

Editorial

Participo, me cuido y mejoro mi salud: plan de acción personalizado

1-2

Nieves Lafuente-Robles

Casos clínicos

Síndrome de activación macrofágica por COVID-19 en el adulto

3-6

Lorena Salmerón-Godoy, Adrián López-Alba, Elena Arranz-Canales

Trombosis venosa superficial extensa y síndrome de Behçet

7-9

Neera Toledo Samaniego, Francisco Galeano-Valle, Eva Cervilla-Muñoz, Sergio Moragón-Ledesma, Pablo Demelo-Rodríguez

Angioedema, uso de IECA e infección por SARS-CoV-2

10-12

Tamara Gómez-Traveso, Raquel Jaso-Tejera, Ana González-Torre-González, Elena Casuso-Sáenz, Nuria Díez-Herrán

Encefalitis anti-NDMAR. ¿Cómo y cuándo sospecharla?

Natasha Smiliansky, María Victoria Iraola, Carolina Díaz-Cuña, Gustavo Bruno

Hipervitaminosis B₁₂ e hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH)

16-18

Marta Guerrero-Santillán y Elena Madroñal-Cerezo

Hematoma retroperitoneal espontáneo en paciente con SARS-CoV-2

19-22

Ana González-Torre-González, Tamara Gómez-Traveso, Raquel Jaso-Tejera, Elena Casuso-Sáenz, Nuria Díez-Herrán

Hipokalemia severa como manifestación de síndrome de Cushing ectópico asociado a colangiocarcinoma

23-26

Citlalli Elizabeth Mora-Navarro, Heriberto González-Andrade, Sandra Muñoz-Plascencia, Jorge González-Estrada, José Ismael Espejo-Plascencia

Ascitis maligna en varón joven: hay causas malignas rápidamente mortales

27-31

María Luisa García-de-Aguinaga, María José Gómez-Crespo, Juan Antonio Gómez-Patiño, Frida Vallejo-Somohano, Noemí García-Miralles

Tuberculosis hepática aislada mimetizando un tumor hepático en un paciente en diálisis

32-35

Camilo Andrés García-Prada, Tomás Rodríguez-Yanez, Angie Córdoba-Caballero, Fernando De-La-Vega-Del-Risco

Posible fistula de líquido cefalorraquídeo tras PCR SARS-CoV-2

36-38

Nicolás Jesús Garrido-Moriana, Félix González-Martínez

Osteomielitis púbrica espontánea asociada a actividad física

39-42

Ricard Prat-Galitó, Karen Tinoco-Gómez, Xavier Herranz-Pérez, Lluís Sánchez-Sitges, Andrea Farina

Afectación hepática y cutánea gomatosas simultáneamente en la presentación de sífilis tardía en paciente no coinfectado por el VIH

43-46

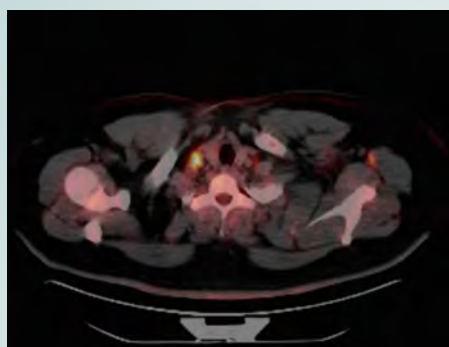
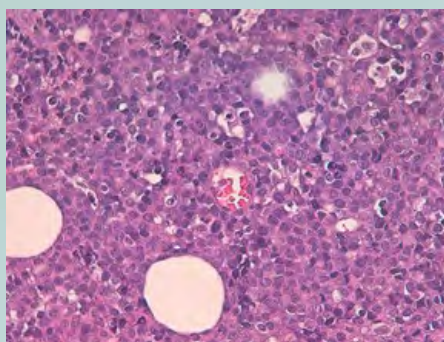
Rubén Fortea-Carrasco, Diana Lucía Tarruella-Hernández, Ana Isabel Renau-Éscrig, Miguel Salavert-Lletí

Nota editorial

Agradecimiento a los revisores de 2020

47

María Dolores Martín Escalante y Carlos María de San Román y de Terán



Participo, me cuido y mejoro mi salud: plan de acción personalizado

Participo, me cuido y mejoro mi salud con el apoyo de los profesionales que me atienden: mi plan de acción personalizado y el uso de las tecnologías como apoyo al proceso asistencial

Ante la situación de pandemia generada por la infección de COVID-19, las actuaciones de los sistemas sanitarios se han centrado, principalmente, en garantizar una asistencia sanitaria específica a las necesidades creadas por esta enfermedad, incorporando medidas vinculadas a la prevención y a la protección de la salud. Esto ha provocado una reordenación de la oferta asistencial, que ha afectado a los procesos de atención en general y, en concreto, a la atención a las personas con enfermedades crónicas. Las personas con patologías crónicas de alta complejidad clínica y/o asistencial han visto mermadas en intensidad y calidad las actuaciones previamente priorizadas desde los sistemas sanitarios.

En períodos previos a la aparición de la pandemia, los sistemas de salud habían puesto énfasis en adaptar recursos y planificar medidas orientadas a ofrecer una atención integral a las personas con enfermedades crónicas, dando mayor protagonismo a la Atención Primaria (AP), poniendo en marcha herramientas para facilitar la accesibilidad a los profesionales de referencia, y potenciando la continuidad asistencial y el autocuidado¹.

Para favorecer la respuesta a la ciudadanía en estos casos de mayor complejidad, se ha impulsado el desarrollo de nuevas competencias profesionales, así como la creación de herramientas digitales que permiten la actuación conjunta y coordinada del equipo de profesionales de referencia (médico y enfermera de AP, Enfermera Gestora de Casos, médico de atención hospitalaria, especialmente Medicina Interna como referente en estos procesos de cronicidad compleja, y otros profesionales) y la participación del paciente y su familia en su propia salud y autocuidado²⁻⁴.

En el Servicio Andaluz de Salud, estas nuevas herramientas se concretaron en el diseño, aplicación y extensión de los Planes de Acción Personalizados (PAP). Los PAP permiten planificar la asistencia sanitaria, coordinan las actuaciones del equipo profesionales y permiten la implicación del paciente, familia y/o personas que cuidan, para que se sientan verdaderamente el centro de la atención sanitaria⁵.

Los PAP, además de permitir esta planificación estructurada de las actuaciones de los profesionales que intervienen en torno al caso, se componen también de las recomendaciones dadas al paciente y/o su familia para el autocuidado (mi plan de acción personalizado). Estas recomendaciones deben estar accesibles para los pacientes y/o familia y, al menos, entregarlas y explicarlas para que se puedan llevar a cabo, quedando siempre el profesional a disposición del paciente para resolver dudas y acompañar en procesos de aprendizaje o refuerzos.

Además de la atención a personas con enfermedades crónicas complejas, para poder prevenir las secuelas y el exceso de mortalidad añadido por las dificultades de atención a la cronicidad⁶, en la medida de lo posible, se ha de

continuar con la atención de las personas con mayor complejidad tanto de forma presencial como en el domicilio. Para ello, la utilización de las nuevas tecnologías resulta imprescindible en la realización de seguimientos proactivos domiciliarios, sobre todo ahora que la presencialidad en la pandemia ha quedado mermada. En este sentido, la realización de llamadas telefónicas estructuradas ha tenido un especial protagonismo durante la pandemia, y en un futuro a medio o largo plazo podría evolucionar a sistemas de videollamadas.

Estas herramientas han de prepararse como soporte para que, tras el seguimiento, a través de un cuestionario estructurado, permitan tomar decisiones que den continuidad a la atención. De esta forma, se facilita a los profesionales la captación proactiva de pacientes y la valoración de su situación actual, para poder reordenar el posterior seguimiento programado telemático o presencial de los mismos. Con el uso de estas herramientas de soporte se mejorará progresivamente la accesibilidad y el seguimiento programado de las situaciones clínicas con el objetivo de: anticipar problemas de salud a través de la recogida de información sobre signos y síntomas; detectar alertas clínicas; evitar o disminuir la polimedicación; explorar la adherencia al tratamiento; valorar la capacidad de autocuidados y de mejora de calidad de vida; facilitar un mayor apoyo a los cuidadores/as; detectar el riesgo social y prevenir futuros casos de COVID-19 y sus secuelas.

