

# Revista Española de Casos Clínicos

RECCMI

Spanish Journal of Case Records in Internal Medicine

en Medicina Interna

Volumen 5. Número 2. Agosto 2020. Cuatrimestral. ISSN 2530-0792

## Editorial

El modelo de aprendizaje basado en casos clínicos

57-58

Francisco Javier de Jorge-García-Reyes, Lucía de Jorge-Huerta

## Casos clínicos

El lado oscuro de la amiodarona 59-61

María Amparo Vicente-Altabás, Lucía Martínez-Barredo,  
Luis Ignacio Fumanal-Idocin, Anyuli Gracia-Gutiérrez

Adenocarcinoma hepatoide gástrico,  
productor de alfafetoproteína 62-64

Estefanía Aparicio-Castaño, Montserrat Pérez-Pinar,  
José Antonio Nieto-Rodríguez, Raquel Acedo-Mayordomo,  
Juan Carlos Palomo-Sánchez

Síndrome de lisis tumoral espontáneo 65-67

Victoria Agustín-Bandera, María Ángeles Villena-Ruiz,  
Francisco Granados-Pacheco, Luis Robles-Cabeza,  
Josefa Andrea Aguilar-García

Crioglobulinemia esencial con necrosis distal 68-70

Mercedes Carretero-Pérez, Silvia de-Las-Heras-Flórez

Rosai-Dorfman extranodal: una enfermedad rara  
con manifestación clínica común 71-73

María Carolina Fragozo-Ramos, Paola Andrea Ortiz-Marín,  
Marbel Karina Corzo-Pacheco, César Redondo-Bermúdez

Hemorragia espontánea de origen incierto 74-77

Ana Elvira-Laffond, David González-Calle,  
Miguel Hernández-Hidalgo, Ángel Víctor Hernández-Martos,  
María Sánchez-Ledesma

Epigastralgia de difícil control,  
secundaria a una causa infrecuente 78-80

Adrián Andrés Díaz-Mogollón,  
Jorge Sánchez-Calero-Guilarte, Patricia Gómez-Iglesias

Infección por *Listeria monocytogenes* en paciente  
con sarcoma pélvico 81-83

Francisco Javier Durán-Garrido, Juan Miguel Gómez-Palomo,  
Francisco Javier Estades-Rubio, Carlos Jiménez-Garrido,  
Enrique Nuño-Álvarez, Francisco Javier de Santos-de La Fuente

Pericarditis purulenta por *Staphylococcus aureus*  
sin foco en paciente con neoplasia pancreática 84-86

Pablo López-Quirantes, Jaime Sanz-Cánovas,  
María López-Sánchez, Ricardo Gómez-Huelgas

Síndrome de Marfan de presentación atípica,  
reflejo de una nueva mutación 87-89

Cristina Sardiña-González, Laura Villaverde-Piñero,  
Raúl Franco-Gutiérrez, Marcos Nicolás-Cicerchia,  
José López-Castro

Neumonía bilateral y afectación hepática  
por COVID-19 90-92

Jairo Luque-del Pino, Cristina Asencio-Méndez,  
Francisco Navarro-Romero, Victoria Núñez-Rodríguez,  
Francisco Moreno-Martínez

Abordaje multifactorial del síndrome de QT largo  
adquirido en la COVID-19 93-95

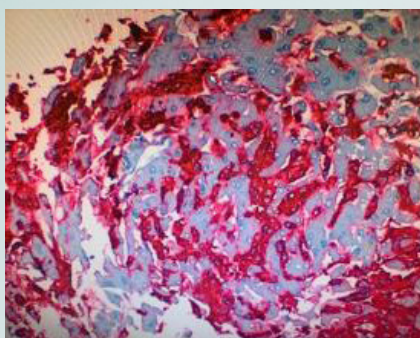
Juan Mora-Delgado, Ana Del-Río-Lechuga,  
Cristina Lojo-Cruz

Empiema por *Streptococcus pyogenes* como  
complicación de neumonía bilateral  
por SARS-CoV-2 (COVID-19) 96-99

Miguel Ángel Verdejo-Gómez, Gonzalo Rivas-Hernández,  
María Ruiz-Ruigómez, Laura Corbella-Vázquez

Púrpura trombocitopénica secundaria  
a COVID-19 100-102

María José Macías-Reyes, Olga Ramón-Planell,  
Cristina Baca-Cano, Marta Cucurell-Palomas,  
María José Martínez-Gil



## El modelo de aprendizaje basado en casos clínicos

El razonamiento clínico constituye la piedra angular de la práctica médica asistencial y, por ello, resulta fundamental la promoción de competencias dirigidas a perfeccionar su enseñanza<sup>1</sup>. El aprendizaje basado en casos clínicos supone una herramienta muy atractiva y formativa a este respecto, tanto en el período de residencia como durante el resto de la vida profesional como médico.

En la década de 1980, la Organización Mundial de la Salud (OMS) promovió el desarrollo de nuevos enfoques educativos en la formación de profesionales de la Medicina, orientados y dirigidos al fomento de la formación participativa centrada en el estudiante<sup>1</sup>. De esta forma, el eje de los esfuerzos educativos en materia médica pasó del tradicional modelo pedagógico –que entiende al alumno como receptor pasivo en la transmisión del conocimiento por parte del docente (modelo flexneriano)– a una pedagogía de tipo constructivista –que propicia una actitud proactiva por parte del estudiante para la elaboración de conocimientos con la supervisión del docente<sup>1</sup>.

Se ha evidenciado en los últimos años que los diferentes sistemas y métodos de formación basados en el razonamiento clínico resultan muy efectivos y, como consecuencia, se ha impuesto y difundido ampliamente un aprendizaje sustentado en casos clínicos<sup>2</sup>. No obstante, el desequilibrio entre la labor asistencial y el tiempo disponible para las actividades formativas provoca dificultades para dedicar tiempo a estas últimas y, en cierta medida, insatisfacción entre los profesionales sanitarios<sup>1,2</sup>. En el lado opuesto, están los estudiantes de Medicina, quienes comúnmente se forman mediante la impartición de talleres, seminarios, reuniones clínicas o encuentros simulados que, en ocasiones, no continúa durante el posgrado<sup>1,3</sup>. Por este motivo, se produce un desfase en la formación continuada difícil de corregir, y que requiere la búsqueda y utilización de recursos que favorezcan la formación acompañada con la labor asistencial. En esta línea, los casos clínicos y su análisis constituyen un pilar en la formación de los profesionales de la salud, tanto en el período pre como posgrado, al inferir enseñanzas médicas desde la práctica clínica.

Al exponer y discutir casos clínicos, se instruye en las habilidades necesarias de razonamiento analítico, al dar capacidad de elaborar un diagnóstico por problemas basado en la interpretación y recolección secuencial de datos y en el reconocimiento de patrones de enfermedad<sup>1,4</sup>. De esta manera, la lectura y el análisis de casos clínicos contribuyen al entrenamiento de los futuros profesio-

cionales, con la creación de una red de conocimientos que se organiza progresivamente, según aumenta la experiencia médica, y que permite dibujar una representación del problema, sintetizar los datos en los diferentes síndromes clínicos y adoptar medidas precisas para abordar un caso<sup>4</sup>. Así pues, el modelo de aprendizaje basado en casos clínicos constituye una herramienta con alto poder formativo en todas las etapas de la vida profesional como médico, siendo un complemento estratégico para afianzar la integración del conocimiento y complementar la asistencia diaria con la docencia médica.

Además, en la actualidad, se acrecienta la preocupación sobre la seguridad de los pacientes, por lo que se idean nuevas estrategias educativas frente a los errores médicos, dentro de la llamada “medicina defensiva”<sup>5</sup>. Por ello, en los últimos años, han surgido diversos espacios supervisores, como el Espacio Europeo de Educación Superior, que velan por la calidad de la educación superior y que se fundamentan en la Medicina Basada en la Evidencia en la enseñanza médica<sup>5</sup>. Esto explica que cada vez haya un mayor interés en el aprendizaje y abordaje clínico por problemas como guía de buena práctica médica, con la discusión de casos clínicos como aliado en esta formación.

La discusión de casos clínicos sitúa al médico en diferentes entornos, pudiendo entrenarse también en el método de la prueba y el error, y, con ello, practicar y aprender en un entorno de seguridad “ficticio” que ayuda a evitar los potenciales riesgos del entrenamiento directo con el paciente<sup>5</sup>. El objetivo, en última instancia, es lograr la solución de un problema de salud mediante las habilidades y competencias conseguidas a través del entrenamiento adquirido con las discusiones de casos clínicos simulados o reales. Esto hace que los casos clínicos sean un método pedagógico fundamental en la enseñanza de la Medicina, al ser su discusión una forma atractiva, motivadora y participativa para los estudiantes en la resolución de problemas y aproximación al entorno real de su profesión<sup>1,5</sup>.

Como conclusión, enfrentarse a situaciones simuladas o reales a través de la lectura y discusión de casos clínicos potencia la enseñanza médica a través del entrenamiento en el pensamiento crítico por problemas, y, además, por la escenificación asistencial, ejercita a los profesionales sanitarios en la adecuada toma de decisiones y en la actuación óptima ante diferentes situaciones clínicas de su vida profesional.

**Francisco Javier de Jorge-García-Reyes**

*Director Coordinador. Biblioteca Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España*

[jjorge@buc.ucm.es](mailto:jjorge@buc.ucm.es)

**Lucía de Jorge-Huerta**

*Jefa de Residentes 2020-2021. Facultativo Especialista. Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España*

**Citar como:** de-Jorge-García-Reyes FJ, de-Jorge-Huerta L. El modelo de aprendizaje basado en casos clínicos. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 57-59. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a1.

**Cite this as:** de-Jorge-García-Reyes FJ, de-Jorge-Huerta L. The clinical case-based learning model. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 57-59. doi: x10.32818/reccmi.a5n2a1.

## Bibliografía

---

1. Ferreira Bacciarini J. Enseñanza de razonamiento clínico a residentes de Medicina Interna mediante un modelo de aprendizaje basado en casos. *Educ Med*. 2019; 20(S2): 67-73. doi: 10.1016/j.edumed.2018.03.021.
2. Thistlethwaite JE, Davies D, Ekeocha S, Kidd J, MacDougall C, Matthews P, et al. The effectiveness of case based learning in health professional education. A BEME systematic review: BEME Guide N.º 23. *Med Teach*. 2012; 34: e421-444. doi: 10.3109/0142159X.2012.680939.
3. Ramani S, Leinster S. AMEE Guide no. 34: Teaching in the clinical environment. *Med Teach*. 2008; 30(4): 347-364. doi: 10.1080/01421590802061613.
4. Durante E. La enseñanza en el ambiente clínico: principios y métodos. *REDU. Revista de Docencia Universitaria*. 2012; 10(ne): 149-175.
5. Serrano-Gómez N, Bermúdez-García A, Solís-Cartas U, Teruel-Ginés R, Leyva-Montero MA, Bermúdez-Serrano A. Utilidad de la discusión de casos clínicos en la enseñanza de pregrado de los estudiantes de Medicina. *Rev Cuba Reumatol (Internet)*. 2017; 19(Suppl1): 235-241. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-59962017000400013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962017000400013&lng=es) (citado 2020 Jul 17).

## El lado oscuro de la amiodarona

María Amparo Vicente-Altabás<sup>1</sup>, Lucía Martínez-Barredo<sup>1</sup>, Luis Ignacio Fumanal-Idocin<sup>1</sup>, Anyuli Gracia-Gutiérrez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital General de la Defensa. Zaragoza. España

Recibido: 18/11/2019

Aceptado: 22/04/2020

En línea: 31/08/2020

**Citar como:** Vicente-Altabás MA, Martínez-Barredo L, Fumanal-Idocin LI, Gracia-Gutiérrez A. El lado oscuro de la amiodarona. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 59-61. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a2.

**Cite this as:** Vicente-Altabás MA, Martínez-Barredo L, Fumanal-Idocin LI, Gracia-Gutiérrez A. The dark side of amiodarone. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 59-61. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a2.

Autor para correspondencia: María Amparo Vicente-Altabás. [a.vicentealtabas@gmail.com](mailto:a.vicentealtabas@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Amiodarona
- ▷ Efecto adverso medicamentoso
- ▷ Enfermedad pulmonar

### Keywords

- ▷ Amiodarone
- ▷ Adverse drug reaction
- ▷ Lung disease

### Resumen

La toxicidad pulmonar por amiodarona es una entidad poco frecuente, pero grave. Su diagnóstico es difícil debido a que la clínica es inespecífica y a la necesidad de descartar otros procesos que simulan esta patología. Es importante un alto grado de sospecha, para obtener un diagnóstico temprano y un tratamiento precoz, evitando su progresión a fibrosis pulmonar. Presentamos un caso que ilustra la dificultad diagnóstica y la buena evolución clínica y radiológica tras la retirada de amiodarona.

### Abstract

*Amiodarone pulmonary toxicity is a rare but serious entity. Its diagnosis is difficult because the clinic is nonspecific and the need to rule out other processes that simulate this pathology. A high degree of suspicion is important, to obtain an early diagnosis and early treatment, avoiding its progression to pulmonary fibrosis. We present a case that illustrates the diagnostic difficulty and the good clinical and radiological evolution after the withdrawal of amiodarone.*

### Puntos destacados

- ▷ El tratamiento con amiodarona es frecuente en nuestro medio y es importante conocer sus efectos adversos, entre ellos a nivel pulmonar.
- ▷ Un alto grado de sospecha de los mismos permite un diagnóstico precoz y un tratamiento temprano, evitando complicaciones posteriores.

ciación de corticoterapia oral. La evolución suele ser favorable, aunque hay algún caso que progresa hacia la fibrosis pulmonar.

El objetivo de este caso clínico es mostrar la importancia de la sospecha clínica de esta entidad, puesto que diariamente vemos a un porcentaje no despreciable de pacientes que están en tratamiento con este fármaco.

## Introducción

La toxicidad pulmonar por amiodarona es un efecto secundario poco frecuente, pero grave, de este fármaco. Se correlaciona estrechamente con la dosis total acumulada más que con los niveles en suero. Son múltiples las formas de presentación clínica, como la afectación intersticial pulmonar (la más frecuente), la neumonía organizada, el síndrome de distrés respiratorio del adulto, la hemorragia alveolar difusa e, incluso, los nódulos pulmonares y el derrame pleural. En ocasiones, su diagnóstico es difícil y se basa en la clínica con la exclusión de otras posibilidades diagnósticas, tales como procesos tumorales, infecciosos, autoinmunes o cardiológicos. Es considerable la mejoría clínica y radiológica que experimentan los pacientes tras la suspensión del fármaco. Su tratamiento consiste en la retirada de la amiodarona y, en ocasiones, la aso-

## Caso clínico

Mujer de 67 años de edad, no fumadora, ama de casa. Como antecedentes personales relevantes destacaban hipertensión arterial que controlaba con medidas higiénico-dietéticas; hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo, como consecuencia de la enfermedad de Graves-Basedow y su tratamiento con yodo radiactivo; fibrilación auricular paroxística sin anticoagular, en tratamiento con amiodarona 200 mg/día desde hacía 8 años; aplastamiento vertebral L1 y extirpación de tumoración glómica en talón derecho.

Acudía a Urgencias por presentar aumento progresivo de disnea hasta hacerse de mínimos esfuerzos, de 10 días de evolución. No ortopnea ni edemas en extremidades inferiores. Se acompañaba de escasa tos sin expectoración.

No tenía dolor torácico ni sensación de palpitaciones. Afebril. Negaba síndrome constitucional. Sin contacto con animales. A la auscultación pulmonar destacaban crepitantes bibasales.

En las pruebas complementarias iniciales, se observó un ritmo sinusal en el electrocardiograma; proBNP negativo, proteína C reactiva (PCR) 1,95 mg/dl (0,0-0,5) y hemograma normal en la analítica sanguínea; y patrón intersticial-nodular bibasal informado como posible linfangitis carcinomatosa en la radiografía de tórax (Figura 1).



Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso

Se decidió su ingreso en el Servicio de Medicina Interna para tratamiento y completar estudio. El diagnóstico diferencial inicial que se planteó fue afectación pulmonar de causa tumoral, infecciosa, farmacológica por amiodarona o cardiológica. Se solicitó autoinmunidad, serología VIH, tres cultivos de esputo seriados, resultando ser todo ello negativo. El ecocardiograma fue normal. Se amplió el estudio con una tomografía computarizada (TC) torácica y abdominal, siendo informada como múltiples infiltrados pulmonares bilaterales pseudonodulares mal definidos en campos medios e inferiores que asociaba engrosamiento de septos, junto con un aumento difuso de la densidad hepática (Figura 2).

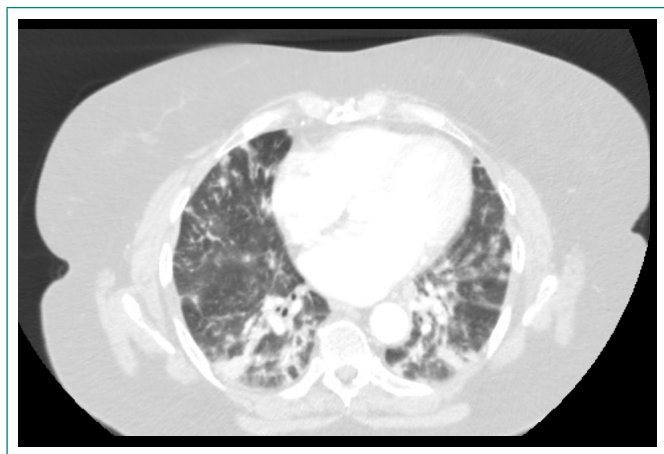


Figura 2. TC torácica en paciente con toxicidad pulmonar por amiodarona

Se realizó una fibrobroncoscopia, sin objetivarse lesiones endobronquiales, y la citología del lavado broncoalveolar fue negativa para malignidad, objeti-

vándose predominio de macrófagos alveolares. Ante la alta sospecha clínica de afectación pulmonar por amiodarona, se decidió suspender y se instauró tratamiento con corticoides. La paciente presentó entonces una mejoría clínica y radiológica importantes (Figura 3), y se le dio el alta con flecainida y edoxabán, y con seguimiento posterior.

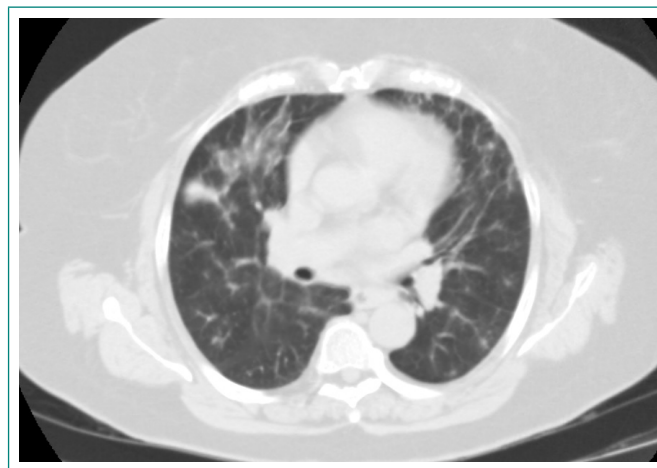


Figura 3. TC torácica tras 10 días sin amiodarona

Valorada 2 meses más tarde en Consultas, se constató la gran mejoría clínica de la paciente.

## Discusión

La amiodarona es un fármaco antiarrítmico ampliamente utilizado en varios tipos de taquiarritmias, tanto supraventriculares como ventriculares. Son numerosos sus efectos adversos, siendo la afectación pulmonar uno de los más graves, con una incidencia del 1-5%<sup>1</sup>. Dentro de ella se incluyen la afectación intersticial pulmonar, la neumonía organizada, el síndrome de distrés respiratorio del adulto, la hemorragia alveolar difusa, los nódulos pulmonares e incluso el derrame pleural. La enfermedad pulmonar intersticial es la forma más común de presentación de toxicidad pulmonar por amiodarona. Los mecanismos patogénicos implicados son todavía desconocidos, pero desempeñan un papel importante la hipersensibilidad al fármaco y la citotoxicidad directa. Los factores de riesgo asociados a su aparición son una mayor dosis de fármaco acumulada, bien sea por un tiempo prolongado de tratamiento o por una dosis diaria administrada más elevada; mayor edad; coexistencia de una enfermedad pulmonar; procedimientos quirúrgicos y angiografía pulmonar<sup>1</sup>. En cuanto a la presentación clínica, suele ser inespecífica, con disnea progresiva, tos no productiva y, ocasionalmente, fiebre<sup>2</sup>.

Para el diagnóstico, es importante descartar otros procesos cardiológicos, infecciosos, autoinmunes o tumorales. La determinación de niveles de amiodarona en sangre no tiene utilidad predictiva ni diagnóstica. Se propuso la determinación del marcador KL-6, pero carece de especificidad<sup>3</sup>. En relación con la imagen radiológica, en la mayoría de los casos encontramos un patrón radiológico intersticial difuso bilateral de predominio periférico. Son más infrecuentes las imágenes radiológicas bilaterales alveolointersticiales confluentes difusas o el patrón alveolar tipo parcheado de distribución periférica, simulando una neumonía. La imagen de la TC muestra áreas de mayor densidad pulmonar, hepática y esplénica, debido al acúmulo de amiodarona en los macrófagos tisulares de estos órganos. Estos hallazgos son específicos del uso de amiodarona, pero no diagnósticos de toxicidad pulmonar<sup>4</sup>. En cuanto a las pruebas de función respiratoria, objetivamos un patrón restrictivo y una disminución en

la capacidad de difusión, que no son específicos. La presencia de macrófagos vacuolados es frecuente en el lavado broncoalveolar y en la biopsia pulmonar (no necesaria en la mayoría de los casos), pero no es patognomónico, ya que también aparece en pacientes expuestos al fármaco que no desarrollarán toxicidad pulmonar<sup>5</sup>.

El tratamiento consiste en suspender la amiodarona y asociar corticoterapia vía oral (prednisona 40-60 mg/día con pauta descendente progresiva) en los pacientes más sintomáticos. La retirada del fármaco no siempre va seguida de una mejoría inmediata debido a la larga vida media de la amiodarona por su acúmulo en los tejidos grasos. Se recomienda no reiniciar el tratamiento con amiodarona una vez solucionado el cuadro, puesto que existe mayor riesgo de recurrencia y de progresión hacia fibrosis pulmonar. En general, su pronóstico es favorable una vez que se ha suspendido el fármaco. Sin embargo, su evolución en el tiempo puede conducir hacia la fibrosis pulmonar (hasta 5-7% de los casos)<sup>5</sup>.

## Conclusión

La toxicidad por amiodarona es una entidad poco frecuente pero grave. Su diagnóstico es difícil, debido a la poca especificidad de los síntomas y de los resultados de las pruebas complementarias, y, por tanto, se retrasa con fre-

cuencia su supresión si no existe una fuerte sospecha clínica. Por ello, es importante su conocimiento para poder instaurar otro tratamiento precozmente y evitar su progresión.

## Bibliografía

1. Papiris SA, Triantafillidou C, Kolilekas K, Markoulaki D, Manali ED. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf.* 2010; 33(7): 539-558. doi: 10.2165/11532320-000000000-00000.
2. Sánchez S, Zamora E, Hoyos N, Naranjo A, Al Nakeeb Z, Girón RM. Fibrosis pulmonar por amiodarona. *Rev Patol Respir.* 2006; 9(2): 77-80. Accesible en: [https://www.revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/pr\\_9-2\\_77-80.pdf](https://www.revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/pr_9-2_77-80.pdf) (último acceso, 19-11-2019).
3. Bernal Morell E, Hernández Madrid A, Marín Marín I, Rodríguez Pena R, González Gordaliza M, Moro C. Nódulos pulmonares múltiples y amiodarona. KL-6 como nueva herramienta diagnóstica. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58(4): 447-449. doi: 10.1157/13073900.
4. Bahena López E, Bucio Reta E, Bahena López J. Toxicidad pulmonar por amiodarona. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2015; 22(4): 214-217. Accesible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2015/ms154k.pdf> (último acceso, 19-11-2019).
5. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J.* 2009; 16(2): 43-48. doi: 10.1155/2009/282540.

## Adenocarcinoma hepatoide gástrico, productor de alfafetoproteína

Estefanía Aparicio-Castaño<sup>1</sup>, Montserrat Pérez-Pinar<sup>2</sup>, José Antonio Nieto-Rodríguez<sup>2</sup>, Raquel Acedo-Mayordomo<sup>3</sup>, Juan Carlos Palomo-Sánchez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad Docente de Medicina de Atención Familiar y Comunitaria de Cuenca. Cuenca. España

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. España

<sup>3</sup>Unidad de Anatomía Patológica. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. España

<sup>4</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. España

Recibido: 01/01/2020

Aceptado: 22/03/2020

En línea: 31/08/2020

**Citar como:** Aparicio-Castaño E, Pérez-Pinar M, Nieto-Rodríguez JA, Acedo-Mayordomo R, Palomo-Sánchez JC. Adenocarcinoma hepatoide gástrico, productor de alfafetoproteína. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 62-64. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a3.

**Cite this as:** Aparicio-Castaño E, Pérez-Pinar M, Nieto-Rodríguez JA, Acedo-Mayordomo R, Palomo-Sánchez JC. Gastric hepatoid adenocarcinoma, producer of alphafetoprotein. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 62-64. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a3.

**Autor para correspondencia:** Montserrat Pérez-Pinar. [perezpinar@hotmail.com](mailto:perezpinar@hotmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Adenocarcinoma hepatoide gástrico
- ▷ Alfafetoproteína
- ▷ Diagnóstico tardío
- ▷ Metastásico
- ▷ Tratamiento paliativo

### Keywords

- ▷ Gastric hepatoid adenocarcinoma
- ▷ Alpha fetoprotein
- ▷ Late diagnosis
- ▷ Metastatic
- ▷ Palliative treatment

### Resumen

El adenocarcinoma hepatoide gástrico es un tipo de tumor poco común, con una elevada mortalidad a corto plazo. Ello es debido al frecuente retraso diagnóstico, que suele realizarse en estadios avanzados; su confirmación precisa técnicas anatomopatológicas no habituales. Hasta el 64% de ellos son productores de alfafetoproteína y presentan una morfología similar al carcinoma hepatocelular. Un diagnóstico y tratamiento tempranos son fundamentales para aumentar la supervivencia.

Presentamos el caso de un adenocarcinoma hepatoide gástrico metastásico, productor de alfafetoproteína, en un varón sano, sin factores de riesgo de cáncer gástrico ni hepatocarcinoma. El objetivo de su presentación es que pueda servir a otros facultativos para reconocer sus síntomas, conseguir un diagnóstico más temprano y mejorar su pronóstico.

### Abstract

Gastric hepatoid adenocarcinoma is a rare form of gastric cancer with a high mortality rate in the short-term. This is usually due to late diagnosis, which is accomplished in the last phases of the disease; the confirmation diagnosis needs not commons pathological techniques. Almost 64% produce alpha-fetoprotein and its morphology is similar to hepatocellular carcinoma. Early diagnosis and treatment are essential to increase survival.

We present a case about a metastatic gastric hepatoid adenocarcinoma in a healthy male, without risk factors of gastric cancer or hepatocellular carcinoma. This case aims to help other physicians to recognize their symptoms to get an earlier diagnosis and to improve its prognosis.

### Puntos destacados

- ▷ El diagnóstico y el tratamiento precoces de un adenocarcinoma hepatoide gástrico son fundamentales para aumentar la supervivencia del paciente.
- ▷ Un paciente con clínica gástrica, lesiones hepáticas, elevación de alfafetoproteína y sin factores de riesgo para el hepatocarcinoma han de ser motivos de sospecha.

