaz de crecer a bajas temperaturas (4-10ºC), lo que le permite sobrevivir en comida contaminada refrigerada. Esta especie se subdivide hasta en 16 serotipos, siendo los tipos 4b, 1/2a y 1/2b los más frecuentemente hallados en muestras clínicas (5).

3.2 Epidemiología

La listeriosis es una infección considerada mayoritariamente de origen alimentario por su capacidad de contaminar los tejidos del ganado destinado al consumo humano y de sobrevivir y enriquecerse en ambientes refrigerados, con lo que no es infrecuente su aparición en forma de brotes asociados al consumo de partidas de alimentos contaminados, fundamentalmente lácteos (6). Aunque el ser humano puede ser también portador intestinal asintomático, no suele ser la fuente de infección de otro paciente.

Los pacientes en mayor riesgo de sufrir una listeriosis son aquellos en edades extremas, neonatos y mayores de 50 años (7), y las mujeres embarazadas, fundamentalmente aquellas que se encuentran en el tercer trimestre de gestación (1). Dentro del grupo de las meningitis bacterianas agudas, las causadas por Listeria son la cuarta en importancia de forma global (7); la tasa de incidencia es mayor en el caso de los neonatos, aunque el mayor número de casos está entre la población mayor de 60 años (7). El otro gran grupo de afectados por Listeria son aquellos que presentan una enfermedad grave de base, en el que el 75-86% de los mismos presentan neoplasias, enfermedades autoinmunes, trasplante de órganos, diabetes mellitus o alcoholismo (1), condiciones que conllevan habitualmente una alteración de la inmunidad celular.

3.3 Manifestaciones clínicas

La presentación clínica más frecuente de la listeriosis en el paciente inmunosuprimido es el síndrome febril, probablemente como consecuencia de la bacteriemia producida. A pesar del hecho de que la vía de transmisión es fundamentalmente por ingestión, los síntomas gastrointestinales ocurren en menos del 50% de los pacientes y en menos del 16% de aquellos con afección neurológica (2), siendo curiosamente más frecuente entre los pacientes sanos que entre los que presentan una enfermedad de base (1).

La afectación neurológica va a dar lugar a tres presentaciones fundamentales: meningitis y meningoencefalitis, romboencefalitis y cerebritis y abscesos cerebrales. Los pacientes con meningitis o meningoencefalitis presentan como signos característicos fiebre (91-100%), cefalea (75%) o signos meníngeos (8); cuya variable aparición y relación al grado de inmunosupresión provoca que una meningitis por Listeria no pueda ser excluida en su ausencia. Otros síntomas presentes en una frecuencia mucho menor son el descenso del nivel de conciencia, que puede abarcar desde la confusión al letargo y el coma o los signos neurológicos focales, como la hemiparesia, objetivable tan solo en el 10-15% de los pacientes (2).

La romboencefalitis o encefalitis del tronco del encéfalo es una entidad poco frecuente, pero que se ha asociado, casi de manera exclusiva, a la infección local por *L. monocytogenes* (1). Su frecuencia de aparición está en el rango de 1-24% de las afecciones neurológicas por *Listeria* (9), aunque es probable que sea una entidad poco reconocida y considerada como meningoencefalitis. En contraste con las formas meningíticas y meningoencefalíticas, esta presentación ha demostrado ser más frecuente entre la población sana que en los pacientes con enfermedades de base o inmunosuprimidos, como muestran series de hasta un 72% de pacientes previamente sanos (9). Clínicamente, presentan una primera fase de cefalea, nauseas y vómitos, fiebre y malestar, a los que se unen debilidad y desorientación, y posteriormente se desarrollan los signos específicos de afectación del tronco encefálico, como parálisis faciales unilaterales, daño de alguno de los pares

craneales troncoencefálicos, disartria, disfagia, vértigo y ataxia (1), como confusamente se presentaban en el caso descrito.

La cerebritis y la aparición de abscesos cerebrales son otras de las formas de afectación neurológica por *L monocytogenes* que se presenta fundamentalmente en pacientes gravemente inmunosuprimidos, pero que queda fuera del alcance de esta discusión.

3.4 Diagnóstico

El diagnóstico de las infecciones invasoras por *Listeria* va a estar basado en las características clínico epidemiológicas anteriormente descritas y en los hallazgos del laboratorio, así como en las pruebas de imagen.

Los principales hallazgos procedentes del laboratorio son en primer lugar la leucocitosis neutrofílica presente en sangre periférica (> 10.000 leucocitos/mm3) en hasta el 40% de los infectados, consecuencia fundamental de la diseminación hematógena del bacilo (2). Están también presentes otros marcadores inespecíficos de inflamación como la proteína C reactiva, el aumento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria y la hipertransaminasemia (8).

En el LCR, a pesar del nombre del germen protagonista, se halla una pleocitosis de carácter neutrofílico o mixto con células mononucleares en más del 50% de los casos de infección neurológica (2). Son también característicos el aumento de la concentración de proteína y la hipoglucorraquia variable, asociándose esta última a un peor pronóstico (1). Todos estos hallazgos son inespecíficos, y no pueden por si solos descartar una infección por *L. monocytogenes*, para lo que se recurre al diagnóstico de certeza, proporcionado por el cultivo del germen en medios artificiales. El cultivo del germen causante de la meningitis o meningoencefalitis es exitoso en el 80% de los casos, estando además acompañado por su aislamiento en muestras de sangre periférica procesadas a través del hemocultivo en más el 75% de los mismos (1, 8). Es por ello que se recomienda el cultivo de LCR junto a la extracción de hemocultivos ante toda sospecha clínica de meningitis bacteriana aguda.

A diferencia de los métodos serológicos, que no han demostrado ser útiles, las técnicas moleculares para la detección de ADN de L. monocytogenes pueden mejorar la sensibilidad del cultivo del LCR, sobre todo en aquellos pacientes que han sido parcialmente tratados con antibióticos previamente a la obtención de la muestra (10).

La CT y la resonancia magnética añaden poco al diagnóstico de listeriosis pero permiten descartar otras causas de infección neurológica (1).

3.5 Tratamiento

Una de las principales características de *L. monocytogenes* es su resistencia intrínseca a toda la familia de las cefalosporinas, fármacos de primera línea usados en el tratamiento empírico de las meningitis bacterianas agudas; de ahí la importancia de un rápido diagnóstico y detección del germen causante de la infección que nos permita adoptar un tratamiento dirigido realmente eficaz.

Aunque *Listeria* es sensible normalmente al resto de penicilinas, la droga de elección es ampicilina (2 g/4h en adultos y 300 mg/kg/día en niños) por su efectividad contra un mayor número de cepas y serotipos diferentes que la penicilina (11). Además se recomienda la adición de gentamicina (2 mg/kg/8h) para mejorar la efectividad (1). Entre las alternativas está la combinación trimetoprim-sulfametoxazol (12). El uso de vancomicina, eritromicina o tetraciclina no está recomendado por la poca información y experiencia acumulada con dichos fármacos (12).

La duración del tratamiento debe ser de al menos 2 semanas, recomendándose 3-4, sobre todo entre los pacientes inmunosuprimidos (11).

4. Bibliografía

1. Bartt R. Listeria and atypical presentations of Listeria in the central nervous system. Sem Neurol 2000;3:361-73.
2. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with Listeria monocytogenes. Medicine (Baltimore) 1998;77:313-36.
3. Hook EW, Marra CM. Acquired syphilis in adults. N Engl J Med 1992;326:1060-9.
4. Roos KL, Tyler KL. Meningitis, encephalitis absceso encefálico y empiema. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL Eds. Mexico 2006.
5. Schuchat A, Swaminathna B, Broome CV. Epidemiologyof human listeriosis. Clin Microbiol Rev 1991;4:169-83.
6. Rossi ML, Paiva A, Tornese M, Chianelli S, Troncoso A. Listeria monocytogenes outbreaks: A review of the routes that favor bacterial presence. Rev Chilena Infectol 2008;25:328-35.
7. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 1997;337:970-6.
8. Skogberg K, Syrjanen J, Jahkola M et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. Clin Infect Dis 1992;14:815-21.
9. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhomboencephalitis) due to Listeria monocytogenes: case report and review. Clin Infect Dis 1993;16:689-702.
10. Bøving MK, Pedersen LN, Møller JK. Eight-plex PCR and liquid array detection of bacterial and viral pathogens in cerebrospinal fluid from patients with suspected meningitis. J Clin Microbiol 2009; Epub ahead of print.
11. Chambers HF, Neu HC. Penicillins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dollin R, eds. Principals and practice of infectious diseases. 4th Ed. New York: Churchill Livingstone; 1995: 233-46.
12. Levitz RE, Quintiliani R. Trimethoprim-sulphamethoxazole for bacterial meningitis. Ann Intern Med 1984;100:881-90.

20

TROMBOSIS MÚLTIPLE EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE BEHÇET Y DOBLE HETEROCIGOSIDAD PARA EL FACTOR V LEIDEN Y LA MUTACIÓN G20210A DEL GEN DE LA PROTROMBINA

Vayá Montaña, Aparo; Todolí Parra, J; Ricart Vayá, JM; España Furió, F.

Hospital Universitario La Fe. Valencia

1. Introducción

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad multisistémica de naturaleza inflamatoria, que se caracteriza por la presencia de aftas orales y genitales recurrentes, uveitis y lesiones cutáneas, pudiendo afectar también a otros órganos tales como articulaciones, sistema nervioso central y sistema vascular. Las complicaciones trombóticas aparecen en el 25% de los pacientes, afectando tanto al área venosa como al arterial y no estando su etiología definida. Se ha sugerido que la lesión o disfunción endotelial, la hipofibrinolisis, alteraciones hemorreológicas o un estado de hipercoagulabilidad podrían estar vinculados patogénicamente al desarrollo de eventos trombóticos en estos pacientes. Existe una marcada controversia acerca del papel que los polimorfismos factor V Leiden y mutación G20210A del gen de la protrombina pueden jugar en este sentido, debido fundamentalmente a la distinta prevalencia de las mismas en las diferentes áreas geográficas.

Se describe el caso clínico de un paciente joven con EB que desarrolló diversos episodios trombóticos graves y de localización inusual, a pesar de encontrarse dentro del rango terapéutico de hipocoagulabilidad (INR: 2-3).

El estudio de trombofilia reveló que el paciente era doble heterocigoto para el factor V Leiden y para la mutación G20210A del gen de la protrombina.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis, exploración física

Paciente de 27 años, que consulta por clínica de hipertensión endocraneal (cefalea persistente intensa refractaria a analgésicos, náuseas y vómitos). En la exploración física se detecta aftosis oral y edema de papila bilateral en el fondo de ojo, siendo el resto de la exploración física normal.

El paciente refiere haber padecido varios episodios de aftosis oro-genital en los últimos años y un episodio de tromboflebitis superficial. No presentaba factores de riesgo cardiovascular concomitantes, excepto el consumo de 20 cigarrillos/día.

2.2 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

No había antecedentes familiares de interés. Se solicitó estudio analítico con hemograma, bioquímica completa, VSG, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, ANCAs, complemento, proteinograma y sedimento urinario, además del ECG y RX de tórax, sin hallazgos relevantes.

Se practicó una TAC cerebral y resonancia magnética que confirmó el diagnóstico de trombosis de senos venosos cerebrales (Figura 1)

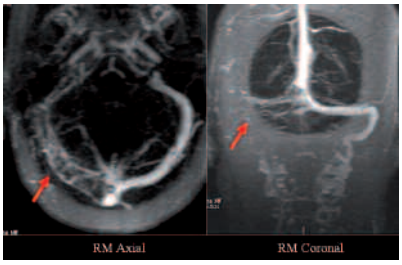


Figura 1. *Trombosis senos venosos cerebrales*

La evolución inicial fue buena tratándose con anticoagulantes y azatioprina, ante la sospecha de una enfermedad de Behçet.

Tras abandonar la terapéutica anticoagulante se remitió para estudio de trombofilia, siendo diagnosticado de doble heterocigosis para el factor V Leiden y la mutación G20210A de la protrombina (Tabla1). Unos meses después, padeció una trombosis venosa profunda poplítea derecha a pesar de encontrarse en rango terapéutico de hipocoagulabilidad (INR: 3).

Pruebas	Propósitus	Valores normales
Tiempo de protrombina	13.2 seg	11.5 – 13.7 seg
Tiempo de tromboplastina p.activado	29.9 seg	26.0 – 37.0
Fibrinògeno (mg/dL)	251	170 – 400
F.von Willebrand (%)	68	70 – 120
FVIIIc (%)	54	70 – 120
PAI-1 (ng/mL)	9	2.0 – 30.0
Plasminógeno (%)	94	70 – 120
Viscosidad sanguínea 230s-1 (cP)	4.58	4.36 – 4.70
Lupus anticoagulante	Negativo	
AAC IgG (GPL)	14	1 – 15
AAC IgM (MPL)	4	1 – 15
Antitrombina (%)	113	70-120
Proteína C (%)	132	70 -120
Proteína S (%)	101	70 – 120
Factor V Leiden	(+/-)	
Protrombina G20210A	(+/-)	
C677T MTHFR	(-/-)	
Homocisteína ?M	13.2	5 – 15

Tabla1: *Hallazgos hemostáticos y trombofílicos en el propósitus*

(+/-) Presencia de mutación en heterocigosis (-/-) Ausencia de mutación

Posteriormente el paciente abandona el tratamiento y el seguimiento durante varios años hasta que es ingresado por pericarditis aguda. Se pauta aspirina y azatioprina.