Existen sistemas de registros, como el desarrollado por el Servicio Andaluz de Salud, que se han diseñado como herramienta inteligente, integrada en la historia de salud digital del paciente que permite la realización de cada una de las partes de las que se compone el PAP: la valoración integral (VIE), intervenciones de cada profesional y recomendaciones asociadas. Este sistema inteligente permite relacionar los ítems alterados de la valoración con las intervenciones y recomendaciones que se podrán desarrollar con los pacientes y/o familia.

Además, y para facilitar la accesibilidad con el ámbito hospitalario y la coordinación entre los profesionales referentes de estos pacientes (coordinación de inicio y/o seguimiento y sobre todo ante desestabilización o complicaciones), se utilizan las nuevas tecnologías para desarrollar servicios de teleconsulta, generalmente, en este tipo de pacientes, entre el equipo de AP y el servicio de Medicina Interna hospitalaria u otras especialidades, cuando sea necesario.

Por último, nos gustaría destacar que, a pesar del importante papel que juegan las nuevas herramientas en la planificación y coordinación de la asistencia sanitaria, resulta imprescindible que los equipos de profesionales impliquen, de forma participativa, a pacientes y familias en sus procesos de salud y enfermedad. Cada vez más pacientes quieren autocuidarse y tomar las riendas de su salud, ¿estamos dispuestos a acompañarles?

Nieves Lafuente-Robles

Directora de la Estrategia de Cuidados de Andalucía.
Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud y Familias. Sevilla. España

Nieves.lafuente.sppa@juntadeandalucia.es

Citar como: Lafuente-Robles N. Participo, me cuido y mejoro mi salud: plan de acción personalizado. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 1-2. doi:10.32818/reccmi.a6n1a1.

Cite this as: Lafuente-Robles N. I participate, take care of myself and improve my health: personalized action plan. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 1-2. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a1.

Bibliografía

1. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Plan Andaluz de Atención Integrada a pacientes con enfermedades crónicas 2012/ 2016. Sevilla 2012. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af06533c7e30_PIEC.pdf (Consultado: 30 marzo 2021).
2. Sánchez-Martín CI. Cronicidad y complejidad: nuevos roles en Enfermería. Enfermeras de Práctica Avanzada y paciente crónico. Enferm Clin. 2014; 24(1): 79-89. Spanish. doi: 10.1016/j.enfcli.2013.12.007.
3. Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, Ryan S, Shepperd S, Perera R. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 2015(3): CD010523. doi: 10.1002/14651858.CD010523.pub2.
4. The NHS Long Term Plan. National Health Service. England. January 2019. Accesible en: <https://www.longtermplan.nhs.uk>. (último acceso abril 2021).
5. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Atención al paciente crónico con necesidades de salud complejas. Sevilla 2016. Disponible en: <https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/agsemamaxarquia/wp-content/uploads/Plan-Atenci%C3%B3n-Pacientes-Cr%C3%B3nicos.pdf> (último acceso 30 marzo 2021).
6. Recomendaciones para abordaje de la fragilidad en situación de crisis sanitaria generada por la covid-19. Grupo de trabajo de prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Madrid, marzo 2021.

Afectación hepática y cutánea gomatosas simultáneamente en la presentación de sífilis tardía en paciente no coinfectado por el VIH

Rubén Fortea-Carrasco¹, Diana Lucía Tarruella-Hernández², Ana Isabel Renau-Escrig³, Miguel Salavert-Lletí⁴

¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

²Servicio de Neurología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

³Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

Recibido: 04/02/2021

Aceptado: 28/03/2021

En línea: 30/04/2021

Citar como: Fortea-Carrasco R, Tarruella-Hernández DL, Renau-Escrig AI, Salavert-Lletí M. Afectación hepática y cutánea gomatosas simultáneamente en la presentación de sífilis tardía en paciente no coinfectado por el VIH. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 43-46. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a13.

Cite this as: Fortea-Carrasco R, Tarruella-Hernández DL, Renau-Escrig AI, Salavert-Lletí M. *Gummatous liver and skin involvement simultaneously as first manifestation of late syphilis in a patient not infected with HIV.* Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 43-46. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a13.

Autor para correspondencia: Rubén Fortea-Carrasco. rubenforteacarrasco@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Sífilis terciaria
- ▷ Microabscesos hepáticos
- ▷ Goma sífilítica
- ▷ *Treponema pallidum*

Keywords

- ▷ Tertiary syphilis
- ▷ Liver microabscesses
- ▷ Syphilitic gum
- ▷ *Treponema pallidum*

Resumen

Lejos de estar erradicada, la infección sífilítica es hoy en día un problema creciente, que afecta principalmente a la población joven. De los pacientes con infección sífilítica sin tratamiento, aproximadamente entre el 25-40% desarrollan sífilis tardía. Es particularmente extraña la afectación sífilítica del hígado, que se aprecia especialmente en pacientes con coinfección por el VIH.

Se presenta el caso de un paciente de 33 años con sífilis terciaria con afectación cutánea en forma de goma y hepática en forma de microabscesos, que se resolvió tras completar tratamiento endovenoso.

Abstract

Far from being eradicated, syphilitic infection is now a growing problem, mainly affecting the young population. Approximately 25-40% of patients with syphilitic infection without treatment, develop late syphilis. Syphilitic involvement of the liver is particularly rare, especially seen in patients with HIV coinfection.

We present the case of a 33-year-old patient with tertiary syphilis with skin involvement in the form of gum and liver involvement in the form of microabscesses, which resolved after completing intravenous treatment.

Puntos destacados

- ▷ La incidencia de la infección sífilítica está creciendo en los últimos años, observándose incluso formas tardías de la misma.
- ▷ La afectación hepática de la sífilis es poco frecuente y menos aún en pacientes sin coinfección por el VIH.

Introducción

La sífilis constituye una enfermedad infecciosa de transmisión principalmente sexual, producida por la espiroqueta *Treponema pallidum*. Puede manifestarse clínicamente como sífilis primaria, secundaria, latente o terciaria (tardía)¹.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016 hubo 19,9 millones de casos de sífilis entre los 15 y los 49 años, y 6,3 millones de nuevos casos². Actualmente, se registra un incremento de esta y otras infecciones de transmisión sexual en nuestro medio. En 2017 se notificaron 4.941 nuevos casos de sífilis,

lo que supuso una tasa de 10,61 por 100.000 habitantes, mostrando una tendencia creciente desde el año 2000. El 88,9% (3.863) fueron varones y la razón hombre/mujer fue de 8,0, con una mediana de edad de 37 años³. Entre el 25 y el 40% de los pacientes sin tratamiento desarrollan sífilis tardía⁴.

La sífilis puede afectar al hígado, tanto en forma de hepatitis sífilítica en la sífilis secundaria, como en forma de goma, durante la sífilis terciaria². La afectación hepática gomatososa es rara en la sífilis terciaria, más frecuente en pacientes con coinfección por el VIH, y se describe usualmente en las necropsias⁴.

Caso clínico

Antecedentes y enfermedad actual

Se presenta el caso de un varón de 33 años, fumador de 9 paquetes/año, con prácticas sexuales de riesgo (receptor de penetración anal sin protec-

ción); sífilis primaria y secundaria ya tratadas y con serología negativa para la infección por el VIH. Su último control de RPR era de 1/2, un año antes de la fecha del ingreso. Trabajaba de cajero en un supermercado y también padeció gonorrea en el pasado. El paciente ingresa en la Unidad de Enfermedades Infecciosas por sospecha de sífilis terciaria como goma cutánea y microabscesos hepáticos.

Tres semanas antes del ingreso presentó un cuadro de fiebre de hasta 39 °C con escalofríos, de predominio nocturno, que remitía con ibuprofeno. Asociaba astenia e hiporexia sin pérdida ponderal, dolor abdominal de localización en hipocondrio derecho y expectoración de escasa cuantía. Negaba nuevas relaciones sexuales de riesgo.