### Introducción

El adenocarcinoma hepatoide gástrico es un tumor extrahepático que presenta similitudes morfológicas con el hepatocarcinoma. En un porcentaje elevado de casos (hasta un 64%), presenta alfafetoproteína (AFP) inmunoreactiva<sup>1</sup>. Este tipo de tumor es de mal pronóstico, agresivo y letal; y el retraso de su diagnóstico es uno de los principales motivos<sup>2</sup>. Este caso, por

su rareza, puede servir de referencia para que, ante otros de presentación similar, se sospeche y se diagnostique lo antes posible, y así mejorar su pronóstico.

## Caso clínico

### Antecedentes y exploración física

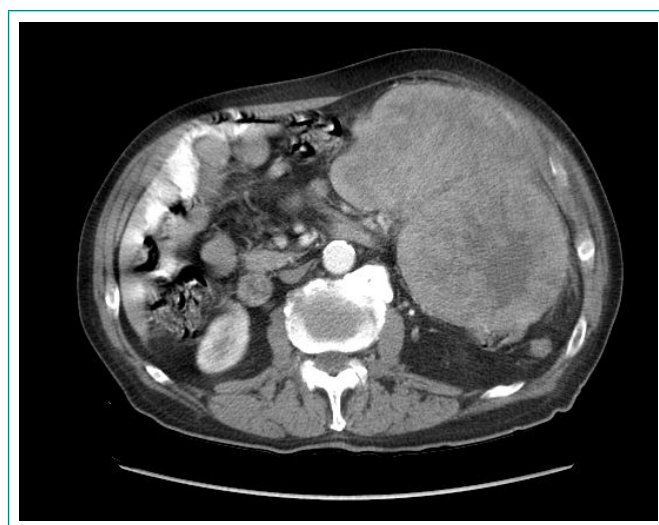
Varón de 88 años, hipertenso, sin otros antecedentes médicos de interés, ni intervenciones quirúrgicas previas. Sin hábitos tóxicos. Remitido a consulta para estudio de anemia aguda (que requirió transfusión), síndrome constitucional de reciente aparición, junto con elevación de marcadores tumorales. Se procedió a su ingreso en planta de Medicina Interna para continuar estudio. El paciente refería pérdida de peso (4-5 kg en 6 meses) y astenia; negaba fiebre, sudoración nocturna, náuseas o vómitos. Además, mantenía un hábito intestinal regular, con heces de consistencia normal, sin productos patológicos. Tampoco refería dolor abdominal ni molestias durante la ingesta, sólo apetito menor del habitual.

En la exploración física, presentaba un aceptable estado general, palidez cutánea y buena perfusión. Auscultación cardiopulmonar sin hallazgos de interés. La exploración abdominal fue normal al inicio del cuadro, pero, al cuarto día de ingreso, se palpaba ya una masa en el hipocondrio izquierdo que se extendía al epigastrio y al flanco izquierdo, de consistencia dura y dolorosa a la palpación; sin hepatomegalia ni defensa. Las extremidades no presentaban alteraciones. No se palpaban adenopatías periféricas, ni asociaba alteraciones cutáneas.

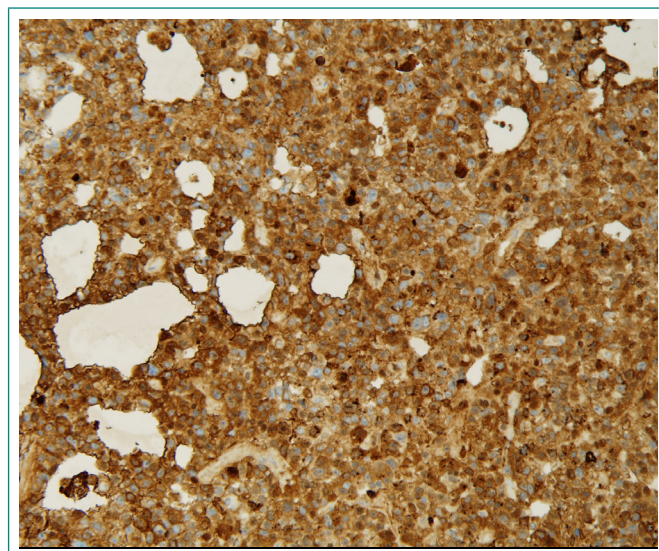
### Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica. Presencia de anemia ferropénica, con hemoglobina 9,5 g/dl (12-16), VCM 79 fl (82-97), Fe 19 µg/dl (33-193); elevación de reactantes de fase aguda, con PCR 204,7 mg/l (0,0-5,0), fibrinógeno 527 mg/dl (200-450), VSG 92 mm/h (0,0-20). No elevó ni la bilirrubina ni las enzimas hepáticas. La alteración más llamativa la encontramos en la determinación de los marcadores tumorales: AFP de 110.044,14 ng/ml (0,40-15,00) y leve elevación de CA-125 65,40 U/ml (1,00-35,00) y de  $\beta_2$ -microglobulina 3,6 µg/l (0,8-2,2). Autoinmunidad negativa.
- Gastroscoopia. Lesión gástrica, de aspecto ulcerativo, que se extendía desde el área subcardial, a través de curvatura menor, hacia el píloro. Imposibilidad de localizar el píloro al encontrarse entre pliegues engrosados tumorales. Se obtuvieron muestras para biopsia.
- Ecografía abdominal. Gran masa sólida de 17 cm que ocupaba el epigastrio y el hipocondrio izquierdo con grandes adenopatías adyacentes, cuyo origen era difícil determinar. Hígado homogéneo, sin lesiones focales. El resto de órganos sin hallazgos significativos.
- Ecografía testicular. Normal.
- Tomografía computarizada (TC) toracoabdominal. Neoplasia gástrica con carcinomatosis peritoneal (**Figura 1**). Dos pequeños nódulos pulmonares, en lóbulo inferior izquierdo, sin poder descartar que fueran metastásicos. Hígado sin evidencia de lesiones focales. El resto sin hallazgos significativos.
- Gammagrafía ósea. Sin lesiones óseas metastásicas. Cambios artrósicos.
- Anatomía patológica de biopsia gástrica. Fragmentos de mucosa gástrica con áreas hepatoideas entremezcladas con adenocarcinoma de tipo intestinal pobremente diferenciado. Estudio inmunohistoquímico: CD56 negativo, anti-pancitoqueratina AE1/AE3 positiva, AFP positiva en áreas hepatoideas (**Figura 2**).



**Figura 1.** TC abdominal que muestra engrosamiento de pared gástrica, con adenopatías regionales patológicas y carcinomatosis peritoneal



**Figura 2.** Estudio inmunohistoquímico que muestra AFP positiva en áreas hepatoideas de biopsia gástrica

### Evolución

Nos encontramos con un paciente en estudio por síndrome constitucional y anemia. Mediante estudios anatomopatológicos, se demostró la presencia de un adenocarcinoma hepatoide gástrico, productor de AFP, de grandes dimensiones, sin afectación hepática, con carcinomatosis peritoneal y dudosas metástasis pulmonares.

El caso se presentó ante los miembros del Comité de Tumores de Aparato Digestivo. Dado el rápido crecimiento de la masa gástrica y el deterioro del paciente, se planteó cirugía paliativa. El Servicio de Cirugía General se encargó de la laparotomía exploradora bajo anestesia general: se encontraron grandes masas polilobuladas con infección y necrosis, que se consideran irreseccables; por ello, se procedió al cierre.

Durante el posoperatorio, el deterioro del paciente se acentuó: precisó tratamiento paliativo para el control de síntomas, hasta el momento de su fallecimiento, aproximadamente 40 días después del ingreso inicial.



## Diagnóstico

Adenocarcinoma hepatoide gástrico metastásico, productor de AFP.

## Discusión y conclusión

El adenocarcinoma hepatoide es una entidad de escasa frecuencia, pero bien definida. Es muy agresivo, con una alta y temprana mortalidad (supervivencia entre el 15-20% a los 5 años). Supone el 1,3-1,5 de todos los tumores gástricos y el 2-6% de los adenocarcinomas gástricos<sup>2</sup>. Presenta mayor incidencia en varones (84%), de 50-70 años. Geográficamente, predomina en países de Oriente, Centroamérica y Europa del Este<sup>3</sup>.

Anatómicamente, su localización más frecuente es en estómago (63%), sobre todo en antro y píloro; también se puede encontrar en ovario, pulmón, vesícula biliar, páncreas, útero, vejiga, riñones y cavidad peritoneal<sup>4</sup>. Su sintomatología es muy inespecífica, lo que contribuye al retraso en el diagnóstico. En el 27% de los pacientes, se diagnostica en estadio III; y en el 38,5%, ya en estadio IV<sup>2</sup>. Lo más frecuente es el dolor abdominal, seguido de fatiga y distensión abdominal, junto con anemia (tanto por ulceración del tumor, como por la disminución de la ingesta)<sup>1</sup>. Con frecuencia, la primera manifestación clínica se debe a las metástasis hepáticas (84,6%) o ganglionares. El principal diagnóstico diferencial hay que establecerlo con la invasión gástrica por hepatocarcinoma, presentando ambos una morfología similar<sup>5</sup>. Aunque no tengan metástasis hepáticas (como ocurría en nuestro paciente) son igual de agresivos<sup>3,6</sup>.

Para diagnosticarlo, precisamos estudios endoscópicos, de imagen, y una anatomía patológica para su diagnóstico definitivo<sup>7</sup>. Entre el 52-64% de los casos presentan elevada la AFP (son los más agresivos), y es más raro encontrar pigmento biliar (5,9%). La baja incidencia de este tumor probablemente sea por la dificultad para su diagnóstico mediante métodos habituales de histoquímica. Por ello, es fundamental comunicar nuestras sospechas al Servicio de Anatomía Patológica. En nuestro caso, además de elevación de la AFP, se encontró positiva la anti-pancitoqueratina AE1/AE3 (negativa en el hepatocarcinoma) y CD56 negativo (positivo en linfomas). Dependiendo de las características histológicas, se clasifica en dos grupos: uno con aspecto hepatoide en su totalidad y otro en combinación con adenocarcinoma intestinal (como en nuestro caso) y/o difuso<sup>4,8</sup>.

En la actualidad, no existe un tratamiento curativo y no hay consenso sobre cómo tratarlos. Se mejora la supervivencia con el tratamiento combinado de cirugía y quimioterapia paliativas<sup>2</sup>. En general, se recomienda cirugía cuando

el paciente tiene buen estado general y los sitios metastásicos se limitan a uno o dos. La quimioterapia es más efectiva en forma de regímenes combinados de cisplatino y 5-fluoracilo con o sin epirubicina. Se emplean también nuevos regímenes que incorporan quimioterápicos como docetaxel, irinotecán, capecitabina y oxaliplatino.

En conclusión, el adenocarcinoma hepatoide gástrico es una entidad rara, con elevada agresividad y mortalidad. Su sintomatología es inespecífica y requiere una sospecha clínica alta para su diagnóstico, que se confirmará con anatomía patológica, empleando métodos histoquímicos no habituales. Si el diagnóstico es temprano, la rápida instauración de un tratamiento combinado de cirugía con quimioterapia paliativas puede aumentar la supervivencia de los pacientes.

## Bibliografía

1. Chen EB, Wei YC, Liu HN, Tang C, Liu ML, Peng K, et al. Hepatoid adenocarcinoma of stomach: emphasis on the clinical relationship with alfafetoprotein-positive gastric cancer. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 6710428. doi: 10.1155/2019/6710428.
2. Søreide JA. Therapeutic approaches to gastric hepatoid adenocarcinoma: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019; 15: 1469-1477. doi: 10.2147/TCRM.S204303.
3. Søreide JA, Greve OJ, Gudlaugsson E, Størset S. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach –proper identification and treatment remain a challenge. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51(6): 646-653. doi: 10.3109/00365521.2015.1124286.
4. Fakhruddin N, Bahmad HF, Aridi T, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: a challenging diagnosis and therapeutic disease through a case report and review of the literature. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 164. doi: 10.3389/fmed.2017.00164.
5. Becq A, Mateescu C, Khayat D, Bouattour M. Atypical presentation of hepatocellular carcinoma mimicking a gastric hepatoid adenocarcinoma: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(27): e1101. doi: 10.1097/MD.0000000000001101.
6. Xiao C, Wu F, Jiang H, Teng L, Song F, Wang Q, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: nine case reports and treatment outcomes. *Oncol Lett*. 2015; 10(3): 1605-1609. doi: 10.3892/ol.2015.3430.
7. Kuroda N, Yorita K. Clinicopathologic study of 10 cases of gastric adenocarcinoma with hepatoid or enteroblastic differentiation. *Pol J Pathol*. 2018; 69(2): 128-135. doi: 10.5114/pjp.2018.76696.
8. Sun N, Sun Q, Liu Q, Zhang T, Zhu Q, Wang W, et al.  $\alpha$ -fetoprotein-producing gastric carcinoma: a case report of a rare subtype and literature review. *Oncol Lett*. 2016 May; 11(5): 3101-3104. doi: 10.3892/ol.2016.4372.

## Síndrome de lisis tumoral espontáneo

Victoria Agustín-Bandera<sup>1</sup>, María Ángeles Villena-Ruiz<sup>1</sup>, Francisco Granados-Pacheco<sup>2</sup>, Luis Robles-Cabeza<sup>2</sup>, Josefa Andrea Aguilar-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga). España

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga). España

Recibido: 20/01/2020

Aceptado: 22/04/2020

En línea: 31/08/2020

**Citar como:** Agustín-Bandera V, Villena-Ruiz MA, Granados-Pacheco F, Robles-Cabeza L, Aguilar-García JA. Síndrome de lisis tumoral espontáneo. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 65-67. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a4.

**Cite this as:** Agustín-Bandera V, Villena-Ruiz MA, Granados-Pacheco F, Robles-Cabeza L, Aguilar-García JA. Spontaneous tumor lysis syndrome. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 65-67. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a4.

Autor para correspondencia: Victoria Agustín-Bandera. [vitoauba@gmail.com](mailto:vitoauba@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Insuficiencia renal
- ▷ Hiperuricemia
- ▷ Lisis tumoral

### Resumen

El síndrome de lisis tumoral es una complicación que habitualmente ocurre al inicio del tratamiento anti-neoplásico; los casos de aparición espontánea son muy poco frecuentes y menos aún asociados a tumores sólidos.

Presentamos el caso de un varón de 69 años con síndrome constitucional y presencia de múltiples micronódulos hepáticos, que evolucionó de forma rápida y progresiva a un síndrome de lisis tumoral espontáneo.

### Keywords

- ▷ Kidney failure
- ▷ Hyperuricemia
- ▷ Tumor lysis

### Abstract

*Tumor lysis syndrome is a complication that usually occurs at the beginning of antineoplastic treatment, being the cases of spontaneous appearance very rare and even less associated with solid tumors.*

*We present the case of a 69-year-old male with the constitutional syndrome and the presence of multiple hepatic micronodules, evolving rapidly and progressively to a spontaneous tumor lysis syndrome.*

### Puntos destacados

- ▷ El síndrome de lisis tumoral es una complicación poco frecuente y muy grave, relacionada fundamentalmente con tumores hematológicos tras el inicio del tratamiento con quimioterapia, radioterapia o corticoterapia. Sin embargo, también puede aparecer de forma espontánea.
- ▷ La sospecha clínica y su tratamiento preventivo son las medidas terapéuticas más importantes.
- ▷ La rasburicasa ha supuesto una mejoría en el pronóstico, pero la mortalidad sigue siendo elevada.

relación con tumores sólidos<sup>1</sup>. El SLT representa una emergencia oncológica caracterizada por una sucesión de trastornos metabólicos y electrolíticos que pueden observarse durante la destrucción de las células tumorales<sup>2</sup>.

Existen factores de riesgo asociados a su desarrollo, como la alta proliferación celular del tumor reflejada por el nivel de LDH, su quimiosensibilidad, la presencia de enfermedad renal crónica, las metástasis hepáticas, la deshidratación... Todo ello ayuda a identificar pacientes con riesgo elevado antes de iniciar el tratamiento oncológico<sup>3</sup>. El diagnóstico se establece utilizando la definición de Cairo y Bishop<sup>4</sup>, basada en criterios de laboratorio y clínicos (Tabla 1).

## Introducción

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación provocada por la liberación masiva de ácidos nucleicos, potasio y fosfato hacia la circulación sistémica como resultado de la lisis celular en las neoplasias. Habitualmente ocurre al inicio del tratamiento con quimioterapia, radioterapia o corticoterapia. Generalmente se asocia a neoplasia hematológica, y es excepcional su

Fundamentalmente se asocia a neoplasias malignas hematológicas, con una incidencia de alrededor del 20-40% en adultos<sup>5</sup>. Sin embargo, son pocos los casos descritos de aparición espontánea o asociados a tumores sólidos, siendo los más frecuentemente descritos en carcinoma de mama, neuroblastoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumor de células germinales, timoma, sarcomas de tejidos blandos, carcinoma de ovario y carcinomas escamosos de cabeza y cuello<sup>1</sup>. Se desconoce su mecanismo fisiopatológico.

Alteraciones metabólicas	Expresión clínica
1. Ácido úrico > 25% desde el inicio o valores > 8 mg/dl (476 μmol/l)	1. Insuficiencia renal
2. Aumento de potasio > 25% desde el inicio o valores > 6 mEq/l (6 mmol/l)	2. Arritmia cardíaca o muerte súbita
3. Fósforo incrementado > 25% desde el inicio o valores > 4,5 mg/dl (1,45 mmol/l)	3. Convulsiones
4. Disminución de calcio > 25% desde el inicio o valores < 7 mg/dl (1,75 mmol/l)	

**Tabla 1.** Criterios de definición de síndrome de lisis tumoral de Cairo-Bishop: se requieren dos o más de las alteraciones metabólicas, asociadas, al menos, a uno de los criterios de expresión clínica

## Caso clínico

### Antecedentes

Varón de 69 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, cardiopatía isquémica crónica estable, arteriopatía periférica con claudicación intermitente y antecedente de un accidente isquémico transitorio. Exfumador desde los 45 años, no bebía alcohol ni consumía otras drogas. Tratado con clopidogrel, mononitrato de isosorbide y vildagliptina/metformina.

### Enfermedad actual

Consultó por astenia, debilidad generalizada y progresiva de varias semanas de evolución que le había obligado a estar encamado en los días previos. Había tenido molestias intermitentes en hipocondrio y flanco derecho, y pérdida de peso no cuantificada en los últimos meses. No refería fiebre, sudoración ni síntomas de patología infecciosa o alteración del hábito intestinal.

### Exploración física

Tensión arterial: 110/60 mmHg. Frecuencia cardíaca: 95 lpm. Afebril. Frecuencia respiratoria: 20 rpm. Presentaba mal estado general, estaba muy postrado y delgado, bien perfundido, con sequedad de piel y mucosas y sin lesiones cutáneas. En el cuello se apreciaba una tumoración laterocervical izquierda de unos 2 cm de tamaño, dura, no dolorosa y adherida a planos profundos. El abdomen era blando y depresible, y en hipocondrio derecho se palpaba el borde hepático duro y ligeramente doloroso.

### Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica de urgencias. Leucocitos  $11,84 \times 10^3/\mu\text{l}$  (84,3% neutrófilos, 7,3% linfocitos), hemoglobina 15,9 g/dl, hematocrito 46,6%, VCM 92,8 fl, plaquetas  $189 \times 10^3/\mu\text{l}$ , glucosa 130 mg/dl, creatinina 1,5 1 mg/dl, GOT 423 U/l, GPT 293 U/l, amilasa 20 U/l, bilirrubina 4,9 mg/dl, LDH 1.469 U/l, sodio 137 mEq/l, potasio 5 mEq/l, PCR 137,2 mg/l, TTPA 33,8 y TP 14,5 segundos.
- Radiografía de tórax. Índice cardiotorácico normal, sin derrame pleural ni lesiones parenquimatosas.
- Ecografía de abdomen. Hígado heterogéneo por la presencia de múltiples micronódulos que ocupaban la totalidad de hígado.

### Evolución

A su ingreso, se instauró tratamiento con sueroterapia y se suspendieron clopidogrel y vildagliptina/metformina.

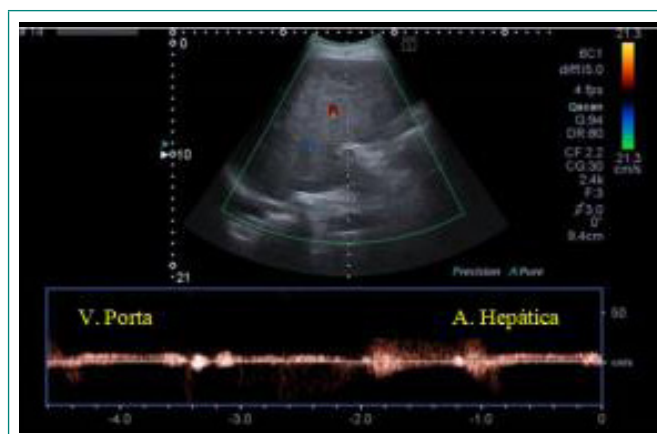
A las 12 horas del ingreso hospitalario, se objetivó en analítica un deterioro de función renal, aumento de transaminasas y bilirrubina, LDH y elevación importante de ácido úrico: creatinina 2,22 mg/dl, urea 167 mg/dl, FG 29 ml/min (CKD-EPI), ácido úrico 14 mg/dl, GOT 676 U/l, GPT 346 U/l, GGT 1.241 U/l, FA 710 U/l, bilirrubina total 3,9 mg/dl, bilirrubina directa 3 mg/dl, LDH 1.732 U/l, sodio 134 mEq/l, potasio 6,4 mEq/l, calcio corregido por proteínas 7,5 mg/dl, ferritina 980 ng/ml y PCR 145 mg/l. Se intensificó el tratamiento con fluidos para optimizar la función renal y poder realizar tomografía computarizada (TC) corporal. Se solicitó punción-biopsia de la adenopatía cervical, que se retrasó por el consumo de clopidogrel hasta el ingreso.

El control analítico a las 48 horas del ingreso mostró creatinina 1,8 mg/dl, urea 164 mg/dl, ácido úrico 11,7 mg/dl, GOT 1.856 U/l, GPT 576 U/l, GGT 1.268 U/l, FA 694 U/l, bilirrubina total 4,2 mg/dl, bilirrubina directa 3,4 mg/dl, calcio corregido por proteínas totales 6,8 mg/dl, potasio 5,4 mEq/l y LDH 4.859 U/l. El paciente mantenía buenas constantes vitales, pero evidenciaba mayor deterioro clínico general. Con los datos analíticos se sospechó un SLT y, aunque no se disponía de diagnóstico definitivo de neoplasia, se decidió tratar con rasburicasa.

Se realizó eco-TC de abdomen sin contraste (**Figura 1 y Figura 2**), en las que se describía hepatomegalia con múltiples lesiones ocupantes de espacio de aspecto infiltrativo y porta de calibre normal, sin flujo en su interior, sugerente de trombosis portal. A pesar del tratamiento, la evolución fue fatal. A las 48 horas, el paciente falleció, con una analítica previa en la que presentaba creatinina 2,78 mg/dl, GOT 3.594 U/l, GPT 1.602 U/l y LDH 6.248 U/l, con TP 17,5 y TTPA 40 segundos.

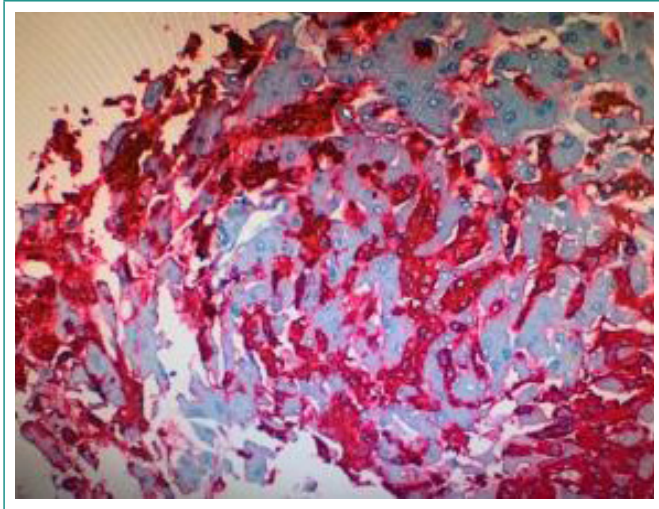


**Figura 1.** Ecografía Doppler de abdomen. Territorio portal con ausencia de flujo intrahepático, sugerente de trombosis portal

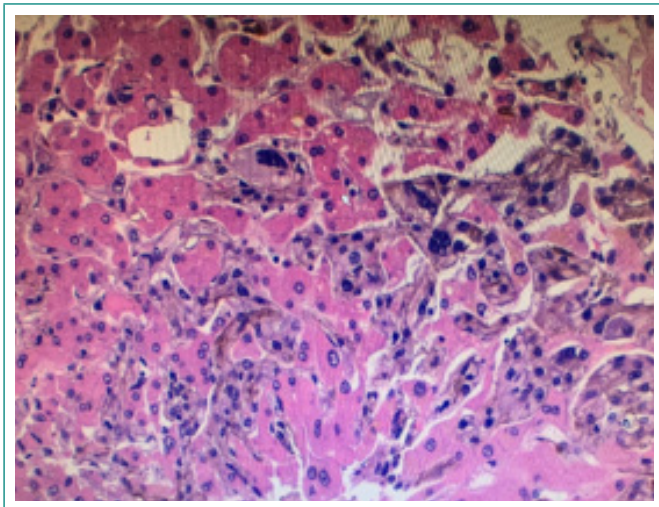


**Figura 2.** Ecografía Doppler de abdomen. Ausencia de circulación portal

Tras pedir consentimiento informado a la familia, se realizaron a pie de cama punción-biopsia hepática y de la adenopatía. El informe de Anatomía Patológica describía tejido hepático y de ganglio con metástasis de melanoma maligno (Figura 3 y Figura 4).



**Figura 3.** Imagen histológica hepática mediante la técnica de inmunohistoquímica HMB45. En color rojo se aprecian teñidas las células de melanoma y las trabéculas hepáticas quedan sin teñir



**Figura 4.** Imagen histológica hepática con tinción de hematoxilina-eosina. Se aprecian las células de melanoma con pigmento intracitoplasmático

## Diagnóstico

Síndrome de lisis tumoral espontáneo por melanoma maligno metastásico.

## Discusión y conclusiones

La excepcionalidad de nuestro caso viene dada por el carácter espontáneo de la aparición del SLT y por su asociación con un tumor sólido como el

melanoma. Song et al.<sup>1</sup> realizaron una revisión de los casos de SLT asociados a melanoma. Se describieron ocho casos en los que todos presentaban metástasis hepáticas y casi todos, a excepción de uno que fue espontáneo, se desarrollaban en las primeras horas o días de inicio del tratamiento con quimioterapia, inmunoterapia o corticoterapia. Posteriormente, se han descrito tres casos más de SLT de aparición espontánea asociados a la presencia de metástasis hepáticas<sup>6,7</sup>. En uno de los casos en los que se realizó autopsia clínica se postulaba que el mecanismo fisiopatológico se debía a una embolia maligna en la vena porta y la arteria hepática que producía necrosis hepática centrolobulillar y perilobulillar. En nuestro caso, se objetivaba en la eco-TC de abdomen trombosis portal con ausencia de flujo intrahepático, pero sin datos de necrosis en la muestra de tejido hepático.

El pronóstico depende de la severidad del cuadro, siendo las formas espontáneas las más graves y las que presentan mayor letalidad. El tratamiento se basa en la correcta hidratación del paciente, la reducción de la hiperuricemia con hipouricemiantes (alopurinol, rasburicasa y febuxostat), la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos (hiperpotasemia, hipocalcemia...) y, en casos concretos, diálisis<sup>8</sup>. La incorporación de la rasburicasa ha supuesto una mejoría en el pronóstico de las formas graves, a pesar de que la mortalidad continúa siendo elevada.