Desde este ingreso padece brotes de aftosis y algunos episodios de tromboflebitis superficial. Dos años después ingresa de nuevo por brote con aftosis, pleuritis y eritema nodoso, tras haber abandonado de nuevo el tratamiento y el seguimiento. Seis meses más tarde presenta un nuevo episodio de trombosis venosa profunda extensa de todo el miembro inferior izquierdo (Figura 2), reiniciándose anticoagulación oral. A los ocho meses ingresa por pleuritis aguda. Desde esa fecha el paciente ha permanecido clínicamente estable con algunos episodios leves de aftosis.

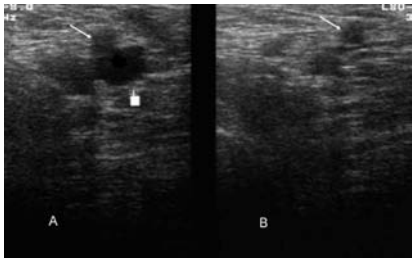


Figura 2. *Trombosis venosa profunda en vena femoral común (A). Ausencia de colapso de la vena con compresión (B)*

Nunca ha padecido afectación ocular.

El estudio familiar reveló que su madre no presentaba ninguna de las dos mutaciones. El padre no pudo estudiarse por haber fallecido. Su hermana era también doble portadora de ambas mutaciones. Uno de los hijos del propósitus era heterogocito para el factor V Leiden y el otro para la mutación G20210A del gen de la protrombina.

2.3 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

El diagnóstico diferencial inicial se planteó con las entidades que se indican.

Causas de trombosis de los senos y venas cerebrales

- Idiopáticas
- Infecciones
- Daño estructural de los senos venosos
- Traumatismo
- Tumores del SNC
- Neurocirugía
- Trombofilias adquiridas o hereditarias
- Coagulación intravascular diseminada
- Trombopenia secundaria a heparina
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Policitemia vera
- Neoplasias sólidas y hematológicas
- Enfermedad de Behçet
- Lupus eritematoso sistémico
- Granulomatosis de Wegener
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Deshidratación grave
- Síndrome nefrótico

2.4 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

- Trombosis de senos venosos cerebrales
- Tromboflebitis superficial y trombosis venosa profunda de miembros inferiores recidivante
- Trombofilia hereditaria congénita (doble heterocigosidad para el factor V Leiden y la mutación G20210A del gen de la protrombina)
- Enfermedad de Behçet. El paciente cumple el criterio mayor y dos menores (criterios 2 y 4) del Grupo Internacional para la Enfermedad de Behçet. (Tabla 2)

1. Ulceras orales recurrentes (aftosis mayor, aftosis menor, úlceras herpetiformes) Han de ser observadas por el médico o por el paciente y haber recurrido al menos 3 veces en un período de 12 meses. Deben existir 2 ó más de los siguientes criterios, además de la aftosis oral indicada, en ausencia de otras enfermedades que los justifiquen.
2. Ulceras genitales recurrentes (úlceras aftosas observadas por el médico o por el paciente).
3. Afectación ocular: uveítis (anterior, posterior, células en el humor vitreo con lámpara de hendidura o bien vasculitis retiniana diagnosticada por un oftalmólogo).
4. Lesiones cutáneas: eritema nodoso observado por un médico o por el paciente, pseudofoliculitis o lesiones papulopustulosas, o nódulos acneiformes observados por un médico en un postadolescente sin tratamiento esteroideo.
5. Test de "patergia" positivo: leído por un médico entre las 24 y las 48 horas

Tabla 2. *Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behcet (International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet disease. Lancet 1990; 335: 1078-80).*

3. Discusión: revisión actual del tema

Los pacientes con EB presentan un incremento del riesgo trombótico, cuyos mecanismos patogénicos no están totalmente establecidos. En el presente caso clínico, dado que se trataba de un cuadro trombótico grave y de localización inusual, realizamos un barrido completo de pruebas analíticas encaminadas al diagnostico de lesión endotelial (vW, FVIIIc), hiperviscosidad (viscosidad sanguínea) hipofibrinolisis (PAI1 y polimorfismo 4G/5G) e hipercoagulabilidad [déficit de los inhibidores fisilógicos de la coagulación (AT, PC, PS), factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, polimorfismo C677T del gen de la MTHFR y nivel de homocisteína].

Dentro de la batería de pruebas realizadas destaca en el estudio de trombofilia que el paciente es doble heterocigoto para el factor V Leiden y la mutación G20210A del gen de la protrombina. Como es conocido, la mutación G20210A del gen de protrombina es el defecto genético mas prevalente en la población española, especialmente en el área mediterránea, donde afecta al 4% de la población, incrementando entre 2 y 3 veces el riesgo trombótico. El factor V Leiden con una prevalencia del 2 % en nuestro medio, incrementa 7 veces el riesgo trombótico. La doble heterocigosidad, Leiden mas protrombina, es muy inusual e incrementa 30 veces el riesgo trombótico.

La mutación de la protrombina G20210A ha sido evaluada por diferentes autores como posible causa de trombosis en pacientes con EB, siendo los resultados contradictorios ya que algunos encuentran que incrementa 14 veces el riesgo trombótico mientras que otros no observan asociación. Igualmente es controvertido el papel que la mutación factor V Leiden puede jugar en el estado protrombótico de estos pacientes.

Hasta la fecha no se han publicado casos de pacientes con EB con esta doble mutación.

En un metaanálisis llevado a cabo por nuestro grupo en 79 pacientes con EB y 84 controles, observamos que la mutación G20210A de la protrombina constituía un factor de riesgo trombótico en estos pacientes, y la homocigosidad de dicha mutación así como la presencia de defectos trombofílicos combinados incrementaba exponencialmente el riesgo trombótico.

El presente caso clínico sugiere la indicación de llevar a cabo en pacientes con EB un cribado de los defectos trombofilicos mas prevalentes para evaluar el riesgo trombótico y administrar la profilaxis antitrombótica adecuada en situaciones de riesgo tales como cirugía, traumatismo, inmovilización por férula o yeso entre otros. Igualmente en mujeres con EB debería realizarse este estudio antes de prescribir anticonceptivos orales.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado, en parte, por el Instituto de Salud Carlos III (RETICS RECAVA RD06/0014/0004).

4. Bibliografía

1. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet disease. Semin Arthritis Rheum. 1998;27:197–217.
2. Koc Y, Güllü I, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. J Rheumatol 1992;19:402–10.
3. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y, et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. Ann Rheum Dis 2004;63:1445–9.
4. Ates A, Düzgün N, Ulu A, et al. Factor V gene (1691A and 4070G) and prothrombin gene 20210A mutations in patients with Behçet's disease. Pathophysiol Haemost Thromb 2003;33:157–63.

5. Navarro S, Ricart JM, Medina P, et al. Activated protein C levels in Behçet's disease and risk of venous thrombosis. Br J Haematol 2004;126:550–6.

6. Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, et al. Association of factor V Leiden with Behçet's disease. J Rheumatol 1997;24:2196–8.

7. Gurgey A, Balta G, Boyvat A. Factor V Leiden mutation and PAI-1 gene 4G/5G genotype in thrombotic patients with Behçet's disease. Blood Coagul Fibrinolysis 2003;14:121–4.

8. Demiroglu H, Yalcin S, Buyukasik Y, et al. Increased erythrocyte aggregation as an indicator for an aggressive clinical course in Behçet's disease: a prospective study. Ann Rheum Dis 1998;57:694–6.

9. Espinosa G, Font J, Tassies D, et al. Vascular involvement in Behcet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. Am J Med 2002;112:37–43.

10. Toydemir PB, Elhan AH, Tukun A, et al. Effects of factor V gene G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, and prothrombin gene G20210A mutations on deep venous thrombogenesis in Behçet's disease. J Rheumatol 2000;27:2849–54.

11. Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behçet's disease and deep vein thrombosis. Arthritis Rheum 2004;51:177–83.

12. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for the diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990;335:1078–80.

13. Ricart JM, Vayá A, Todolí J, et al. Thrombophilic risk factors and homocysteine levels in Behçet's disease in eastern Spain and their association with thrombotic events. Thromb Haemost 2006;95:618-24.

14. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, et al. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. Haematologica 2002;87:1095–108.

15. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism—pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. Thromb Haemost 2001;86:809–16.

16. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. N Engl J Med 1999;341:801–6.

17. González_Porras JR, García Sanz R, Alberca I, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in patients with G20210A mutation in the prothrombin gene or factor V Leiden mutation. Blood Coagul Fibrinolysis 2006;17:23-8.

18. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. Haematologica 2007;92:1107-14.

21

INTOXICACION ALIMENTARIA POR BOTULISMO

Alberte Castiñeiras, Armando; Pérez Pascual, Pilar; San Miguel Hernández, Ángel.

Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

1. Introducción

El botulismo es un cuadro neurológico causado por la toxina del *Clostridium botulinum*, que excepcionalmente sigue siendo frecuente en nuestro medio, principalmente en el medio rural debido a la ingesta de alimentos caseros en malas condiciones.

El germen es un bacilo grampositivo anaerobio esporulado que se encuentra en el suelo y en el agua de todo el mundo. Tiene siete neurotoxinas, pero las responsables del cuadro clínico en la mayoría de los casos son la A, la B y la E.

El mecanismo por el que se produce la enfermedad es un bloqueo irreversible de los canales del calcio del terminal sináptico en todas las sinapsis colinérgicas, impidiendo la liberación de acetilcolina en la placa motora de la unión neuromuscular, las fibras parasimpáticos posganglionares y los ganglios del sistema nervioso autónomo.

Existen diferentes tipos de botulismo, que se comentarán en la "discusión":

- Botulismo alimentario
- Botulismo de las heridas
- Botulismo infantil
- Botulismo entérico del adulto
- Botulismo de origen desconocido

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis, exploración física

Paciente varón de 23 años de edad, sin antecedentes de enfermedades previas. Ingreso en el Servicio de Urgencias de nuestro Centro, acusado de un cuadro de instauración rápida con: despeño diarreico que no progresa a gastroenteritis. Otros síntomas de 48 horas de evolución fueron: visión borrosa-diplopia, disfagia, disartria, mareo y debilidad generalizada, acompañado inicialmente de nauseas. No síndrome febril.

Antecedentes epidemiológicos: refiere ingesta de alimentos elaborados domésticamente (albóndigas y arroz) de dudoso proceso de conservación (no suelen realizar conservas en casa). Refiere haber ingerido en los 7-15 días previos estos alimentos deficientemente conservados a temperatura ambiente y con un intervalo de tiempo entre la preparación y el consumo de 6 días aproximadamente. Tras la ingesta, el envase con los restos alimenticios fue eliminado. Ningún otro familiar ingirió estos alimentos.

En urgencias se objetiva ptosis palpebral, midriasis bilateral arreactiva, sequedad de boca, disartria y disfagia. Se realiza test de pilocarpina ocular, con respuesta en miosis.

2.2 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

Miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton, síndrome de Guillain-Barre (parálisis ascendente con alteración sensitiva) y su variante de Miller-Fisher (oftalmoplejia, ataxia y arreflexia), polineuropatía diftérica, ictus troncoencefálico, poliomielitis, intoxicación por organosfosforados, atropina, monóxido de carbono o aminoglucósidos, setas, picadura de garrapata, toxina paralítica de moluscos y peces, hipocalcemia, hipermagnesemia.

Ante la sospecha del cuadro clínico compatible con intoxicación botulínica, tras 12 horas de estancia en la Unidad de Observación del Servicio de Urgencias y ante las posibles complicaciones, el paciente es derivado a la UVI y comienza a instaurarse tratamiento con antitoxina botulínica.

2.3 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

- El diagnóstico es fundamentalmente clínico y puede estar apoyado por la existencia de otras personas afectadas en el entorno del paciente.
- Analítica general: incluyendo calcio y magnesio para descartar otras etiologías.
- Gasometría arterial.
- El diagnóstico de confirmación se realiza al identificar la toxina en sangre y en muestras de heces o alimentos y por cultivo en medio anaerobio de heces o de exudado de herida. La excreción de toxina y la presencia de *Cl. Botulinum* en las heces pueden prolongarse durante un mes después del inicio de los síntomas. La identificación de toxina en sangre puede ser negativa, sobre todo en el botulismo infantil y en el de las heridas. El aislamiento del microorganismo en el alimento, pero no de la toxina, es insuficiente para el diagnóstico.
- Si se plantea el diagnóstico diferencial con la miastenia gravis puede ser útil el test del edofronio y la determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, aunque puede haber una respuesta transitoria al test del edofronio en algunos pacientes con botulismo leve.