Exploración física y pruebas complementarias

Fue valorado en consultas externas, observándose una lesión nodular en nuca de unos 2 cm como único hallazgo exploratorio. Se solicitó una TC toraco-abdominopélvica (TAP) (**Figura 1**) donde se apreciaban lesiones hepáticas centimétricas sugestivas de granulomas caseosos o microabscesos por probable sífilis terciaria gomosa.

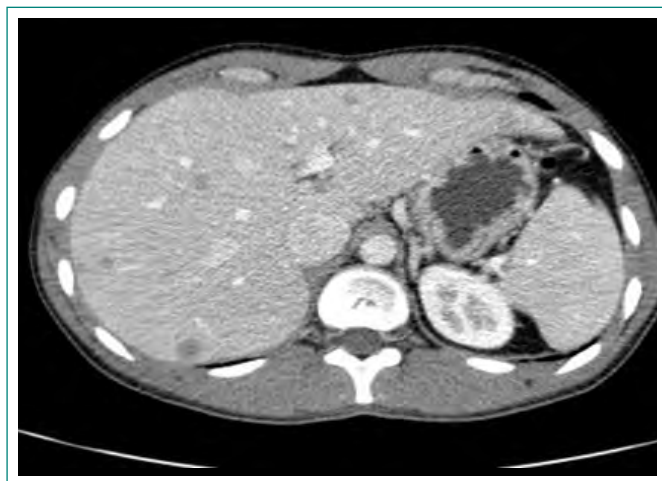


Figura 1. TC toraco-abdominopélvica en el momento del diagnóstico: varias lesiones hipodensas de distintos tamaños en el parénquima hepático que corresponden a pequeños abscesos.

Así mismo se solicitaron nuevas serologías sífilíticas, siendo el RPR 1/32 y analítica ordinaria en la que únicamente destacaba un patrón de colestasis disociada con discreto aumento de GGT y fosfatasa alcalina (FA) (GGT 71 U/L, FA 152 U/L), LDH de 192 U/L, así como un mínimo incremento de reactivos de fase aguda (PCR de 20,2 mg/L).

Con el resultado de la TC y ante la persistencia de fiebre, se ingresó al paciente para ampliar el estudio e iniciar tratamiento.

A su ingreso se realizaron biopsia hepática guiada por ecografía (**Figura 2**), biopsia de la lesión cutánea, junto con cultivos de esputo, y se inició tratamiento con penicilina G sódica a dosis de 20 millones de unidades (MU) intravenosa (i.v.) en infusión continua.

No fue posible realizar estudio complementario de LCR mediante punción lumbar tras varios intentos fallidos.

Se descartó infección tuberculosa (prueba de IGRA-Quantiferon TB- negativa) y por el VIH, concomitantes. En las analíticas realizadas persistía una leve elevación de GGT, FA y reactivos de fase aguda, que se normalizaron tras

completar el tratamiento antibiótico i.v. durante 10 días, encontrando el resto de parámetros dentro de la normalidad.

En las muestras microbiológicas solo se consiguió detectar DNA de *T. pallidum* en la lesión cutánea, no así en la biopsia ecoguiada, en la que se obtuvo un cilindro de parénquima hepático con leve inflamación portal, sin identificarse microorganismos.

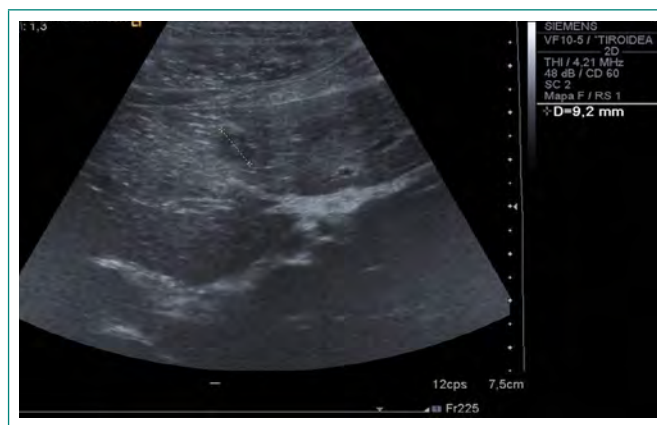


Figura 2. Ecografía hepática realizada para la práctica de biopsia percutánea que mostraba algunas de estas pequeñas lesiones ocupantes de espacio.

Evolución

La fiebre remitió con el tratamiento antibiótico. Ante la mejoría clínica y analítica, el paciente fue dado de alta tras finalizar la antibioterapia, con recomendaciones para evitar prácticas sexuales de riesgo.

En la cita ambulatoria, un mes después, no había lesiones cutáneas recurrentes o nuevas, y la analítica de control no mostró alteraciones. El estudio de RPR fue de 1/8, apreciándose un descenso precoz tras el tratamiento.

La ecografía (**Figura 3**) mostró resolución de los abscesos hepáticos descritos en la TC previa al ingreso. En la última consulta, seis meses tras el alta, el paciente estaba asintomático y había negativizado el RPR.



Figura 3. Ecografía hepática de control 1 mes tras alta y finalizado el tratamiento antibiótico, con ausencia de lesiones distinguibles al ultrasonido.

En la **Figura 4** se puede apreciar un resumen de la evolución de la enfermedad sífilítica del paciente.

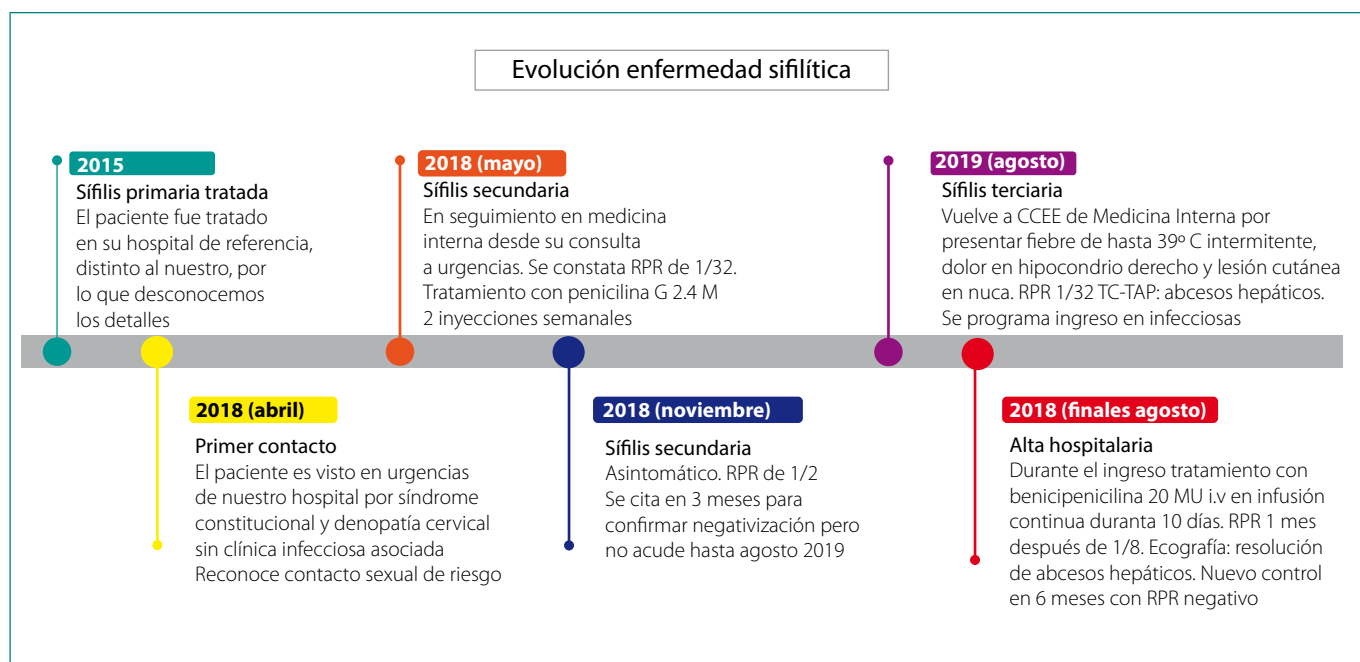


Figura 4. Cronograma de enfermedad sífilítica en el paciente presentado.