La medida terapéutica más importante es reconocer los hallazgos clínicos y analíticos de presentación para establecer medidas preventivas precoces.

## Bibliografía

1. Song M, Chan CCW, Stoeckel DA. Spontaneous tumor lysis syndrome in metastatic melanoma. *World J Oncol.* 2011; 2(4): 204-207. doi: 10.4021/wjon347w.
2. McBride A, Westervelt P. Recognizing and managing the expanded risk of tumor lysis syndrome in hematologic and solid malignancies. *J Hematol Oncol.* 2012; 5: 75. doi: 10.1186/1756-8722-5-75.
3. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, García Conde J, van den Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical resource utilization and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma.* 2003; 44(1): 77-83. doi: 10.1080/1042819021000054661.
4. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004; 127(1): 3-11. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x.
5. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone –results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(27): 4207-4213. doi: 10.1200/JCO.2009.26.8896.
6. Durham CG, Herrington J, Seago S, Williams C, Holguin MH. From skin to spontaneous lysis: a case of spontaneous tumor lysis syndrome in metastatic melanoma. *J Oncol Pharm Pract.* 2018; 24(3): 221-225. doi: 10.1177/1078155217693425.
7. Takeuchi N, Miyazawa S, Ohno Z, Yoshida S, Tsukamoto T, Fujiwara M. A case of spontaneous tumor lysis syndrome in malignant melanoma. *World J Oncol.* 2016; 7(2-3): 40-44. doi: 10.14740/wjon970w.
8. Criscuolo M, Fianchi L, Dragonetti G, Pagano L. Tumor lysis syndrome: review of pathogenesis, risk factors and management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol.* 2016; 9(2): 197-208. doi: 10.1586/17474086.2016.1127156.

## Crioglobulinemia esencial con necrosis distal

Mercedes Carretero-Pérez, Silvia de-Las-Heras-Flórez

Análisis Clínicos. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España

Recibido: 21/11/2019

Aceptado: 03/05/2020

En línea: 31/08/2020

**Citar como:** Carretero-Pérez M, de-Las-Heras-Flórez S. Crioglobulinemia esencial con necrosis distal. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 68-70. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a5.

**Cite this as:** Carretero-Pérez M, de-Las-Heras-Flórez S. Essential cryoglobulinemia with distal necrosis. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 68-70. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a5.

**Autor para correspondencia:** Mercedes Carretero-Pérez. [merchu\\_cp@hotmail.com](mailto:merchu_cp@hotmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Crioglobulinemia
- ▷ Hepatitis C

### Resumen

La crioglobulinemia es la presencia en la sangre de proteínas que precipitan *in vitro* a bajas temperaturas y se disuelven a 37 °C. Afecta a las arterias de pequeño y mediano calibre, y a las venas. Hay un depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos. Si bien se puede observar este fenómeno en una gran cantidad de trastornos, se ha asociado en más del 90% de los casos a neoplasias de células B, hepatitis C y enfermedades autoinmunes. El porcentaje restante, llamado crioglobulinemia esencial, se caracteriza por un curso más severo y agresivo de la enfermedad junto con una peor respuesta terapéutica. El presente artículo describe el caso de una paciente afectada por crioglobulinemia esencial, en la que su mala evolución, a pesar del tratamiento, conllevó una amputación final transmetatarsiana.

### Keywords

- ▷ Cryoglobulinemia
- ▷ Hepatitis C

### Abstract

*Cryoglobulinemia is the presence in the blood of proteins that precipitate in vitro at low temperatures, and dissolve at 37 °C. It affects the arteries of small and medium caliber and the veins. There is a deposit of immune complexes in the walls of the vessels. Although the phenomenon can be observed in a large number of disorders, it has been associated in more than 90% of cases with B cell neoplasms, hepatitis C and autoimmune diseases. The remaining percentage, called essential cryoglobulinemia, is characterized by a more severe and aggressive course of the disease along with a worse therapeutic response. This article describes the case of a patient affected by essential cryoglobulinemia, in which her bad evolution, despite the treatment leads to a final transmetatarsal amputation.*

### Puntos destacados

- ▷ La crioglobulinemia esencial es una entidad poco común y de difícil diagnóstico.
- ▷ El papel del laboratorio es esencial para su diagnóstico.

## Introducción

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan de manera reversible a temperaturas inferiores a 37 °C y cuya presencia en la sangre se asocia a fenómenos de hiperviscosidad sanguínea, vasculitis y a la formación de inmunocomplejos. Se define como síndrome crioglobulinémico o vasculitis crioglobulinémica cuando la presencia de crioglobulinas se asocia a estados clínicamente aparentes.

En función del tipo de inmunoglobulinas que constituyen el crioprecipitado, se clasifican en tres tipos: tipo I (monoclonal aislada, IgG o IgM sin actividad factor reumatoide [FR]), tipo II (mixta, IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad FR) y tipo III (mixta, IgG e IgM policlonales con actividad FR)<sup>1</sup>. Las dos últimas se engloban bajo el término crioglobulinemias mixtas (CGM), constituyen el 75-95% de todas ellas y, en su mayoría, están relacionadas con una infección crónica por el virus de la hepatitis C<sup>2</sup>. Según su etiología también se clasifican en esenciales (< 5% de los casos, más agresivas clínicamente y con peor respuesta al tratamiento) y secundarias<sup>3,4</sup>.

## Caso clínico

Paciente mujer de 63 años que acudió al Servicio de Urgencias por coloración violácea-negruzca de los dos pies y las dos manos, de 2 semanas

de evolución. Asociaba dolor intenso en ambos pies, que había tratado de calmar con baños de agua fría.

A la anamnesis dirigida no refería fiebre, pero sí sensación distérmica y escalofríos; sin clínica infecciosa respiratoria, genitourinaria o gastrointestinal asociada. Tampoco refería dolor torácico, disnea, disfagia ni dolor abdominal. No presentaba parestesias ni artralgias. Sin trastornos oculares ni cefalea.

Como antecedentes personales destacaban:

- Diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales, con mal control glucémico.
- Hipertensión arterial (HTA) en tratamiento.
- Dislipemia en tratamiento.
- Ingreso en Medicina Interna hacía 1 año por *livedo reticularis* en miembros inferiores con placas necróticas. Tromboembolismo pulmonar. Se le realizó estudio analítico amplio, destacando crioglobulinas positivas, siendo el resto de la autoinmunidad negativo; y un estudio de trombofilia que mostró ser portadora homocigótica de mutación C677T MTHFR. Se descartó proceso neoplásico/infeccioso de base, y se pautó tratamiento con esteroides a dosis bajas, antiagregación con ácido acetilsalicílico y anticoagulación con acenocumarol, con lo que mejoró el cuadro y la paciente fue dada de alta para control ambulatorio con diagnóstico de crioglobulinemia a estudio. Se retiró la anticoagulación los 2 meses previos al inicio del cuadro actual.

En la exploración física realizada al ingreso, destacó:

- General. Consciente, orientada, colaboradora. Hemodinámicamente estable. Auscultación cardiopulmonar en la que únicamente destacó soplo sistólico panfocal II/VI.
- Miembros superiores. Lesión violácea en el dorso de los dedos de ambas manos (**Figura 1**).
- Miembros inferiores. Pies calientes, pulsos pedios presentes y simétricos; coloración violácea-negruzca tanto en dorso como en plantas de ambos pies de predominio derecho, uñas azuladas. Dolor al roce. Lesión costrosa en cara externa (**Figura 2**).

Se realizó estudio amplio, resultando:

- Pruebas de imagen:
  - Angio-TC abdominal y de miembros inferiores. Permeabilidad sin estenosis significativas de arterias ilíacas, femorales, poplíteas y aparente buena salida distal por tres vasos a partir del hueco poplíteo bilateralmente.
  - Tomografía computarizada (TC) de cuello-tórax-abdomen. Sin evidencia de proceso neoforativo ni otros hallazgos relevantes salvo calcificación grosera en LTD.



**Figura 1.** Lesión violácea en dorso de los dedos



**Figura 2.** Coloración violácea-negruzca en pies

- Ecografía cervical. Nódulos coloides subcentimétricos, uno con calcificación grosera, todo ellos de aspecto benigno.
- Ecocardiograma. Esclerosis mitroaórtica sin gradientes ni regurgitaciones significativas. Ausencia de imágenes sugestivas de vegetaciones. Resto de estudio sin hallazgos.
- Pruebas de laboratorio:
  - Biopsia de piel. Necrosis epidérmica de probable origen isquémico con fibrosis inespecífica, sin datos de vasculitis.
  - Hemograma, coagulación, bioquímica, proteinograma, orina, serologías de hepatitis y VIH, Quantiferon® negativo. Sólo cabía destacar una discreta elevación de la PCR (5,32).
  - Autoinmunidad:
    - » ANA, ENA, anti-DNA, ANCA, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico negativos.
    - » Crioglobulinas positivas. Se realizó la determinación de crioglobulinas tras la extracción de dos tubos de suero de 10 ml de sangre venosa. Se transportó al laboratorio de manera inmediata a temperatura entre 37-40 °C. Se mantuvo a 37 °C en baño maría 1 hora hasta la retracción del coágulo. Se centrifugó durante 10 minutos a 3.000 rpm y a 37 °C; alicuotó en tres tubos de vidrio de fondo cónico, uno de ellos graduado, y se mantuvo en nevera a 2-8 °C, realizándose la lectura de las mismas a los 7 días. Se obtuvo un resultado POSITIVO (**Figura 3**).



**Figura 3.** Precipitado en tubo con suero y sin suero tras 24 horas en frío

Se realizó electroforesis (Capillarys®, Sebia) e inmunofijación (Hidrasys Focusing®, Sebia) en gel de agarosa tanto del suero como del precipitado tras calentarlo a 37 °C (Figura 4). El crioprecipitado no debe tener albúmina y en el suero no se observan las bandas que aparecen en el crioprecipitado.

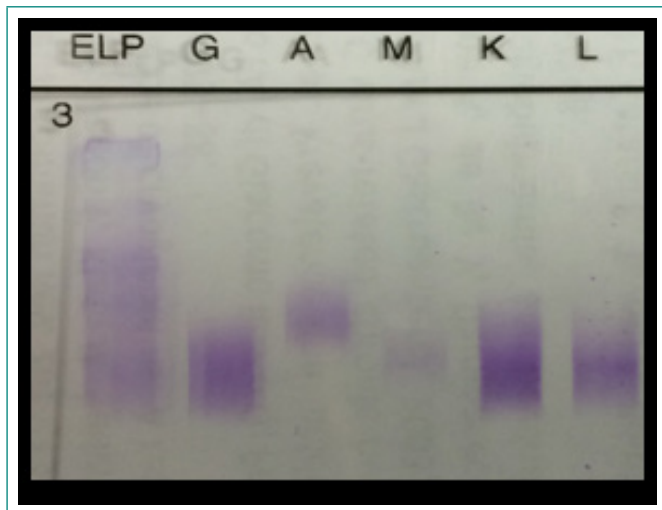


Figura 4. Inmunofijación del suero. Se observa policlonalidad

Se iniciaron esteroides a dosis crecientes hasta 5 bolos de 1 g de metilprednisolona, seguido de metilprednisolona 1 mg/kg/día, ciclofosfamida 1 g, y 10 sesiones de plasmaféresis. Posteriormente, se inició tratamiento con rituximab 1 g durante 2 meses. Además, se mantuvieron antiagregación, anticoagulación (heparina sódica con posterior cambio a heparina de bajo peso molecular por trastornos de la coagulación) y prostaglandinas intravenosas (alprostadil) durante 4 semanas.

A pesar del tratamiento intensivo, no pudo recuperarse la vascularización distal en ambos pies (Figura 5).



Figura 5. Isquemia distal en miembros inferiores con necrosis digital en pies

La paciente precisó amputación transmetatarsiana. Las lesiones en miembros superiores evolucionaron hasta su resolución completa. El resto de órganos vitales no se vieron comprometidos.

## Discusión

La crioglobulinemia no asociada con otras entidades es muy poco frecuente y, por lo general, tiene una presentación más agresiva, con predominio de compromiso de circulación renal, neuropático y periférico<sup>5</sup>. La plasmaféresis puede ser necesaria para reducir los niveles circulantes de crioglobulinas y prevenir su progresión. La evolución clínica, la determinación y la medición de las crioglobulinas circulantes son los pilares para el seguimiento de estos pacientes<sup>1,6,7</sup>.

Esta entidad puede resultar un reto para el clínico, sobre todo en aquellos casos con sintomatología más grave en los que, ante una sospecha clínica y tras descartar otras patologías<sup>2</sup>, el único dato para realizar el diagnóstico es el estudio de crioglobulinas en el laboratorio<sup>2,7</sup>. En cuanto a la determinación de crioglobulinas en el laboratorio, actualmente no existe normalización de procedimientos ni tampoco un método de referencia y se observa una gran disparidad en los estudios publicados sobre detección y caracterización de las crioglobulinemias. Ante esta situación, en 2001, la comisión de proteínas de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular publicó un documento, *Crioglobulinas. Significado clínico y recomendaciones metodológicas* (actualizado en 2014<sup>8</sup>), en el que se detallan recomendaciones para su estudio con las normas de extracción y manipulación de las muestras de sangre, así como los procedimientos de detección, cuantificación, identificación y seguimiento siendo de gran ayuda para los especialistas de laboratorio encargados de este área.

El caso presentado es una crioglobulinemia no asociada a una enfermedad de base, es decir, crioglobulinemia esencial. La afectación periférica grave, rápida y progresiva, la determinación de crioglobulinas, junto con el descarte de otras enfermedades, permitió a los clínicos enfocar el caso, iniciar terapia con plasmaféresis y lograr frenar la progresión de la afectación distal, aunque sin poder impedir la amputación transmetatarsiana de la paciente.

## Bibliografía

1. Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18(1): 54-63. doi: 10.1097/01.bor.0000198002.42826.c2.
2. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: an update in 2019. *Joint Bone Spine*. 2019; 86(6): 707-713. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.016.
3. Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Tucci FA, Racanelli V. The cryoglobulins: an overview. *Eur J Clin Invest*. 2001; 31(7): 628-638. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00824.x.
4. Foessel L, Besancenot JF, Blaison G, Magy-Bertrand N, Jaussaud R, Etienne Y, et al. Clinical spectrum, treatment, and outcome of patients with type II mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C infection. *J Rheumatol*. 2011; 38(4): 716-722. doi: 10.3899/jrheum.100898.
5. Retamozo S, Brito-Zerón P, Bosch X, Stone JH, Ramos-Casals M. Cryoglobulinemic disease. *Oncology (Williston Park)*. 2013; 27(11): 1098-1105,1110-1116.
6. Ramos-Casals M, Trejo O, García-Carrasco M, Cervera R, Font J. Mixed cryoglobulinemia: new concepts. *Lupus*. 2000; 9(2): 83-91. doi: 10.1191/096120300678828127.
7. Takada S, Shimizu T, Hadano Y, Matsumoto K, Kataoka Y, Arima Y, et al. Cryoglobulinemia (review). *Mol Med Rep*. 2012 Jul; 6(1): 3-8. doi: 10.3892/mmr.2012.861.
8. Diéguez Junquera MA, García Montes M. Crioglobulinas. Significado clínico y recomendaciones metodológicas. *Quim Clín*. 2001; 20(6): 446-449. Actualizada 2014. Accesible en: <http://old.seq.es/dl.asp> (último acceso, mayo 2020).

## Rosai-Dorfman extranodal: una enfermedad rara con manifestación clínica común

María Carolina Fragozo-Ramos<sup>1</sup>, Paola Andrea Ortiz-Marín<sup>1</sup>, Marbel Karina Corzo-Pacheco<sup>2</sup>, César Redondo-Bermúdez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. ESE Hospital Universitario del Caribe. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia

<sup>2</sup>Servicio de Patología. ESE Hospital Universitario del Caribe. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia

Recibido: 09/02/2020

Aceptado: 05/06/2020

En línea: 31/08/2020

**Citar como:** Fragozo-Ramos MC, Ortiz-Marín PA, Corzo-Pacheco MK, Redondo-Bermúdez C. Rosai-Dorfman extranodal: una enfermedad rara con manifestación clínica común. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 71-73. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a6.

**Cite this as:** Fragozo-Ramos MC, Ortiz-Marín PA, Corzo-Pacheco MK, Redondo-Bermúdez C. Extranodal Rosai-Dorfman: a rare disease with a common clinical manifestation. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 71-73. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a6.

Autor para correspondencia: María Carolina Fragozo-Ramos. [carolinafragozo@gmail.com](mailto:carolinafragozo@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Enfermedad de Rosai-Dorfman
- ▷ Hueso
- ▷ Sistema nervioso central
- ▷ Histiocitosis sinusoidal
- ▷ Histiocitosis de células no-Langerhans

### Keywords

- ▷ Rosai-Dorfman disease
- ▷ Bone
- ▷ Central nervous system
- ▷ Sinus histiocytosis
- ▷ Non-Langerhans cell histiocytosis

### Resumen

La histiocitosis sinusoidal con linfadenopatía masiva o enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) es un trastorno proliferativo benigno de los histiocitos. Afecta con mayor frecuencia a niños y adultos jóvenes, pero puede ocurrir a cualquier edad. La enfermedad es más común en hombres e individuos de ascendencia africana. Es una entidad infrecuente con gran variedad de manifestaciones clínicas. Se presenta un caso de ERD extranodal de diagnóstico complejo con compromiso óseo y del sistema nervioso central. En este caso la biopsia fue concluyente, remarcando los aspectos distintivos de esta patología.

### Abstract

*Sinusoidal histiocytosis with massive lymphadenopathy or Rosai-Dorfman disease (RDD) is a benign proliferative disorder of histiocytes. It is most frequently seen in children and young adults but can occur at any age. The disease is more common in men and individuals of African descent. It is an uncommon entity with a variety of clinical manifestations. We present a case of extranodal RDD of complex diagnosis with bone involvement and the central nervous system. In this case, the biopsy was conclusive highlighting the distinctive aspects of this pathology.*

### Puntos destacados

- ▷ La histiocitosis sinusoidal con linfadenopatía masiva o enfermedad de Rosai-Dorfman es una entidad con clínica común cuyo diagnóstico diferencial está entre las linfadenopatías y lesiones óseas.
- ▷ La sospecha del clínico es imprescindible para orientar la toma de biopsia y decidir quiénes se benefician de un tratamiento específico.

## Introducción

La enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) es una histiocitosis de células no-Langerhans<sup>1,2</sup> caracterizada por presencia de adenopatías cervicales acompañadas de síntomas constitucionales, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, hipergammaglobulinemia policlonal, anemia moderada y trombocitopenia<sup>1,3</sup>. También presenta manifestación extranodal, siendo los órganos más afectados la piel, las órbitas, el tracto respiratorio superior y el hueso. El compromiso del sistema nervioso central (SNC) es usual en pa-

cientes mayores y sin linfadenopatías<sup>1</sup>. Desde el punto de vista histológico, las lesiones presentan un infiltrado linfocitario con la presencia intracitoplasmática de linfocitos intactos, fenómeno conocido como emperipolesis<sup>4</sup>. El tratamiento de la ERD se reserva para pacientes con compromiso sistémico o de órganos vitales<sup>5</sup>.

A continuación, se presenta un caso de ERD extranodal con compromiso óseo, del SNC y del tracto respiratorio superior.

## Caso clínico

### Antecedentes

Varón de 33 años de edad que acudía a Urgencias por 4 meses de cefalea intensa en hemisferio izquierdo asociada a fiebre de bajo grado, pérdida involuntaria de peso, sudoración nocturna y edema progresivo



facial izquierdo. Sin antecedentes patológicos destacables, ni hábitos tóxicos, ni exposiciones a otros agentes tóxicos o infecciosos. Negaba contacto con tuberculosis o antecedentes familiares de cáncer hematológico.

En la exploración a su ingreso: dolorido, hidratado, bien perfundido, con signos vitales normales, eupneico al aire ambiente. Presentaba edema descrito de predominio palpebral ipsilateral acompañado de dolor y sensibilidad a la palpación. No evidencia de linfadenopatía u organomegalia. En la evaluación neurológica: orientado, lenguaje fluido, presencia de parálisis completa facial central izquierda, con motilidad ocular normal, reflejo fotomotor y consensual conservados, sin signos meníngeos ni trastornos de la sensibilidad.

### Pruebas complementarias

En la analítica sanguínea presentaba anemia moderada normocítica y normocrómica, conteo absoluto de leucocitos normal, diferencial con neutrofilia, proteína C reactiva (PCR) 9,4 mg/dl (valor normal hasta 0,30 mg/dl). La glucosa en sangre, las pruebas de función renal y hepática, y electrolitos fueron normales. La serología para hepatitis B, C y VIH fueron negativas.

La tomografía computarizada (TC) de cráneo sin contraste evidenció múltiples lesiones líticas en hueso frontal, esfenoidal y occipital (Figura 1).

La resonancia magnética (RM) craneal detectó un extenso proceso inflamatorio con compromiso óseo, de partes blandas, senos paranasales y mastoides, e imagen compatible con lesión isquémica focal en fase subaguda tardía capsulolenticular izquierda (Figura 2). Por hallazgos clínicos e imagenológicos, se consideró dentro de los diagnósticos iniciales: accidente cerebrovascular (ACV) isquémico gangliobasal izquierdo, pansinusitis crónica y osteomielitis crónica versus displasia fibrosa.

### Evolución

Se inició esquema antibiótico con vancomicina, ceftriaxona y rifampicina, previa toma de hemocultivos, los cuales fueron negativos. Se decidió toma de biopsia más cultivo óseo por persistencia de síntomas. El examen histopatológico reveló un denso infiltrado celular inflamatorio mixto, rico en células plasmáticas e histiocitos, que mostraron emperipolesis (Figura 3). No se observó granuloma o necrosis, y en inmunohistoquímica las células histiocíticas fueron positivas para S-100 y CD68 con CD1a negativo (Figura 4), favoreciendo el diagnóstico de ERD extranodal. El paciente recibió pulsos de metilprednisolona, sin mejoría, y fue derivado a un centro oncológico para quimioterapia.

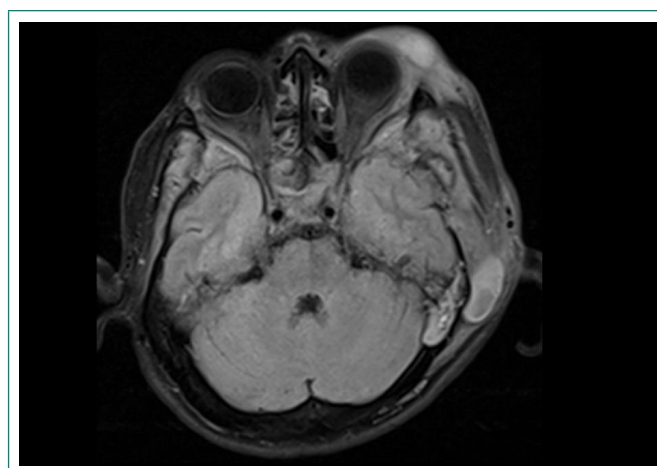


Figura 2. RM-T2 FLAIR, contrastada. Proceso inflamatorio en senos esfenoidales, celdillas etmoidales y mastoides con tumefacción de partes blandas extracraneales

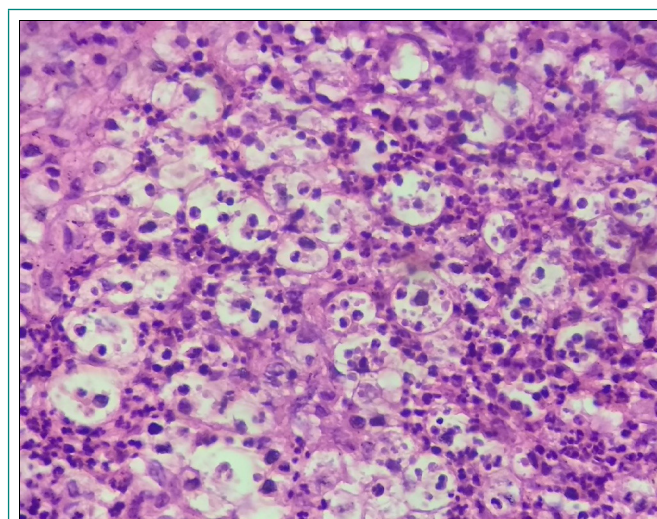


Figura 3. Hematoxilina y eosina, 40x. Proliferación de histiocitos con fenómeno de emperipolesis

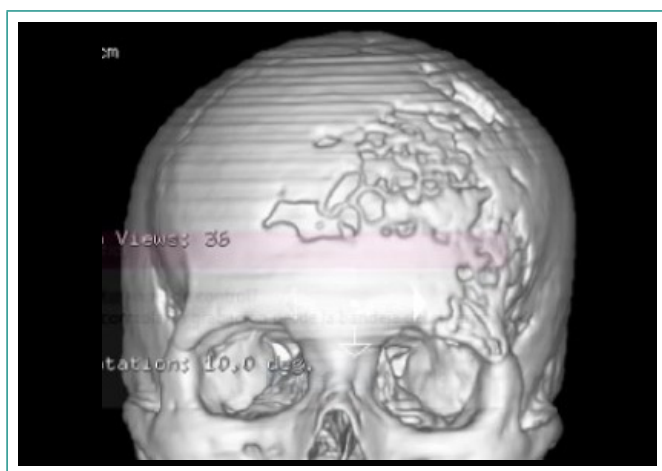


Figura 1. TC de cráneo con reconstrucción 3D. Compromiso de múltiples huesos

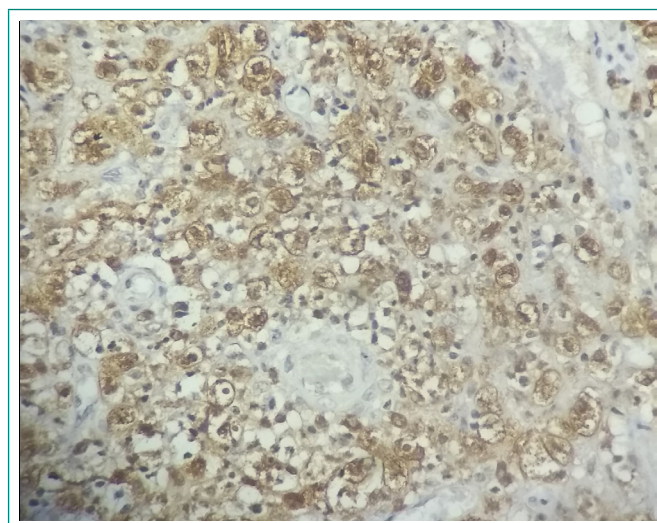


Figura 4. Técnica de inmunohistoquímica con S100, 40x. Histiocitos S100 positivos

## Discusión

La ERD se caracteriza por la acumulación de histiocitos activos<sup>1,4</sup> y se considera una enfermedad rara (1/200.000)<sup>1</sup> de etiología desconocida. Puede ocurrir de forma aislada o en asociación con enfermedades autoinmunes, hereditarias o malignas<sup>1,6</sup>. También se ha relacionado con la infección por virus herpes, Epstein-Barr, citomegalovirus y VIH<sup>1,5,6</sup>. Estudios recientes han encontrado mutaciones NRAS, KRAS, MAP2K1 y ARAF, elevando la posibilidad de un origen clonal en algunas formas de la enfermedad, aunque en la mayoría de los pacientes no se identifica ningún tipo de mutación<sup>1,6</sup>.