Al paciente se le extrajo sangre para determinaciones analíticas rutinarias y se hizo una interconsulta al Servicio de Microbiología del Laboratorio para apoyo diagnostico, solicitando la determinación de la toxina botulÍnica. También se obtuvieron muestras para cultivo de heces, hemocultivos y gasometrías arterial y venosa.

Desde su ingreso en UCI y durante varias semanas, persistió la misma exploración física: diplopia, ptosis palpebral, disfagia y disartria, sin presentar ningún empeoramiento ni mejoría de la sintomatología, siguiendo ingresado en la UCI para vigilancia.

La determinación de toxina botulínica no es un análisis que se realice habitualmente en los Laboratorios Clínicos, por lo que se puso en contacto con el Servicio de Microbiología con el Laboratorio y Centro Nacional de Alimentación integrado en la Agencia Nacional de Seguridad Alimentaria de Majadahonda, que nos dieron las oportunas recomendaciones y orientaron los trámites burocráticos.

2.4 ¿Estaría indicada alguna prueba complementaria para alcanzar el diagnóstico?

- Rx tórax y abdomen.
- TAC craneal, RMN o punción lumbar: pueden ser útiles, sobre todo para descartar otras enfermedades. El LCR suele ser normal.
- EMG: útil para el diagnóstico y sirve también para descartar otras enfermedades (Guillain-Barre, miastenia gravis). En los músculos afectados se objetiva una disminución de la amplitud de los potenciales musculares de acción con un incremento en la respuesta tras estimulación rápida repetitiva del nervio motor. Esto último también se ve en el síndrome de Lambert-Eaton. La velocidad de conducción motora es normal.
- Espirometría: la medición de la capacidad vital es útil para detectar de forma precoz la necesidad de ventilación mecánica.

2.5 Informe del Laboratorio

Gasometría Arterial

Presión barométrica	705 mmHg	
pH	7.39	(7.35-7.45)
pCO2	33 mmHg	(35-48)
pO2	80 mmHg	(75-107)
CO2 total (TO2)	24.7 mmol/L	(20-28)
Saturación de Oxigeno (sO2) calculada	95 %	(95-98)
Bicarbonato (CO3H-)	23.7 mmol/L	(21-28)
Bicarbonato estandar (SBC)	25.8 mmol/L	(22-27)
Exceso de Bases (EB)	1.2 mmol/L	(-2 – 2)
E. bases en fluido extracelular (BEecf)	-0.3 mmol/L	(-3 – 3)
FIO2	30 %	
pO2/FIO2	266.7	
pO2 Alveolar	159 mmHg	
pO2 gradiente aterio/alveolar	78.8	

Bioquímica

Glucosa	105 mg/dl	(70-110)
Sodio	144 mmol/L	(136-146)
Potasio	4.1 mmol/L	(3.5-5)
Cloruro	106 mmol/L	(96-110)
Urea	42 mg/dL	(10-50)
Creatinina	0.7 mg/dL	(0.7-1.4)
Lactato	0.9 mmol/L	(0.7-2.1)
Amonio	22.01 umol/L	(9-75)
Osmolalidad en sangre	277 mOs/Kg	(280-300)
Proteínas totales	5.7 g/dL	(6-8.5)
Albúmina	1.7 g/dL	(3.5-4.6)
ALT/GPT	37 U/L	(1-45)
AST/GOT	34 U/L	(1-40)
GGT	52 U/L	(10-70)
Bilirrubina total	2 mg/dL	(0.2-2)
Bilirrubina directa	0.3 mg/dL	(0-0.3)
Bilirrubina Indirecta	1.7 mg/dL	(0-1)
Calcio.	8.2 mg/dL	(8.1-10.6)
Calcio Iónico	4.6 mg/dL	(4.5-5.2)
Fosfato	3.2 mg/dL	(2.5-4.5)
Magnesio	1.6 mg/dL	(1-3)

Bioquímica orina

Glucosa	0 g/L	(0-0)
Urea	1212 mg/dL	(1000-3000)
Creatinina	32 mg/dL	(50-180)
Sodio	129 mmol/L	(50-120)
Potasio	18.2 mmol/L	(25-50)
Osmolalidad orina.	499 mOs/Kg	(500-1000)

Microbiología

Cultivo de Heces	Se aisla C. botulinum
Hemocultivos	Negativos

2.6 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

El diagnostico es compatible con intoxicación alimentaria botulínica.

3. Discusión: revisión actual del tema

El botulismo es un trastorno neuroparalítico caracterizado por la aparición de una parálisis fláccida descendente, producido por la toxina del *Clostridium botulinum*.

El agente causal de esta enfermedad es un bacilo grampositivo anaerobio que sobrevive en suelos y sedimentos marinos por medio de la formación de esporas (formas vegetativas). Las esporas del *Clostridium botulinum* germinan favorecidas por ciertas condiciones ambientales. El bacilo, durante su crecimiento y autólisis, libera una potente neurotoxina, responsable de la sintomatología de la enfermedad. Existen 7 tipos de toxina designadas desde la A hasta la G. En humanos la enfermedad está causada por las toxinas A, B, E y F. En niños, la mayoría de los casos están ocasionados por las toxinas A y B. Las toxinas botulínicas, en función de su peso molecular, son los venenos más potentes que se conocen. Son proteínas constituidas por dos cadenas polipeptídicas termolábiles (se destruyen en 10 minutos a 100 ºC).

La toxina es absorbida desde el tracto intestinal y pasa a la circulación sistémica hasta alcanzar las terminaciones neuromusculares. A ese nivel se une a los receptores de las células nerviosas de terminaciones colinérgicas, bloqueando la liberación de acetilcolina en las sinapsis parasimpáticas y uniones neuromusculares. Como consecuencia se bloquea la transmisión nerviosa, produciéndose una disfunción tanto a nivel del sistema nervioso autónomo como a nivel muscular.

3.1 Epidemiología

Existen diferentes tipos de botulismo:

Botulismo por intoxicación alimentaria

Originado por la ingestión de toxina botulínica preformada. Esta situación se produce cuando un alimento contaminado con esporas de *Clostridium botulinum* está almacenado en condiciones anaerobias que permiten su germinación, multiplicación y producción de toxina. Esta toxi-

na es inodora e insípida y se desnaturaliza a temperaturas superiores a 80º. Ocurre sobre todo tras el consumo de conservas caseras (vegetales, frutas, condimentos y con menos frecuencia carne y pescado). El período medio de incubación es de dos días, aunque puede variar entre 6 horas y 8 días. Cuanto más largo es este periodo, los síntomas son más leves. La mayoría de los casos descritos se producen por la ingesta de alimentos de elaboración casera, sobre todo vegetales, pescados y frutas.

Botulismo de heridas

Es la forma menos frecuente. Se produce cuando, en una herida abscesificada y contaminada por esporas de *C. botulinum*, las esporas germinan, favorecidas por la condición de anaerobiosis, dando lugar a la elaboración de toxina. La clínica es similar (faltan los síntomas digestivos), pero el periodo de incubación es más largo, entre 5 y 15 días. En los últimos años se han descrito casos a partir de inyecciones subcutáneas de heroína contaminada con esporas de *Clostridium*.

Botulismo infantil

Se produce por la ingesta de esporas de *C. botulinum*, que a nivel del tracto digestivo (intestino grueso), en condiciones de anaerobiosis, son capaces de germinar, multiplicarse y producir toxina. Su aparición es algo más larvada. Esta forma afecta casi exclusivamente a niños menores de 1 año. El mayor número de casos se produce entre 6 meses y 1 año de vida (90 % de casos), e incluso se han descrito casos en el período neonatal. Se han descrito casos de botulismo infantil en adultos que presentan alteraciones funcionales del tracto gastrointestinal. Esto indica que la microflora intestinal parece determinar la susceptibilidad para la colonización y el crecimiento de esporas. Suele ocurrir por ingestión de miel contaminada por esporas. La miel es el único alimento claramente implicado como fuente de esporas, aunque en la mayoría de los casos no se logra establecer la fuente infectante (85 % de casos) y tan sólo en un 20 % de los casos se demuestra su relación con el consumo de miel. Se consideran factores de riesgo para el botulismo infantil el hábitat en zonas rurales o cercanas a lugares de construcción, ya que en estas circunstancias ambientales aumentaría el riesgo de ingesta de esporas. Se han investigado factores que podrían influir en la vulnerabilidad del intestino infantil a la infección por *C. botulinum*. Los niños que reciben lactancia materna podrían tener mayor riesgo de ser colonizados a partir de los 2 meses de vida, en relación con los que reciben lactancia artificial. Sin embargo, la gravedad de la expresión clínica sería menor. Esto podría estar en relación con una mayor acidez intestinal en los lactados al pecho, lo cual impide el desarrollo bacteriano. Además, la lactancia materna contiene factores inmunológicos protectores que contribuirían a que la expresión clínica de la enfermedad fuera más atenuada.

Botulismo entérico del adulto

Ocurre en niños mayores y en adultos por un mecanismo similar al botulismo infantil. En general, se suele asociar con alteraciones de la flora gastrointestinal.

Botulismo de origen desconocido

Comprende los casos que no se pueden atribuir a un alimento concreto.

3.2 Formas clínicas

El botulismo se clasifica en tres formas clínicas según el mecanismo patogénico:

a) Botulismo por intoxicación alimentaria.
b) Botulismo de heridas.
c) Botulismo infantil.

Las manifestaciones clínicas son similares en todas las formas, con ciertas características típicas sobre todo en el botulismo infantil.

Botulismo alimentario

El período de incubación oscila entre 6 horas y 8 días, aunque generalmente los síntomas aparecen de 18 a 36 horas tras la ingesta de la toxina. El síndrome clínico está dominado por los síntomas neurológicos que varían desde la debilidad muscular o parálisis de los nervios craneales hasta la parada cardiorrespiratoria. Los primeros síntomas suelen ser generales (debilidad, laxitud) y digestivos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea. Los síntomas derivados de la interrupción de la transmisión colinérgica a nivel parasimpático son: menor salivación con sequedad de boca, lengua y faringe. Los síntomas neurológicos pueden aparecer simultáneamente o días más tarde. Predomina la afectación de pares craneales: visión borrosa, diplopía, fotofobia, disfagia, disartria y debilidad muscular en las extremidades. El enfermo, sin embargo, está alerta y afebril. La recuperación clínica se produce al cabo de semanas o meses. En la actualidad la mortalidad ocurre en el 5-10 % de los casos de botulismo alimentario.

Botulismo de heridas

Las manifestaciones clínicas son semejantes a las del botulismo alimentario, excepto en que los síntomas abdominales están ausentes y que el período de incubación es más prolongado (4-14 días). La mortalidad es aproximadamente de un 15 %.

Botulismo infantil

Su espectro de gravedad clínica puede ir desde síntomas poco prominentes hasta un proceso fulminante con evolución fatal. El período de incubación es de 3 a 30 días desde la ingesta de esporas hasta el inicio de las manifestaciones clínicas. El pronóstico es bueno si el inicio de la enfermedad es lo suficientemente gradual para permitir su ingreso hospitalario. El inicio de los síntomas puede ser abrupto, en horas, o gradual a lo largo de varios días. El síntoma más relevante y precoz es el estreñimiento, que puede preceder al resto de síntomas en semanas. Las manifestaciones neurológicas son prominentes y consisten en una parálisis fláccida simétrica y descendente. Comienza por la afectación de los músculos inervados por pares craneales y progresa de forma descendente al tronco (debilidad de músculos respiratorios y diafragma) y finalmente a las extremidades.

Examen físico: Los niños están afebriles, hipotónicos, con dificultad para el sostén cefálico, succión y llanto débil, escasos movimientos espontáneos, sequedad de mucosas y progresivamente debilidad descendente. Los síntomas neurológicos incluyen: ptosis palpebral y dilatación pupilar sin respuesta a la luz. Se produce una pérdida del control de esfínteres y un aumento del esfuerzo respiratorio llegando a producirse apnea. Los reflejos tendinosos están disminuidos o ausentes. Las alteraciones del sistema nervioso autónomo se manifiestan por sequedad de mucosas, estreñimiento y retención urinaria. Toda la sintomatología tiene un pico a los 2 o 3 meses para resolverse posteriormente.

3.3 Diagnóstico diferencial

El botulismo infantil plantea problemas diagnósticos ya que su presentación es similar a otros procesos tales como sepsis, síndrome viral, deshidratación, meningoencefalitis, miastenia gravis, síndrome de Reye, síndrome de Guillain-Barré, hipotiroidismo, accidente cerebrovascular, encefalopatía metabólica, intoxicación por organofosforados y monóxido de carbono, o muerte súbita del lactante.

3.4 Diagnóstico

La confirmación de botulismo se basa en la detección de toxina o del *C. botulinum* en el paciente o en el alimento sospechoso. Se debe sospechar en todo niño menor de 1 año que presente estreñimiento, debilidad muscular, llanto débil y dificultad en la deglución.