Diagnóstico

Sífilis tardía con afectación hepática y cutánea gomatosas.

Discusión y conclusión

La afectación gomatosas hepática en la sífilis terciaria es rara, más frecuente en pacientes con coinfección por el VIH, y se describe usualmente en las necropsias. Aproximadamente, se encuentra en el 5% de las mismas, realizadas en adultos con sífilis en cualquier estadio y en el 16% en series de pacientes afectos de sífilis terciaria⁴.

La afectación sífilítica en forma de masas se confunde a menudo con tumores malignos, ya que la imagen es similar y este tipo de afectación es infrecuente. Este hecho comporta que se realice una biopsia, a pesar de no ser necesaria para el diagnóstico, pues los síntomas se resuelven con la administración de antibiótico endovenoso.

Aunque es posible aislar el microorganismo y visualizarlo con técnicas inmunohistoquímicas o tinción de Warthin-Starry, el porcentaje de aislamiento de la espiroqueta en los granulomas varía desde 0-5% al 50%, siendo mayor en las fases más tempranas de la infección sífilítica⁴. Así pues, para aproximar el diagnóstico, en la literatura se describen factores como la historia de sífilis previa, afectación sífilítica de otros órganos (en especial aortitis y afectación del sistema nervioso central), junto con test serológicos positivos^{5,6}. En nuestro caso, de acuerdo con la revisión documental, se realizó el diagnóstico aunando la historia de sífilis previa, la positividad del RPR y el aislamiento del *T. pallidum* en la biopsia cutánea.

El tratamiento de la sífilis se basa en el estadio clínico en el que se encuentre el paciente. Así, dentro de la sífilis terciaria, varía en función de si existe o no afectación del sistema nervioso central. En caso de haberla, debe ser con penicilina G sódica (3 a 4 MU i.v. cada cuatro horas, o 18 a 24 MU mediante infusión continua) durante 10 a 14 días. En caso de no presentarla, el tratamiento de elección es penicilina G benzatina 2,4 MU intramuscular (i.m.) una

vez por semana, durante tres semanas. En alérgicos a penicilina se recomiendan nuevas pruebas de alergia y tratar de desensibilizar al paciente, sobre todo en caso de neurosífilis. Como alternativas podría emplearse doxiciclina o ceftriaxona⁷.

En el caso de nuestro paciente, sin haber podido descartar la afectación neurológica, aunque no existía semiología neuropsiquiátrica, se decidió tratar la infección como si se tratase de una neurosífilis.

La posición de los granulomas, y, en especial, su proximidad o lejanía al hilio hepático, es determinante en el pronóstico de estos pacientes. Más concretamente, cuanto más cercano al hilio, mayor es la posibilidad de generar hipertensión portal y, por tanto, el pronóstico es peor.

Así, son las complicaciones derivadas de la hipertensión portal tales como la hemorragia varicosa, las principales causas de mortalidad, que puede alcanzar hasta un 34% en algunas series. Sin embargo, con el actual arsenal terapéutico antibiótico, la afectación hepática rara vez concluye con un desenlace fatal⁶, de acuerdo con el caso presentado.

Cabe destacar la rareza de esta forma de presentación de sífilis terciaria con afectación hepática y cutánea simultáneas, en un paciente homosexual, no coinfectado por el VIH y que respondió favorablemente al tratamiento antibiótico. Así mismo, es necesario recalcar la importancia de la prevención, con prácticas sexuales seguras en este grupo de pacientes y en toda la población.

Bibliografía

1. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA. 2014;312(18): 1905-17. doi: 10.1001/jama.2014.13259.
2. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019;97(8): 548-562P. doi: 10.2471/BLT.18.228486.

3. Unidad de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 2017. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III/Plan Nacional sobre el Sida, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación; 2019.
4. Rosahn PD. Autopsy studies in syphilis. 649 Information supplement #21, J Venereal Disease; U.S. Public Health Service Venereal Disease Division, Washington, DC 1947.
5. Hagen CE, Kamionek M, McKinsey DS, Misdraji J. Syphilis presenting as inflammatory tumors of the liver in HIV-positive homosexual men. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(12): 1636-43. doi: 10.1097/PAS.0000000000000264.
6. Maincent G, Labadie H, Fabre M, Novello P, Derghal K, Patriarche C, Licht H. Tertiary hepatic syphilis. A treatable cause of multinodular liver. *Dig Dis Sci.* . 1997; 42(2): 447-50. doi: 10.1023/a:1018855011180.
7. AIDS Study Group (GESIDA), National Aids Plan; STI Study group of the SEIMC (GEITS); Spanish Group for the Investigation of Sexual Transmission Diseases of the Spanish Academy of Dermatology and Venerology; Spanish Society for Pediatric Infectious (SEIP). Consensus document on the diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases in adults, children and adolescents. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(9): 576-585. doi: 10.1016/j.eimc.2017.06.004.

Osteomielitis púbica espontánea asociada a actividad física

Ricard Prat-Galitó¹, Karen Tinoco-Gómez², Xavier Herranz-Pérez², Lluís Sánchez-Sitges², Andrea Farina²

¹Universitat Internacional de Catalunya. Sant Cugat del Vallès, Barcelona. España

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès, Barcelona. España

Recibido: 22/02/2021

Aceptado: 25/03/2021

En línea: 30/04/2021

Citar como: Prat-Galitó R, Tinoco-Gómez K, Herranz-Pérez X, Sánchez-Sitges L, Farina A. Osteomielitis púbica espontánea asociada a actividad física. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 39-42. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a12.

Cite this as: Prat-Galitó R, Tinoco-Gómez K, Herranz-Pérez X, Sánchez-Sitges L, Farina A. Spontaneous pubic osteomyelitis associated with physical activity. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 39-42. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a12.

Autor para correspondencia: Ricard Prat-Galitó. ricardpratg@uic.es

Palabras clave

- ▷ Osteomielitis
- ▷ Osteítis
- ▷ Pubis
- ▷ Actividad física
- ▷ *Staphylococcus aureus*

Keywords

- ▷ Osteomyelitis
- ▷ Osteitis
- ▷ Pubic Bone
- ▷ Exercise
- ▷ *Staphylococcus aureus*

Resumen

La osteomielitis púbica es una variante rara de infección ósea que se produce secundariamente a la siembra bacteriana hematogena o por inoculación directa. Clínicamente cursa con dolor púbico agudo intenso, limitación de la marcha, fiebre elevada, leucocitosis y elevación de reactantes de fase aguda. En una minoría de pacientes el cuadro clínico aparece en relación al ejercicio físico vigoroso. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la osteítis púbica. Presentamos el caso de una mujer de 15 años, con clínica típica, antecedente de actividad deportiva y hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus*, como perfil de paciente tipo para esta entidad.

Abstract

*Pubic osteomyelitis is a rare variant of bone infection secondary to hematogenous bacterial seeding or direct inoculation. It is clinically characterized by intense acute pubic pain, gait disturbance, high fever, leukocytosis, and elevated acute phase reactants. In a minority of patients, such presentation appears related to vigorous exercise. Differential diagnosis must be established with osteitis pubis. We report a case of a 15-year-old woman presenting with typical clinical findings, a history of physical activity, and positive blood cultures for *Staphylococcus aureus* as a characteristic patient example for this entity.*

Puntos destacados

- ▷ La osteomielitis púbica es una variante rara de infección ósea que se presenta en una minoría de pacientes en el contexto de ejercicio físico vigoroso.
- ▷ En el caso clínico expuesto se utilizan exploraciones complementarias mínimamente invasivas que sugieren el diagnóstico.