En la enfermedad clásica, destaca el compromiso nodal con linfadenopatías cervicales bilaterales, indoloras con o sin fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. En el 43% de los pacientes puede presentarse como enfermedad extraganglionar con afectación multisistémica<sup>3</sup>. El compromiso de piel, cavidad nasal, senos paranasales y órbitas ocurre en el 11% de los casos de ERD<sup>1,3</sup>. La afectación ósea ocurre en el 5-10% de los casos, típicamente en asociación con enfermedad ganglionar, dolor óseo, lesiones líticas y fracturas patológicas, estas últimas poco comunes<sup>1,2</sup>. Las manifestaciones intratorácicas son descritas en el 2% de los pacientes e incluyen enfermedad pulmonar intersticial, nódulos pulmonares y derrames pleurales<sup>1</sup>. El 1% de los casos cursa con expresión en tracto gastrointestinal, más frecuente en área ileocecal, apéndice y colon distal<sup>1,3</sup>. El compromiso cardíaco y renal ocurre en el 0,1-0,2% y el 4% de los casos, respectivamente. En los riñones, la ERD puede debutar como una masa o infiltración difusa que genera hematuria, fallo renal y síndrome nefrótico<sup>1</sup>.

El SNC se ve comprometido en el 5% de los casos: el 75% como lesiones intracraneales y el 25% como lesiones espinales. Los síntomas incluyen cefalea, convulsiones, trastornos de la marcha y alteraciones de pares craneales<sup>5</sup>. El aspecto radiográfico más común de la ERD intracraneal es una masa dural homogénea, solitaria extra axial que simula un meningioma<sup>1,5</sup>. Las lesiones espinales son más comunes en las regiones cervical y torácica y se presentan con mielopatía o síntomas de compresión medular<sup>1,2,5</sup>. El estudio del líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis linfocítica, proteínas elevadas y glucosa baja<sup>1</sup>. Se recomienda realizar de forma rutinaria TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis; en algunos casos, niveles de inmunoglobulinas cuantitativas, serología para VIH, hepatitis B y C, además de estudios de autoinmunidad según la historia clínica del paciente<sup>1,2</sup>.

Se requiere la patología para realizar el diagnóstico definitivo. Las características histopatológicas remarcables incluyen la expansión sinusal de histiocitos grandes con citoplasma amplio, pálido con un gran núcleo hipocromático y nucléolo prominente<sup>1</sup>. La emperipolesis es típica pero no específica, pudiendo aparecer en otras enfermedades como linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, melanoma maligno, neuroblastoma y rhabdomyosarcoma<sup>4</sup>. No obstante, la presencia de emperipolesis en ausencia de atipias con células que expresan proteína S100, pero son negativas para CD1a, confirma la ERD y ayuda a distinguirla de otras patologías similares<sup>7</sup>.

El tratamiento generalmente no se inicia hasta que el paciente esté sintomático o curse con progresión de la enfermedad<sup>3</sup>. La resección de la lesión puede ser curativa para la enfermedad unifocal y la reducción del volumen de la lesión puede justificarse en casos de obstrucción de la vía aérea superior, compresión de la médula espinal o lesiones grandes que causen compromiso del órgano afectado<sup>1,3,8</sup>. En la enfermedad recurrente o refractaria puede ser necesario utilizar terapia sistémica o radiación. Reportes de casos han descrito terapia farmacológica exitosa incluyendo esteroides, metotrexato, mercaptopurina, vincristina, rituximab, clofarabina, interferón alfa/interferón pegilado y cladribina<sup>3,6</sup>. Los esteroides corresponden a la terapia de primera línea y suelen ser útiles para reducir el tamaño de los ganglios y los síntomas<sup>1,6</sup>.

La quimioterapia podría considerarse para la enfermedad resistente a los esteroides o cuando éstos están contraindicados<sup>2</sup>. La radioterapia, que tiene eficacia principalmente en compromiso refractario en piel, órbita, enfermedad ósea y obstrucción de la vía aérea, también se ha implementado en pacientes cuyos síntomas persisten o recurren después de la resección de una enfermedad aislada y en aquellos pacientes que no son candidatos adecuados para cirugía y/o cuando otros tratamientos están contraindicados<sup>1</sup>.

El pronóstico depende del grado de compromiso. En general, los resultados son favorables especialmente para casos de enfermedad nodal y cutánea<sup>1,4</sup>; sin embargo, hasta un 12% de los sujetos con ERD puede tener un desenlace mortal secundario a complicaciones sistémicas. El curso de la enfermedad es sustancialmente desfavorable en los casos de presentación multifocal con compromiso renal, hepático o de tracto respiratorio inferior<sup>1</sup>.

## Conclusiones

Se presentó un caso de ERD extranodal. Pese a que es una enfermedad infrecuente, con signos y síntomas inespecíficos, se debe tener en cuenta dentro del diagnóstico diferencial de las linfadenopatías y las lesiones líticas óseas con compromiso del SNC en paciente joven. La sospecha clínica orienta la búsqueda y selección de quienes se benefician de estudio histopatológico para su diagnóstico de certeza.

## Bibliografía

1. Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z, Jaffe R, Emile JF, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood*. 2018; 131(26): 2877-2890. doi: 10.1182/blood-2018-03-839753.
2. Goyal G, Ravindran A, Young JR, Shah MV, Bennani NN, Patnaik MM, et al. Clinicopathological features, treatment approaches, and outcomes in Rosai-Dorfman disease. *Haematologica*. 2020 Jan 31; 105(2): 348-357. doi: 10.3324/haematol.2019.219626.
3. Namoglu EC, Hughes ME, Plastaras JP, Landsburg DJ, Maity A, Nasta SD. Management and outcomes of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai Dorfman Disease). *Leuk Lymphoma*. 2019; 1-7. doi: 10.1080/10428194.2019.1703971.
4. Piri MA, Aguirrecoia E, Montes-Moreno S, Celeiro-Muñoz C. Castleman disease and Rosai-Dorfman disease. *Semin Diagn Pathol*. 2018; 35(1): 44-53. doi: 10.1053/j.semmp.2017.11.014.
5. Luo Z, Zhang Y, Zhao P, Lu H, Yang K, Zhang Y, et al. Characteristics of Rosai-Dorfman disease primarily involved in the central nervous system: 3 case reports and review of literature. *World Neurosurg*. 2017; 97: 58-63. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.084.
6. Triana-Pérez AB, Sánchez-Medina Y, Pérez-Del Rosario PA, Millán-Corada AM, Gómez-Perals LF, Domínguez-Báez JJ. Enfermedad de Rosai-Dorfman intracraneal. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Neurocirugía (Astur)*. 2011; 22(3): 255-260. doi: 10.1016/S1130-1473(11)70021-5.
7. Mavrogenis AF, Igoumenou VG, Antoniadou T, Megalokonomos PD, Agrogiannis G, Foukas P, et al. Rare diseases of bone: Erdheim-Chester and Rosai-Dorfman non-Langerhans cell histiocytoses. *EFORT Open Rev*. 2018; 3(6): 381-390. doi: 10.1302/2058-5241.3.170047.
8. Shah V, Mohyeldin A, London NR, Fritz J, Prevedello DM, Carrau RL, et al. When a meningioma isn't: endoscopic endonasal orbital decompression and biopsy of skull base Rosai-Dorfman disease treated previously with empiric radiation therapy. *World Neurosurg*. 2019 Dec 13; 135: 141-145. doi: 10.1016/j.wneu.2019.12.032.

## Hemorragia espontánea de origen incierto

Ana Elvira-Laffond<sup>1</sup>, David González-Calle<sup>1</sup>, Miguel Hernández-Hidalgo<sup>1</sup>, Ángel Víctor Hernández-Martos<sup>1</sup>, María Sánchez-Ledesma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca. España

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca. España

Recibido: 01/03/2020

Aceptado: 03/07/2020

En línea: 31/08/2020

**Citar como:** Elvira-Laffond A, González-Calle D, Hernández-Hidalgo M, Hernández-Martos AV, Sánchez-Ledesma M. Hemorragia espontánea de origen incierto. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 74-77. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a7.

**Cite this as:** Elvira-Laffond A, González-Calle D, Hernández-Hidalgo M, Hernández-Martos AV, Sánchez-Ledesma M. A spontaneous bleeding of uncertain origin. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 74-77. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a7.

Autor para correspondencia: Ana Elvira-Laffond. [anaelaffond@gmail.com](mailto:anaelaffond@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Hemofilia A
- ▷ Factor VIII
- ▷ Trastorno de la coagulación
- ▷ Autoanticuerpos

### Keywords

- ▷ Hemophilia A
- ▷ Factor VIII
- ▷ Hemorrhagic disorders
- ▷ Autoantibodies

### Resumen

La hemofilia A adquirida es un trastorno infrecuente de la coagulación debido a autoanticuerpos frente al factor VIII. Se debe sospechar en caso de sangrado espontáneo y prolongación del TTPA. Presentamos el caso de un varón de 85 años con hematoma retroperitoneal. En los análisis de laboratorio destacaba TTPA prolongado. Se determinó la actividad del factor VIII, que se encontraba significativamente disminuida. El paciente inició tratamiento, con excelente respuesta clínica. Este caso clínico es un ejemplo ilustrativo de esta enfermedad desconocida, que puede ayudar a su mejor comprensión y a un mejor manejo de estos pacientes.

### Abstract

*Acquired hemophilia A is a rare disease caused by autoantibodies targeting coagulation factor VIII. It should be suspected in case of spontaneous bleeding and extended aPTT. We present an 85-year-old male patient with retroperitoneal hematoma and prolonged aPTT. Factor VIII activity is determined, which is significantly reduced. The patient begins treatment, with excellent clinical response. This is an illustrative example of this unknown disease, which may provide its better understanding and management of these patients.*

### Puntos destacados

- ▷ Este caso ilustra la presentación clínica característica de la hemofilia A adquirida: hematoma espontáneo y prolongación del TTPA en un varón anciano, con comorbilidades.
- ▷ Es un ejemplo excelente de un cuadro clínico infrecuente, que puede ayudar en su diagnóstico de forma precoz y en su tratamiento.

## Introducción

La hemofilia A adquirida es un trastorno de la coagulación infrecuente con autoanticuerpos dirigidos frente al factor VIII. Suele manifestarse por la presencia de hemorragias espontáneas o sangrado prolongado tras intervenciones quirúrgicas, traumatismos o procedimientos invasivos, y ocurre en pacientes sin antecedentes familiares de trastornos de la coagulación. Su incidencia es variable, probablemente condicionada por la baja sospecha clínica de la enfermedad, lo que conlleva infradiagnóstico<sup>1</sup>. La mayoría de los casos descritos ocurren en pacientes añosos, con múl-

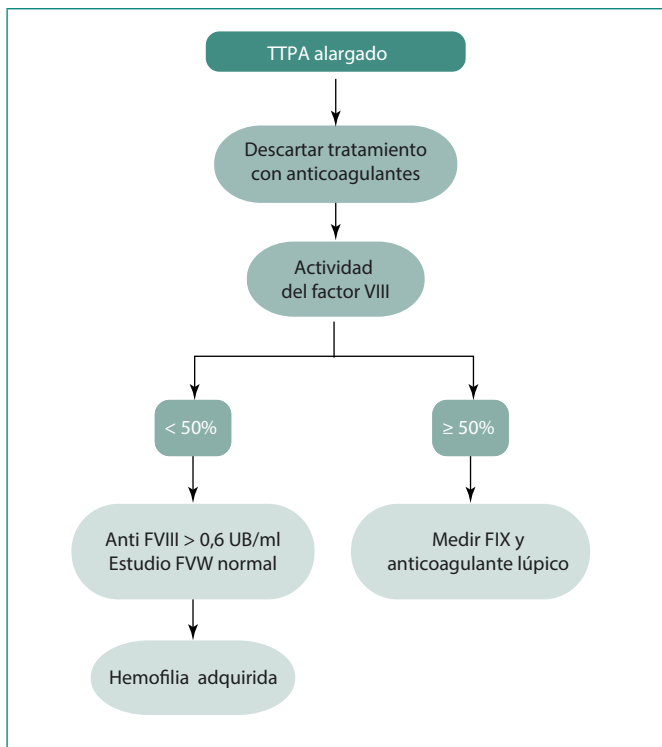
tiples comorbilidades. La hemofilia adquirida es con mayor frecuencia de origen idiopático (40-50%), aunque también puede deberse a la existencia de neoplasias, enfermedades autoinmunes, infecciones y algunos fármacos (Tabla 1)<sup>1</sup>.

A diferencia de la hemofilia A hereditaria, las hemorragias suelen afectar a la piel, los músculos o los tejidos blandos, siendo infrecuente el hemartros. Con menor frecuencia puede existir sangrado genitourinario o retroperitoneal (< 10%)<sup>2</sup>. El riesgo de sangrado no se correlaciona con los niveles de factor VIII, y hay pacientes que pueden presentar sangrado significativo a pesar de tener niveles moderadamente reducidos del factor<sup>3</sup>.

Hay que sospechar hemofilia adquirida en pacientes que presentan hemorragias espontáneas o sangrado prolongado en la presencia de TTPA alargado y TP normal<sup>4</sup>. El tratamiento con heparina y anticoagulantes de acción directa puede interferir con el diagnóstico, siendo útil la determinación del tiempo de trombina y de anti-Xa para su diferenciación<sup>5</sup>. Una vez excluida la interferencia con anticoagulantes, deberá determinarse la actividad del factor VIII. El algoritmo diagnóstico se resume en la Figura 1.

Situaciones/enfermedades asociadas con hemofilia adquirida	Ejemplos más frecuentes
Idiopática (52%)	
Enfermedades neoplásicas (12%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tumores de órgano sólido: adenocarcinomas (próstata, pulmón)</li> <li>Neoplasias hematológicas: síndromes linfoproliferativos (leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin), gammopatías monoclonales</li> </ul>
Enfermedades sistémicas (12%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Artritis reumatoide</li> <li>Lupus eritematoso sistémico</li> <li>Otras: tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípido</li> </ul>
Embarazo y posparto (8%)	
Enfermedades infecciosas (4%)	Infección aguda por VHC y VHB
Inducida por fármacos (3%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antibióticos: penicilina, sulfamidas</li> <li>Antiepilépticos: fenitoína</li> <li>Inmunomoduladores: interferón, fludarabina</li> <li>Otros: clopidogrel, AINE</li> </ul>
Enfermedades dermatológicas (1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psoriasis</li> <li>Pénfigo</li> </ul>
Otras situaciones/enfermedades (10%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transfusión de hemoderivados</li> <li>Otras enfermedades</li> </ul>

**Tabla 1.** Situaciones y enfermedades asociadas con el desarrollo de hemofilia adquirida. Los porcentajes han sido redondeados al entero a partir de los datos procedentes del European Acquired Haemophilia Registry<sup>1</sup>



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de la hemofilia adquirida

El tratamiento de la hemofilia adquirida comprende la terapia hemostática y la inmunosupresora. Todos aquellos pacientes con sangrado activo deberán recibir tratamiento hemostático<sup>6</sup>, siendo también necesario en pacientes con alto riesgo de sangrado (p. ej., intervención quirúrgica reciente). Las terapias hemostáticas disponibles se resumen en la **Tabla 2**.

En relación con el tratamiento inmunosupresor, debe emplearse en todos los pacientes con hemofilia adquirida, con el fin de eliminar el autoanticuerpo frente al factor VIII. El tratamiento de primera línea incluye el empleo de

corticoides y ciclofosfamida, pudiéndose valorar el empleo de corticoides y rituximab como alternativa terapéutica<sup>7</sup>.

Tratamiento	Ventajas	Desventajas
<b>Factor VIII recombinante</b>	Posible monitorizar su actividad de elección en caso de hemorragia con compromiso vital	Menor eficacia si autoanticuerpos frente a rFVIII
<ul style="list-style-type: none"> <li>Agentes "bypasseantes"</li> <li>Concentrado de complejo protrombínico</li> <li>Factor VII recombinante</li> </ul>	Eficaces, no deben usarse en caso de sangrado con compromiso vital	<ul style="list-style-type: none"> <li>Imposibilidad para monitorización</li> <li>Riesgo de trombosis</li> <li>Útil en caso de títulos altos de autoanticuerpos frente a rFVIII</li> </ul>

**Tabla 2.** Tratamiento hemostático de la hemofilia adquirida

## Caso clínico

### Antecedentes

Varón de 85 años que acudía al Servicio de Urgencias por rectorragia e impotencia funcional en miembro inferior izquierdo. El paciente refería que había presentado emisión de sangre roja fresca a través del ano, de forma espontánea. No presentaba clínica de prurito anal, tenesmo o alteraciones en el hábito intestinal o en las características de las heces. No había tenido clínica de sangrado a otros niveles. Por otro lado, refería pérdida de fuerza progresiva en el miembro inferior izquierdo, indolora y sin antecedente traumático previo.

- Antecedentes personales. Hipertensión arterial esencial y diabetes mellitus tipo 2, con nefropatía de origen mixto (nefroangiosclerosis y diabética) en estadio KDIGO IIIb. Enfermedad pulmonar obstructiva estadio GOLD D. Estudiado por anemia ferropénica con necesidades transfusionales frecuen-

tes, con gastroscopia y colonoscopia normales y una única determinación de sangre oculta en heces positiva, con posteriores muestras negativas.

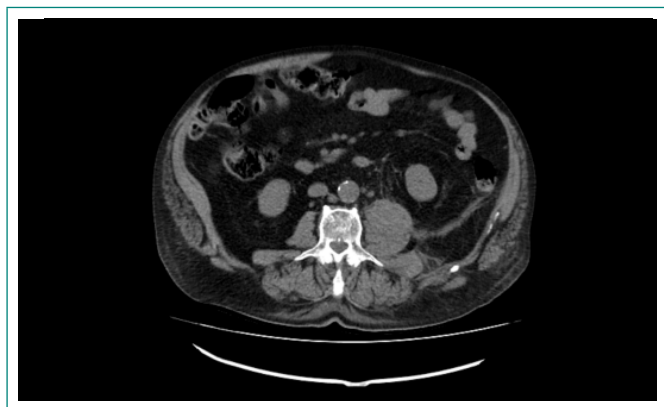
- Antecedentes familiares. Padre fallecido a los 72 años de infarto de miocardio. Madre fallecida de cáncer de ovario a los 81 años. Una hermana de 81 años, sana.
- Tratamiento habitual. Insulina glargina 12 UI, fluvastatina 40 mg, furosemida 40 mg, aclidinio/formoterol fumarato dihidrato 340/12 µg.

### Exploración física

- Tensión arterial: 160/65 mmHg. Frecuencia cardíaca: 98 lpm. SpO<sub>2</sub> 95%. Frecuencia respiratoria: 16 rpm.
- Buen estado general. Consciente y orientado. Palidez cutáneo-mucosa. Eupneico en reposo.
- Auscultación cardíaca. Tonos cardíacos rítmicos, sin soplos ni extratonos.
- Auscultación respiratoria. Murmullo vesicular conservado, con crepitantes de despegamiento bibasales.
- Abdomen muy globuloso, doloroso a la palpación en flanco izquierdo, sin masas ni visceromegalias. Ruidos intestinales normales.
- Exploración neurológica. Isocoria y normorreactividad pupilar. Pares craneales normales. Hipotrofia e hipotonía leve en miembros inferiores, sin asimetrías. Debilidad para la flexión de la cadera izquierda (4/5) y para la rotación (4+/5), sin alteraciones en el balance muscular del resto de extremidades. Sin alteraciones en la sensibilidad. Reflejos osteotendinosos presentes y simétricos. Reflejo plantar flexor. Sin alteraciones en la coordinación. Marcha con dificultad para la fase de despegue del miembro inferior izquierdo.
- Tacto rectal. Sin heces en la ampolla rectal. Tono de esfínter normal. Plexos hemorroidales no dilatados. Dedil con restos de heces de aspecto normal, sin sangre.

### Pruebas complementarias

- Hemograma. Hemoglobina 6,5 g/dl, MCV 76,2 fl, MCH 24,5pg, MCHC 32,2g/dl, RDW 21,8%. Leucocitos 17,56 10<sup>3</sup>/ml, neutrófilos 14,23 10<sup>3</sup>/ml. Plaquetas 396 10<sup>3</sup>/ml.
- Bioquímica. Creatinina 3,2 mg/dl (estimación de FG por CKD-EPI 14 ml/min). Ionograma normal. Perfil hepático normal.
- Coagulación. TP 13 s, actividad de protrombina 81%, INR 1,14, TTPA 68,6 segundos.
- Tomografía computarizada (TC) abdominal (sin contraste por enfermedad renal crónica agudizada). Aumento del compartimento ilio-ptoas izquierdo, con densidad ligeramente heterogénea que sugiere hematoma retroperitoneal evolucionado (Figura 2).



**Figura 2.** TC abdominal sin contraste que demuestra aumento del compartimento psoas-iliaco izquierdo, de aspecto heterogéneo, sugestivo de hematoma retroperitoneal evolucionado

### Evolución

El paciente ingresó hemodinámicamente estable en la planta de hospitalización de Medicina Interna. Se realizó colonoscopia de forma programada, que mostró como único hallazgo la presencia de hemorroides internas sin signos de complicación ni sangrado activo.

Ante la ausencia de factores que justificasen el sangrado, y el hallazgo de un TTPA prolongado en varias analíticas (actuales y previas) sin el consumo concomitante de fármacos anticoagulantes, se solicitó estudio de factores de la coagulación. En dicho estudio se objetivaron niveles de factor VIII: C del 1,17%, con título de inhibidor de 6,72 UB/ml y anticoagulante lúpico negativo. Estos hallazgos confirmaron el diagnóstico de hemofilia adquirida.

Se inició tratamiento con factor VII recombinante, ciclofosfamida y corticoides, con excelente respuesta clínica. El paciente no presentó nuevos episodios de sangrado y, tras 1 semana con tratamiento, presentó niveles de factor VIII del 30%, sin detectarse inhibidor. Se solicitaron TC cervical, estudio de autoinmunidad, marcadores tumorales y proteinograma para descartar un origen neoplásico o autoinmune de la enfermedad, que resultaron negativos.

El paciente alcanzó respuesta completa 2 meses después de haber comenzado el tratamiento, sin nuevos episodios de sangrado y con niveles de factor VIII superiores al 50%.

### Diagnóstico

Hemofilia A adquirida idiopática.

### Discusión y conclusión

Se presenta un caso ilustrativo de hemofilia A adquirida, con las características típicas de esta enfermedad (paciente añoso, con comorbilidades, origen idiopático). La hemofilia adquirida es un trastorno de la coagulación infrecuente, aunque su baja prevalencia se pueda atribuir, en parte, a infradiagnóstico. Este paciente había tenido un seguimiento prolongado por anemia ferropénica, con necesidad de transfusión en varias ocasiones y sin haberse llegado a identificar la causa del sangrado. Sin embargo, presentaba analíticas de meses previos al episodio descrito en las que se objetivaba prolongación del TTPA.

Resulta fundamental difundir el conocimiento de esta enfermedad, con el fin de mejorar su diagnóstico y, con ello, ofrecer un tratamiento eficaz a estos pacientes.

### Bibliografía

1. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 622-631.
2. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2008; 90: 1870-1877.
3. Delgado J, Jiménez-Yuste V, Hernández-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol.* 2003; 121: 21-35.

4. Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired haemophilia A: limitations, consequences and challenges. *Semin Throm Hemost*. 2014; 40: 803-811.
5. Collins P, Baudo F, Huth-Kuhne A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes*. 2010; 3: 161.
6. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired haemophilia A. *Haematologica*. 2009; 94: 566-575.
7. Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol*. 2015 Dec; 95(Suppl 81): 36-44.

## Epigastralgia de difícil control, secundaria a una causa infrecuente

Adrián Andrés Díaz-Mogollón, Jorge Sánchez-Calero-Guilarte, Patricia Gómez-Iglesias  
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles (Madrid). España

Recibido: 28/03/2020  
Aceptado: 06/07/2020  
En línea: 31/08/2020

**Citar como:** Díaz-Mogollón AA, Sánchez-Calero-Guilarte J, Gómez-Iglesias P. Epigastralgia de difícil control, secundaria a una causa infrecuente. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 78-80. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a8.

**Cite this as:** Díaz-Mogollón AA, Sánchez-Calero-Guilarte J, Gómez-Iglesias P. Epigastralgia of difficult control, secondary to an infrequent cause. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 78-80. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a8.

Autor para correspondencia: Adrián Andrés Díaz-Mogollón. [adriandiazm1988@gmail.com](mailto:adriandiazm1988@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Dolor abdominal
- ▷ Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado
- ▷ Endoscopia gastrointestinal

### Keywords

- ▷ Abdominal pain
- ▷ Immunoproliferative small intestine disease
- ▷ Gastric endoscopy

### Resumen

Presentamos el caso de una paciente de 52 años, sin antecedentes personales o familiares de cáncer, con clínica de epigastralgia y sin mejoría, a pesar de dosis plenas con inhibidores de la bomba de protones. Por la persistencia de los síntomas, se decidió solicitar una nueva gastroscopia en la que se encontraron lesiones duodenales que describen como linfangiectasias; se tomaron biopsias y se enviaron a Anatomía Patológica, con diagnóstico de linfoma intestinal primario.

### Abstract

We present the case of a 52-year-old female patient, without a personal or family history of cancer, with epigastralgia, and without improvement, despite high doses with proton pump inhibitors. Due to the persistence of the symptoms, it is decided to request a new gastroscopy where duodenal lesions are described as lymphangiectasia. Biopsies are taken and sent to pathological anatomy, with a diagnosis of primary intestinal lymphoma.

### Puntos destacados

- ▷ Los linfomas intestinales son infrecuentes.
- ▷ El deterioro clínico de pacientes con síntomas de larga duración ha de hacernos sospechar algo más.

## Introducción

A continuación, se describe el caso de una paciente de edad media, con dolor abdominal tipo epigastralgia de difícil control a pesar de dosis plenas de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Es un ejemplo de una causa infrecuente en la población occidental.

## Caso clínico

### Antecedentes

Mujer de 52 años, no fumadora, con antecedente de cesárea hacía más de 20 años e hipotiroidismo en tratamiento, y sin antecedentes familiares de cáncer. Tratamiento habitual: eutirox 125 µg/24 h y esomeprazol 40 mg/12 h.

Presentaba clínica de 2 años de evolución de dolor abdominal tipo epigastralgia, y se le realizó gastroscopia que mostró gastritis crónica sin atrofia, con *Helicobacter pylori* positivo, que fue tratado y erradicado. Recibió tratamiento inicialmente con omeprazol 20 mg en ayunas, con mejoría parcial de los síntomas, permaneciendo 1 año en tratamiento con IBP. En enero de 2019, inició deterioro clínico significativo, agudización de los síntomas iniciales, con mayor epigastralgia, saciedad posprandial precoz, astenia importante y pérdida de peso de aproximadamente 12 kg que había iniciado 3 meses antes, aunque la paciente lo atribuía a la baja ingesta de alimentos. Se decidió cambiar tratamiento con IBP a esomeprazol 40 mg en ayunas, aumentándose la dosis 2 semanas después a 40 mg 30 min antes del desayuno y de la cena. Además, se redujo el consumo de alimentos con alto contenido de grasa y sal.

Aún con los cambios en el manejo, la paciente persistía sintomática, con mayor epigastralgia, no exacerbada con el consumo de alimentos, pero principalmente intensa astenia. Consultó al mes siguiente por empeoramiento sintomático y se decidió solicitar una nueva gastroscopia, realizada un mes más tarde, en la que se observó y se tomó biopsia de una lesión de aspecto blanquecino con pseudopólipos en la segunda porción duodenal, descrita por el endoscopista como sugestiva de linfangiectasia. No se había observado o no estaba presente en la gastroscopia realizada hacía poco más de 1 año.

## Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica. Leucocitos 5,61 10<sup>3</sup>/μl (4.000-11.000), fórmula leucocitaria normal; hemoglobina 14,5 g/dl (13,5-17,5), plaquetas 222 10<sup>3</sup>/μl (150-450).
- Bioquímica. Transaminasas, bilirrubina, iones, creatinina y glucosa normales.
- PCR menor de 3 (0-5). Serología para virus de las hepatitis B y C, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana y sífilis negativa.
- β<sub>2</sub>-microglobulina normal. Vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y perfil férrico normales.
- LDH. Discreto aumento: 237 (135-225).
- Electrocardiograma: 75 latidos por minutos. Sin alteraciones del ritmo.
- Radiografía de tórax y abdomen sin alteraciones.
- PET-TC. Leve incremento del metabolismo en duodeno.
- Biopsia de médula ósea no compatible con infiltración por proceso linfoproliferativo.
- Citometría de flujo (CMF) en médula ósea sin infiltración por linfoma no Hodgkin (LNH) B folicular.
- Gastroscoopia. En segunda porción duodenal se apreciaba área no mayor a 20 cm, que presenta pseudonódulos de aspecto blanquecino sugestivo de linfangiectasia (**Figura 1 y Figura 2**).
- Biopsia duodenal. Linfoma con patrón histológico folicular (**Figura 3**).

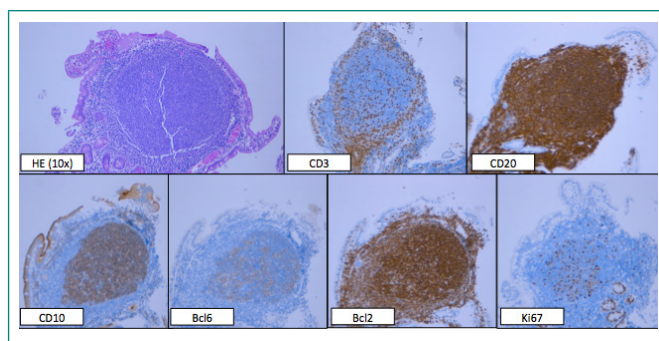


Figura 3. Estudio inmunohistoquímico de la lesión en mucosa gástrica

## Evolución

Paciente con diagnóstico de linfoma primario intestinal folicular grado 1 de bajo riesgo. Se decidió empezar el primer ciclo de tratamiento quimioterápico con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP). Inicialmente bien tolerado, sin embargo, se debió retrasar el segundo ciclo por neutropenia grado III, que requirió tratamiento con estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) durante 4 días, con recuperación de las cifras de neutrófilos.

Tras el segundo ciclo de quimioterapia, la paciente presentó significativa mejoría clínica, con ganancia de peso, desaparición casi completa de la epigastralgia y la astenia. Se continuaron los siguientes 4 ciclos de R-CHOP sin incidencias, excepto vómitos ocasionales que se trataron con antieméticos, obteniendo buena respuesta clínica.

Al terminar el tratamiento quimioterápico, la paciente recibió radioterapia local en duodeno. En la actualidad, la paciente continúa seguimiento en consulta con Hematología, hasta el momento en remisión completa.

## Diagnóstico

Linfoma folicular con afectación duodenal.

## Discusión y conclusiones

La afectación gastrointestinal (GI) secundaria por LNH es relativamente común, un 10% de los pacientes en estadios iniciales y hasta en el 60% de estados avanzados<sup>1</sup>. No obstante, el LNH primario de intestino delgado (ID) es una entidad infrecuente. Aunque en los últimos años su incidencia ha aumentado un 5% por año en países occidentales, sólo llega a un máximo de 1,73 casos/100.000 habitantes en Norteamérica<sup>2</sup>.

Los tumores del ID suponen el 0,6% de todos los tumores malignos y representan sólo el 1-3% de las neoplasias malignas GI<sup>3</sup>. En el momento del diagnóstico nuestra paciente cumplía los criterios de Dawson para poder catalogarla como LNH primario GI<sup>4</sup>. El cuadro clínico es muy inespecífico, siendo el síntoma más frecuente el dolor abdominal, presente en el 75% de los casos aproximadamente<sup>5</sup>; aunque también hay otras manifestaciones como pérdida de peso, fiebre, diarrea y, en raras ocasiones, perforación intestinal<sup>6</sup>. En esta paciente el síntoma principal fue la epigastralgia.

Para su diagnóstico son poco rentables las pruebas de imagen (tomografía computarizada, resonancia magnética). La forma más efectiva es la biopsia, por gastroscopia, enteroscopia o, incluso, laparotomía<sup>7</sup>. En este caso se optó por la gastroscopia.



Figura 1. Lesión mucosa blanquecina inespecífica con un enfoque lateral

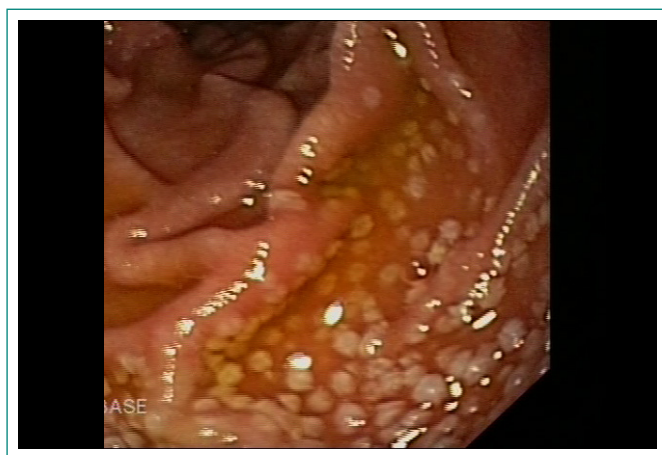


Figura 2. Lesión mucosa blanquecina inespecífica con un enfoque desde la parte superior



El tipo más frecuente de LNH primario de ID son los linfomas B de grado intermedio alto, y la variante histológica más común el linfoma difuso de célula grande, el 55% de los casos<sup>8</sup>. Sin embargo, nuestra paciente presentó una histología más infrecuente: el patrón folicular. Este tipo de linfoma se clasifica como "linfoma folicular tipo duodenal" dentro de las neoplasias linfoides según la OMS (2016)<sup>9</sup>.

El tratamiento ha de ser específico, según el subtipo histológico y las características del paciente. Puede ser quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía o una combinación de varias de ellas<sup>7</sup>. El tratamiento seleccionado para nuestra paciente incluyó la administración de inmunoterapia (6 ciclos de R-CHOP) seguida de radioterapia local.

## Bibliografía

---

1. Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, et al; German Multicenter Study Group. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol*. 2001; 19(18): 3861-3873. doi: 10.1200/JCO.2001.19.18.3861.
2. Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(6): 697-707. doi: 10.3748/wjg.v17.i6.697.
3. Sarosiek T, Stelmaszuk M. Nowotwory jelita cienkiego [Small intestine neoplasms]. *Pol Merkur Lekarski*. 2018; 44(260): 45-48.
4. Gill SS, Heuman DM, Mihos AA. Small intestinal neoplasms. *J Clin Gastroenterol*. 2001; 33(4): 267-282. doi: 10.1097/00004836-200110000-00004.
5. Li M, Zhang S, Gu F, Xiao W, Yao J, Chao K, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of primary gastrointestinal lymphoma: a 22-year experience from South China. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(5): 2718-2728.
6. Zhuang N, Zhu Q, Li W, Wang M, Yang Q, Liu W, Li J, Yang H, Zhou W. Rare intestinal fistula caused by primary lymphoma of the gastrointestinal tract: two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(27): e11407. doi: 10.1097/MD.00000000000011407.
7. Lightner AL, Shannon E, Gibbons MM, Russell MM. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma of the small and large intestines: a systematic review. *J Gastrointest Surg*. 2016; 20(4): 827-839. doi: 10.1007/s11605-015-3052-4.
8. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017; 390(10091): 298-310. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.
9. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375-2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.

## Infección por *Listeria monocytogenes* en paciente con sarcoma pélvico

Francisco Javier Durán-Garrido<sup>1</sup>, Juan Miguel Gómez-Palomo<sup>1</sup>, Francisco Javier Estades-Rubio<sup>1</sup>, Carlos Jiménez-Garrido<sup>1</sup>, Enrique Nuño-Álvarez<sup>2</sup>, Francisco Javier de Santos-de La Fuente<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Universitario Virgen de La Victoria. Málaga. España

<sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de La Victoria. Málaga. España

Recibido: 20/04/2020

Aceptado: 24/07/2020

En línea: 31/08/2020

**Citar como:** Durán-Garrido FJ, Gómez-Palomo JM, Estades-Rubio FJ, Jiménez-Garrido C, Nuño-Álvarez E, de Santos-de La Fuente FJ. Infección por *Listeria monocytogenes* en paciente con sarcoma pélvico. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 81-83. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a9.

**Cite this as:** Durán-Garrido FJ, Gómez-Palomo JM, Estades-Rubio FJ, Jiménez-Garrido C, Nuño-Álvarez E, de Santos-de La Fuente FJ. *Listeria monocytogenes* infection in a patient with pelvic sarcoma. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 81-83. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a9.

**Autor para correspondencia:** Francisco Javier Durán-Garrido. [javiduran91@hotmail.com](mailto:javiduran91@hotmail.com)

### Palabras clave

- ▷ *Listeria monocytogenes*
- ▷ Infección posquirúrgica
- ▷ Inmunodepresión
- ▷ Cirugía ortopédica
- ▷ Hemipelvectomía

### Keywords

- ▷ *Listeria monocytogenes*
- ▷ Prosthesis-related infections
- ▷ Immunosuppression
- ▷ Orthopedic procedures
- ▷ Hemipelvectomy

### Resumen

*Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo. La afección en humanos es rara, afectando principalmente a pacientes inmunodeprimidos. No obstante, se ha apreciado un aumento de incidencia reciente. Presentamos el caso de una paciente de 75 años tratada mediante hemipelvectomía y una reconstrucción con una prótesis de anclaje iliaco, que sufrió posteriormente una infección posquirúrgica por *Listeria monocytogenes*. Se argumenta el tratamiento seguido y la evolución posoperatoria.

La paciente presentó una recuperación completa, con normalización de valores analíticos a los 40 días del alta hospitalaria y 2 años después de la intervención continúa asintomática. Aunque la infección por *Listeria monocytogenes* tras una cirugía protésica es una complicación infrecuente, es importante tenerla en cuenta y estar preparados para su tratamiento, tanto desde un punto de vista quirúrgico, como para el correcto manejo antibiótico.

### Abstract

*Listeria monocytogenes* is a gram-positive bacillus. Infection in humans is unusual, mainly affecting immunosuppressed patients. However, there has been a notable increase in cases recently. This case is of a 75-year-old female treated with hemipelvectomy and subsequent reconstruction with a prosthesis anchored to the iliac crest; she later suffered post-surgical infection with *Listeria monocytogenes*. We discuss the treatment followed and post-operative evolution.

The patient fully recovered, normal blood tests 40 days after discharge from hospital and asymptomatic 2 years after surgery. Although infection with *Listeria monocytogenes* after prosthetic surgery is an uncommon complication, it is important to bear it in mind and be prepared for treating it, both from a surgical perspective and in terms of proper management with antibiotics.

### Puntos destacados

- ▷ A pesar de que no sea un germen habitual, debemos considerar *Listeria monocytogenes* como posible causa de una infección posquirúrgica, especialmente en infecciones larvadas y en pacientes con factores de riesgo.

### Introducción

*Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo anaerobio facultativo, que suele encontrarse en aguas residuales, alimentos y diversos animales domésticos. Aunque la infección en el ser humano es poco frecuente, se ha descrito

en relación con válvulas protésicas. La afectación ósea o de prótesis articulares es muy rara; sin embargo, la literatura recoge casos, principalmente en pacientes inmunodeprimidos, ancianos, con enfermedad hepática o renal, o con tumores malignos<sup>1</sup>. Recientemente se ha reportado un aumento de incidencia de esta afección, como la que ha acontecido con el consumo de carne<sup>2</sup>.

## Caso clínico

### Antecedentes

Se presenta el caso de una paciente de 75 años, sin ningún antecedente de interés, que no se había sometido a cirugías previas ni poseía hábitos tóxicos. Consultó por clínica anodina de dolor lumbo-sacro y fue diagnosticada de hemangioendotelioma epiteloide de alto grado de localización acetabular, con afectación del fondo, columna anterior, posterior e isquion. En el estudio de extensión se descartó enfermedad metastásica.

Tras valorar el caso en un comité multidisciplinar, se decidió llevar a cabo una resección amplia de la hemipelvis y el fémur proximal afectados, con una reconstrucción mediante prótesis de anclaje ilíaco. Antes de la intervención, el Servicio de Radiología Intervencionista realizó una embolización selectiva de los vasos sanguíneos implicados para minimizar el riesgo de sangrado intraoperatorio. Se administró profilaxis antibiótica intravenosa 1 hora antes de comenzar la intervención con cefazolina 2 g, según el protocolo establecido en nuestro centro. El tiempo estimado de cirugía fue de 360 minutos, repitiéndose una dosis antibiótica de 1 g de cefazolina a los 120 y a los 240 minutos del comienzo. Durante el procedimiento quirúrgico, la paciente requirió una transfusión de 3 concentrados de hematíes. Se pautó antibioterapia profiláctica con cefazolina 1 g/8 h durante 72 horas posteriores al procedimiento.

### Evolución

A los 14 días de la intervención, la paciente comenzó a presentar fiebre de hasta 38,5 °C. En la analítica de sangre se evidenció un recuento de 23.000 leucocitos/mm y 91% de neutrófilos.

Se solicitaron radiografía de tórax, hemocultivos, cultivo de orina y tomografía computarizada (TC) toracoabdominopélvica, que pusieron de manifiesto la presencia de una colección periprotésica. Por ello, se decidió realizar una punción ecoguiada (Figura 1) con la extracción de varias muestras con aspecto purulento, que se enviaron a Microbiología para cultivo y antibiograma (Tabla 1).



Figura 1. Punción guiada por ecografía de la colección posquirúrgica

Antibiótico	<i>Listeria monocytogenes</i>
Penicilina E-Test	0,25 S
Eritromicina	S
Ampicilina	S
Meropenem E-Test	S
Trimetoprim-sulfametoxazol	S
Trimetoprim-sulfametoxazol	S

Tabla 1. Antibiograma

Asimismo, se llevó a cabo una limpieza y desbridamiento quirúrgico, con recambio de componentes móviles, enviados para sonicación. Durante este procedimiento se recogieron hasta seis muestras para cultivo.

Respecto a las muestras extraídas mediante punción ecoguiada, se apreciaron bacilos grampositivos, y el cultivo en agar sangre puso de manifiesto la presencia de *Listeria monocytogenes*. Posteriormente, los cultivos intraoperatorios confirmaron la infección por *Listeria monocytogenes* y se pautó antibiótico con gentamicina y ampicilina.

La paciente evolucionó de forma favorable durante el ingreso hospitalario, con una cicatrización adecuada de las heridas y un descenso progresivo de reactivantes de fase aguda. La antibioterapia intravenosa se mantuvo hasta completar 30 días de tratamiento, momento en el que se le dio el alta con pauta en domicilio de amoxicilina y trimetoprim-sulfametoxazol durante 12 semanas.

De forma ambulatoria, se incluyó a la paciente en un programa personalizado de rehabilitación, que permitió la reeducación de la marcha. La paciente acudió a revisiones periódicas, presentando una evolución satisfactoria de la herida y los marcadores analíticos; la PCR alcanzó valores compatibles con la normalidad a los 40 días del alta hospitalaria.

Tras 24 meses de evolución, la paciente continuaba asintomática desde el punto de vista infeccioso, deambulando sin ayuda y sin dolor.

### Diagnóstico

Infección aguda posquirúrgica por *Listeria monocytogenes*.

## Discusión y conclusión

La infección por *Listeria monocytogenes* es una complicación muy rara en cirugía ortopédica. A pesar de ello, en pacientes inmunodeprimidos o con factores de riesgo, el germen puede alcanzar el torrente sanguíneo a través del sistema linfático y producir una infección protésica<sup>3</sup>. En cirugía protésica, debemos diferenciar la infección aguda, como en nuestra paciente, que aparece en el primer mes tras la cirugía, de la infección subaguda o crónica<sup>4</sup>. Por lo general, las infecciones agudas y subagudas se adquieren en el período perioperatorio, mientras que las infecciones crónicas suelen relacionarse con la vía hematológica.

La infección aguda suele manifestarse con dolor y tumefacción articular de aparición súbita, así como con la presencia de fiebre y malestar general. Por el contrario, la infección crónica suele causar dolor subagudo, presencia de fístula e incluso aflojamiento de los componentes protésicos.

La infección protésica por listeriosis en el ámbito de la cirugía ortopédica tiene una incidencia muy escasa, y la mayoría de los casos reportados son

## Bibliografía

pacientes con artroplastia de cadera<sup>1-5</sup>. Nuestro caso es el primero reportado en la literatura científica de infección protésica por *Listeria monocytogenes* en una paciente con sarcoma pélvico tratado mediante hemipelvectomía y prótesis de reconstrucción.

La infección por *Listeria monocytogenes* suele ser menos agresiva que la de los gérmenes habituales, lo que puede conducir a un retraso en el diagnóstico y, por consiguiente, en su tratamiento. Otro motivo que puede dificultar el diagnóstico es la capacidad que posee *Listeria monocytogenes* de crear un biofilm, que necesita usar procedimientos específicos, tales como la sonicación o determinados compuestos químicos, que pueden ayudar a solucionar este problema<sup>6</sup>.

Por regla general, *Listeria monocytogenes* suele tener sensibilidad *in vitro* a diversos antibióticos, siendo el fármaco de elección la ampicilina o la penicilina G. No obstante, el retraso en la acción de estos antibióticos hace que, en determinados pacientes, como el caso presentado, sea necesario asociar una pauta con gentamicina para obtener una sinergia<sup>7,8</sup>. En pacientes alérgicos se puede sustituir por trimetoprim-sulfametoxazol. La pauta antibiótica debe ser prolongada, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos<sup>9</sup>, con un tratamiento de al menos 3 semanas con antibioterapia intravenosa, seguido de hasta 3 meses con antibioterapia oral.

En el caso que nos atañe, encontramos diversos factores que incrementaban el riesgo de infección, como la reconstrucción mediante prótesis, que aumenta el riesgo de infección con respecto a aquellos pacientes donde únicamente se realiza una resección amplia<sup>10</sup>. Por otro lado, también se ha relacionado con un incremento en el riesgo de infección posoperatoria la necesidad de transfusiones<sup>11,12</sup> o una duración prolongada de la cirugía.

Podemos concluir que, aunque la infección de prótesis articular por *Listeria monocytogenes* es muy infrecuente, hay que tenerla en cuenta en pacientes con factores de riesgo, incluso en casos con cultivos negativos, precisando en ocasiones la utilización de herramientas diagnósticas adicionales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), determinados test químicos o la sonicación de los implantes. En ocasiones, su presentación clínica es poco agresiva, lo que puede dificultar la realización de un diagnóstico y su tratamiento precoz.

1. Allerberger F, Kasten MJ, Cockerill FR 3rd, Krismer M, Dierich MP. *Listeria monocytogenes* infection in prosthetic joints. *Int Orthop*. 1992; 16(3): 237-239. doi: 10.1007/bf00182702.
2. Lepe JA. Current aspects of listeriosis. *Med Clin (Barc)*. 2020 Jun 12; 154(11): 453-458. doi: 10.1016/j.medcli.2020.02.001.
3. Mook P, O'Brien SJ, Gillespie IA. Concurrent conditions and human listeriosis, England, 1999-2009. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(1): 38-43. doi: 10.3201/eid1701.101174.
4. Schafroth M, Zimmerli W, Brunazzi M, Ochsner PE. Infections. In: Ochsner PE (ed.). *Total Hip Replacement*. Berlin, Heidelberg. Springer, 2003. Accesible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-55679-1\\_5](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-55679-1_5) (último acceso abril 2020).
5. Cone LA, Fitzmorris AO, Hirschberg JM. Is *Listeria monocytogenes* an important pathogen for prosthetic joints? *J Clin Rheumatol*. 2001; 7(1): 34-37. doi: 10.1097/00124743-200102000-00008.
6. Drago L, Signori V, De Vecchi E, Vassena C, Palazzi E, Cappelletti L, et al. Use of dithiothreitol to improve the diagnosis of prosthetic joint infections. *J Orthop Res*. 2013; 31(11): 1694-1699. doi: 10.1002/jor.22423.
7. Drevets DA, Canonio BP, Leenen PJ, Campbell PA. Gentamicin kills intracellular *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun*. 1994; 62(6): 2222-2228.
8. Moellering RC Jr, Medoff G, Leech I, Wennersten C, Kunz LJ. Antibiotic synergism against *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1972; 1(1): 30-34.
9. Massarotti EM, Dinerman H. Septic arthritis due to *Listeria monocytogenes*: report and review of the literature. *J Rheumatol*. 1990; 17(1): 111-113.
10. Angelini A, Drago G, Trovarelli G, Calabrò T, Ruggieri P. Infection after surgical resection for pelvic bone tumors: an analysis of 270 patients from one institution. *Clin Orthop Relat Res*. 2014; 472(1): 349-359. doi: 10.1007/s11999-013-3250-x.
11. Tornero E, Pereira A, Basora M, Lozano L, Morata L, Muñoz-Mahammud E, et al. Intraoperative transfusion of red blood cell units stored >14 days is associated with an increased risk of prosthetic joint infection. *J Bone Jt Infect*. 2019; 4(2): 85-91. doi: 10.7150/jbji.30001.
12. Ercole FF, Chianca TC, Duarte D, Starling CE, Carneiro M. Surgical site infection in patients submitted to orthopedic surgery: the NNIS risk index and risk prediction. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011; 19(2): 269-276. doi: 10.1590/s0104-1169201100000007.

## Pericarditis purulenta por *Staphylococcus aureus* sin foco en paciente con neoplasia pancreática

Pablo López-Quirantes, Jaime Sanz-Cánovas, María López-Sánchez, Ricardo Gómez-Huelgas

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

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 24/07/2020

En línea: 31/08/2020

**Citar como:** López-Quirantes P, Sanz-Cánovas J, López-Sánchez M, Gómez-Huelgas R. Pericarditis purulenta por *Staphylococcus aureus* sin foco en paciente con neoplasia pancreática. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 84-86. doi: 10.32818/recmi.a5n2a10.

**Cite this as:** López-Quirantes P, Sanz-Cánovas J, López-Sánchez M, Gómez-Huelgas R. Purulent *Staphylococcus aureus* pericarditis without focus in a patient with pancreatic neoplasia. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 84-86. doi: 10.32818/recmi.a5n2a10.

Autor para correspondencia: Jaime Sanz-Cánovas. [jaimesc25@hotmail.com](mailto:jaimesc25@hotmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Pericarditis purulenta
- ▷ *Staphylococcus aureus*
- ▷ Neoplasia pancreática
- ▷ Pericardiectomía

### Keywords

- ▷ Purulent pericarditis
- ▷ *Staphylococcus aureus*
- ▷ Pancreatic neoplasm
- ▷ Pericardiectomy

### Resumen

Presentamos el caso de un varón con cuadro febril y disnea de corta duración, diagnosticado de pericarditis purulenta con bacteriemia asociada por *Staphylococcus aureus*, en el que no se encontró foco primario infeccioso. Como hallazgo casual, se le diagnosticó de neoplasia pancreática. Tras someterse a intervención quirúrgica, comenzó con inestabilidad hemodinámica y mala evolución a pesar de las medidas intensivas, y falleció durante el posoperatorio.

### Abstract

We present the case of a patient with a short-term fever and dyspnea, diagnosed with purulent pericarditis with bacteremia associated with *Staphylococcus aureus*, and no primary infectious focus found. As a casual finding, a pancreatic neoplasm was detected. After undergoing surgery, he developed hemodynamic instability and poor evolution despite intensive measures and died during the postoperative period.

### Puntos destacados

- ▷ Exponemos un caso de pericarditis purulenta, entidad poco frecuente actualmente, en la que no se detectó un antecedente infeccioso primario ni intervención quirúrgica previa, como suele ser habitual en este cuadro.

## Introducción

Hoy en día, la pericarditis purulenta es una entidad muy poco frecuente gracias a la amplia disponibilidad de antibióticos existente. A pesar de ello, existen casos en los que la alta sospecha clínica y el tratamiento precoz son clave para evitar complicaciones graves, e incluso la muerte del paciente.

## Caso clínico

### Antecedentes

Varón de 57 años que vivía en medio urbano con su pareja. No presentaba alergias medicamentosas conocidas. Fumador activo de 1 paquete/día y bebedor

de 2 cervezas/día, con datos de hepatopatía crónica con hipertensión portal sin descompensaciones previas. Diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con sitagliptina y buen control metabólico (HbA1c 6,6%).

### Enfermedad actual y pruebas complementarias

Acudía a Urgencias por fiebre de hasta 39,7 °C, dolor torácico de características atípicas y disnea de mínimos esfuerzos de 72 horas de evolución. La semana previa presentó cuadro catarral ya resuelto. Negaba otras manifestaciones clínicas a nivel neurológico, cutáneo, digestivo o urinario. Se extrajeron hemocultivos.

A su ingreso en planta, presentaba una temperatura de 37,6 °C, presión arterial 110/70 mmHg y frecuencia cardíaca 70 lpm, manteniendo saturaciones basales de O<sub>2</sub> del 96%. No se apreciaron signos de interés y en la auscultación cardíaca presentaba tonos apagados y rítmicos, sin apreciarse roce pericárdico.

En la analítica de Urgencias destacaban leucocitosis con desviación izquierda (leucocitos 21.620/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 19.030/mm<sup>3</sup>) y elevación de la PCR (171 mg/l), troponina I (6.728 ng/l) y del dímero-D (4.187 ng/ml).

En la radiografía de tórax, se apreciaba cardiomegalia global no presente en estudios previos (**Figura 1**). La PCR SARS-CoV-2 fue negativa. El electrocardio-

grama mostró buenos voltajes y un ritmo sinusal a unos 75 lpm, con ascenso del segmento ST en II, III, aVF y V3-V6, sin observarse alternancia eléctrica. Se realizó una ecocardiografía urgente, visualizándose un derrame pericárdico severo (sin signos indirectos de compromiso hemodinámico). Una angio-TC torácica descartó tromboembolismo pulmonar.

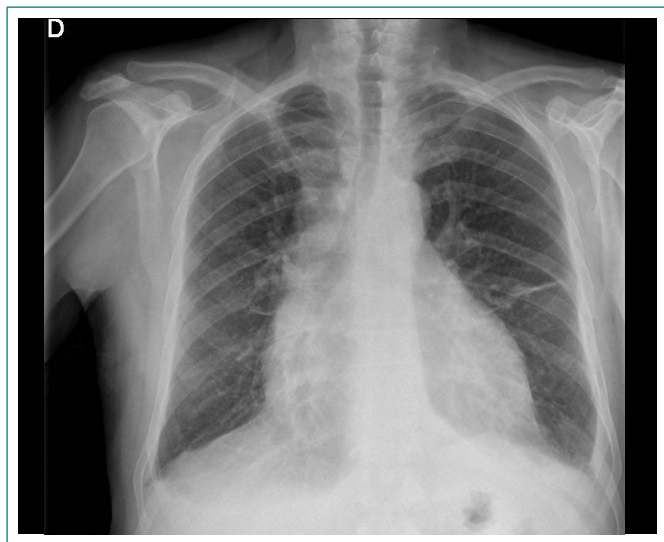


Figura 1. Radiografía de tórax

## Evolución

El paciente fue ingresado en el Servicio de Medicina Interna con sospecha de pericarditis aguda con derrame pericárdico, iniciándose antibioterapia empírica con ceftriaxona y linezolid.

Se solicitó analítica de sangre con serología, autoinmunidad y marcadores tumorales, obteniéndose todos los parámetros en rango normal, a excepción de una discreta elevación del Ca 19.9. Al mismo tiempo, se realizó PET-TC para descartar un origen paraneoplásico, observándose un foco hipermetabólico de moderada intensidad (SUVmáx 4,37) en cuerpo/cola pancreática. Una TC de abdomen con contraste confirmó una posible neoplasia pancreática de unos 14 mm, sin otros hallazgos.