El diagnóstico definitivo se establece por la detección de: 1) toxina en suero; 2) toxina y/o *C. botulinum* en heces, y 3) toxina y/o C. botulinum en alimento sospechoso.

En el botulismo infantil la toxina en suero es raramente detectada (1% de casos), y en los casos del botulismo alimentario o de herida se detecta más fácilmente. Las muestras de suero obtenidas a partir de 3 días tras la ingestión de la toxina son generalmente negativas, en cuyo caso su detección en heces o alimento constituye la base del diagnóstico.

La detección de toxina en heces o el cultivo de *C. botulinum* pueden ser positivos hasta 100 o 150 días tras la resolución de los síntomas.

Las heces de los niños enfermos contienen grandes cantidades de toxina y su detección confirma el diagnóstico. En el caso del botulismo alimentario, se investigará la presencia de toxina en el alimento sospechoso.

Detección de toxina. Se investiga su presencia en suero, heces, contenido gástrico o exudado de heridas. Se utiliza el test de inoculación al ratón (test de bioensayo en el ratón). La presencia de toxina se determina, una vez inoculada al ratón, a partir de su inactivación biológica por medio de la administración de antitoxina botulínica específica. Esta prueba se realiza en centros de referencia específicos.

Cultivo de *C. botulinum*. Se puede cultivar a partir de heces, heridas o alimentos sospechosos en medios de cultivo para gérmenes anaerobios, con técnicas de enriquecimiento específicas.

Electrodiagnóstico: El electromiograma presenta un patrón de respuesta típico, muy útil en el diagnóstico. Los potenciales de acción motora están disminuidos en amplitud y esta alteración se aprecia característicamente si se realizan estimulaciones repetitivas a baja amplitud (1-5 ciclos /segundo). Esta alteración puede aparecer en otros trastornos neuromusculares; sin embargo, en el botulismo se produce una respuesta incremental típica tras estimulación repetitiva a frecuencias rápidas (20-50 ciclos/segundo) en un 92 % de los casos. No obstante, un electromiograma inicialmente normal no excluye el diagnóstico.

3.5 Tratamiento

Medidas de soporte. La base del tratamiento del botulismo grave lo constituyen las medidas de soporte respiratorio (ventilación mecánica) y nutricional. Debido al elevado riesgo de parada cardiorrespiratoria, se deben ingresar estos pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos e instaurar ventilación mecánica ante los primeros datos de insuficiencia respiratoria.

Antibióticos. No se deben utilizar en el botulismo infantil ya que la lisis de las bacterias a nivel intraluminal podría aumentar los niveles de toxina en sangre. El uso de aminoglucósidos está contraindicado, ya que incrementan el bloqueo neuromuscular presináptico y su uso se ha relacionado con el empeoramiento de lo síntomas.

En el caso del botulismo de herida, están indicados el desbridamiento y la limpieza quirúrgica de la herida y la utilización de penicilina.

Antitoxina botulínica. La administración de este producto es el único tratamiento específico para el botulismo. La antitoxina es un producto de origen equino con anticuerpos antitoxina A, B y E. Su

administración por vía intravenosa puede neutralizar la toxina libre, no la unida a las terminaciones nerviosas. Se recomienda descartar la hipersensibilidad a este producto previamente a su administración, ya que un 20 % de personas presenta cierto grado de intolerancia al mismo. Administrada precozmente (1 vial intravenoso y 1 vial intramuscular) en el curso de la enfermedad, es eficaz para prevenir su progresión, acortando la duración de la insuficiencia respiratoria en los casos de botulismo grave. No está recomendada en el botulismo infantil debido a que no se ha demostrado su beneficio y, por otra parte, al ser de origen equino, podría producir reacciones anafilácticas graves en el niño. Está bajo investigación la utilización de una antitoxina botulínica humana (inmunoglobulina antibotulínica) que administrada precozmente podría ser beneficiosa en el niño.

3.6 Vigilancia epidemiológica

A nivel nacional, el botulismo es una enfermedad de declaración semanal con datos epidemiológicos básicos. En las distintas Comunidades Autónomas, toda sospecha de caso de botulismo por alimentos deberá ser adecuadamente investigada y comunicada de forma urgente a las autoridades de salud correspondientes. También se investigarán y notificarán las formas clínicas de botulismo del lactante, o por heridas, a fin de descartar la posibilidad de botulismo de origen alimentario. Una vez identificado el caso puede utilizarse la encuesta epidemiológica que se expone en el anexo de esta enfermedad para recogida de información del caso. A nivel nacional se remitirá el formulario de notificación que se expone en el anexo B por cada caso. La existencia de un solo caso de botulismo por alimentos requiere inmediatas medidas de control, incluida la alerta alimentaria si se sospecha de un alimento comercial, y será considerado como brote. En estos casos, con sospecha de un alimento comercial, la notificación al nivel nacional debe ser lo más urgente posible. En caso de brote de botulismo alimentario que afecte a varias personas, se deberá remitir el cuestionario de brote epidémico transmitido por alimentos.

Métodos de control:

Medidas preventivas:

Deben basarse en un control eficaz de la preparación y procesamiento de los alimentos comerciales en conserva. La preparación casera de alimentos en conserva constituye un riesgo si no se siguen criterios de tiempo, presión y temperatura apropiados para la destrucción de esporas (la ebullición de los alimentos durante 10 minutos destruye la toxina botulínica). Se evitará dar a los lactantes fuentes identificadas de esporas, como la miel, para la prevención del botulismo del lactante.

Control del paciente, de los contactos y del medio:

Se considera prioritario el traslado del enfermo a una unidad hospitalaria de cuidados intensivos y la administración precoz de antitoxina botulínica trivalente. Se debe hacer una búsqueda activa de personas que puedan haber consumido el alimento sospechoso (pensar siempre en conservas caseras, en primer lugar) para observación médica continuada y medidas de lavado gástrico. Retirada inmediata de los alimentos sospechosos y envío de muestras a laboratorio. Cuando por datos epidemiológicos o de laboratorio esté implicado un alimento comercial, se debe retirar inmediatamente.

4. Bibliografía

1. Bacterial Infections Humans: Epidemiology and Control. Ed. A.S.Evans and P.S.Brachman. Plenum Publishing Corporation. 1991.
2. Benenson AS (ed.). Control of communicable diseases in man. 15ª Edición. American Public Health Association. 1990.
3. CDC. Case definitions for Public Health Surveillance. MMWR 1990;39 (No.RR-13).
4. Larry E. Davis Botulism. Curr Treat Options Neurol 2003 Jan; 5(1); 23-31
5. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL, Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. Ann Intern Med 1998; 129:221-8
6. Webber JT, Hatheway CL, St. Louis ME. Botulisme. In: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR. Infectious diseases: a treatise of infectious processes. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co. 1994:1185-94.
7. Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM et al. Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin types A, B, and E in the United States 1975-1988. J Infect Dis 1992;166:1281-6.
8. Public Health Emergency Preparedness. www.doh.wa.gov/phepr (consulta el 05/05/09).

22

SÍNDROME PARESTÉSICO EN EL CURSO DE UNA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Castaño López, Miguel Ángel; Díaz Portillo, Jacobo; Gascón Luna, Félix; Íñigo García, Miguel Ángel

Hospital Minas de Riotinto. Huelva.
Hospital Universitario de Ceuta. Ceuta.
Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco (Córdoba)
Hospital de La Línea. Campo de Gibraltar. Cádiz

1. Introducción

La parestesia se define como la sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad general que se traduce por una sensación de hormigueo, adormecimiento, acorchamiento, etc., producido por una situación patológica en cualquier sector de las estructuras del sistema nervioso central o periférico. El entumecimiento y hormigueo son sensaciones anormales que se pueden producir en cualquier parte del cuerpo, pero son más usuales en las manos, pies, brazos y piernas. Ante un paciente con trastornos sensitivos, el problema del clínico es poder evaluar la organicidad de la lesión, ya que en la actualidad no disponemos de ninguna prueba objetiva de valoración de la sensibilidad. Una vez evaluada, y descartada si procede, la organicidad del cuadro, debe valorarse la gravedad de los síntomas del paciente (1).

La parestesia es un síntoma fácil de diagnosticar pero que presenta dificultades para concretar la causa que la origina, ya que puede estar presente en muchas enfermedades.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Presentamos un caso de parestesia en una mujer de 45 años con leucemia mieloide aguda y diarrea grave.

Mujer de 45 años que acude a su médico de familia por tos y disnea progresivas. Los síntomas no mejoran tras un tratamiento de 7 días con eritromicina, por lo que su médico decide remitirla al Hospital.

En el examen físico a su llegada, su aspecto era pálido pero no cianótico, el abdomen era blando y depresible, estaba afebril y normotensa, frecuencia cardíaca normal, no se evidenciaron adenopatías y se observó una pequeña hemorragia conjuntival. En la auscultación se percibían tonos rítmicos, aunque presentaba signos de consolidación en la base pulmonar derecha. Una radiografía de tórax confirmó una neumonía lobar derecha.

Se tomó una muestra para cultivo de esputo, en el que creció un neumococo. En el hemograma de ingreso destacó una anemia de 7.1 g/L y un recuento leucocitario de 2,7 x 10^9/L, con 200 neutrófilos, y 5 x 10^9/L plaquetas.

El aspirado medular fue seco. La biopsia mostró una aplasia con menos del 11% de células normales.

Con el diagnóstico de leucemia mieloide aguda, se procede a transfundir componentes sanguíneos y se comienza antibioterapia intravenosa. La infección pulmonar mejora. 2 semanas más tarde se inicia tratamiento con quimioterapia citotóxica y quimioprofilaxis antibiótica de amplio espectro. Tras una semana de tratamiento, comienza con diarrea grave dando positiva la detección de toxinas de Clostridium difficile. Cuatro días más tarde comienza a quejarse de parestesias generalizadas en los miembros, por lo que se realiza una analítica en la que destaca:

Urea 2,9 mmol /L (3,0-7,0)
Sodio 128 mmol/L (136-145)
Potasio 2,4 mmol/L (3,8-5,0)
Calcio 1,63 mmol/L (2,25-2,65)
pH 7,36 (7,38-7,44); pCO2 3,73 kPa (4,7-5,3);
Bicarbonato 15 mmol/L (21-28)
Albúmina 33 g/L (35-55)

Magnesio 0,29 mmol/L (0,74-1,23)
Fosfato 0,54 mmol/L (0,74-1,52)

2.2 A la vista de la historia clínica. ¿Qué diagnóstico diferencial plantearía?

En este caso nos encontramos con una mujer diagnosticada de LMA con diarrea grave y que presenta un síndrome de parestesia generalizada. La parestesia es un fenómeno común que puede ser debida a muchas causas, entre las que se encuentran:

- Fibromialgia.
- Permanecer en la misma posición sentado o parado por un tiempo prolongado.
- Lesión del nervio que alimenta la parte del cuerpo en donde se experimenta dicha sensación.
- Falta de irrigación sanguínea en el área.
- Presión sobre los nervios espinales.
- El síndrome del túnel carpiano.
- Ciertas enfermedades, como la diabetes, hipotiroidismo, esclerosis múltiple, convulsiones o migrañas.
- Alteraciones en los niveles de electrolitos como calcio, sodio, potasio y magnesio.
- Deficiencia de vitamina B12.
- Ataque isquémico transitorio (AIT) o accidente cerebrovascular.
- Ciertos medicamentos.
- Acción tóxica sobre los nervios, como la del plomo, el alcohol o el tabaco.
- Radioterapia.
- Consumo de drogas psicotrópicas (LSD)
- Estados de ansiedad.

En la analítica solicitada nos encontramos con hiponatremia leve, hipokaliemia, hipocalcemia, hipomagnesemia grave y acidosis metabólica parcialmente compensada. Como una de las causas de parestesia es la alteración de los niveles de electrolitos y como la hipomagnesemia grave se asocia frecuentemente con otras alteraciones electrolíticas, es conveniente confirmar o descartar en nuestro caso que todas las alteraciones sean debidas a la hipomagnesemia.

2.3 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Es recomendable pedir niveles de glucosa, creatinina y cloro en suero, y uroanálisis, para descartar las situaciones más frecuentes de hipomagnesemia (la intoxicación digitálica, cetoacidosis diabética, alcoholismo, malaabsorción e insuficiencia renal). La intoxicación digitálica y el alcoholismo se descartaron por la historia clínica. El resto de patologías fueron descartadas con los resultados de las pruebas analíticas, glucosa: 5.0 mmol/L (90 mg/dL), cloro: 103 mmol/L, creatinina en suero: 70.72 µmol/L (0.8 mg/dL), uroanalisis normal, salvo que la densidad es superior a 1.030.

2.4 ¿Estaría indicada alguna prueba complementaria para alcanzar el diagnóstico?

No es necesaria ninguna otra prueba para el diagnóstico, pero si es recomendable medir osmolaridad en suero, creatinina y sodio en orina, fracción excretada de sodio (FENa) y anión gap (AG) para estudiar, y confirmar en su caso, el origen de la hiponatremia, de la hipokalemia y de la acidosis metabólica.