Introducción

La osteomielitis púbica (OMP) es una variante rara entre las infecciones óseas, que afecta al cuerpo del pubis y a sus ramas. Se trata de una entidad cuya verdadera incidencia es desconocida, aunque se estima que corresponde a menos del 1% de las osteomielitis¹⁻³.

La OMP se origina fundamentalmente por dos mecanismos: la siembra hematogena en el contexto de bacteriemia o la inoculación ósea directa en relación a un proceso quirúrgico¹. Sus principales factores de riesgo reconocidos son la cirugía para la incontinencia femenina, actividad deportiva intensa, antecedente de enfermedad maligna pélvica o el uso de drogas intravenosas⁴.

Caso clínico

Antecedentes y enfermedad actual

Mujer de 15 años de edad con antecedente personal de déficit congénito del plasminógeno, y antecedente materno de miopatía con variante de significado incierto del gen AMPD1.

Acude al servicio de Urgencias por un cuadro de 4 días de evolución consistente en dolor púbico e inguinal izquierdo, imposibilidad para la deambulación, fiebre de hasta 39,8 °C, tiritonas, cefalea intensa y marcado malestar general. Presenta además falta de respuesta a antiinflamatorios no esteroideos. Refiere actividad deportiva de alta intensidad y duración en las dos semanas previas practicando tenis y fútbol.

Exploración física

A su llegada se encuentra consciente, orientada, normocoloreada, normohidratada y hemodinámicamente estable. Se objetiva dolor selectivo a la palpación en región púbica e inguinal izquierda, así como gran limitación dolorosa

para la flexión de la cadera, que se incrementa contra resistencia. El resto de la exploración física no muestra hallazgos significativos y no se observan lesiones cutáneas evidentes.

Pruebas complementarias

La analítica sanguínea al ingreso muestra leucocitosis franca con neutrofilia, trombocitosis reactiva, elevación de fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transferasa y alanina aminotransferasa, así como marcado incremento de los reactantes de fase aguda.

La evolución de las determinaciones analíticas se muestra en la **Tabla 1**.

La radiografía de pelvis en fase aguda no muestra alteraciones significativas a nivel óseo ni de partes blandas (**Figura 1**).

La resonancia magnética nuclear (RMN) pélvica muestra edema medular óseo extenso en la región periarticular de la sínfisis púbica e irregularidad de las corticales articulares, hallazgos sugestivos de osteítis púbica. Se objetiva la posible desinserción pubiana del tendón del músculo aductor largo izquierdo, con periostitis a nivel perisinfisario izquierdo (**Figura 2**).

La gammagrafía ósea con tecnecio⁹⁹ revela un acúmulo moderado-intenso de trazador en el pubis izquierdo, con captación en sínfisis púbica y acetábulo izquierdo. La gammagrafía con galio⁶⁷ muestra acúmulo intenso de trazador en la sínfisis púbica, de predominio izquierdo, con ausencia de alteraciones en región acetabular. Conjuntamente, ambas exploraciones sugieren una patología de tipo inflamatorio o infeccioso en pubis izquierdo, compatible con OMP (**Figura 3**).

Los hemocultivos recogidos durante la evaluación inicial en Urgencias ofrecen un resultado positivo para *Staphylococcus aureus* metilicina-sensible (SAMS).

Se descarta la endocarditis infecciosa mediante la realización de dos ecocardiogramas transtorácicos, en un intervalo de una semana.



Figura 1. Radiografía pélvica en fase aguda, dentro de la normalidad.

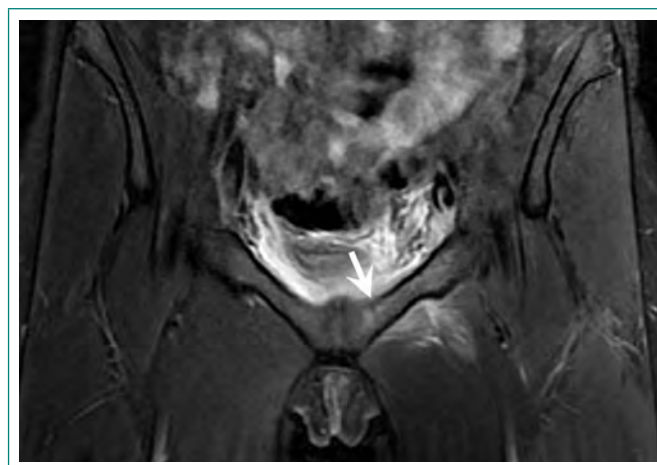


Figura 2. RMN pélvica T2 con supresión grasa, muestra edema medular óseo perisinfisario izquierdo.

		Ingreso	Alta	Referencia
Hemoglobina	Hemoglobina	11,6 g/dL	11,1 g/dL	12 – 16 g/dL
	Leucocitos	20,7 x 10 ³ /L	7,0 x 10 ³ /L	4,5 – 13 x 10 ³ /L
	Neutrófilos	15,3 x 10 ³ /L	2,7 x 10 ³ /L	1,6 – 7,5 x 10 ³ /L
	Plaquetas	554 x 10 ³ /L	660 x 10 ³ /L	150 – 450 x 10 ³ /L
Perfil renal y metabólico	Creatinina	0,32 mg/dL	0,45 mg/dL	0,20 – 1 mg/dL
	Sodio	139 mmol/L	140 mmol/L	137 – 145 mmol/L
	Potasio	5,0 mmol/L	4,8 mmol/L	3,5 – 5,1 mmol/L
Perfil hepático	Aspartato aminotransferasa	24 U/L	15 U/L	5 – 30 U/L
	Alanina aminotransferasa	38 U/L	20 U/L	6 – 35 U/L
	Fosfatasa alcalina	197 U/L		50 – 130 U/L
	Gamma glutamil transferasa	192 U/L		< 40 U/L
	Bilirrubina total	0,5 mg/dL		< 1,2 mg/dL
Reactantes de fase aguda	Proteína C reactiva	17,3 mg/dL	1,1 mg/dL	< 1,0 mg/dL
	Procalcitonina	0,72 ng/mL	0,07 ng/mL	< 0,5 ng/mL
	Ferritina	378 ng/mL	340 ng/mL	6 – 137 ng/mL

Tabla 1. Evolución analítica.

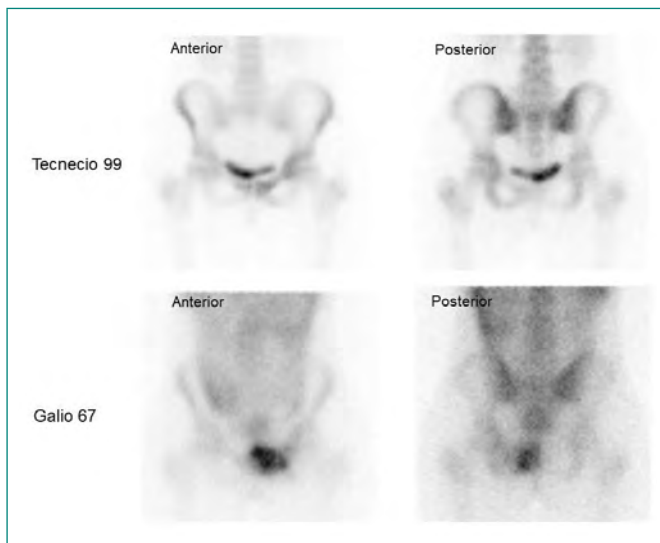


Figura 3. Gammagrafía ósea con tecnecio^{99m}, muestra acúmulo de trazador en pubis izquierdo, sínfisis púbica y acetábulo izquierdo. Gammagrafía con galio⁶⁷, muestra acúmulo de trazador en sínfisis púbica, predominantemente izquierdo.

Evolución

Con la sospecha diagnóstica de OMP, se inicia terapia empírica intravenosa con ceftriaxona y linezolid, así como tratamiento analgésico y antipirético sistémico. Tras el inicio de la antibioterapia, la paciente presenta clara mejoría del dolor y de su estado general, y experimenta reducción marcada de la fiebre hasta valores alrededor de 37,2 °C.