Se realizó pericardiocentesis evacuadora, en la que se extrajeron 800 ml de líquido purulento. El análisis del líquido pericárdico fue compatible con exudado (leucocitos 17.150/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 90%, glucosa < 1 mg/dl, proteínas totales 6 g/dl). Se enviaron muestras para cultivo, creciendo a las 48 horas colonias de *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible que se aislaron también en los hemocultivos.

Se instauró antibioterapia dirigida con cloxacilina y levofloxacino. A las 72 horas, se realizó un nuevo ecocardiograma transtorácico de control, objetivándose tabicaciones y persistencia del derrame pericárdico purulento sin repercusión cardíaca.

Tras presentar el caso en sesión médico-quirúrgica, el paciente se sometió a una pericardiectomía anterior amplia. Durante la intervención se apreció un pericardio engrosado, un epicardio con intensos signos inflamatorios y persistencia del derrame pericárdico seropurulento. El estudio anatomopatológico mostró una inflamación aguda severa abscesificada, compatible con pericarditis aguda fibrinoide.

Tras la cirugía, el paciente pasó a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde desarrolló un shock hemodinámico refractario, presentando altos débitos pericárdicos

(hasta 2,5 litros de drenaje hemático). A pesar de las medidas intensivas de soporte hemodinámico y ventilatorio, el paciente falleció a las 8 horas de la intervención.

## Diagnóstico

Pericarditis purulenta por *Staphylococcus aureus*.

## Discusión y conclusión

La pericarditis purulenta, o infección del espacio pericárdico con producción purulenta, es una entidad muy poco frecuente en la era moderna desde que disponemos de antibióticos, y tiene actualmente una incidencia muy baja<sup>1</sup>. Las formas primarias son infrecuentes, siendo más comunes las pericarditis purulentas secundarias por distintos mecanismos: extensión por continuidad de un foco intratorácico o miocárdico, diseminación hematogena o debida a lesiones perforantes o cirugía<sup>2</sup>.

Los factores predisponentes para la pericarditis purulenta han cambiado con el tiempo. En la era previa a los antibióticos, solían asociarse a una enfermedad infecciosa subyacente, la mayor parte de origen respiratorio, y menos habitualmente a endocarditis, meningitis o foco infeccioso cutáneo u ótico<sup>2</sup>. Actualmente, los pacientes con pericarditis purulenta suelen presentar otros factores predisponentes, como una cirugía torácica reciente, la realización de técnicas percutáneas invasivas (inyección con aguja endobronquial, escleroterapia endoscópica de varices esofágicas, funduplicatura laparoscópica de Nissen, fibrobroncoscopia o angioplastia coronaria) o la presencia de comorbilidades (enfermedad renal crónica, inmunosupresión, alcoholismo, artritis reumatoide o malignidad)<sup>3-5</sup>.

Los microorganismos más prevalentes son los estreptococos (principalmente en casos por contigüidad intratorácica) y los estafilococos (mayormente por vía hematogena). En menor medida, se han descrito casos por gramnegativos y anaerobios, así como por hongos como *Candida spp* en presencia de inmunosupresión<sup>5</sup>. En nuestro medio, una revisión retrospectiva de un hospital español desde 1971 hasta 1991 registró 33 casos de pericarditis purulenta confirmada, de los que 14 se diagnosticaron en la autopsia. La mayoría de los casos presentó un foco respiratorio previo, en gran parte con empiema asociado, con predominio de estreptococos como principal microorganismo<sup>1</sup>.

La clínica de la pericarditis purulenta es aguda, caracterizada por fiebre elevada con escalofríos (96%), mientras que el dolor torácico y el roce pericárdico sólo están presentes en menos del 30% y del 50% de los casos, respectivamente<sup>2</sup>. Son comunes la anemia y la leucocitosis con desviación izquierda y, con frecuencia, una radiografía de tórax revela derrame pleural y ensanchamiento mediastínico. El electrocardiograma puede ser normal hasta en el 35% de los casos.

Aunque el ecocardiograma transtorácico facilita la detección y cuantificación del derrame pericárdico, el diagnóstico definitivo depende del análisis del líquido pericárdico. El aspecto macroscópico purulento junto con el cultivo positivo son definitorios. El análisis del líquido muestra leucocitosis polimorfonuclear, niveles bajos de glucosa y proteínas con niveles elevados de lactato deshidrogenasa<sup>2,5</sup>. Suele ser frecuente un diagnóstico tardío por la ausencia de características típicas de la pericarditis y la tendencia a atribuir los síntomas, inicialmente, a otros procesos<sup>1</sup>.

El tratamiento se basa en el uso de antibioterapia con cobertura para microorganismos grampositivos y gramnegativos durante 4 semanas hasta obtener el resultado de los cultivos junto con el drenaje del espacio pericárdico. En ocasiones, la tabicación del espacio pericárdico y el acúmulo de fibrina conllevan un escaso débito tras la pericardiocentesis y predispone a pericarditis constrictiva. Por ello, en estos casos es necesaria la realización de una ventana

pericárdica o una pericardiectomía. Aunque esta última facilita mejor evacuación del pus y menor probabilidad de evolucionar a pericarditis constrictiva, la complejidad y el riesgo de la intervención son mayores<sup>6</sup>. Está indicada cuando encontramos adherencias densas, tabiques, mala evolución infecciosa o compromiso cardíaco<sup>7</sup>.

Sin tratamiento, la mortalidad de esta patología ronda el 100%<sup>4</sup>. Aun con el manejo adecuado, la mortalidad se acerca al 40%. Las principales complicaciones incluyen el taponamiento cardíaco, la evolución a pericarditis constrictiva, la formación de aneurismas micóticos (sobre todo por estafilococos y salmonela) o pseudoaneurismas en el ventrículo izquierdo<sup>1</sup>.

Como conclusión, la pericarditis purulenta es una entidad poco frecuente en la actualidad. Precisa un alto índice de sospecha clínica para poder llevar a cabo un manejo adecuado, ya que presenta una mortalidad elevada.

## Bibliografía

---

1. Sagristà-Sauleda J, Barrabés JA, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22(6): 1661-1665. doi: 10.1016/0735-1097-(93)90592-o.
2. Rubin RH, Moellering RC Jr. Clinical, microbiologic and therapeutic aspects of purulent pericarditis. *Am J Med.* 1975; 59(1): 68-78. doi: 10.1016/0002-9343(75)90323-x.
3. Permanyer-Miralda G, Sagristà-Sauleda J, Soler-Soler J. Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients. *Am J Cardiol.* 1985; 56(10): 623-630. doi: 10.1016/0002-9149(85)91023-9.
4. Klacsmann PG, Bulkley BH, Hutchins GM. The changed spectrum of purulent pericarditis: an 86 year autopsy experience in 200 patients. *Am J Med.* 1977; 63(5): 666-673. doi:10.1016/0002-9343(77)90150-4.
5. Parikh SV, Memon N, Echols M, Shah J, McGuire DK, Keeley EC. Purulent pericarditis: report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2009; 88(1): 52-65. doi: 10.1097/MD.0b013e318194432b.
6. Cui HB, Chen XY, Cui CC, Shou XL, Liu XH, Yao XW, Wang JK, Guan GC. Prevention of pericardial constriction by transcatheter intrapericardial fibrinolysis with urokinase. *Chin Med Sci J.* 2005; 20(1): 5-10.
7. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Boert J, et al. Guía ESC 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del pericardio. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68(12): 1126.e-24. doi: 10.1016/j.recesp.2015.10.011.

## Síndrome de Marfan de presentación atípica, reflejo de una nueva mutación

Cristina Sardiña-González<sup>1</sup>, Laura Villaverde-Piñeiro<sup>2</sup>, Raúl Franco-Gutiérrez<sup>3</sup>, Marcos Nicolás-Cicerchia<sup>4</sup>, José López-Castro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Público de Monforte. Monforte de Lemos (Lugo). España

<sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Público de Monforte. Monforte de Lemos (Lugo). España

<sup>3</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo. España

<sup>4</sup>Servicio de Cardiología. HealthInCode. A Coruña. España

Recibido: 11/05/2020

Aceptado: 28/07/2020

En línea: 31/08/2020

**Citar como:** Sardiña-González C, Villaverde-Piñeiro L, Franco-Gutiérrez R, Nicolás-Cicerchia M, López-Castro J. Síndrome de Marfan de presentación atípica, reflejo de una nueva mutación. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 87-89. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a11.

**Cite this as:** Sardiña-González C, Villaverde-Piñeiro L, Franco-Gutiérrez R, Nicolás-Cicerchia M, López-Castro J. Marfan syndrome: atypical presentation, reflection of a new FBN1 mutation. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 87-89. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a11.

**Autor para correspondencia:** José López-Castro. [jlcastro126@hotmail.com](mailto:jlcastro126@hotmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Síndrome de Marfan
- ▷ Nueva mutación
- ▷ Edema pulmonar agudo

### Keywords

- ▷ Marfan syndrome
- ▷ New mutation
- ▷ Acute lung edema

### Resumen

El síndrome de Marfan (SM) es un desorden del tejido conectivo que afecta a los sistemas musculoesquelético, cardiovascular y ocular. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de SM tras sufrir un cuadro de edema pulmonar agudo, objetivándose a posteriori una nueva mutación del gen FBN1.

### Abstract

Marfan syndrome (MS) is an inherited connective tissue disorder that affects the skeletal, cardiovascular, and muscular systems of the eye. We present a MS case with an atypical presentation as acute lung edema that reflects a new FBN1 mutation.

### Puntos destacados

- ▷ El síndrome de Marfan está infradiagnosticado. Suele reconocerse por sus características fenotípicas.
- ▷ Se han detectado nuevas mutaciones en el gen FBN1 que podrían sugerir diferentes tipos de presentación clínica o, incluso, un patrón evolutivo distinto del síndrome.

## Introducción

El síndrome de Marfan (SM) es un trastorno hereditario autosómico dominante del tejido conectivo que afecta a los sistemas musculoesquelético, cardiovascular y ocular. Tiene una incidencia de 1/10.000 nacidos vivos<sup>1,2</sup>, sin influencia de etnia ni sexo. La causa genética más frecuente (> 90%) subyace en una mutación heterocigota del gen FBN1, localizado en el cromosoma 15, que codifica para la fibrilina-1. En otros casos las mutaciones pueden estar presente en los genes TGFBR2 y TGFBR1<sup>1</sup>. Aunque la mayoría de los individuos con síndrome de Marfan tiene antecedentes familiares, aproximadamente el 25% lo adquiere como resultado de una mutación de novo<sup>1,2</sup>. El diagnóstico se suele basar en criterios clínicos, pero la forma de presentación fenotípica es muy diversa. Es importante identificar los casos de riesgo, teniendo en cuenta la

disponibilidad de tratamientos médicos y quirúrgicos que mejoran significativamente la esperanza de vida. Los estudios moleculares pueden proporcionar un diagnóstico etiológico en los pacientes con formas de presentación clínica atípicas o más leves, y contribuyen al manejo preventivo de portadores y el consejo genético.

En este artículo, describimos un caso con una forma de presentación clínica atípica, en el que se ha identificado una variante en la mutación del gen FBN1.

## Caso clínico

### Antecedentes

Mujer de 34 años, natural de Brasil y residente en España en los últimos 13 años. Consumía tabaco y otras drogas por vía inhalada, sin comorbilidades conocidas. En el año 2015 padeció tuberculosis pulmonar, correctamente tratada y curada. Como antecedentes familiares destacaba un hermano fallecido a los 25 años en su país de origen con el diagnóstico de estenosis mitral severa y miocardiopatía dilatada, pero sin otros antecedentes familiares de patología cardíaca, aórtica, ocular o musculoesquelética.



## Exploración física

Acudía a Urgencias por un cuadro de 96 horas de evolución consistente en disnea, taquipnea y tos productiva con expectoración amarilla. Negaba dolor torácico y/o fiebre. Presentaba tensión arterial de 133/85 mmHg, frecuencia cardíaca de 110 lpm, saturación de oxígeno del 87% respirando aire ambiente, y frecuencia respiratoria de 24 rpm, y sin fiebre. En el examen físico se apreciaba cráneo largo y estrecho, enoftalmos e hipoplasia malar leve. Aracnodactilia (Figura 1), *pectus excavatum* y estrías cutáneas en mamas (Figura 2), abdomen y espalda. En la auscultación cardiopulmonar presentaba soplo sistólico mitral y crepitanes bibasales, sin otras alteraciones relevantes.



Figura 1. Aracnodactilia



Figura 2. *Pectus excavatum* y estrías mamarias

## Pruebas complementarias

En las pruebas de laboratorio destacaban leucocitosis con desviación izquierda y elevación de reactantes de fase aguda, y datos de insuficiencia respiratoria global en la gasometría arterial basal. En la radiografía de tórax realizada en Urgencias se objetivaban infiltrados intersticiales bilaterales y ausencia de cardiomegalia. En el electrocardiograma presentaba taquicardia sinusal, a 110 lpm, con datos indirectos de crecimiento de cavidades izquierdas.

## Evolución

Ante estos hallazgos, se interpretó como probable una neumonía comunitaria bilateral complicada con edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria aguda secundaria, que precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Recibió tratamiento antibiótico intravenoso y deplectivo además de ventilación mecánica no invasiva. La mejoría fue progresiva.

Ya en situación de estabilidad clínica, se realizaron ecocardiografías transtorácica (ETT) y transesofágica (ETE) en las que se objetivó una válvula mitral con gran redundancia de velos (tipo Barlow), con insuficiencia mitral severa (ERO 0,93 cm<sup>2</sup>, VR 108 ml), en relación con prolapso de velo anterior (A1) y velo posterior (P1-P2). Se comprobó una imagen compatible con rotura de cuerdas, al menos de P1, y una llamativa dilatación de aorta ascendente de 46 mm a nivel de senos de Valsalva, Z-Score 6,51 y de 33 mm en la unión sinotubular (UST), además de la válvula aórtica trivalva con insuficiencia aórtica ligera (Figura 3 y Figura 4).

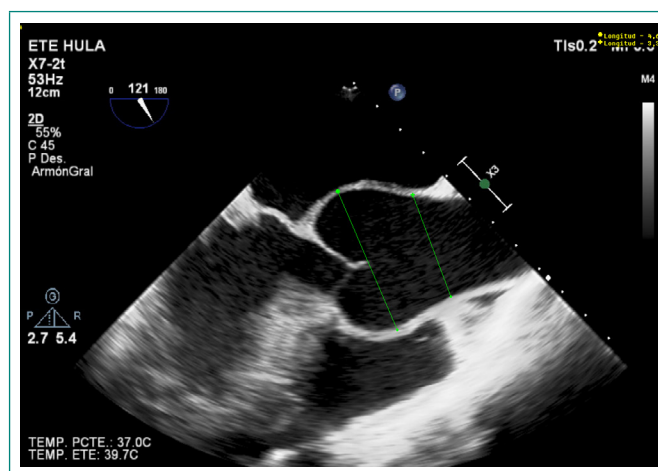


Figura 3. Imagen de ETE que muestra dilatación de raíz aórtica y UST

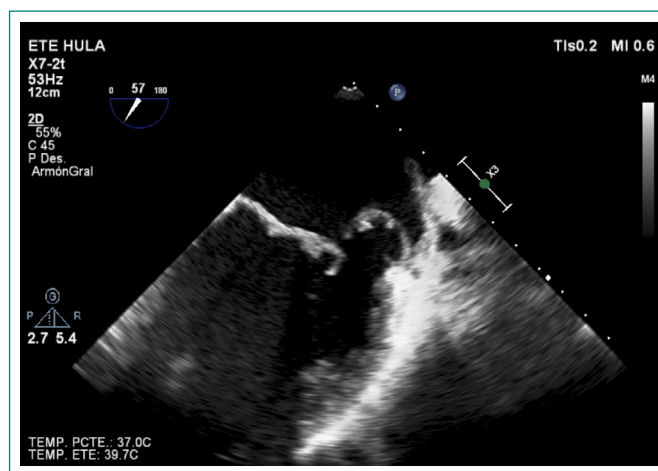


Figura 4. Imagen de ETE que muestra engrosamiento de válvula mitral y prolapso del velo posterior

## Diagnóstico

El diagnóstico final fue síndrome de Marfan por la dilatación de la raíz aórtica y sus características fenotípicas.

La puntuación sistémica de Ghent de nuestra paciente tuvo un total de 12 puntos: apariencia facial característica, 1 punto; *pectus excavatum*, 1 punto; aracnodactilia, signos de muñeca y pulgar, 3 puntos; pie plano, 1 punto; protrusión acetabular, 2 puntos; prolapso mitral, 1 punto; estrías en abdomen, mamas y espalda, 1 punto; deformidad del retropié, 2 puntos.

El diagnóstico se confirmó, tras el consentimiento informado de la paciente, con un estudio genético posterior mediante la combinación de dos métodos: secuenciación de nueva generación/masiva (*next generation sequencing* [NGS]) y secuenciación por el método de Sanger. Se identificó una variante previamente no descrita en el gen FBN1: c.1120\_1121delCC (p.Pro374\*). Se trata de una variante que da lugar a la introducción de un codón de parada prematuro en el aminoácido Pro374, localizado en el segundo dominio TB (dominios de factor de crecimiento  $\beta$  transformante que contiene en su estructura ocho cisteínas). Según la clasificación del American College of Medical Genetics (ACMG)<sup>3</sup>, esta variante se podría clasificar como patogénica (PM:2 PVS:1, PM:4, PM:1. PP:4).

Finalmente, se le realizó un recambio valvular mitral por prótesis mecánica y cirugía de Bentall con tubo valvulado. Tuvo dos complicaciones posquirúrgicas: una disfunción ventricular izquierda ligera y una disfunción severa del ventrículo derecho que se achacó a una mala preservación miocárdica durante la cirugía y a la corrección de la insuficiencia mitral. Aunque en el síndrome de Marfan las guías recomiendan una intervención quirúrgica aórtica en caso de dilataciones mayores de 50 mm, en este caso se optó por una cirugía de Bentall por presentar asociada valvulopatía mitral severa que precisaba cirugía cardíaca para recambio valvular protésico.

En la actualidad, la paciente se encuentra en seguimiento en Consulta de Insuficiencia Cardíaca, manteniéndose estable clínicamente.

## Discusión y conclusión

En la literatura está bien descrito el SM, pero la presentación en el caso que hemos expuesto es infrecuente: tenía síndrome aórtico agudo, y no prolapso o rotura de cuerdas de la válvula mitral (clínica de debut más habitual). En este caso, las características fenotípicas de la paciente y la dilatación de la raíz aórtica fueron clave para su diagnóstico.

Hasta hace poco se empleaban los criterios de Ghent para el diagnóstico clínico. Se podía plantear este síndrome genético si se tenían dos sistemas afectados:

1. Dilatación de raíz aórtica ( $Z \geq 2$ ) y *ectopia lentis*.
2. Dilatación de raíz aórtica ( $Z \geq 2$ ) y mutación en FBN1.
3. Dilatación de raíz aórtica ( $Z \geq 2$ ) y puntuación sistémica  $\geq 7$  puntos.
4. *Ectopia lentis* y mutación en FBN1 asociada previamente a afectación aórtica.

En nuestro caso, la variante identificada del gen FBN1 era patogénica. Aunque no se han descrito previamente, las variantes de tipo "truncamiento" (tipo *frameshift* o *nonsense*) se consideran causantes de la enfermedad y, generalmente en esta región del gen, asociadas al desarrollo del SM.

Respecto a la correlación genotipo-fenotipo, y revisando la literatura disponible, Faivre et al.<sup>4</sup> evaluaron una cohorte de 1.013 probandos con esta afección: determinaron que el 40% de los pacientes con variantes de "truncamiento" (*frameshift* o *nonsense*) presentaba mayor afectación esquelética, mientras que sólo el 28% con otro tipo de variantes sufría esta afectación. En este grupo, la presencia de trastornos oculares (*ectopia lentis*) fue menos frecuente que en otro tipo de mutaciones. La probabilidad de desarrollar dilatación aórtica en portadores de cualquier variante patogénica en FBN1 aumentaba significativamente a partir de los 20 años y era casi del 100% a lo largo de toda la vida. Otro dato interesante de este estudio epidemiológico<sup>4</sup> es que la edad de presentación de las manifestaciones fenotípicas, en general, se solía retrasar en las variantes de tipo "truncamiento", como ocurre en el caso de nuestra paciente, que no había tenido contacto hospitalario previo. Por tanto, sería recomendable incluir esta variante en el cribado genético familiar, ya que la identificación en familiares tiene un valor clínico predictivo de enfermedad.

Estudios epidemiológicos sugieren que los portadores de estas variantes pueden no cumplir criterios diagnósticos de la enfermedad en edades tempranas, y es conveniente realizar un seguimiento hasta edades avanzadas.

## Bibliografía

1. Ganesh R, Vijayakumar R, Selvakumar H. Marfan syndrome: a case report. *Case Reports in Dentistry*. 2012. doi: 10.1155/2012/595343.
2. Sánchez Martínez R. Enfermedad de Marfan: revisión clinicoterapéutica y guías de seguimiento. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011; 12(4): 112-122. doi:10.1016/j.semreu.2011.09.001.
3. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May; 17(5): 405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
4. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeyls BL, Child A, Binquet C, Gautier E, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet*. 2007 Sep; 81(3): 454-466. doi: 10.1086/520125.

## Neumonía bilateral y afectación hepática por COVID-19

Jairo Luque-del Pino, Cristina Asencio-Méndez, Francisco Navarro-Romero, Victoria Núñez-Rodríguez, Francisco Moreno-Martínez  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga). España

Recibido: 08/06/2020  
Aceptado: 03/07/2020  
En línea: 31/08/2020

**Citar como:** Luque-del Pino J, Asencio-Méndez C, Navarro-Romero F, Núñez-Rodríguez V, Moreno-Martínez F. Neumonía bilateral y afectación hepática por COVID-19. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 90-92. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a12.

**Cite this as:** Luque-del Pino J, Asencio-Méndez C, Navarro-Romero F, Núñez-Rodríguez V, Moreno-Martínez F. Bilateral pneumonia and liver disease by COVID-19. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 90-92. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a12.

Autor para correspondencia: Jairo Luque-del Pino. [jairo\\_malaga@hotmail.com](mailto:jairo_malaga@hotmail.com)

### Palabras clave

- ▷ COVID
- ▷ COVID-19
- ▷ Neumonía
- ▷ Enfermedad hepática

### Keywords

- ▷ COVID
- ▷ COVID-19
- ▷ Pneumonia
- ▷ Liver disease

### Resumen

La infección por coronavirus SARS-CoV-2 representa una nueva enfermedad llamada COVID-19. Presentamos el caso de un varón de 40 años con neumonía bilateral y afectación hepática por COVID-19.

### Abstract

*The infection by coronavirus SARS-CoV-2 is a new disease named COVID-19. We present the case of a 40 year-old man with bilateral pneumonia and liver disease by COVID-19.*

### Puntos destacados

- ▷ La COVID-19 es una enfermedad sistémica con afectación hepática en el 14-53% de los pacientes hospitalizados.
- ▷ La hipertransaminasemia en pacientes COVID-19 es más frecuente en varones y se asocia con mayor riesgo de progresión a una enfermedad severa.

## Introducción

En diciembre de 2019 aparecieron en Wuhan (China) los primeros casos de neumonía originados por una nueva cepa de coronavirus (SARS-CoV-2), la nueva enfermedad se denominó COVID-19. El 31 de enero se registró el primero caso importado en España y el 26 de febrero el primer contagio local. El 11 de marzo se declaró la pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). A fecha 10 de mayo de 2020, se habían comunicado en el mundo 3.986.119 casos, de los que 278.814 habían fallecido<sup>1</sup>; España era el segundo país del mundo con más casos notificados: 224.390 casos confirmados, con 26.621 fallecidos y 136.166 curaciones<sup>2</sup>.

Como es una nueva enfermedad, la notificación de casos de presentación clínica atípica y manejo terapéutico complejo resulta útil para profundizar en conocer mejor la enfermedad, de la mano de los ensayos clínicos y grandes estudios observacionales puestos en marcha.

## Caso clínico

### Antecedentes

Varón de 40 años con dispepsia por *Helicobacter pylori* positivo erradicado e intervenido de colecistectomía. No presentaba hábitos tóxicos ni tomaba ningún tratamiento. Natural de Ecuador y trabajador de la construcción, vivía con tres personas en domicilio y negaba contacto con casos confirmados o sospechosos de COVID-19.

Acudió a Urgencias el 3 de abril de 2020 refiriendo un cuadro clínico de 7 días de evolución consistente en fiebre de hasta 41 °C, odinofagia, artromialgias, dolor abdominal con náuseas/vómitos y diarrea sin productos patológicos. Durante las últimas 48 horas asociaba, además, tos seca, dolor pleurítico y dificultad respiratoria a moderados esfuerzos.

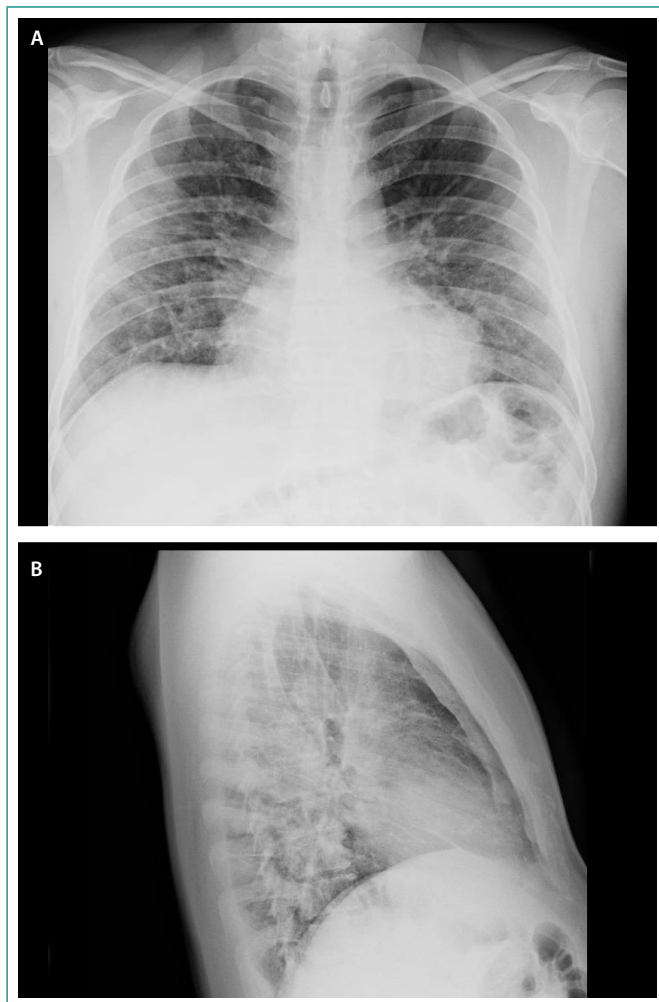
### Exploración física

Tensión arterial: 152/86 mmHg. Frecuencia cardíaca: 94 lpm. Frecuencia respiratoria: 22 rpm. Temperatura: 37,7 °C. Saturación de oxígeno basal 96%. Aceptable estado general, bien hidratado y perfundido, eupneico en reposo. Auscultación cardíaca con tonos rítmicos sin soplos. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular sin ruidos sobreañadidos. Abdomen anodino. Sin focalidad neurológica.