La osmolaridad se puede calcular (osmolaridad = 2*Na+Glucosa+Urea(en milimoles) = 263.9 mmol/Kg (280-320)).

Sodio en orina = 9 mmol/L.

Creatinina en orina = 659,46 µmol/L

Fracción Excretada Na = (Na orina * Creatinina plasmática) / (Na plasma * Creatinina orina) * 100 = (9*70,72/ 128*659,46)*100 = 0,75.

AG = Na–(Cl+HCO3) = 10 mmol/L (8-12).

2.5 Informe del Laboratorio

Hipomagnesemia grave (< 0,5 mmol/L). La hipomagnesemia, cuando es grave, suele originar una hipocalcemia que sólo se corrige mediante administración de magnesio. La hipokaliemia es muy frecuente en la hipomagnesemia, sobre todo en aquellos pacientes con perdidas de magnesio, como en los pacientes con diarrea.

La hiponatremia parece debida a la diarrea, ya que la encontramos con hipotonicidad y con signos de hipovolemia, sodio en orina <10 mmol/L y la FENa <1%, por lo que su origen es gastrointestinal (vómitos, diarrea).

La gasometría muestra una acidosis metabólica parcialmente compensada con anión gap normal. Entre las causas que originan esta situación se encuentra la diarrea, pero la diarrea se suele asociar a hipercloremia, y en nuestro caso la cloremia es normal. No obstante, existen situaciones de hipercloremia con concentración de cloro plasmático normal. Para estudiar la concentración de Cl, comparamos el nivel de cloro obtenido con el nivel de cloro esperado para esa concentración de sodio (fórmula Cl/Na = 0,75). Según el Na de la paciente, su Cl debería de ser de 96 mmol/L, con lo que el nivel de cloro obtenido esta aumentado en 7 meq/L sobre lo esperado. Estamos en una situación de acidosis metabólica hipercloremica con anión gap normal. Este aumento de cloro se tiene que corresponder con la disminución de bicarbonato para mantener la electroneutralidad del organismo. Para comprobar que se cumple, debemos calcular el anión gap corregido (AGc), porque la hipoalbuminemia afecta al anión gap. La fórmula sería AGc = AG+2,5*(4.0-albúmina medida) = 11,75. Así, la hipoalbuminemia origina que el anión gap disminuya en casi 2 meq/L, con lo que el bicarbonato pierde 2 meq/L, pasando de 24 meq/L a 22 meq/L. Como el cloro está aumentado en 7 meq/L, el bicarbonato tiene que disminuir en 7 meq/L, pasando a una concentración de 15 meq/L.

2.6 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Hipomagnesemia grave originada por la diarrea. La concentración sérica de magnesio nos indica que estamos ante una hipomagnesemia grave que provoca las alteraciones electrolíticas observadas.

3. Discusión: revisión del tema

El magnesio es el segundo catión intracelular más abundante del cuerpo humano, después del potasio, desempeñando un papel esencial en muchos sistemas enzimáticos y metabólicos, especialmente en aquellas reacciones donde interviene el ATP (adenosintrifosfato).

En el organismo existen unos 22,66 g de Mg y tiene una distribución no uniforme (60% en el hueso, 20% en el músculo y 20% en otros tejidos) (3,4). El 98-99% del magnesio se encuentra en el compartimento intracelular y el resto en el compartimento extracelular. El magnesio sérico se encuentra libre o ionizado en un 60%, que es la forma en la que tiene acción fisiológica. Un 30% está ligado a prote-

ínas, estando un 15-20% unido a albúmina y el resto unido a sales formando complejos. La concentración de magnesio en el plasma es mantenida en un rango estrecho de 0,70 a 0,90 mmol/L (1,7 a 2,2 mg/dL) (4). La concentración sérica del magnesio depende del balance entre su absorción intestinal y su excreción renal.

La hipomagnesemia es frecuente, suele afectar al 6-8% de la población, pero su prevalencia puede llegar al 60% entre los pacientes hospitalizados en UCI (2). No obstante, muchas veces pasa desapercibida por varios motivos:

- La mayoría de pacientes con hipomagnesemia no suelen presentar síntomas. Los síntomas no aparecen hasta que la concentración de magnesio plasmática cae por debajo de 0,49 mmol/L (1,2 mg/dL).
- También suele pasar desapercibida porque sus manifestaciones clínicas son difíciles de distinguir de la sintomatología causada por otros desordenes electrolíticos.
- Lo anterior se une a que la hipomagnesemia suele acompañar a otros desordenes electrolíticos (hipokaliemia en un 40%, hipofosfatemia en un 30%, hiponatremia en un 27% e hipocalcemia en el 22%) (3,4).

3.1 Absorción de magnesio en el tracto gastroinstestinal

El requerimiento diario de magnesio elemental es de 0,15 a 0,20 mmol/kg. Normalmente, solo el 50% del magnesio de la dieta es absorbido en el tracto gastrointestinal, en el yeyuno proximal y el íleo. Alrededor de 40 mg de magnesio al día son también secretados en el intestino, y de ellos 20 mg son reabsorbidos en el colon y recto (4).

La absorción de magnesio ocurre a través de 2 procesos. El primero es un proceso activo y saturable, que es la ruta principal de transporte de magnesio, que se realiza por el canal de magnesio TRPM6 (transient receptor potential melastatin 6). Un segundo mecanismo es por difusión pasiva o ruta paracelular, no saturable.

3.2 Excreción de magnesio en el riñón

El 80% del magnesio del plasma es filtrado por el glomérulo, del cual un 95% es reabsorbido por la nefrona. Se elimina al rededor de 100 mg de magnesio al día por orina.

La absorción tubular de magnesio ocurre en el túbulo proximal (15-25%), en el asa gruesa de Henle (60 a 70%) y en el túbulo distal el resto (5 a 10%).

En el asa gruesa de Henle, el magnesio es reabsorbido por difusión pasiva con el calcio (5), mientras que en el túbulo distal se reabsorbe por el canal TRPM6 (6)

Existen múltiples factores (7) que regulan la excreción de magnesio en el riñón, como son:

A. La concentración plasmática de magnesio es el principal regulador de la excreción de magnesio en el riñón. La hipermagnesemia inhibe la reabsorción de magnesio en el asa gruesa de Henle, mientras que la hipomagnesemia la estimula. La concentración plasmática de calcio tiene un efecto similar. La hipermagnesemia y la hipercalcemia inhiben la reabsorción de magnesio a través de la activación del receptor-sensor del calcio (CaSR), un miembro de la familia de receptores ligados a proteína G (8). Cuando el magnesio o el calcio activan el receptor, se produce 20-hidroxieicosatetraenoico (20-HETE), un derivado del ácido araquidónico, que inhibe reversiblemente los canales de potasio ROMK1 del asa gruesa de Henle.

La inhibición de estos canales produce una reducción en el transporte de sodio y de la reabsorción pasiva de magnesio y calcio (9). Además, las altas concentraciones de magnesio actúan inhibiendo el gen de la paracelina-1(PCLN-1), que expresa la proteína PLCN-1 que disminuye la reabsorción paracelular de magnesio.

B. El volumen del fluido extracelular. La expansión de volumen inhibe la reabsorción de magnesio en el asa gruesa de Henle.

C. La tasa de filtración glomerular. Así, cuando la tasa de filtración glomerular disminuye, disminuye la carga de magnesio filtrada, disminuyendo la reabsorción de magnesio.

D. Varias hormonas ($1,25(OH)_2$ vitamina D, parathormona, calcitonina, glucagón, aldosterona, hormona antidiurética, insulina, prostaglandina E2 y catecolaminas), aumentan la reabsorción de magnesio en el asa gruesa de Henle y el túbulo distal. El mecanismo es desconocido, pero depende del aumento de AMPc.

E. La acidosis metabólica crónica disminuye la expresión del canal de magnesio TRPM6 en el túbulo distal, produciendo pérdida renal de magnesio, mientras que la alcalosis metabólica crónica produce el efecto opuesto (10).

3.3 Manifestaciones clínicas de hipomagnesemia

La hipomagnesemia es definida como una concentración plasmática de magnesio menor de 0,70 mmol/L (1,7 mg/dL), siendo un desorden electrolítico común que afecta a alrededor del 12% de los pacientes hospitalizados (11).

En la tabla I podemos ver las causas de hipomagnesemia agrupadas según su mecanismo fisiopatológico.

Tabla I. *Causas de hipomagnesemia según su mecanismo fisiopatológico*

1. Disminución de la ingesta a. Desnutrición b. Alcoholismo c. Nutrición parenteral total
2. Redistribución a. Síndrome del hueso hambriento b. Hiperinsulinemia c. Síndromes de abstinencia de alcohol d. Pancreatitis aguda
3. Pérdida gastrointestinal a. Diarrea b. Vómitos c. Succión nasogástrica d. Fístulas biliares e intestinales
4. Pérdida renal a. Defectos tubulares hereditarios I. Síndrome de Gitelman II. Síndrome de Bartter clásico o tipo III III. Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis (HFHNC) IV. Hipocalcemia autosómica dominante con hipercalciuria (HADH) V. Hipomagnesemia aislada de herencia autosómico dominante (HAHAD) VI. Hipomagnesemia aislada de herencia autosómica recesiva (HAHAR) VII. Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (HHS)

b. Medicamentos
    I. Diuréticos: Diuréticos de asa, manitol y uso crónico de tiazidas
    II. Antimicrobianos: Anfotericina B, aminoglicósidos, pentamidina, capreomicina, viomicina y foscarnet
    III. Antineoplásicos: Cisplatino
    IV. Inmunosupresores: Tacrolimus y ciclosporina
c. Etanol
d. Hipercalcemia
e. Acidosis metabólica crónica
f. Expansión del volumen del espacio extracelular
g. Hiperaldosteronismo primario
h. Fase de recuperación de la necrosis tubular aguda
i. Diuresis postobstructiva

La mayoría de pacientes con hipomagnesemia no presentan síntomas. Los síntomas de hipomagnesemia aparecen con concentraciones inferiores a 0,49 mmol/L (1,2 mg/dL). En la tabla II resumimos las manifestaciones clínicas habituales.

Tabla II. *Manifestaciones clínicas de la hipomagnesemia*

1. Neuromusculares
    a. Paresia
    b. Tremores
    c. Convulsiones
    d. Parestesias
    e. Tetania
    f. Signo de Chvostek y Trousseau positivos
    g. Espasmos carpo pedales
    h. Nistagmo

2. Cardiovasculares
    a. Alteraciones electrocardiográficas
    b. Cambios no específicos de la onda T
        I. Ondas U
        II. Prolongación del intervalo QT
        III. Repolarización alternans
    c. Arritmias
        I. Extrasístoles ventriculares
        II. Taquicardia ventricular (especialmente Torsade de Pointes)
        III. Fibrilación ventricular
        IV. Predisposición a la toxicidad digitálica
    d. Metabólicas
        I. Hipokaliemia
        II. Hipocalcemia

La hipomagnesemia se suele presentar acompañada por otros desórdenes electrolíticos, como hipokaliemia e hipocalcemia, lo cual hace difícil distinguir las manifestaciones clínicas relacionadas solamente con la deficiencia de magnesio.

La hipokaliemia es un evento común en pacientes con hipomagnesemia, El principal mecanismo de hipokaliemia debido a hipomagnesemia tiene que ver con los canales ROMK1. Estos canales presentan una mayor facilidad para la conducción del potasio hacia dentro de la célula que hacia fuera de la célula. Esta característica es debida a la unión y bloqueo del canal por el magnesio intracelular y las poliaminas. Una reducción en el magnesio intracelular produce una disminución en el bloqueo del canal ROMK1 y por tanto un incremento de la salida del potasio hacia fuera de la célula, con la consiguiente pérdida de potasio e hipokaliemia (12). Además, la hipomagnesemia produce una disminución en la formación de ATP. El ATP es un potente inhibidor de los canales ROMK1, y una disminución en el ATP produce una disminución de la inhibición de los canales ROMK1 (13). Una característica de la hipokaliemia inducida por hipomagnesemia es ser refractaria al tratamiento con suplementos de potasio, y solo se corrige con la corrección de la deficiencia de magnesio.

La hipomagnesemia también puede inducir hipocalcemia. Esto ocurre generalmente cuando la hipomagenesemia es severa. El mecanismo es múltiple. Hay una disminución de la liberación de paratohormona. El mecanismo no es conocido al detalle, pero se piensa que el magnesio incrementaría la actividad de la subunidad alfa de la proteína G relacionada con el CaSR (14). La hipomagnesemia también puede causar resistencia a las acciones de la parathormona en el tejido óseo. Al parecer la deficiencia de magnesio interfiere con la generación de AMPc, que es el mediador intracelular de la parathormona.

3.4 Diagnóstico de hipomagnesemia

La forma más simple de evaluar la deficiencia de magnesio es mediante la medición de su concentración plasmática.