Con el resultado del antibiograma, que informa de SAMS, se procede a la desescalada antibiótica para administrar cloxacilina y clindamicina por vía intravenosa. A lo largo de los días restantes de ingreso, la paciente se encuentra afebril, con reducción progresiva del dolor y con rápida mejoría de la movilidad de la extremidad inferior izquierda. Las determinaciones de control muestran una evolución analítica favorable, con reducción gradual de los reactantes de fase aguda, normalización de las alteraciones en el hemograma y de los parámetros hepáticos (Tabla 1).

Finalmente, se le da el alta con tratamiento de cloxacilina oral, que se mantiene hasta completar un total de 6 semanas desde el inicio del cuadro.

Diagnóstico

Osteomielitis púbica espontánea por *Staphylococcus aureus* meticilin sensible.

Discusión y conclusión

La OMP es una forma infrecuente de osteomielitis, cuyo diagnóstico diferencial se debe establecer fundamentalmente con la osteítis púbica (OP). Esta última consiste en una inflamación dolorosa de la sínfisis púbica y sus estructuras adyacentes, de etiología no infecciosa y curso autolimitado. En deportistas se desencadena por un sobreuso de la musculatura con inserción en el pubis y los microtraumatismos derivados^{4,6}. Típicamente cursa con dolor púbico que puede irradiar a la ingle y empeora con la deambulación, acompañado de marcha miopática^{2,4}.

La distinción de la OMP respecto a la OP recae en la presencia de dolor agudo invalidante y la marcada repercusión sistémica, que consiste en fiebre elevada,

malestar general, leucocitosis e incremento de reactantes de fase aguda, así como el resultado positivo en las pruebas microbiológicas^{3,7}. Las pruebas de imagen pueden resultar también orientativas en dicha distinción. La RMN se está estableciendo como prueba de referencia por su capacidad para detectar alteraciones precoces y proporcionar una valoración más detallada de la lesión¹. Por el contrario, la radiografía simple resulta poco útil dada su incapacidad para detectar cambios en fases iniciales².

Aun así, el caso presentado enfatiza que las exploraciones complementarias son poco específicas de forma aislada, y que sus resultados deben ser interpretados de acuerdo al contexto clínico. En este caso, los hallazgos sugestivos de OP se desestimaron en favor de la OMP, y la desinserción pubiana del músculo aductor largo se descartó clínicamente dada la rápida mejoría de la movilidad tras la antibioterapia.

En consonancia con otros autores^{2,3,8} este trabajo demuestra que el diagnóstico de confirmación de OMP se puede establecer, en un contexto clínico sugestivo, tras obtener hemocultivos positivos para un microorganismo compatible. La mejoría de la paciente tras el tratamiento antibiótico específico ratifica esta hipótesis mostrando que las pruebas invasivas como la biopsia ósea no son imprescindibles.

Este caso también concuerda con otros estudios^{1,4,6} en que la infección monobacteriana por *Staphylococcus aureus* se presenta típicamente en pacientes jóvenes, deportistas y sin comorbilidades asociadas. El antecedente de ejercicio intenso explicaría los microtraumatismos que hacen al pubis más susceptible al asentamiento de microorganismos por siembra hematogena^{3,6}. Según Becker et al.¹, esta es una forma de presentación minoritaria de la OMP, que más frecuentemente aparece en pacientes de alta complejidad, durante el posoperatorio, y con etiología multibacteriana.

La discusión de este caso clínico pretende definir un perfil de paciente tipo, fomentando así el rápido reconocimiento del cuadro pese a su rareza, y la instauración temprana del tratamiento, para evitar posibles complicaciones como el absceso, la extensión a estructuras adyacentes o la inestabilidad pélvica^{2,8}.

Como conclusión, e incluso en ausencia de una puerta de entrada evidente, la OMP espontánea se debe considerar ante todo paciente joven que presente de forma aguda pubalgia intensa, fiebre, afectación general, limitación funcional y antecedente de actividad deportiva vigorosa.

Bibliografía

1. Becker A, Triffault-Fillit C, Valour F, Bousset L, Ruffion A, Laurent F, et al. Pubic osteomyelitis: Epidemiology and factors associated with treatment failure. *Med Mal Infect.* 2020; 50(8): 684-688. doi: 10.1016/j.medmal.2019.10.012.
2. Andrews JA, Rizzato Ledo D, Senderovsky M, Finn BC, Emery N, Bottaro F, et al. Artritis séptica del pubis en dos deportistas. *Medicina (B Aires).* 2012; 72(3): 247-50.
3. Karpos PA, Spindler KP, Pierce MA, Shull HJ Jr. Osteomyelitis of the pubic symphysis in athletes: a case report and literature review. *Med Sci Sports Exerc.* 1995; 27(4): 473-9.
4. Ross JJ, Hu LT. Septic arthritis of the pubic symphysis: review of 100 cases. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82(5): 340-5. doi: 10.1097/01.md.0000091180.93122.1c.
5. Yax J, Cheng D. Osteomyelitis pubis: a rare and elusive diagnosis. *West J Emerg Med.* 2014 Nov;15(7):880-2. doi: 10.5811/westjem.2014.8.13401.
6. González-González JC, Payán-Martín L. Osteomielitis en un cuadro de osteopatía púbica. *Arch Med Deporte.* 2003; 20(95): 259-262. Accesible en:

- http://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/Caso_clinico-osteomielitis_259_95.pdf (último acceso febrero 2021).
7. Knoeller SM, Uhl M, Herget GW. Osteitis or osteomyelitis of the pubis? A diagnostic and therapeutic challenge: Report of 9 cases and review of the literature. *Acta Orthop Belg.* 2006; 72(5): 541–548.
 8. Gabarró L, Font B, Sala M, Serrate G, Bejarano G, Segura F. Osteítis infecciosa del pubis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26(6): 345–347. Accesible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X08727253> (último acceso febrero 2021).

Posible fístula de líquido cefalorraquídeo tras PCR SARS-CoV-2

Nicolás Jesús Garrido-Moriana¹ y Félix González-Martínez²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

²Servicio de Urgencias. Neurología. Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

Recibido: 08/01/2021

Aceptado: 02/03/2021

En línea: 30/04/2021

Citar como: Garrido-Moriana NJ y González-Martínez F. Posible fístula de líquido cefalorraquídeo tras PCR SARS-CoV-2. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 36-38. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a11.

Cite this as: Garrido-Moriana NJ y González-Martínez F. Possible cerebrospinal fluid fistula after SARS-CoV-2 CRP. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 36-38. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a11.

Autor para correspondencia: Nicolás Jesús Garrido-Moriana. njgarr@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Rinoliquorrea
- ▷ PCR
- ▷ COVID-19
- ▷ Exudado
- ▷ Nasofaríngeo

Keywords

- ▷ Rhinoliquorrhea
- ▷ CRP
- ▷ COVID-19
- ▷ Exudate
- ▷ Nasopharyngeal

Resumen

Hasta el momento se están realizando numerosos exudados nasofaríngeos para diagnosticar la infección por SARS-CoV-2 y diariamente aumenta el número de pruebas. El objetivo de este caso clínico es mostrar la posible iatrogenia que se puede producir, siendo el primer caso publicado en paciente sin antecedentes ni alteraciones en el área nasal.

Abstract

So far, numerous nasopharyngeal swabs are being performed to diagnose the SARS-CoV-2 virus, and this number of tests is increasing daily. The objective of this clinical case is to show the possible iatrogenesis that may occur, being the first case published in a patient with no alterations in the nasal area.

Puntos destacados

- ▷ Hasta el 12 de noviembre de 2020, en España, se han realizado 20.742.051 pruebas diagnósticas (15.068.978 PCR de exudado nasofaríngeo para SARS-CoV-2).
- ▷ La importancia del caso radica en la descripción de una complicación en forma de fístula de líquido cefalorraquídeo.

Introducción

A finales de 2019 se identificó en Wuhan (China) un nuevo tipo de coronavirus extendiéndose rápidamente y causando gran número de casos en todo el mundo. En febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó la enfermedad como COVID-19¹.