## Pruebas complementarias

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Analítica de Urgencias. Leucocitos 3.530/ $\mu$ l (68,8% N, 24,1% L), linfocitos absolutos 850/ $\mu$ l, hemoglobina 14,7 g/dl, plaquetas 146.000/ $\mu$ l. INR 1,07, TTPA 27,9 s y dímero-D 363 ng/ml. Glucosa 123 mg/dl, creatinina 0,98 mg/dl, filtrado glomerular 96 ml/min por CKD-EPI, GOT 154 U/l, GPT 178 U/l, bilirrubina total 0,5 mg/dl, LDH 395 U/l, Na 136 mEq/l, K 4,1 mEq/l, PCR 56,3 mg/l, procalcitonina 0,07 ng/ml.
- Microbiología. PCR SARS-CoV-2 positiva en esputo. Antigenuria de neumococo y *Legionella* negativos. Urocultivo y hemocultivos negativos.
- Radiografía de tórax. Índice cardiotorácico normal. Opacidades parcheadas bilaterales de predominio periférico sugerentes de neumonía por COVID-19 (**Figura 1**).
- Electrocardiograma (ECG) en Urgencias. Ritmo sinusal a 70 lpm y QTc dentro de la normalidad.



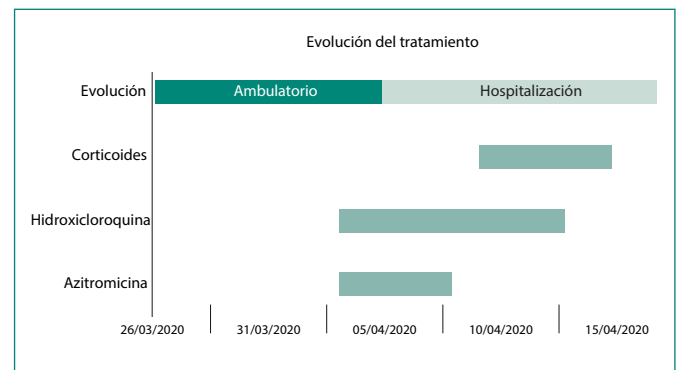
**Figura 1.** Radiografía de tórax posteroanterior (A) y lateral (B). Opacidades parcheadas bilaterales de predominio periférico sugerentes de neumonía por COVID-19

## Evolución

Ante la estabilidad clínica del paciente se decidió alta domiciliaria con azitromicina (500 mg dosis de carga, seguido de 250 mg/24 h durante 5 días), hidroxicloroquina (200 mg/8 h durante 5 días), recomendando realizar ECG de control en su centro de salud en 48 horas para monitorización del intervalo QT.

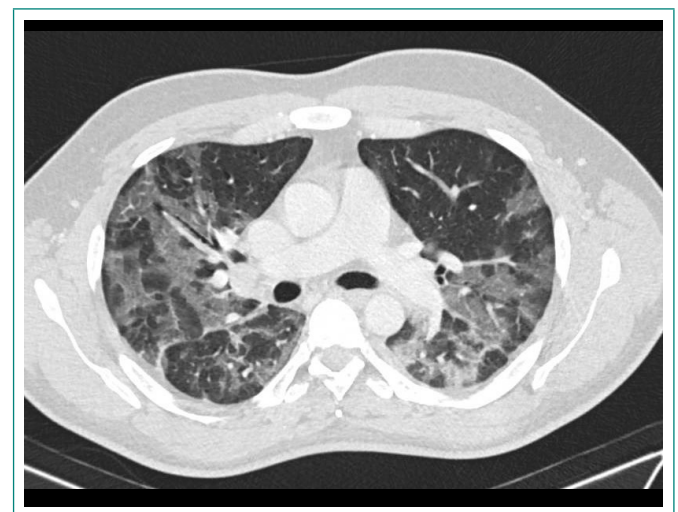
Dos días después del alta de Urgencias se contactó telefónicamente con el paciente, el cual refería que continuaba con fiebre y tos seca con dolor pleurítico, así como aparición de dificultad respiratoria a mínimos esfuerzos a pesar de llevar 2 días de tratamiento. De modo que se le indicó acudir nuevamente a Urgencias.

En la exploración, el paciente presentaba 38,4 °C y saturación basal del 92%, con buen estado general y eupneico en reposo, aunque con auscultación de crepitantes en ambas bases. En la analítica destacaba mayor linfopenia (510 linfocitos/ $\mu$ l), niveles de LDH (778 U/l) y dímero-D (616 ng/ml), así como mayor nivel de transaminasas: GOT 460 U/l (5-39) y GPT 569 U/l (5-40). No obstante, la PCR continuaba en 43,7 mg/dl y la procalcitonina negativa (< 0,5 ng/ml). La radiografía de tórax destacaba empeoramiento de las opacidades parcheadas bilaterales de predominio periférico. Por todo ello, se decidió ingreso hospitalario, manteniendo el tratamiento con azitromicina e hidroxicloroquina y heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas (**Figura 2**).



**Figura 2.** Evolución del tratamiento del paciente

Se completó el estudio analítico con ferritina de 2.600 ng/ml, IL-6 de 52 pg/ml, serología de VHB, VHC y VIH que resultaron negativas, y Quantiferon® TB GOLD que fue positivo. Además, se realizó tomografía computarizada (TC) de tórax en la que se objetivaron opacidades en vidrio deslustrado con distribución periférica difusa, con afectación de todos los lóbulos pulmonares, compatible con la sospecha de neumonía por COVID-19 (**Figura 3**).



**Figura 3.** TC de tórax. Opacidades en vidrio deslustrado con distribución periférica difusa, con afectación de todos los lóbulos pulmonares con tendencia a la condensación en lóbulo inferior izquierdo, compatible con la sospecha de neumonía por COVID-19

Ante el deterioro clínico, analítico y radiológico del paciente, se replanteó la actitud terapéutica. En nuestro centro se había agotado el interferón y no podíamos contar con este fármaco. El paciente llevaba 11 días de evolución, por lo que se desestimaron lopinavir/ritonavir y remdesivir, al haber concluido la fase inicial de replicación viral. Por ello se pensó en emplear un fármaco con eficacia en la fase de respuesta inflamatoria de la infección: tocilizumab y corticoides. No obstante, el tocilizumab se descartó ante la presencia de tuberculosis latente y por los niveles de transaminasas, que superaban x 5 el valor de la normalidad. Por tanto, se inició metilprednisolona en dosis de 0,5 mg/kg/12 h y dosis descendente durante 7 días.

El paciente evolucionó favorablemente desde el punto de vista clínico, con saturación de oxígeno basal al alta del 96% y manteniendo sólo un leve dolor pleurítico en el momento del alta el 16 de abril. Igualmente presentó mejoría radiológica y analítica, con normalización de las cifras de linfocitos totales (2.200/ $\mu$ l) y de dímero-D (199 ng/ml), descenso de la ferritina (de 2.600 a 1.440 ng/ml) y de la GPT (de 569 U/l a 370 U/l), así como la normalización de la GOT (35 U/l).

## Diagnóstico

Neumonía bilateral y afectación hepática por infección confirmada por COVID-19.

## Discusión y conclusión

La COVID-19 es una enfermedad sistémica en la que el virus SARS-CoV-2 se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina presente en múltiples localizaciones (pulmón, hígado, intestino, riñón, corazón y endotelio vascular).

La lesión hepática asociada a COVID-19 se define como cualquier daño hepático que ocurra durante la progresión de la enfermedad y/o el tratamiento en pacientes con o sin enfermedades hepáticas preexistentes. La alteración hepática, principalmente la elevación de GOT y GPT, es más frecuente en varones y suele ser más severa en pacientes con afectación grave por COVID-19, observándose en el 2-11% de todos los pacientes con COVID-19 y en el 14-53% de los pacientes hospitalizados<sup>3</sup>. Sólo el 2-11% de los pacientes con alteración hepática presentaban enfermedad hepática previa.

No se han documentado casos de fallecimiento por insuficiencia hepática aguda en la COVID-19<sup>4</sup>. La biopsia hepática de pacientes fallecidos por

COVID-19 grave mostraron esteatosis microvascular moderada, así como una actividad lobular y portal leves, de probable origen multifactorial: daño inmunitario mediado debido a la respuesta inflamatoria severa (ferritina, IL-6, dímero-D, PCR), citotoxicidad directa debido a la replicación viral activa en células hepáticas, anoxia, daño hepático inducido por fármacos (lopinavir/ritonavir, remdesivir, tocilizumab, etc.), reactivación de enfermedad hepática preexistente, entre otros<sup>5</sup>.

Un estudio en China con 417 pacientes con COVID-19 mostró que el 76,3% presentó alteración de las pruebas hepáticas y que los pacientes con patrón hepatocito y mixto (hipertransaminasemia sin colestasis) tenían mayor riesgo de progresar a una enfermedad severa (OR 2,73; IC 95% 1,19-6,3)<sup>6</sup>.

Por todo ello, es fundamental monitorizar la función hepática en pacientes con COVID-19, así como investigar otras causas de enfermedad hepática subyacentes. Aún no disponemos de datos sobre la seguridad de los medicamentos utilizados actualmente en el tratamiento del SARS-CoV-2, por lo que los ensayos clínicos en curso resultan cruciales sobre la eficacia y toxicidad de los diferentes tratamientos potenciales empleados en la COVID-19.

## Bibliografía

1. Informe sobre el reporte de casos de COVID-19 (Internet). ECDC; 2020 abr (citado 10 de mayo de 2020). Disponible en: <https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html>
2. Actualización n.º 101. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 10.05.2020 (datos consolidados a las 21:00 horas del 09.05.2020) (Internet). Ministerio de Sanidad, Gobierno de España; 2020 abr (citado 29 de abril de 2020). Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion\\_101\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_101_COVID-19.pdf)
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc*. 2020; 83(6): 521-523. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000319.
5. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int*. 2020; 40(6): 1278-1281. doi: 10.1111/liv.14470.
6. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020 Apr 13; S0168-8278(20)30218-X. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.

## Abordaje multifactorial del síndrome de QT largo adquirido en la COVID-19

Juan Mora-Delgado<sup>1</sup>, Ana Del-Río-Lechuga<sup>2</sup>, Cristina Lojo-Cruz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera (Cádiz). España

<sup>2</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera (Cádiz). España

<sup>3</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera (Cádiz). España

Recibido: 18/06/2020

Aceptado: 24/07/2020

En línea: 31/08/2020

**Citar como:** Mora-Delgado J, Del-Río-Lechuga A, Lojo-Cruz C. Abordaje multifactorial del síndrome de QT largo adquirido en la COVID-19. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 93-95. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a13.

**Cite this as:** Mora-Delgado J, Del-Río-Lechuga A, Lojo-Cruz C. Multifactorial approach to long QT syndrome acquired in COVID-19. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 93-95. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a13.

Autor para correspondencia: Juan Mora-Delgado [juanmorainternista@gmail.com](mailto:juanmorainternista@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Síndrome de QT largo
- ▷ COVID-19

### Keywords

- ▷ Long QT syndrome
- ▷ COVID-19

### Resumen

La prolongación del intervalo QT es una medida en ocasiones infravalorada que puede favorecer situaciones pro-arritmogénicas fatales. Muchos pacientes con COVID-19 se están tratando con fármacos que potencialmente prolongan el intervalo QT. Este caso clínico pretende demostrar que la prevención de su aparición y el estudio de otras alteraciones concomitantes que lo favorecen son imprescindibles en el abordaje integral de estos enfermos.

### Abstract

*The prolongation of the QT interval is a finding that is sometimes undervalued, but that can potentially lead to the development of arrhythmogenic processes. Many patients are being treated for COVID-19 with drugs that potentially prolong QT. This clinical case aims to demonstrate that the prevention of its appearance and the study of other concomitant alterations that favor it are essential in the comprehensive approach to these patients.*

### Puntos destacados

- ▷ La historia de uso de fármacos y otros factores modificables son relevantes: existen diversos eventos laboratoriales que potencian los riesgos de medicamentos para el tratamiento de la COVID-19.
- ▷ Se necesita un protocolo de seguimiento electrocardiográfico durante todo el tratamiento farmacológico.
- ▷ El riesgo-beneficio del tratamiento y las posibles situaciones pro-arritmogénicas fatales se tienen que valorar periódicamente.

ventricular polimorfa (*torsades de pointes*)<sup>2</sup>, principalmente en relación con la hidroxycloquina, que favorece con mayor frecuencia la aparición de bloqueo auriculoventricular respecto a la azitromicina<sup>3</sup>. En general, el intervalo QT corregido (QTc) promedio en personas sanas durante la infancia es de  $400 \pm 20$  milisegundos (ms) y aumenta ligeramente después de la pubertad a  $420 \pm 20$  ms. Los valores de QTc del percentil 99 son 460 ms (prepubertad), 470 ms en hombres y 480 ms en mujeres (ambos pospubertad)<sup>4</sup>.

## Introducción

Desde que se informó del primer caso a finales de 2019 no se ha demostrado una terapia efectiva frente al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y su enfermedad pulmonar asociada (COVID-19)<sup>1</sup>. En el contexto de la actual pandemia de COVID-19, existe un gran interés en el uso de cloroquina o hidroxycloquina en combinación con azitromicina para mejorar la eficacia virucida contra el SARS-CoV-2. Esto contrasta con la preocupación de un mayor riesgo de prolongación de QT y el desarrollo de taquicardia

## Caso clínico

Mujer de 78 años que acudió a Urgencias por tos seca, astenia, náuseas y fiebre de hasta 38 °C de 5 días de evolución. No presentaba alergias medicamentosas conocidas. Sin hábitos tóxicos. Diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada hacía 14 años con retinopatía diabética no proliferativa, hipertensión arterial conocida desde hacía 20 años e hipercolesterolemia. Su tratamiento domiciliario era: omeprazol 20 mg, telmisartán 40 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg en desayuno, metformina 1 g y empaglifozina 12,5 mg en desayuno y cena, amlodipino 10 mg e insulina aspart 4 UI en almuerzo, e insulina glargina 16 UI en cena.

A su llegada al Servicio de Urgencias presentaba estado general regular, normotensa, con febrícula y taquipneica en reposo, precisando oxigenoterapia mediante mascarilla con reservorio. Se auscultaron tonos rítmicos a unos 100 latidos por minuto con hipoventilación global, roncus dispersos y sibilantes aislados.

Se le realizó una analítica en la que destacaba elevación de la proteína C reactiva (75,6 mg/l) y lactato deshidrogenasa, así como anemia microcítica, linfopenia y elevación del dímero-D (5.339 ng/ml). También se realizó PCR para SARS-CoV-2 (2019), que fue positiva, y se descartó infección por virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C.

La radiografía de tórax mostró focos de condensación de predominio periféricos en campos medios e inferiores derechos, así como otro de menor tamaño y densidad más tenue en campo medio izquierdo (Figura 1).



Figura 1. Radiografía de tórax al ingreso, con patrón característico de COVID-19

Al ingreso en la Unidad de Enfermedades Infecciosas, se inició tratamiento con hidroxloroquina (dosis de carga de 400 mg/12 h el primer día, y 4 días de mantenimiento de 200 mg/12 h), lopinavir/ritonavir (400/100 mg/12 h) y azitromicina (500 mg/día).

A las 48 horas desde el inicio del tratamiento dirigido, se objetivó en un electrocardiograma (ECG) de control (Figura 2) un ritmo sinusal a 54 latidos por minuto, eje normal, QRS estrecho (102 ms), sin alteraciones agudas de la repolarización, intervalo PR 152 ms e intervalo QT corregido mediante fórmula de Fridericia de 463 ms.

En relación con la prolongación del intervalo QT, se comprobó en un análisis de control hipopotasemia de 2,6 mEq/l (3,5-5,1) e hipomagnesemia de 1,18 mg/dl (1,6-2,6). La paciente permanecía con SatO<sub>2</sub> 95% con gafas nasales a 3 litros, sin palpitaciones ni dolor torácico, comentando disminución de ingesta desde el ingreso por hipoxemia, deposiciones blandas y febrícula.

Dados los hallazgos electrocardiográficos y analíticos, se decidió realizar ECG diario, inicio de sueroterapia con aporte de potasio y magnesio, así como suplementación enteral hiperclorhídrica/hiperproteica. Setenta y dos horas más tarde, tras inicio de reposición hidroelectrolítica de potasio y magnesio vía intravenosa y posteriormente oral, así como suplementación enteral hiperclorhídrica e hiperproteica, se evidenció corrección del intervalo QTcF (corregido por fórmula de Fridericia) (Figura 3); ya presentaba ritmo sinusal a 71 latidos por minuto, eje normal, QRS estrecho (98 ms), sin alteraciones agudas de la repolarización, PR 200 ms y QTcF 423 ms. En un análisis paralelo se evidenció corrección de la hipopotasemia (4,1 mEq/l) así como de la hipomagnesemia (1,68 mg/dl). Se completaron 5 días de tratamiento con hidroxloroquina, azi-

tromicina y lopinavir/ritonavir.

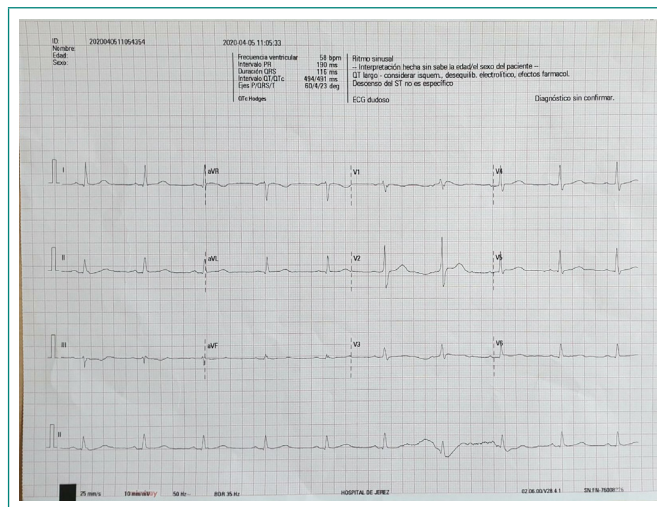


Figura 2. ECG de control a las 48 horas desde el inicio del tratamiento. Intervalo QTcF prolongado

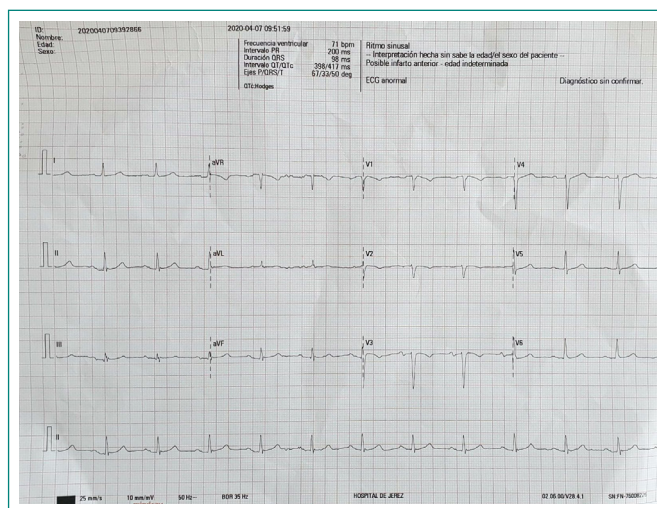


Figura 3. ECG a las 72 horas del inicio de la reposición hidroelectrolítica. Corrección del intervalo QTcF

Se continuaron los controles electrocardiográficos diarios tras finalizar el tratamiento, sin nuevas alteraciones. Se realizó radiografía de tórax de control, con mejoría radiológica evidente. Al duodécimo día de ingreso, clínica y hemodinámicamente estable, fue dada de alta hospitalaria.

## Discusión y conclusión

Varios de los fármacos más utilizados frente a la COVID-19, como la azitromicina y, sobre todo, la hidroxloroquina, prolongan el intervalo QT<sup>2</sup>. En el caso de esta última, al ser estructuralmente similar a la quinidina, prolonga el intervalo QT al bloquear la activación del canal de potasio IKr<sup>5</sup>. Además, tanto la cloroquina como la hidroxloroquina son metabolizadas por el CYP3A4, y si hay otros medicamentos que inhiben este citocromo podrían elevar sus niveles plasmáticos<sup>6</sup>. Los datos limitados sobre la hidroxloroquina sugieren que tiene un bajo riesgo de causar *torsades de pointes*, según su uso habitual en patologías reumatológicas<sup>7</sup>.

## Bibliografía

Para el tratamiento de la COVID-19 estos medicamentos se utilizan en pautas de corta duración, otra razón por la que debería ser menor el riesgo de *torsades de pointes*. Sin embargo, puede haber mayor riesgo de prolongación del intervalo QT en aquéllos con alteraciones hidroelectrolíticas, como fue el caso de nuestra paciente. Aquellos que toman otros medicamentos que prolongan el intervalo QT presentan insuficiencia renal crónica o síndrome de QT largo congénito (**Tabla 1**).

Hay que obtener el valor basal de QTc del paciente antes de administrar cualquier medicamento cuyo potencial sea prolongar el intervalo QT. La prolongación del intervalo QT en el ECG de 12 derivaciones es un factor de riesgo conocido para la aparición de arritmias ventriculares tanto en jóvenes como en adultos. La prevalencia estimada de esta alteración oscila entre el 8,3-25,8% en el mundo, siendo la alteración del QT prolongado la que se ha encontrado con mayor frecuencia en diversos estudios de cohorte<sup>8</sup>.

Fisiológicamente, el intervalo QT es la manifestación electrocardiográfica de la despolarización y repolarización ventricular que se produce por el flujo de iones a través de los canales presentes en las membranas de los miocardiocitos.

Existe aún controversia sobre cuál es la mejor fórmula para corregir el intervalo QT. Las cuatro fórmulas más populares son las de Bazget, Fridericia, Framingham y Hodges. En diversos estudios, la fórmula de Bazget tiende a sobrestimar la prevalencia de QTc largo debido a su modelo lineal. Algunos estudios concluyen que las fórmulas de Fridericia y Framingham son las más consistentes. Además, la fórmula de Fridericia ( $QTc = QT / RR^{1/3}$ ) presenta mayor precisión en los extremos fisiológicos de la frecuencia cardíaca<sup>9</sup>. Esta última es la que hemos utilizado en nuestro caso clínico, así como de forma general cuando se evaluaron los ECG seriados que se realizaron en nuestros pacientes con COVID-19.

En definitiva, este caso clínico pretende resaltar la importancia de una monitorización adecuada mediante ECG en todo paciente que inicie tratamiento habitual frente a la COVID-19. El control previo al inicio del tratamiento y, posteriormente, cada 24-48 horas, en función de la evolución clínica y electrocardiográfica, sirve para prevenir procesos arritmogénicos que pongan en riesgo la vida del paciente. Si se produce una prolongación del intervalo QT, es esencial no sólo reevaluar el tratamiento dirigido, sino también otras causas independientes sobreañadidas que potencian ese efecto.

- Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 59-73. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.046.
- Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; e201834. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834.
- Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm*. 2020; S1547-5271(20)30435-30435. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.014.
- Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al; American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(9): 934-947. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.001.
- Capel RA, Herring N, Kalla M, Yavari A, Mirams GR, Douglas G, et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current If: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm*. 2015; 12(10): 2186-2194. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.05.027.
- Lee JY, Vinayagamoorthy N, Han K, Kwok SK, Ju JH, Park KS, et al. Association of polymorphisms of cytochrome p450 2d6 with blood hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan; 68(1): 184-190. doi: 10.1002/art.39402.
- Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006; 44(2): 173-175. doi:10.1080/15563650500514558.
- Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol*. 2008; 33(11): 629-694. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2008.07.002.
- Vandenberk B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT correction formulae to use for qt monitoring? *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(6): e003264. doi: 10.1161/JAHA.116.003264.

<b>Alteraciones metabólicas</b>	Hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipotiroidismo, anorexia
<b>Fármacos antiarrítmicos</b>	Quinidina, procainamida, flecainida, propafenona, amiodarona, dronedarona, sotalol
<b>Fármacos antianginosos</b>	Ranolazina, ivabradina
<b>Fármacos anticolinérgicos</b>	Solifenacina, tolterodina
<b>Antipalúdicos</b>	Quinidina, quinina, cloroquina, hidroxicloroquina
<b>Azoles</b>	Fluconazol, voriconazol, itraconazol
<b>Antibióticos</b>	Quinolonas, macrólidos
<b>Opioides</b>	Buprenorfina, metadona
<b>Broncodilatadores</b>	$\beta_2$ agonistas
<b>Diuréticos</b>	Tiazídicos, diuréticos del asa
<b>Fármacos con acción gastrointestinal</b>	Loperamida, ondansetrón, cisaprida, domperidona, metoclopramida
<b>Fármacos neurotrópicos</b>	Apomorfina, donepezilo, fingolimod
<b>Fármacos psicotrópicos</b>	Clorpromacina, haloperidol, amisulpirida, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, paliperidona, citalopram, escitalopram, fluoxetina, trazodona

**Tabla 1.** Causas concomitantes más habituales que propician la aparición del síndrome de QT largo en pacientes con COVID-19



## Empiema por *Streptococcus pyogenes* como complicación de neumonía bilateral por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Miguel Ángel Verdejo-Gómez<sup>1</sup>, Gonzalo Rivas-Hernández<sup>2</sup>, María Ruiz-Ruigómez<sup>1</sup>, Laura Corbella-Vázquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España

<sup>2</sup>Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España

Recibido: 21/06/2020

Aceptado: 05/08/2020

En línea: 31/08/2020

**Citar como:** Verdejo-Gómez MA, Rivas-Hernández G, Ruiz-Ruigómez M, Corbella-Vázquez L. Empiema por *Streptococcus pyogenes* como complicación de neumonía bilateral por SARS-CoV-2 (COVID-19). Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 96-99. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a14.

**Cite this as:** Verdejo-Gómez MA, Rivas-Hernández G, Ruiz-Ruigómez M, Corbella-Vázquez L. *Streptococcus pyogenes* empyema as a complication of bilateral SARS-CoV-2 pneumonia (COVID-19). Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 96-99. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a14.

Autor para correspondencia: Miguel Ángel Verdejo-Gómez. [mverdejo7@gmail.com](mailto:mverdejo7@gmail.com)

### Palabras clave

- ▷ SARS-CoV-2
- ▷ Neumonía
- ▷ Empiema
- ▷ *Streptococcus pyogenes*

### Keywords

- ▷ SARS-CoV-2
- ▷ Pneumonia
- ▷ Empyema
- ▷ *Streptococcus pyogenes*

### Resumen

El derrame pleural es una complicación habitual en la neumonía bacteriana y se describe en un 20-40% de los pacientes hospitalizados. Su aparición en neumonía vírica es menos frecuente, así como la evolución a empiema. Presentamos el caso en una mujer de 63 años con neumonía bilateral por nuevo coronavirus SARS-CoV-2 asociada a derrame pleural derecho tipo exudado polimorfonuclear con criterios de empiema. Se aisló *Streptococcus pyogenes* (estreptococo grupo A) en líquido pleural. La paciente presentó una evolución favorable con antibioterapia dirigida y colocación de tubo de drenaje torácico. Durante su ingreso se diagnosticó incidentalmente una neoplasia mamaria.

### Abstract

*Pleural effusion is a common complication of bacterial pneumonia appearing in 20-40% of hospitalized patients. Its appearance in viral pneumonia is less frequent, as well as its evolution to empyema. We present the case of a 63-year-old woman with bilateral pneumonia due to new coronavirus SARS-CoV-2 associated to polymorphonuclear exudate type right pleural effusion with empyema criteria. Streptococcus pyogenes (group A streptococcus) is isolated in pleural fluid. The patient presented a favorable evolution with directed antibiotic treatment and thoracic drainage tube placement. During hospitalization, she is diagnosed also of a breast neoplasm.*

### Puntos destacados

- ▷ La neumonía por SARS-CoV-2 puede asociar, como otras neumonías víricas, sobreinfección bacteriana, derrame pleural paraneumónico y empiema.
- ▷ El diagnóstico precoz y el abordaje apropiado del empiema (antibioterapia dirigida y drenaje torácico) son fundamentales para asegurar una adecuada resolución clínica.

neumonía por SARS-CoV-2, se ha descrito en un 5,88%<sup>2</sup>, constituyendo la sobreinfección bacteriana una de sus posibles causas. Se cree que la alteración de los mecanismos inmunológicos producida por la infección vírica predisponen al desarrollo de sobreinfección por otros microorganismos, tal y como se ha descrito en la infección por virus influenza<sup>3</sup>.