Como el 30% del magnesio se une a la albúmina; la hipoalbuminemia puede producir una 'pseudohipomagnesemia'. Por tanto, una persona puede tener un nivel de magnesio plasmático normal y aún así tener deficiencia de magnesio intracelular y exhibir signos de hipomagnesemia; esto se conoce como deficiencia funcional de magnesio. Lo ideal sería medir el magnesio ionizado libre, pero actualmente no suele medirse en la práctica clínica

Una forma de evaluar la deficiencia funcional de magnesio en pacientes con concentraciones de magnesio plasmático normales es por medio de la medición del magnesio plasmático después de una carga de magnesio. Primero, se mide la excreción basal de magnesio en orina de 24 h. Luego, se administra una infusión de 7,5 g de sulfato de magnesio en 8 horas y posteriormente se mide la excreción de magnesio en 24 h. Si el paciente excreta menos del 70% de la carga de magnesio más la excreción de magnesio basal, esto es considerado como deficiencia funcional de magnesio (15).

Si la hipomagnesemia es confirmada, el diagnóstico de la causa se investiga mediante una anamnesis detallada. Si la causa no es aparente, la distinción entre pérdida renal y pérdida gastrointestinal de magnesio se puede realizar midiendo la cantidad de magnesio en una muestra de orina de 24 horas o calculando la fracción de excreción de magnesio (FEMg) en una muestra de orina obtenida al azar. Una FEMg mayor de 3% o mas de 1 mmol (24 mg) de magnesio en orina de 24 horas indicarían pérdida renal de magnesio (2,3). FEMg= (UMg* PCr)/(PMg*UCr)*100. Donde UMg y UCr representan las concentraciones urinarias de magnesio y creatinina, respectivamente, y PMg y PCr representan las concentraciones plasmáticas de magnesio y creatinina, respectivamente. La PMg debe corresponder a magnesio libre. En caso de magnesio total, algunos autores recomiendan multiplicar por 0,7 la concentración de magnesio para corregirla, ya que sólo el 70% del magnesio en el plasma está libre y es la fracción que filtra por el glomérulo.

4. Bibliografía

1. Farreras Valenti P, Rozman Botsnar C. Medicina Interna. 2008. Ed Elsevier.
2. Ryzen E, Wagers PW, Singer FR, Rude RK. Magnesium deficiency in a medical ICU population. Crit Care Med. 1985;13:19-21.
3. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. Lancet 1998;352:391-6.
4. Topf JM, Murray PT. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. Rev Endocr Metab Disord 2003;4:195-206.
5. Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Praga M, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg2+ resorption. Science 1999;285:103-6.
6. Schlingmann KP, Weber S, Peters M, Niemann Nejsum L, Vitzthum H, Klingel K, et al. Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. Nat Genet 2002;31(2):166-70.
7. Rondon-Berrios H. Hipomagnesemia. An Fac Med Lima 2006;67:38-48.
8. Wang WH, Lu M, Hebert SC. Cytochrome P-450 metabolites mediate extracellular Ca2+-induced inhibition of apical K+ channels in the TAL. Am J Physiol 1996;271:C103-C111.
9. Efrati E, Arsentiev-Rozenfeld J, Zelikovic I. The human paracellin-1 gene (hPCLN-1): renal epithelial cell-specific expression and regulation. Am J Physiol Renal Physiol 2005;288:F272-F283.
10. Nijenhuis T, Renkema KY, Hoenderop JG, Bindels RJ. Acid-base status determines the renal expression of Ca2+ and mg2+ transport proteins. J Am Soc Nephrol 2006;17(3):617-26.
11. Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST Jr. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. Am J Clin Pathol 1983;79:348-53.
12. Nichols CG, Ho K, Hebert SC. Mg2+-dependent inward rectification of ROMK1 potassium channels expressed in Xenopus oocytes. J Physiol 1994;476:399-409.
13. Hebert SC, Desir G, Giebisch G, Wang W. Molecular diversity and regulation of renal potassium channels. Physiol Rev 2005;85:319-71.
14. Quitterer U, Hoffmann M, Freichel M, Lohse MJ. Paradoxical block of parathormone secretion is mediated by increased activity of G alpha subunits. J Biol Chem 2001;276(9):6763-9.
15. Herbert P, Mehta N, Wang J, Hindmarsh T, Jones G, Cardinal P. Functional magnesium deficiency in critically ill patients identified using a magnesium-loading test. Crit Care Med 1997;25:749–55.

23

RABDOMIOLISIS TRAS UN PROCESO VIRAL

Navarro Gonzales, Atilio; Benites Carrasco, Katty; Tessan Rom, Esther; Sancho Andreu, Miguel.

Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

1. Introducción

Las infecciones virales están asociadas con bastante frecuencia a mialgias por miositis pero que en muy raras ocasiones progresan a un proceso de rabdomiolisis con sus respectivas complicaciones como la hiperpotasemia y la insuficiencia renal aguda.

Se reporta el caso de un paciente con rabdomiolisis tras una infección respiratoria alta, en el que el laboratorio jugó un papel importante en el diagnostico rápido de la enfermedad, poniéndose en contacto con el medico solicitante de las pruebas para que este determinara una acción terapéutica rápida. Se presenta un paciente joven con rabdomiolisis que no llegó a las complicaciones que pueden conllevar este síndrome.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Se trata de un varón de 22 años que acude a urgencias del hospital por presentar fiebre hasta 39.3ºC, malestar general, tos y mialgias de una semana de evolución. Los síntomas habían mejorado en los últimos días excepto las mialgias que habían disminuido de intensidad. Desde 48 horas antes presenta orinas oscuras, siendo esta su mayor preocupación por la que decide acudir a urgencias.

Exploración física: paciente orientado, colaborador con el interrogatorio, en buenas condiciones generales. Frecuencia cardiaca 78 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 16 respiraciones por minuto, afebril.

Cardio-pulmonar: murmullo vesicular normal, no estertores ni sibilancias. Ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos.

Abdomen: depresible, no doloroso, se ausculta un peristaltismo normal.

Puntos reno ureterales, percusión lumbar no dolorosos

Neurológico: Glasgow 15 puntos. No rigidez de nuca, no alteraciones de la marcha, fuerza motora normal y reflejos osteo-articulares normales.

No se aprecian edemas, ni hematomas, en las extremidades ni en las articulaciones.

Resto del examen sin hallazgos significativos

2.2 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

Analítica de urgencias

Hematíes	5.07 x 10^12/L	(4.32-6.40)
Hemoglobina	16.7 g/dL	(13-17.5)
Hematocrito	45.3%	(40-54)
Leucocitos	7.7 x 10^9/L	(4-11.3)
Linfocitos	15.4%	1.2 x 10^9/L
Monocitos	7.2%	0.6 x 10^9/L

Neutrofilos	76%	5.9x 10^9/L
Eosinófilos	1.1%	0.1x 10^9/L
Basófilos	0.3%	0.0x 10^9/L
Plaquetas	227x 10^9/L	(120-450)
VPM	8.1 fl.	(7.4-11)
TTPA en segundos	27.9 seg	(25-35)
Ratio	0.9	
TIEMPO DE PROTROMBINA	10.7 seg.	(12-14)
INDICE DE QUICK	109%	(70-120)
INR	1.04	(0.9-1.2)
FIBRINOGENO	519 mg/dL	(200-500)

Bioquímica sangre

Glucosa	100 mg/dL	(75-110)
Urea	23 mg/dL	(10-50)
Creatinina	0.9 mg/dL	(0.9-1.3)
G.P.T. (ALT)	179 UI/L	(5-41)
Bilirrubina total	0.6 mg/dL	(0.3-1.2)
Proteina total	7 g/dL	(6.6-8.7)
Calcio	9.6 mg/dL	(8.6-10.4)
Sodio	137 mEq/L	(137-145)
Potasio	4.1 mEq/L	(3.5-5.1)
Cloro	99 mEq/L	(98-107)

Anormales y sedimento orina

Densidad	1.008
Reacción (pH)	7
Proteína	75 mg/dL
Glucosa	negativo
Cuerpos cetónicos	negativo
Bilirrubina	negativo
Urobilinógeno	negativo
Sangre	250 /uL
Nitritos	negativo
Leucocitos	negativo

Sedimento:

Hematíes	1/uL (0-20)
Leucocitos	2/uL (0-20)
Células descamativas	0/uL (0-20)

2.3 A LA VISTA DE LA HISTORIA CLÍNICA, ¿QUÉ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PLANTEARÍA?

Infección Urinaria

En urgencias sospechan de una infección urinaria de tracto urinario bajo de tipo viral. Los virus son causas poco frecuentes de infecciones urinarias que no deben olvidarse en los pacientes inmunodeprimidos

En general las infecciones urinarias se acompañan frecuentemente de leucocituria urinaria, y en este caso los leucocitos en orina eran negativos.

Coluria

La principal preocupación del paciente, la cual hizo que acudiera a urgencias, es el cambio de coloración en la orina, independientemente de los otros síntomas. Debemos descartar si se trata de coluria, en la cual la bilirrubina en orina estaría elevada. Si hubiese sido positiva sospecharíamos de una enfermedad hepática, principalmente una hepatitis aguda por la edad y el tiempo de evolución. Los valores de transaminasas en el suero se encontrarían muy elevados si se tratase de una hepatitis.

Hematuria

La Hematuria también produce un cambio en la coloración de la orina. La reacción en las tiras de orina para la determinación de sangre se basa en la actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina, y la mioglobina también posee esta actividad.

2.4 ¿ESTARÍA INDICADA ALGUNA OTRA PRUEBA COMPLEMENTARIA PARA ALCANZAR EL DIAGNÓSTICO?

Al paciente le indican un tratamiento de Azitromicina por 2 días y es remitido a su médico de cabecera.

A las 48 horas el paciente acude a su médico de cabecera con persistencia de los síntomas. Sin respuesta al tratamiento. Se realizan nuevas analíticas más exhaustivas.

Pruebas complementarias

Bioquímica sangre

GPT (ALT)	174 UI/L	(0-42)
GOT (AST)	1072 UI/L	(0-35)
Gama GT	21 UI/L	(12-64)
Fosfatasa alcalina	54 UI/L	(53-128)
CPK	73964 UI/L	(0-194)
Bilirrubina total	0.77 mg/dL	(0.3-1.2)
PCR	8 mg/L	(0-5)
Antiestreptolisina	88 UI/mL	(0-200)

Inmunología

C3	156 mg/dL	(90-180)
C4	22 mg/dL	(10-40)

Hematologia

Hb	16 g/dL	(13-17.5)
Leucocitos	6.5 x10^9/L	(4-11.3)
Plaquetas	253 x10^9 /L	(120-450)

Anormales y sedimento

Densidad	1.020	
Reacción (pH)	7	
Proteína	100 mg/dL	
Glucosa	negativo	
Cuerpos cetónicos	negativo	
Bilirrubina	negativo	
Urobilinógeno	negativo	
Sangre	200 /uL	
Nitritos	negativo	
Leucocitos	negativo	
Sedimento:		
Hematíes	0/uL	(0-20)
Leucocitos	1/uL	(0-20)
Células descamativas	0/uL	(0-20)

Serologia

Anticuerpos frente a HIV 1/2, HCV (Virus hepatitis C), HDV (Virus hepatitis D), HVB (Virus hepatitis B), HGV, HTLV, Parvovirus, Brucella, Herpesvirus, mononucleosis infecciosa (Epstein-Barr) y sífilis: Negativos

2.5 Informe del Laboratorio

El resultado de la CPK se obtuvo luego de diluir el suero al 1:20. Identificamos que dicho paciente también presentaba una muestra de orina oscura, donde había una incongruencia entre la tira de orina que demostraba la presencia de sangre y la visualización al microscopio donde el facultativo no identificaba la presencia de células sanguíneas. Se informa de los resultados al medico de cabecera quien remite al paciente a urgencias, decidiéndose su ingreso.

2.6 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

Rabdomiolisis de probable etiología viral

2.7 ¿Estaría indicada alguna prueba complementaria?

Mioglobina en suero y en orina.

3. Discusión

La rabdomiolisis es un síndrome que involucra la destrucción de músculo esquelético causando la liberación del contenido de las células musculares a la circulación. Se liberan principalmente calcio, potasio, fosfato y mioglobina[1-3].

Aunque la realización de una historia clínica adecuada nos orienta fácilmente al diagnóstico de rabdomiolisis, éste se hace más difícil ante la ausencia de un desencadenante claro (1). La etiología de la

rabdomiolisis es muy amplia. Las causas más comunes son de predominio isquémico por ejercicio intenso, aplastamiento, síndrome postural y convulsiones (2). Otras menos frecuentes son por abuso de drogas, alcohol o uso de estatinas, que parecen tener toxicidad directa sobre los miocitos (4).

Se han visto involucradas las infecciones virales y bacterianas. Varios virus se han asociado a rabdomiolisis, entre ellos los virus de la influenza A/B, parainfluenza, Epstein-Barr, Herpes simplex, Citomegalovirus y Adenovirus. Se han propuesto varios mecanismos por los que los virus producen miositis. Una posibilidad es la invasión directa, aunque es muy difícil demostrar la presencia de alguna partícula viral en el músculo afectado. Otra posibilidad es la presencia de citoquinas miotóxicas que sean liberadas ante una infección viral. Una tercera posibilidad es la de una miositis autoinmune luego de la infección (2).