Actualmente identificar a los pacientes que portan el virus y, por ende, los subsidiarios de padecer COVID-19 se realiza mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sobre una muestra de exudado nasofaríngeo obtenido mediante un hisopo que se introduce en una o ambas narinas². Son test muy específicos capaces de detectar de forma precisa bajos niveles de RNA viral en muestras que contengan dicho ARN³. Sin embargo, no se han descrito bien las complicaciones asociadas a esta prueba.

Caso clínico

Antecedentes personales y exploración física

Paciente sin antecedentes personales de interés que ingresa en el servicio de Neurología por la aparición de rinoliquorrea derecha, con sabor salado y cefalea frontal inmediatamente tras la realización de la toma de exudado nasofaríngeo a través de la fosa nasal derecha para el cribado de coronavirus subtipo SARS-CoV-2. No presentaba otra sintomatología asociada. A la exploración la paciente presentaba buen estado general, hemodinámicamente estable y con rinorrea derecha, sin fiebre ni signos meníngeos. Analíticamente sin hallazgos reseñables.

Ante la sospecha clínica de fístula de LCR, revisamos la bibliografía y no encontramos un protocolo de actuación claro. Sin embargo, sabemos que el diagnóstico se debe hacer en base a dos puntos: la demostración de LCR en la rinorrea y la identificación del sitio preciso de la lesión.

Pruebas complementarias

En primer lugar se decide realizar una fibroscopia nasal en la que no se aprecia ningún defecto óseo aunque sí la presencia de un líquido anaranjado.

La primera herramienta diagnóstica es demostrar la presencia de LCR en las secreciones nasales mediante el uso de marcadores bioquímicos específicos como el test de beta-2-transferina.

Se consigue recoger muestra de posible LCR y se solicita dicho test y una tomografía axial computarizada (TAC) de senos paranasales y cortes finos óseos para tratar de identificar el lugar exacto de la lesión. En dicho TAC no se observan claros defectos de la lámina cribosa y el test de beta-2-transferina finalmente no es diagnóstico por la escasez del volumen de muestra.

Ante la persistencia clínica de rinoliquorrea, se decide continuar con el proceso diagnóstico y solicitar al servicio de Medicina Nuclear una cisternografía con radionúclidos, técnica empleada para certificar la aparición de fístulas sobre todo de etiología traumática.

Para llevar a cabo esta técnica se administra, por punción lumbar, un medio de contraste a base de gadolinio; se colocan cuatro torundas para tratar de evidenciar la salida de LCR (en ambas fosas nasales y en ambos conductos auditivos externos). Se realizan a las 2 h y 24 h controles gammagráficos y determinaciones semicuantitativas de las torundas de localización nasal y en CAE, bilaterales, donde se obtienen unas cifras absolutas de licuorrea nasal bilateral con predominio derecho:

- Fosa nasal derecha: 34.974 cuentas por minuto (cpm) (2 h) y 31.272 cpm (24 h).
- Fosa nasal izquierda: 14.660 cpm (2 h) y 6.263 cpm (24 h).
- Oído izquierdo: 60 cpm (2 h) y 2 cpm (24 h).
- Oído derecho: 63 cpm (2 h) y 0 cpm (24 h).

Evolución

Finalmente, tras haber estimado el diagnóstico de fístula de LCR postraumática tras la realización de PCR SARS-CoV-2, la paciente dejó de emitir LCR nasal. Apareció una cefalea tras la punción lumbar que podría interpretarse como síndrome de hipotensión liquoral.

Actualmente la paciente está en seguimiento en consultas externas y no ha vuelto a presentar otro episodio de rinoliquorrea.

Diagnóstico

Fistula de líquido cefalorraquídeo tras la realización de PCR para SARS-CoV-2.

Discusión y conclusión

En nuestro conocimiento únicamente hay descrito en Estados Unidos un caso de fístula de LCR iatrogénica después de un exudado nasofaríngeo para COVID-19. Sin embargo, era un paciente con un defecto no diagnosticado en la celdilla etmoidal que ya estaba presente en imágenes del 2017 provocándole un encefalocele posterior⁴. Por tanto, nuestro caso sería el primero de daño iatrogénico a una persona sin ningún tipo de antecedente ni de alteración previa en el área nasal.

La PCR es la prueba de elección para diagnosticar SARS-CoV-2. La técnica consiste en la toma de la muestra con un hisopo fino y flexible que se introduce por una narina hasta alcanzar la nasofaringe, dejándolo varios segundos y retirándolo lentamente mientras se gira para absorber las secreciones. Esta toma va seguida de otra en faringe.

A día de hoy sabemos que la fístula de líquido cefalorraquídeo (salida anormal de LCR, en general por rotura de la aracnoides y duramadre) es relativa-

mente frecuente en pacientes con fractura de la base del cráneo. Estas fístulas se clasifican en dos según su etiología: traumáticas (a su vez secundarias a traumatismos o a procedimientos quirúrgicos) y espontáneas.

Para realizar el diagnóstico hay que demostrar la salida de LCR y también identificar el punto exacto de la lesión⁵. Lo más estudiado hasta el momento ha sido el manejo de las fístulas de LCR postraumáticas.

Dado el antecedente traumático mediante realización de PCR nasofaríngea y según la anatomía nasal (Figura 1), lo primero que hay que intentar es la visualización directa del defecto óseo en la lámina cribosa mediante fibroscopia nasal directa. Si se evidenciara salida de líquido, hay que demostrar la naturaleza de ese líquido mediante el uso de marcadores bioquímicos específicos⁶, como la β 2-transferina (β 2-Tr) y la proteína β -traza (β -Tr), que tienen una elevada sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de fístula de LCR.

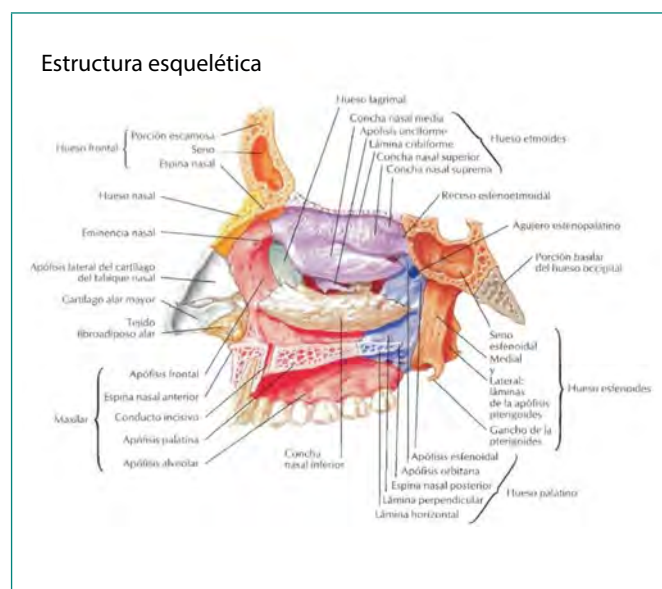


Figura 1. Anatomía nasal.

El diagnóstico de la fístula de LCR debe ser rápido por las complicaciones derivadas de no tratarla. Así, una fístula de LCR que se mantiene durante meses tiene un 57% de probabilidad de desarrollar una meningitis⁷. Por ello, algunos autores consideran la cisternografía con tomografía multidetectores como el procedimiento de elección para identificar el lugar de las fístulas de LCR (Figura 2).

En cuanto al tratamiento se debe valorar principalmente la topografía y la característica de la fractura. Algunos estudios publicados se inclinan por la realización de técnicas endoscópicas⁸ para el cierre de la fístula ya que disminuye el riesgo de recurrencia frente a cirugía abierta. En la mayoría de los centros el tratamiento inicial es conservador (del 77 al 90% de los casos se resuelven de manera autolimitada en las primeras cuatro semanas) sin que exista evidencia de que el uso de antibióticos profilácticos disminuya la incidencia de infecciones meningéas.

Para concluir, este caso clínico demuestra que puede existir iatrogenia tras una PCR nasofaríngea para SARS-CoV-2. Por ello, se deberían considerar adecuada utilización de la técnica de recogida o bien de cribado alternativos como el exudado salival, sobre todo con pacientes que ya presenten defectos conocidos de la base del cráneo o algún tipo de predisposición a formar fístulas tras este procedimiento.