### Caso clínico

#### Antecedentes

Mujer de 63 años, natural de Paraguay, trabajadora del hogar, residente en España desde hacía 10 años, sin viajes recientes fuera de Madrid. Como único antecedente personal destacaba pólipo hiperplásico endometrial y alto riesgo de cáncer de mama y ovario, en seguimiento especializado por

### Introducción

El derrame pleural paraneumónico y el empiema son complicaciones habituales de la neumonía bacteriana. Entre un 20-40% de los pacientes hospitalizados por neumonía presenta derrame pleural<sup>1</sup>. Sin embargo, la incidencia de esta complicación en pacientes con neumonía vírica es inferior; en el caso de la

antecedentes familiares. Describió además contacto reciente con una niña de 5 años con infección respiratoria de vías superiores. Acudía a Urgencias por infección respiratoria de 5 días de evolución consistente en febrícula (37,5 °C en domicilio), tos no productiva, náuseas, cefalea, astenia y artroalgias. En las últimas 48 horas asociaba dolor pleurítico en región costal derecha y disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos, así como trepopnea derecha. No refería anosmia, ageusia o diarrea.

### Exploración física

La paciente se encontraba bien hidratada y perfundida, afebril, taquipneica en reposo a 35 rpm con saturación del 85% respirando aire ambiente que ascendía al 99% con mascarilla reservorio (FiO<sub>2</sub> 1,0). En todo momento hemodinámicamente estable (tensión arterial 117/77 mmHg, frecuencia cardíaca 90 lpm). A la auscultación pulmonar destacaba hipofonesis marcada en base derecha con disminución de transmisión de vibraciones vocales junto con crepitantes en campo medio derecho y base izquierda. Se palpó una masa de consistencia pétreo de 3 cm de diámetro en cuadrante superoexterno de mama derecha, sin otros hallazgos en exploración física.

### Pruebas complementarias

Se realizó analítica urgente que evidenció deterioro de función renal, elevación de reactantes de fase aguda, LDH y D-dímero, así como reducción de la actividad de protrombina (Tabla 1). La gasometría arterial mostró hipoxemia con alcalosis respiratoria.

La radiografía de tórax posteroanterior mostraba un infiltrado alveolointersticial tenue bilateral, más marcado en lóbulo superior izquierdo, junto con derrame pleural derecho con atelectasia de lóbulo inferior derecho asociada (Figura 1).

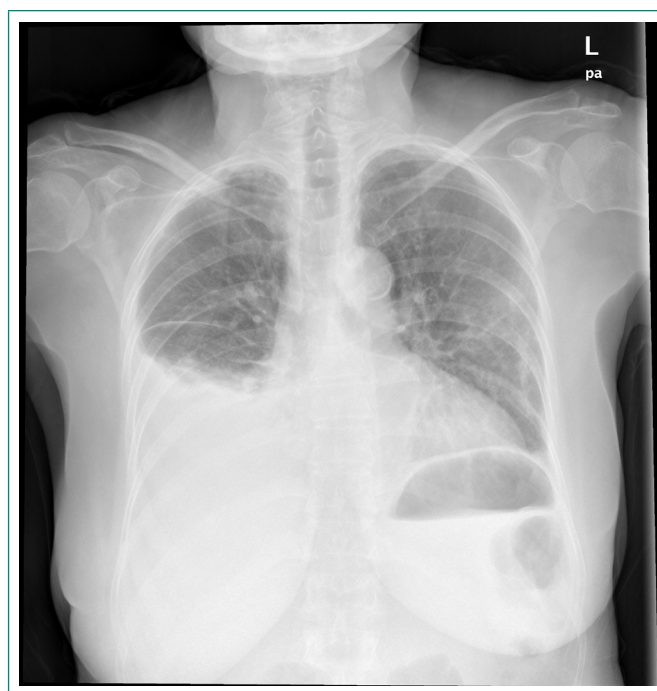


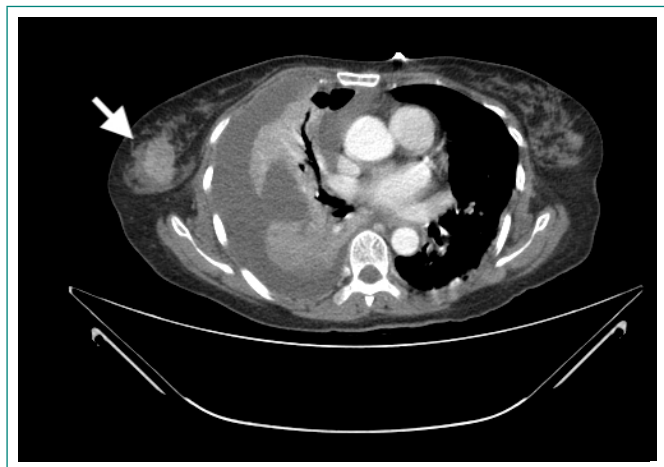
Figura 1. Radiografía de tórax posteroanterior

Ante la presencia de hipoxemia con alcalosis respiratoria, dolor pleurítico, derrame pleural unilateral y elevación de D-dímeros, en contexto epidemiológico de nuevo coronavirus SARS-CoV-2, se solicitó angio-TC de arterias pulmonares para descartar tromboembolismo. En escáner torácico observamos importante derrame pleural derecho parcialmente loculado que producía atelectasia

Hemograma, bioquímica, hemostasia			Líquido pleural		
Parámetro	Valor	Referencia	Parámetro	Valor	Referencia
Hemoglobina	12,3 g/dl	13,0-16,8	Glucosa	< 2 mg/dl	> 60
Plaquetas	302.000/μl	140.000-450.000	Proteínas	3,8 g/dl	< 3
Leucocitos	6.400/μl	4.000-11.300	Cociente proteínas pleura/plasma	0,59	< 0,5
Neutrófilos	6.100/μl (95%)	1.800-7.400	Lactato deshidrogenasa	48.740 U/l	< 200
Linfocitos	300/μl (4%)	1.200-4.000	Cociente LDH pleura/plasma	188	< 0,6
Creatinina	1,41 mg/dl	0,70-1,20	Hematíes	9.522/μl	
Sodio	126 mEq/l	136-145	Hematocrito	1,1%	
Potasio	5,00 mEq/l	3,50-5,10	Leucocitos	221.735/μl	
ALT (GPT)	24 U/l	5-45	Leucocitos polimorfonucleares	60%	
AST (GOT)	31 U/l	5-33	Leucocitos mononucleares	40%	
LDH	249 U/l	135-225	pH	6,9	> 7,2
Proteína C reactiva	60,37 mg/dl	0,10-0,50	Ácido láctico	11	< 0,5
Procalcitonina	16,46 ng/ml	< 0,50			
Actividad protrombina	70%	75-140			
INR	1,28	0,80-1,20			
TTPa	27 s	26-39			
Fibrinógeno	1.268 mg/dl	200-560			
D-dímero	7.646 ng/ml	< 500			

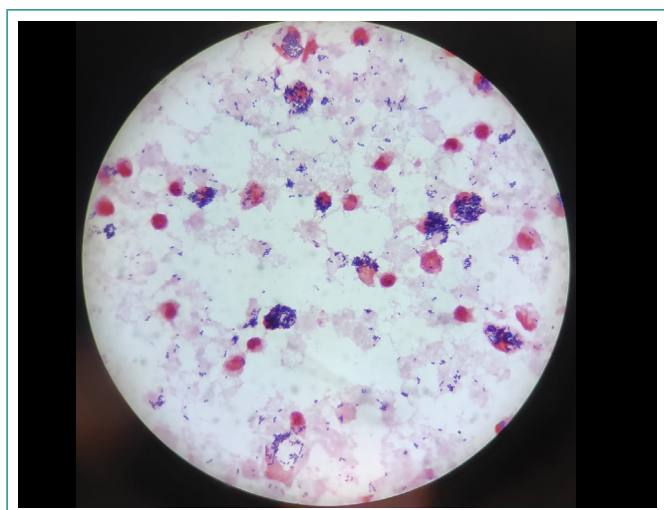
Tabla 1. Resultados de hemograma, bioquímica, hemostasia y análisis de líquido pleural

completa de lóbulo inferior derecho, afectación en vidrio deslustrado de lóbulo superior izquierdo y masa hipercaptante en mama derecha sugestiva de malignidad (Figura 2).



**Figura 2.** TC de tórax. Derrame pleural derecho con atelectasia y consolidación (broncograma aéreo) de lóbulo inferior derecho. Puede apreciarse lesión mamaria sugestiva de malignidad (flecha)

Una primera determinación RT-PCR de SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo en Urgencias fue negativa, si bien, ante la sospecha clínica, se repitió a las 48 horas con resultado positivo. Los estudios microbiológicos complementarios (hemocultivos, antigenuria de *Legionella*) resultaron negativos. No fue posible obtener una muestra de esputo. De esta manera, se diagnosticó a la paciente de infección por nuevo coronavirus SARS-CoV-2 asociada a derrame pleural derecho loculado. Se completó el estudio mediante toracocentesis diagnóstica (Tabla 1) con extracción de líquido purulento con pH de 6,9; glucosa indetectable, y, en tinción de Gram, abundantes leucocitos polimorfonucleares con cocos grampositivos en cadenas intra y extracelulares, compatible con empiema por cocos grampositivos (Figura 3).



**Figura 3.** Tinción de Gram de líquido pleural. Abundantes leucocitos polimorfonucleares con cocos grampositivos en cadenas intra y extracelulares

Se inició tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y clindamicina, y se procedió a la colocación de tubo de drenaje tipo pigtail con técnica Seldinger. Como tratamiento específico de COVID-19 la paciente recibió, según las re-

comendaciones vigentes en el momento de su valoración, hidroxicloroquina (200 mg/12 h tras dosis de carga) y metilprednisolona (0,5 mg/kg/día) durante los primeros 5 días.

## Evolución

La paciente presentó una evolución favorable: afebril durante su ingreso, con normalización de función renal y resolución progresiva de la insuficiencia respiratoria que permitió la retirada de la oxigenoterapia. Se retiró el drenaje torácico tras 1 semana de ingreso, con drenaje total de 700 ml de líquido purulento. En cultivo de líquido pleural se aisló *Streptococcus pyogenes* (grupo A) sensible a penicilina (CMI < 1), secuenciándose el tratamiento antibiótico dirigido por antibiograma a amoxicilina vía oral tras 7 días de tratamiento intravenoso. Completó el tratamiento antibiótico dirigido durante un total de 4 semanas.

Respecto a la lesión mamaria identificada en la TC de tórax, se confirmó su naturaleza maligna mediante mamografía y biopsia con aguja gruesa. Fue remitida a Ginecología para su posterior seguimiento y tratamiento oncológico.

## Diagnóstico

Empiema por *Streptococcus pyogenes* como complicación de neumonía bilateral por SARS-CoV-2.

## Discusión y conclusiones

La pandemia por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha tenido un impacto incommensurable en nuestra sociedad y en nuestro sistema sanitario, con más de 250.000 casos y más de 28.000 fallecidos en España hasta julio de 2020<sup>4</sup>. El escenario de sobrecarga asistencial, la dificultad de acceso a exploraciones complementarias, como la ecografía clínica, por riesgo de contagio y transmisión, y el desconocimiento de las manifestaciones clínicas de esta nueva enfermedad dificultan el diagnóstico y tratamiento de complicaciones comunes como el derrame pleural complicado. La baja frecuencia de derrame pleural en el seno de la neumonía por SARS-CoV-2<sup>2</sup> nos obliga a establecer un alto índice de sospecha de complicación, con realización precoz de toracocentesis diagnóstica.

La coinfección bacteriana es una complicación conocida en diversas infecciones víricas respiratorias, como ocurre en la infección por virus de la gripe; las guías de práctica clínica recomiendan incluso el uso de antibioterapia empírica en caso de detección positiva para virus influenza A<sup>5</sup>. Así se ha actuado en la neumonía COVID-19, según experiencias previas con otros coronavirus, como MERS, que asocian hasta un 18% de sobreinfección bacteriana<sup>6</sup>. En la escasa experiencia clínica publicada hasta el momento, la tasa de coinfección bacteriana en COVID-19 varía desde el 0,6% hasta el 45%<sup>7</sup>, si bien únicamente se recogen estudios retrospectivos con gran heterogeneidad.

Respecto al microorganismo en cuestión, se han reportado casos de empiema por *Streptococcus pyogenes* sobre otros tipos de neumonía viral, concretamente en infección por virus influenza A<sup>3</sup>. Se postula que la alteración de los mecanismos inmunológicos producida por la infección viral podría predisponer a este tipo de infección piógena. Esto puede ser especialmente relevante en la infección por SARS-CoV-2, donde no sólo se ha descrito una disregulación del sistema inmune que conlleva un síndrome de respuesta inflamatoria y liberación de citocinas, sino que se han empleado múltiples fármacos inmunosupresores (corticosteroides, anticuerpos monoclonales anti IL-6 o IL-1) que predisponen a infecciones bacterianas graves con expresión clínica larvada.

En nuestro caso, la paciente recibió tratamiento con corticosteroides, pero no otros inmunomoduladores.

El hallazgo incidental de una neoplasia maligna, factor predisponente de infección complicada y de peor evolución en pacientes con COVID-19, evidencia la necesidad de mantener los procedimientos clínico-terapéuticos fundamentales más allá del abordaje de la infección por SARS-CoV-2, aun encontrándonos en esta situación epidemiológica tan compleja<sup>8</sup>. En este caso fue posible un diagnóstico y tratamiento oncológico precoz.

Hasta donde sabemos, éste es el primer caso de empiema por *Streptococcus pyogenes* asociado a neumonía por SARS-CoV-2 que se describe en la bibliografía.

## Bibliografía

1. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. Proc Am Thorac Soc. 2006; 3(1): 75-80. doi: 10.1513/pats.200510-113JH.
2. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Radiol. 2020; 17(6): 701-709. doi: 10.1016/j.jacr.2020.03.006.
3. Asai N, Suematsu H, Sakanashi D, Kato H, Hagihara M, Watanabe H, et al. A severe case of Streptococcal pyogenes empyema following influenza A infection. BMC Pulm Med. 2019; 19(1): 25. doi: 10.1186/s12890-019-0787-9.
4. Actualización nº 155. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19) (Internet). Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion\\_155\\_COVID-19.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_155_COVID-19.pdf) (citado 4 de julio de 2020).
5. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200(7): e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
6. Arabi YM, Al-Omari A, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Alraddadi B, et al. Critically ill patients with the middle east respiratory syndrome: a multicenter retrospective cohort study. Crit Care Med. 2017; 45(10): 1683-1695. doi: 10.1097/CCM.0000000000002621.
7. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: the need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? J Microbiol Immunol Infect. 2020; S1684-1182(20)30127-4.
8. Spring LM, Specht MC, Jiménez RB, Isakoff SJ, Wang GX, Ly A, et al. Case 22-2020: a 62-year-old woman with early breast cancer during the Covid-19 pandemic. N Engl J Med. 2020; 383(3): 262-272. doi: 10.1056/NEJMcpc2002422.

## Púrpura trombocitopénica secundaria a COVID-19

María José Macías-Reyes<sup>1</sup>, Olga Ramón-Planell<sup>2</sup>, Cristina Baca-Cano<sup>2</sup>, Marta Cucurell-Palomas<sup>3</sup>, María José Martínez-Gil<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias. Hospital General de Igualada. Igualada (Barcelona). España

<sup>2</sup>Servicio de Hematología. Hospital General de Igualada. Igualada (Barcelona). España

<sup>3</sup>Servicio de Dermatología. Hospital General de Igualada. Igualada (Barcelona). España

Recibido: 24/05/2020

Aceptado: 28/07/2020

En línea: 31/08/2020

**Citar como:** Macías-Reyes MJ, Ramón-Planell O, Baca-Cano C, Cucurell-Palomas M, Martínez-Gil MJ. Púrpura trombocitopénica secundaria a COVID-19. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 100-102. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a15.

**Cite this as:** Macías-Reyes MJ, Ramón-Planell O, Baca-Cano C, Cucurell-Palomas M, Martínez-Gil MJ. Thrombocytopenic purpura secondary to COVID-19. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Ago); 5(2): 100-102. doi: 10.32818/reccmi.a5n2a15.

**Autor para correspondencia:** María José Macías-Reyes. [mariaj\\_1793@hotmail.com](mailto:mariaj_1793@hotmail.com)

### Palabras clave

- ▷ Púrpura
- ▷ Trombocitopenia
- ▷ SARS-CoV-2

### Resumen

Paciente con lesiones purpúricas y plaquetopenia severa de  $2,0 \times 10^9/l$ . Como síntomas respiratorios sólo refería disnea. En la ecografía clínica presentaba líneas B en varios campos pulmonares sugestivas de condensación neumónica bilateral, corroborada radiográficamente. La PCR para SARS-CoV-2 fue positiva. Los resultados analíticos nos permitieron concluir que era una púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) ocasionada por dicho virus.

Se instauró tratamiento con hidroxiclороquina + lopinavir/ritonavir y, para la PTI, metilprednisolona e inmunoglobulina hasta que remitieron las lesiones, desapareció la disnea y aumentaron las plaquetas. Posteriormente precisó tratamiento con eltrombopag para normalizar las cifras plaquetarias.

### Keywords

- ▷ Purpura
- ▷ Thrombocytopenia
- ▷ SARS-CoV-2

### Abstract

*Patient with purpuric lesions and severe platelet disease of  $2.0 \times 10^9/L$ . About respiratory symptoms he only referred dyspnea; on clinical ultrasound, we found B lines in several lung fields suggestive of bilateral pneumonic condensation, confirmed radiographically. SARS-CoV-2 PCR test was positive. The analytical results allowed us to conclude that it was immune thrombocytopenic purpura (ITP) due to that virus.*

*Treatment with hydroxychloroquine + lopinavir/ritonavir was initiated, also, methylprednisolone and immunoglobulin. The lesions remitted, the dyspnea disappeared and platelets increased. Subsequently, he required treatment with eltrombopag, which normalized platelet count.*

### Puntos destacados

- ▷ Ante una púrpura trombocitopénica debemos descartar como posible etiología la infección por SARS-CoV-2.
- ▷ En nuestro paciente, la COVID-19 no produjo trombocitopenia en fases avanzadas de la infección en forma de coagulación intravascular diseminada sino mediante un mecanismo inmunológico.

comunes son fiebre, astenia, tos seca y disnea. También anosmia, disgeusia, odinofagia, náuseas o diarreas<sup>1</sup>. Se ha asociado a alteraciones en las pruebas de coagulación en forma de plaquetopenia compatible con trombocitopenia inmune (PTI)<sup>2</sup>.

Una infección vírica puede ocasionar una PTI mediante un mecanismo inmunitario o por su afectación directa sobre las plaquetas y megacariocitos.

Otros virus como el citomegalovirus, el virus Epstein-Barr, la hepatitis B o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también pueden ocasionar trombocitopenia como consecuencia de una respuesta inmunitaria inadecuada.

Asimismo, otros virus como el rinovirus, el herpes, el adenovirus o el coxsackie pueden alterar el número y la función plaquetaria.

### Introducción

La COVID-19 es el nombre de la enfermedad causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Los síntomas más

## Caso clínico

### Antecedentes

Varón de 67 años con antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, portador de dos *stents* en tratamiento con ácido acetilsalicílico, insuficiencia renal crónica estadio III y enfermedad pulmonar obstructiva crónica estadio GOLD B tratada con bromuro de tiotropio. Consultó por aparición de lesiones hemorrágicas en labio superior, paladar y lengua, y lesiones purpúricas en hombros, brazos y espalda. Además, presentó aumento de la disnea pasando de grado II a III de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), sin fiebre ni tos. No había visualizado hemorragias a otros niveles. Negaba incumplimiento ni sobredosis terapéutica.

### Exploración física

Su estado general era bueno: eupneico, frecuencia respiratoria de 16 rpm, hemodinámicamente estable con tensión de 163/96 mmHg, frecuencia cardíaca de 61 lpm, afebril y sin palidez cutánea. No hepatoesplenomegalia. Presentaba lesiones petequiales y equimóticas en mucosa oral, labio superior y paladar (Figura 1 y Figura 2).



Figura 1. Lesiones petequiales en lengua



Figura 2. Lesiones en labio superior y paladar

En piel también tenía petequias (lesiones maculares eritematosas que no desaparecían a la vitropresión, de 3-4 mm de diámetro aproximado) con distribución en brazos, hombros y parte superior de espalda (Figura 3).



Figura 3. Lesiones purpúricas en miembros superiores

### Pruebas complementarias

Por el aumento de la disnea, realizamos ecografía clínica y presentaba líneas B con deslizamiento pleural normal (perfil B), compatibles con infiltrados bilaterales parcheados, corroborado radiográficamente (afectación sugestiva de COVID-19) por lo que se efectuó prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) de SARS-CoV-2 positiva en frotis nasofaríngeo. La neumonía presentaba un riesgo medio por tener un FINE III y 1 punto en la escala pronóstica CURB-65.

Análiticamente, en el hemograma destacaban  $2,0 \times 10^9/l$  plaquetas ( $140-400 \times 10^9$ ), con  $4,07 \times 10^9$  ( $3,90-9,50$ ) leucocitos con fórmula normal, hemoglobina y volumen corpuscular medio normales. El estudio de la coagulación fue normal: tiempo de protrombina (TP) 100%, INR 0,90, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) 23,7 s. D-dímero de 1.630 ng/ml ( $< 500$ ) y fibrinógeno elevado. En la bioquímica presentaba un filtrado glomerular de 40 ml/min ( $> 90$ ) y creatinina de 1,7 mg/dl ( $0,7-1,3$ ), similares a previos. La proteína C reactiva era de 12 mg/l ( $< 3$ ) y la procalcitonina no estaba elevada.

Se completó el estudio de trombocitopenia; en la revisión del frotis de sangre periférica no se observaron agregados plaquetarios, esquistocitos ni células inmaduras o atípicas; sí algún linfocito estimulado compatible con proceso viral. La fracción de plaquetas inmaduras era del 1,2%.

El Coombs directo fue negativo, con bilirrubina y lactato deshidrogenasa normales. El porcentaje de reticulocitos fue del 0,8% ( $41.300 \times 10^9/l$ ). La haptoglo-

bina estaba elevada a 240 mg/dl (30-200), probablemente reflejando el contexto inflamatorio, al igual que la ferritina de 1.032 µg/l (8-252).

Las proteínas totales eran 8,2 g/l (6,4-8) y en el proteinograma se evidenciaba una elevación importante de la fracción de gammaglobulina del 40% (11,1-18,8), con aumento de inmunoglobulina G (IgG) de 3.420 mg/dl (700-1.600). La determinación por inmunanálisis de anticuerpos IgG de SARS-CoV-2 fue positiva, con un índice de 4,76 (significativo si > 1,1).

Respecto a la autoinmunidad, los anticuerpos antinucleares y antimitocondriales fueron negativos y los anticitoplasmáticos, positivos. Las serologías de VIH, hepatitis B y C fueron negativas.

## Evolución

Se orientó como neumonía bilateral por SARS-CoV-2 con púrpura trombocitopénica grave, probablemente secundaria a dicha infección, por lo que se inició tratamiento con metilprednisolona 100 mg diarios + inmunoglobulina a dosis de 1 g/kg durante 2 días; y tratamiento para la COVID-19, según lo definido en el protocolo hospitalario: lopinavir/ritonavir + hidroxiquina + azitromicina. A las 24 horas había presentado mejoría de las lesiones, sin signos de sangrado, y de las plaquetas, pasando a  $4,0 \times 10^9/l$ .

Tras 8 días de ingreso y completar el tratamiento, el paciente presentó una evolución favorable con mejoría clínica y remisión de las lesiones orofaríngeas y de piel. Se le dio el alta con 39.000 plaquetas y una fracción de plaquetas inmaduras aumentada al 20%. Se le pautó tratamiento con prednisona 90 mg/día y seguimiento con Hematología.

En el control 6 días tras el alta se detectó una nueva disminución de la cifra plaquetaria hasta  $18.000 \times 10^9/l$ , sin signos de sangrado ni de infección. El TP y TTPA permanecían normales, y la cifra de D-dímero había aumentado a 2.790. Se inició tratamiento con eltrombopag a dosis de 50 mg/día. Una semana posterior al inicio de dicho tratamiento la cifra de plaquetas se había recuperado a  $80.000 \times 10^9/l$ , con una fracción de plaquetas inmaduras del 11%. Destacaba la disminución en el proteinograma de la fracción de gammaglobulina a un 25% y la IgG se había normalizado a 1.390 mg/dl. Tras 2 semanas, las plaquetas normalizaron a  $210.000 \times 10^9/l$ .

## Diagnóstico

Púrpura trombocitopénica inmunitaria con neumonía debida a la infección vírica por SARS-CoV-2, probablemente mediada por la respuesta inmunológica a la infección vírica.

## Discusión y conclusión

La incidencia de trombocitopenia para el SARS-CoV-1 es del 20-55%<sup>3</sup>, mientras que para el SARS-CoV-2 resulta aún desconocida. Tang et al.<sup>4</sup> reportaron un 57,1% de trombocitopenia en pacientes fallecidos por neumonía secundaria a SARS-CoV-2, correlacionándose con un incremento del riesgo de enfermedad

severa. El mecanismo más probable sería el consumo de factores de coagulación en el contexto de coagulopatía por sepsis o infección grave.

Se han descrito alteraciones de las pruebas de coagulación, como trombocitopenia habitualmente leve, y con niveles elevados de D-dímero. La respuesta inflamatoria de los macrófagos a nivel del alvéolo pulmonar produciría una cantidad elevada de citocinas. La liberación de factor tisular activaría la producción de trombina y, por otra parte, el aumento de los niveles del activador tisular del plasminógeno ocasionaría un incremento de la actividad fibrinolítica<sup>5</sup>.

Cuando la trombocitopenia es grave, el mecanismo estaría mediado por la producción de autoanticuerpos e inmunocomplejos, ocasionando una destrucción acelerada de plaquetas semejante a la PTI. También se ha propuesto la afectación directa de los megacariocitos por parte del SARS-CoV-2 a través del receptor CD13 en la médula ósea<sup>6,7</sup>.

La COVID-19 es una enfermedad incipiente de la cual aún se desconocen muchos datos y formas de presentación. Ante un paciente con PTI debemos descartar las posibles etiologías. Uno de los virus que pueden desencadenar esta afectación inmunitaria, y debemos sospechar, es el SARS-CoV-2.

En nuestro paciente, la trombocitopenia no se produjo en fases avanzadas o graves de la infección como consecuencia de una coagulopatía intravascular diseminada (no tenía alargamiento del tiempo de coagulación TP, TTPA, ni disminución de fibrinógeno), sino en un contexto de una neumonía sin criterios de gravedad. La elevación de los niveles de IgG total, con la presencia de IgG específicas anti-SARS-CoV-2, apoyaría el mecanismo inmunológico secundario a un aumento de la destrucción mediada por anticuerpos contra dicho virus.

## Bibliografía

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou C, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Zulficar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrés E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30; 382(18): e43. doi: 10.1056/NEJMc2010472.
3. Yang M, Margaret HL, Ng, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology.* 2005; 10(2): 101-105. doi: 10.1080/10245330400026170.
4. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
5. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 786-787. doi: 10.1111/jth.14781.
6. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. Department of Biomedical and Molecular Sciences School of Medicine, Queen's University, Canada. doi: 10.1111/JTH.14832.
7. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020 Apr 15; 1-4. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.