Mucho menos frecuentes se encuentran los déficits enzimáticos musculares como el déficit de carnitina-palmitoil-tranferasa y alteraciones en el gen que codifica la enzima miofosforilasa (5).

El diagnóstico de rabdomiolisis por etiología viral debe sospecharse ante una infección viral previa asociada a la triada mialgias, debilidad y orina oscura. Este último signo se confirma por la incongruencia en la orina, es decir, una prueba positiva para sangre en la tira de orina y la ausencia de hematíes al microscopio (1,2).

La determinación de mioglobina indica el daño muscular. Al ser citotóxica se intenta eliminar rápidamente por la orina, por lo que la determinación en sangre es fiable las primeras 6 horas después del daño. Será más frecuente encontrarla en la orina, aunque se ha reportado que entre el 50 y el 57% de los casos la mioglobinuria está ausente (4).

Otros hallazgos que podemos encontrar en el laboratorio son elevación de las transaminasas, de la creatinina, la aldolasa, la anhidrasa carbónica III, las troponinas, hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia e hipofosfatemia (2).

Las complicaciones de la rabdomiolisis influyen fallo renal agudo, desequilibrios electrolíticos, arritmias cardiacas y el síndrome compartimental (1, 2).

El tratamiento consiste en una hidratación endovenosa agresiva, controlando un flujo urinario de 2 mL/kg por hora. Se deben controlar los desequilibrios hidroelectrolíticos. Finalmente, aunque no está comprobada su efectividad, se ha propuesto que la alcalinización de la orina y forzar la diuresis sean complementarias a la hidratación (1,5).

El interés de este caso es la ausencia de una etiología clara para una rabdomiolisis. El hecho de que las pruebas serológicas para encontrar antígenos o anticuerpos de componentes virales hayan sido todos negativos, el antecedente previo de un proceso gripal asociado a miositis, y el no encontrar otra etiología mas frecuente, como ejercicios intensos, nos llevan al diagnóstico de daño muscular grave debido a un proceso viral.

4. Bibliografía

1. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysys. Intern Emerg Med 2007;2:210-8
2. Nauss M, Schmidt E, Pancioli A. Viral Myosistis leading to rhabdomyolysys. American Journal of Emergency Medicine 2009;27:372.e5-372.e6
3. Rogan M, Donnino M. Rhabdomyolysis. Intern Emerg Med 2007;2 (4):291
4. Alconcher L, Meneguzzi M, Rudolf G, Criado F. Rabdomiolisis asociada a consumo de alcohol y cocaína. Arch Argent Pediatria 2008;106(5):454-7
5. Toledo V, López G, Martín A, Torres MA. Rabdomiolisis por déficits enzimáticos musculares. Nefrología 2009;29 (1):77-80

24

SÍNDROME DE MUIR TORRE

Alonso Cerezo, Concepción; Carrillo Redondo, Ana; Palacios Espichan, Jorge; Pérez Pérez, Paula.

Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.

1. Introducción

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por el crecimiento incontrolado de células anormales. Este crecimiento anormal se relaciona con factores internos (mutaciones hereditarias, condiciones inmunes, expresión hormonal y mutaciones casuales) y externos (tabaco, sustancias químicas, radiaciones y agentes infecciosos). Estos factores pueden actuar de forma conjunta o secuencialmente en el desarrollo del cáncer.

El 75% del cáncer resulta de la acumulación de mutaciones en las células a lo largo de la vida de forma esporádica. Aproximadamente el 15-20% de los pacientes con tumores tiene historia familiar previa de cáncer o agregación familiar, es decir varios miembros de la familia están afectos pero en este momento no se conoce ningún gen de alta penetrancia asociado a ese tipo de cáncer familiar. Es un grupo de individuos con un riesgo moderado de desarrollar cáncer pero no cumplen los criterios definidos para el denominado "cáncer hereditario". El manejo de estas familias es mucho más complicado ya que no se dispone de tests genéticos adecuados y no se les puede dar una valoración fiable del riesgo. Entre el 5 y el 10% de los cánceres son hereditarios y se han descrito mutaciones en genes con alta penetrancia. La mayoría del cáncer hereditario responde a un patrón de herencia autosómica dominante, con una probabilidad del 50% de transmitir la mutación a la descendencia, aunque no todos los individuos que posean la mutación van a desarrollar el cáncer ya que estas mutaciones presentan penetrancia incompleta. Sólo unos pocos síndromes responden a un patrón de herencia autosómica recesiva. También se han descrito mutaciones que surgen *"de novo"* en las familias y que se pueden transmitir a la descendencia.

El cáncer colorrectal no polipósico (CCHNP; OMIM 120435) se subdivide en el síndrome de Lynch I o específico del cáncer de colon, y en el síndrome de Lynch II que se acompaña de cáncer extracolónico localizado principalmente en endometrio, estómago, ovario, tracto hepatobiliar, tracto urinario e intestino delgado. El CCHNP muestra una tendencia a la aparición temprana de localización proximal del cáncer de colon, con patrón de herencia autosómica dominante y otros cánceres primarios múltiples.

El Síndrome de Muir Torre (SMT; OMIM 158320) es una variante del síndrome de Lynch II que se asocia con tumores de piel en las glándulas sebáceas.

2. Exposición del caso

2.1 Anamnesis y exploración física

Paciente de 52 años de edad que acude a la consulta de consejo genético de cáncer familiar.

Presenta como antecedentes personales úlcera de píloro hace 25 años, amigdalectomía y colecistectomía hace 20 años, reacción alérgica cutánea cuando se le administró ciprofloxacino, prostatitis aguda, quistes simples hepáticos múltiples, quistes renales, hernia hiatal por deslizamiento, reflujo gastroesofágico, gastritis astral divertículos en colon.

Como antecedentes familiares documenta padre diagnosticado y fallecido de cáncer de próstata a los 55 años, una hermana diagnosticada a los 58 años de cáncer de páncreas y fallecida a los 60 años, una hermana diagnosticada de cáncer de colon no polipósico a los 50 años y fallecida a los 52 años, hermana diagnosticada de cáncer de hígado a los 40 años y fallecida a los 42 años y una hermana diagnosticada y fallecida por metástasis de origen desconocido a los 45 años (figura 1).

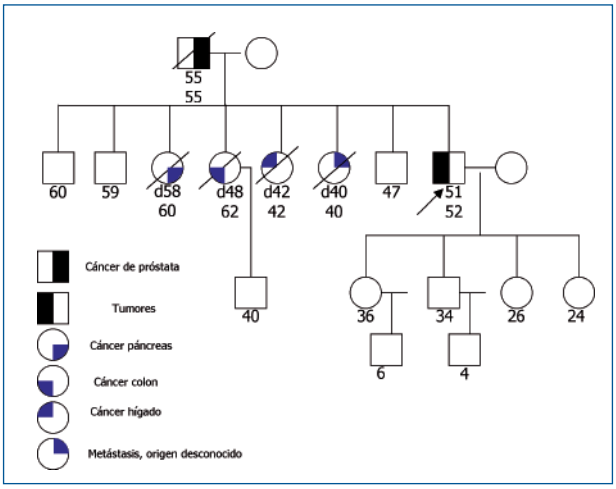
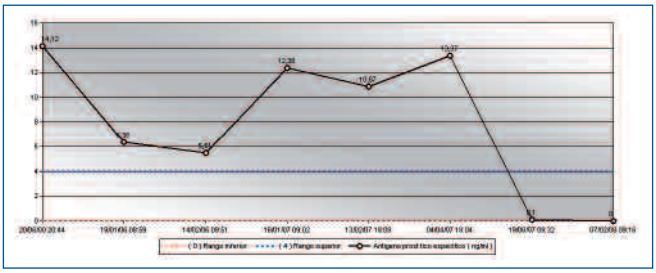


Figura 1. *Árbol genealógico familiar. En los familiares que han desarrollado un tumor se indica la edad del diagnóstico (d), y la edad actual o a la que falleció*

El paciente en el momento actual no refiere ninguna sintomatología. Como antecedentes personales tumorales ha sido diagnosticado de carcinoma epidermoide localizado en la región submandibular derecha con extirpación a los 47 años. A los 51 años se le diagnostican 3 tumoraciones basaloides con diferenciación sebácea compatibles con adenoma sebáceo, localizadas en región lumbar media, ala nasal derecha y ala nasal izquierda. Desde hace 5 años presenta un nivel de PSA total elevado por lo que se le han practicado varias biopsias prostáticas siendo todas compatibles con la normalidad (Figura 2).

PSA total



PSA libre

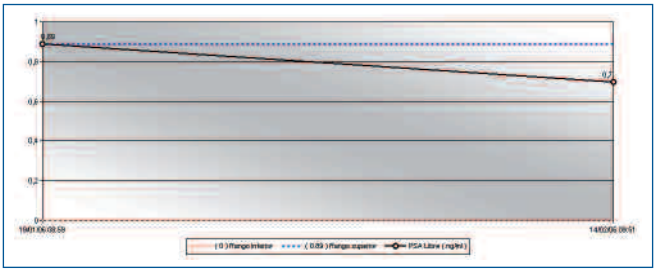


Figura 2. *PSA total y libre*

Exploración física normal, sin hallazgos. Presión arterial: 120/70 mm/Hg. Pulso: 75 por minuto. Temperatura axilar: 36,6 ºC. Buen estado general.

2.2 A la vista de la historia clínica, ¿qué diagnóstico diferencial plantearía?

Se descartan los síndromes polipósicos adenomatosos (poliposis adenomatosa familiar clásica o atenuada, causados por mutaciones en APC o MYH) y los síndromes de poliposis hamartomatosos (poliposis juvenil que está causado por mutaciones en los genes SMADA4 y BMPR1A, el síndrome de Peutz-Jeghers causado por mutaciones en el gen STK11, el síndrome PTEN hamartomatoso causado por mutaciones en el gen PTEN).

Esta familia cumple los criterios clínicos de Amsterdam modificado de síndrome de cáncer hereditario de colon no polipósico o síndrome de Lynch (3 ó más casos de cáncer colorrectal o cáncer asociado al síndrome de Lynch en al menos 2 generaciones, edad menor de 50 años en al menos uno de ellos, que uno de los afectos sea familiar de 1º grado con los otros dos y que la poliposis esté excluida).

2.3 ¿Qué exploraciones complementarias solicitaría?

La evaluación de la inestabilidad en los microsatélites (MSI) es importante para diferenciar el cáncer hereditario de colon familiar no polipósico (CCHNP) del cáncer colorrectal. Los estudios de familias con antecedentes de cáncer colorrectal cuyos tumores son estables no tienen un riesgo mayor de cáncer que tumores con inestabilidad que se asocian comúnmente con mutaciones germinales en genes de reparación del DNA y el riesgo para el cáncer colorrectal también parece ser menor en estas familias (1).

Por lo tanto, en la consulta de consejo genético después de valorar los antecedentes familiares de cáncer en la familia, de explicar las implicaciones personales y familiares de los antecedentes detectados, de exponer las distintas medidas disponibles de reducción del riesgo apropiadas al caso y las ventajas e inconvenientes de la realización de un test genético en este contexto, el paciente firmó el consentimiento informado para la realización del estudio de inestabilidad de microsatélites, y en el caso de ser inestable, ampliación de un test genético para determinación de mutaciones deletéreas en los genes reparadores del DNA. Las muestras utilizadas fueron el tejido tumoral del adenoma sebáceo y la sangre periférica del caso índice.

El estudio reveló una inestabilidad de microsatélites utilizando el microsatélite Bat 26 realizado en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Este estudio apoyó la sospecha de síndrome hereditario de cáncer de colon no polipósico, aunque también se da en el 15% de los cánceres colorrectales que se presentan de forma esporádica.

2.4 ¿Estaría indicada alguna prueba complementaria para alcanzar el diagnóstico?

Se continuó el estudio de la secuencia de reparación en la muestra de sangre periférica de los genes reparadores. En sangre periférica se estudia el gen MSH2 y se detecta la presencia de una gran deleción que implica los exones 1 y 2.

2.5 ¿Cuál sería el diagnóstico definitivo?

En la familia se produce la aparición secuencial de tumores de las glándulas sebáceas (adenomas sebáceos) y neoplasias internas relacionadas con el síndrome de cáncer de colon hereditario no polipósico. El probando es portador de alteraciones genéticas en los genes de reparación de DNA.

Se diagnostica como síndrome de Muir Torre, portador de una gran deleción que implica los exones 1 y 2 del gen MSH2.

2.6 Informe del laboratorio

El estudio en tejido tumoral ha revelado inestabilidad de microsatélites (fenotipo RER+) utilizando el microsatélite Bat 26. En el estudio en sangre periférica se ha identificado la presencia de una gran deleción que implica los exones 1 y 2 del gen MSH2.

Consejo genético

El SMT es un síndrome de cáncer familiar, autosómico dominante, caracterizado por la aparición simultánea o secuencial de tumores de las glándulas sebáceas (adenomas, queratoacantomas o carcinomas) y neoplasias internas. La mayoría de individuos portadores de la deleción la han heredado de uno de sus progenitores. La penetrancia de la mutación es incompleta.

Riesgo de recurrencia: los hermanos y los descendientes tienen una probabilidad de un 50% de heredar la deleción. Se ofrece a los familiares de primer grado y a los sobrinos (hijos de hermanos fallecidos) la posibilidad de realizar estudio genético de la deleción diagnosticada en la familia.

Riesgo de desarrollar cáncer: los familiares de primer grado que hayan heredado la deleción tienen un riesgo más elevado que la población general de desarrollar cáncer y es conveniente realizar las medidas recomendadas de prevención y de detección precoz de cáncer de colon, colonoscopia larga, hasta que se conozca el resultado del estudio genético. También deben de realizar las medidas de detección precoz de cáncer aplicables para la población general.

2.7 Evolución

En la consulta de consejo genético y como medida de diagnóstico precoz y seguimiento se recomienda realizar revisión y exploración clínica anual para descartar lesiones cutáneas sospechosas de tumores de las glándulas sebáceas, una colonoscopia completa anual desde los 25 años, y una citología y un sistemático de orina junto con ecografía abdominal de forma anual a partir de los 35 años. Para las mujeres examen ginecológico incluyendo ecografía transvaginal y aspirado endometrial de forma anual desde los 35 años. Se recomienda determinar el marcador Ca-125 de forma anual.

Dado que el paciente presenta desde hace años una elevación del PSA total se remite al paciente para su valoración al Servicio de Urología. La exploración del tacto rectal presenta un volumen II, lóbulo izquierdo normal, elástico y uniforme y un nódulo sospechoso en el lado derecho de 1 cm. El nivel de PSA total es de 6.36 ng/mL, IPSA: 0.14. La ecografía transrectal manifiesta un volumen de 21.2 x 50 x 27.3 mm, no nódulos hipoecoicos, una estructura homogénea, calcificaciones entre la zona central y la periférica, no afectación extracapsular. Se realizan 8 biopsias transrectales ecodirigidas de próstata y en 3 de ellas, localizadas en zona media derecha, apex derecho y lateral derecha, se informa como adenocarcinoma prostático grado combinado de Gleason 9, poco diferenciado. También se realiza una colonoscopia larga y una gastroscopia: no se aprecian lesiones ni alteraciones del patrón mucoso.

Se realiza un estudio para valorar la extensión y diseminación del tumor:

- Analítica básica: hemoglobina: 10,5 g/dL, fibrinógeno: 611,05 mg/dL, glucosa 135 mg/dL, resto normal.
- PSA:13,37 ng/mL; testosterona: 2.26 ng/mL.
- Radiografía de tórax: probable granuloma calcificado en base pulmonar izquierda.
- Tomografía axial computarizada abdominal durante su ingreso: sin alteraciones.

- Gammagrafía ósea: estudio de cuerpo completo realizada con 99mTc-MDP en las proyecciones anterior y posterior. En las imágenes obtenidas se aprecia una distribución fisiológica del radiotrazador sin que se aprecien áreas hipercaptadoras patológicas. No se observan alteraciones sugestivas de metástasis óseas.

Diagnóstico: adenocarcinoma de próstata cT3aNM, Gleason 9 cT3aN0M0 (3+/8 LD-grasa-perineural); PSA máximo 13.37 ng/mL. Se trató mediante hormonoterapia y radioterapia C-3D radical.

3. Discusión: revisión actual del tema

La identificación de la predisposición genética al cáncer en un individuo se sospecha al realizar una cuidadosa y extensa historia familiar. La mejor forma de recoger los datos familiares es realizando un árbol genealógico indicando en todos los miembros de la familia la edad, el órgano donde el tumor se ha desarrollado, los datos personales de la historia, la edad en el momento del diagnóstico de los tumores malignos, las principales enfermedades, el número de tumores, la anatomía patológica, la etapa y grado del tumor maligno, el tratamiento realizado (cirugía, quimioterapia, radiación), la historia reproductiva y las exposiciones ambientales a tóxicos (2).

El diagnóstico de adenomas sebáceos debe plantear la sospecha de SMT y buscar los antecedentes familiares neoplásicos y la realización de un cribado para la detección de neoplasia visceral. Las lesiones de la piel en el síndrome de Muir Torre se pueden producir como primera lesión, sincrónicas, o bien después del diagnóstico de neoplasia visceral (3).

En 1994, los estudios moleculares en pacientes con SMT mostraron inestabilidad de microsatélites (IMS) en tumores de las glándulas sebáceas y en los carcinomas colorrectales (4). Los microsatélites son secuencias cortas repetidas en tándem de mono, di, tri, tetra o pentanucleótidos localizadas a lo largo de todo el genoma, fundamentalmente en secuencias no codificantes del genoma. Los microsatélites inestables no se integran en el nuevo núcleo durante la replicación. La búsqueda de la IMS constituye una herramienta que permite sospechar con alta probabilidad la presencia de una mutación genómica en los genes reparadores del DNA. Se denomina IMS cuando estos fragmentos de nucleótidos tienen una mayor longitud por incorporar más nucleótidos y son más numerosos que lo habitual (5). La IMS es la expresión de un estado de inestabilidad genética, producido por la inactivación del sistema reparador de ADN o *Mismatch Repair System* (MRS) el cual está compuesto por varios genes (6-7). En el hombre los genes que cumplen esta función son: hMSH2 (human mutS homolog 2) en el cromosoma 2p16; hMLH1 (human mutL homolog 1) en el cromosoma 3p21; hPMS1 and hPMS2 (human postmeiotic segregation 1 and 2) en los cromosomas 2q31 y 7q11, respectivamente; hMSH6 en el cromosoma 2p16; y hMSH3 en el cromosoma 5q11.2-q13. El 90% de los CCHNP son debidos a mutaciones en los genes MSH2 (38%) y MLH1 (59%) (8-9). Las mutaciones en hMSH6 suceden hasta en un 7-10% de las familias (10-11).

Aunque el cáncer de próstata raramente se asocia al síndrome de Lynch, en el caso presentado hay dos miembros con este tipo de cáncer. En un primer momento el paciente es diagnosticado de hiperplasia benigna de próstata. Tras conocer el diagnóstico de SMT y el aumento progresivo de PSA total se remite al urólogo.

Siendo el paciente mayor de 50 años y además con antecedentes familiares de cáncer de próstata, se le debe realizar un examen rectal digital (DRE) y cuantificar los niveles de PSA. Al tener el DRE anormal, independientemente de los valores de PSA, se le somete a una biopsia transrectal dirigida por ecografía y se le diagnostica de un adenocarcinoma de próstata. Si la biopsia hubiera sido negativa, se deberían valorar los niveles de PSA. Si fueran normales, se repite el examen en un año, mientras que si son mayores de 4 ng/mL se repite la biopsia entre los 3 y los 6 meses (12). Se ha establecido que la IMS ocurre en menos del 10 % de los casos de cáncer de próstata localizado. Los estudios moleculares se han asociado con alteraciones en los genes hMSH2 y hMSH6 (13).

El caso descrito es portador de una deleción en el gen MSH2, localizado en el cromosoma 2p, que está descrita con más frecuencia en el SMT (14) aunque también se han descrito SMT causadas por mutaciones en el gen MLH1, localizado en el cromosoma 3p.

Esta familia cumple los criterios de Amsterdam II que sugieren el síndrome hereditario de colon no polipósico o síndrome de Lynch, con la variante clínica SMT. Ante la sospecha de una familia con CCHNP y con el fin de estimar la indicación del análisis genético se valoran los criterios clínicos de Ámsterdam II (15) modificados de los criterios de Ámsterdam I (16). Con el fin de identificar una proporción mayor de pacientes afectos de CCHNP se pueden aplicar los criterios establecidos en Bethesda (17) revisados en el año 2004 (tabla 1). Los estudios moleculares de la inestabilidad en los microsatélites y del gen MSH2 permiten confirmar el diagnóstico de SMT.

Criterios de Amsterdam I	Criterios de Amsterdam II
• Tres o más familiares afectos de cáncer CCR, uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos	• Tres o más familiares afectos de una neoplasia asociada al CCHNP (CCR, cáncer de endometrio, estomago, intestino delgado, hepatobiliar, uréter o pelvis renal), uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos
• Uno o más familiares afectos de CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad	• Tres o más familiares afectos de una neoplasia asociada al los 50 años de edad
• Dos o más generaciones sucesivas afectas	• Dos o más generaciones sucesivas afectas
• Exclusión de la poliposis familiar adenomatosa	• Exclusión de poliposis familiar adenomatosa

Criterios de Bethesda revisados
1. • Pacientes con CCR menores de 50 años
2. • Pacientes con 2 neoplasias asociadas al CCHNP, incluyendo CCR sincrónico o metacrónico y cáncer extracolónico (endometrio, ovario, gástrico, hepatobiliar, pancreas, intestino delgado, uréter o pelvis renal y cerebro (usualmente gliobastoma en el síndrome de Turcot), adenomas de las glandulas sebáceas y querantoacantomas en el sindrome de Muir-Torre, y carcinoma del intestino delgado.
3. • CCR con inestabilidad a los microsatélites alta, histologia (presencia de infiltración de linfocitos en el tumor, reacción linfocítica Crohn´s-like, diferenciación mucinosa o patrones medulares) en pacientes menores de 60 años.
4. • Pacientes con CCR y uno o más familiares de primer grado con una neoplasia extracolónica asociada al CCHNP, con uno de los cánceres diagnósticado antes de los 50 años
5. • CCR diagnosticado en 2 o más familiares de primer o segundo grado con tumores relacionados con CCHNP independientemente de la edad.

Tabla 1: *criterios de Amsterdam 1, Amsterdam 2 y de Bethesda revisados*

Al contrario de los pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario, pacientes con estadios tempranos (I o II) son curables con terapia convencional. El Ca-125 tiene limitaciones como test de cribado. La mitad de las mujeres con cáncer de ovario en estadio I ó II tiene niveles normales de Ca-125, siendo una importante limitación en su uso como test de cribado.

El National Institute of Health Consensus Conference no recomienda realizar cribado a la población sin conocer si tienen o no factores de riesgo para la enfermedad. A pesar de no existir evidencia de que este cribado mejore el diagnóstico precoz, muchos médicos sugieren exámenes anuales, ecografías transvaginales y Ca-125 a mujeres con historia familiar de cáncer de ovario, Lynch tipo II o síndrome de cáncer de mama/ovario (18).

4. Bibliografía

1. Mueller-Koch Y, Vogelsang H, Kopp R, Lohse P, Keller G, Aust D, et al. E. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: clinical and molecular evidence for a new entity of hereditary colorectal cancer. Gut 2005; 54: 1733–40
2. Trepanier A,Ahrens M, McKinnon W, Peters J, Stopfer J, Grumet S C et al. Genetic Cancer Risk Assessment and Counseling: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. Journal of Genetic Counseling 2004 (13) 2, 83-114
3. Pancholi A, Collins D, Lindley R, Gandhi P. Muir–Torre syndrome: a case report and screening recommendations. Ann R Coll Surg Engl 2008; 89-90
4. Ponti G, Ponz de Leon M. Muir-Torre syndrome. Lancet Oncol 2005; 6: 980–87
5. Alonso Cerezo C. Genética del cáncer colorrectal. Actualizaciones en el Laboratorio Clínico Ed: Asociación Española de Biopatología Médica. Marzo 2006
6. Boland R. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC). New York: Mac Graw-Hill 2002.
7. Cahill D. Basic concepts in genetics. In: Vogelstein B KK, editor. The genetic basis of human cancer. New York: Mc Graw-Hill 2002;129-30.
8. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-32.
9. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. Ann Intern Med 2003;138:560-70.
10. Lynch HT, Chapelle A. Genetic susceptibility to non-poliposis colorectal cancer. J Med Genet 1999;36:801-18.
11. Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. J Clin Oncol 2003;21:1174-9
12. Scher, HI. Hiperplasia y Carcinoma de Próstata. En: Harrison Manual de Medicina, 16 Ed. New York: Mc Graw Hill 2005; 354 –7
13. Roupret M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinomas and Other Urological Malignancies Involved in the Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) Tumor Spectrum, European Urology 2008 ; 54 (6): 1226-36.
14. Kruse R, Rutten A, Lamberti C, Hosseiny-Malayeri HR, Wang Y, Ruelfs C, Jungck M, Mathiak M, Ruzicka T, Hartschuh W, Bisceglia M, Friedl W, Propping P. Muir-Torre phenotype has a frequency of DNA mismatch-repair-gene mutations similar to that in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families defined by the Amsterdam criteria. Am J Hum Genet 1998; 63: 63–70.
15. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. Gastroenterology 1999;116:1453-6.
16. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991;34:424-5.
17. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004 Feb 18;96(4):261-8.
18. Young, RC. Cáncer de ovario. En: Harrison Manual de Medicina, 16 Ed. New York: Mc Graw Hill 2005; 350-1.