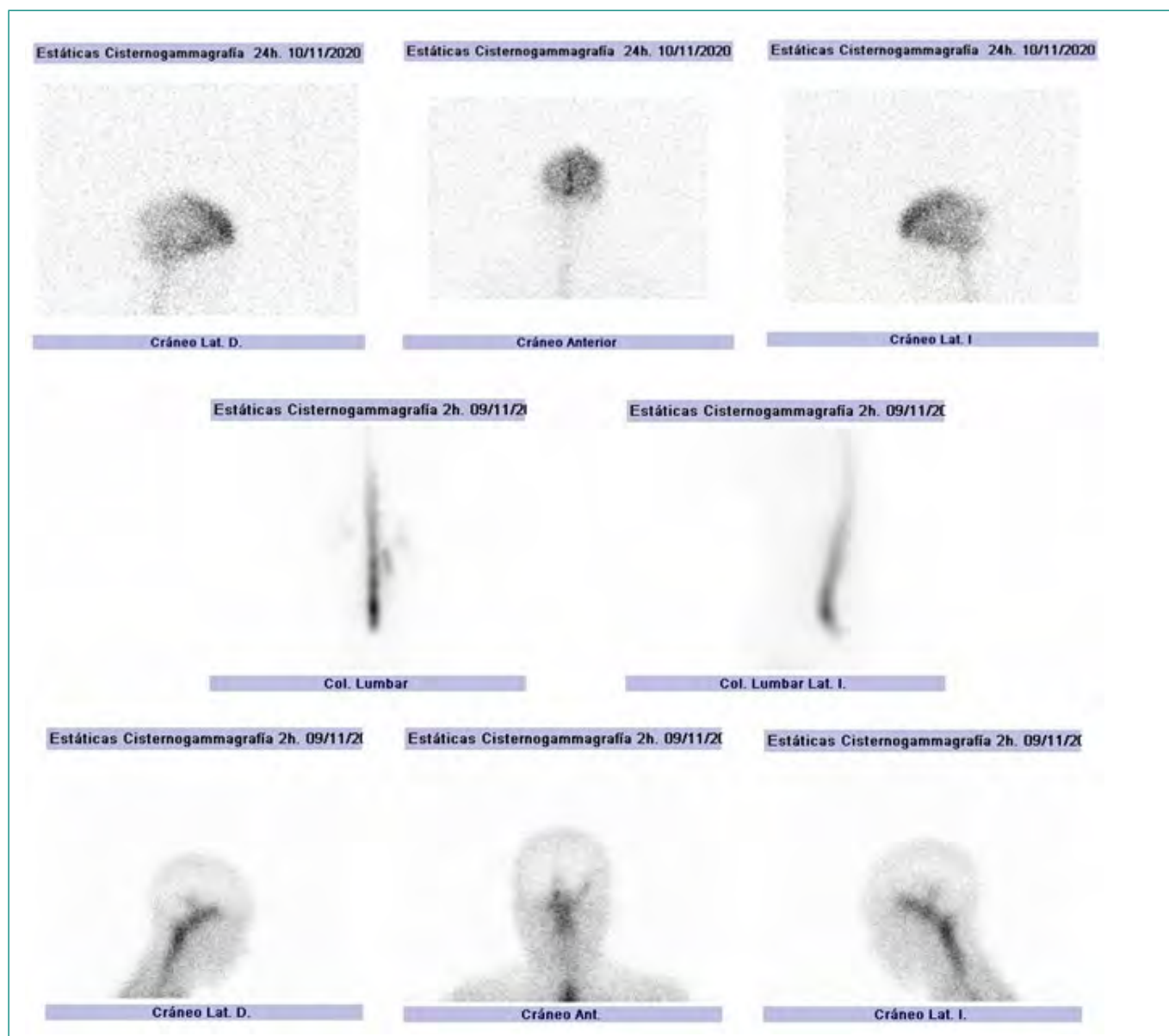


Figura 2. Cisternogammagrafías.

Bibliografía

- World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
- Patel A, Jernigan DB; 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(5): 140-146. doi: 10.15585/mmwr.mm6905e1.
- Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 8: CD013705. doi: 10.1002/14651858.CD013705.
- Sullivan CB, Schwalje AT, Jensen M, Li L, Dlouhy BJ, Greenlee JD, et al. Cerebrospinal Fluid Leak After Nasal Swab Testing for Coronavirus Disease 2019. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 146(12): 1179-1181. doi: 10.1001/jamaoto.2020.3579.
- González-Sánchez JG, Chávez-Velázquez AM, Velázquez-Santana H. Manejo integral de fístulas de líquido cefalorraquídeo. *An Orl Mex* 2012; 57(1): 25-30. Accesible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2012/aom121e.pdf>. (último acceso enero 2021).
- Cárdenas-Fernández MC, Gimeno-Hernández J, Lombardía-González C, de Miguel-Fernández-Miranda, C. Utilidad de la β 2-transferrina y la proteína β -traza en el diagnóstico de fístula de líquido cefalorraquídeo. *Revista del laboratorio clínico.* 2017; 10(4): 173-179. doi: 10.1016/j.labcli.2017.06.006.
- Osorio-Valero M, Carrillo-Novia D, Grande-Miranda H. Utilidad de la cisternografía con tomografía en la evaluación de las fístulas de líquido cerebrospinal. *Anales de Radiología México.* 2015; 14: 215-227. Accesible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2015/arm152j.pdf>. (ultimo acceso enero 2021).
- Lee TJ, Huang CC, Chuang CC, Huang SF. Transnasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea and skull base defect: ten-year experience. *Laryngoscope.* 2004; 114(8): 1475-81. doi: 10.1097/00005537-200408000-00029.

Tuberculosis hepática aislada mimetizando un tumor hepático en un paciente en diálisis

Camilo Andrés García-Prada¹, Tomás Rodríguez-Yanez¹, Angie Córdoba-Caballero², Fernando De-La-Vega-Del-Risco³

¹Servicio de Medicina Interna. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia

²Servicio de Medicina General. Universidad del Magdalena. Santa Marta. Colombia

³Servicio de Infectología. Hospital Universitario del Caribe. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia

Recibido: 15/06/2020

Aceptado: 16/02/2021

En línea: 30/04/2021

Citar como: García-Prada CA, Rodríguez-Yanez T, Córdoba-Caballero A, De-La-Vega-Del-Risco F. Tuberculosis hepática aislada mimetizando un tumor hepático en un paciente en diálisis. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 32-35. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a10.

Cite this as: García-Prada CA, Rodríguez-Yanez T, Córdoba-Caballero A, De-La-Vega-Del-Risco F. Isolated liver tuberculosis mimicking a liver tumor in a patient on dialysis. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 32-35. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a10.

Autor para correspondencia: Camilo Andrés García-Prada. cgarciap4@unicartagena.edu.co

Palabras clave

- ▷ Uremia
- ▷ Tuberculosis hepática
- ▷ Hemodiálisis

Resumen

La tuberculosis (TB) hepática aislada es una forma rara de TB extrapulmonar, incluso en países donde la tuberculosis se comporta como un problema de salud pública. Su diagnóstico es complejo dada la baja especificidad del cuadro clínico y al limitado rendimiento diagnóstico de los estudios microbiológicos para establecer la presencia del *Mycobacterium tuberculosis*.

Presentamos el caso de un varón de 65 años con enfermedad renal crónica grado 5 en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis quien presentó cuadro clínico de 3 días de evolución asociado a dolor abdominal y anorexia. En la ecografía se evidenció lesiones hepáticas hipoechoicas, corroboradas por tomografía de abdomen con hallazgos sugestivos de neoplasia hepática secundaria sin establecerse un origen primario. La biopsia de hígado finalmente condujo al diagnóstico de tuberculosis hepática sin encontrarse compromiso pulmonar o extrapulmonar adicional. Concluimos que las formas extrapulmonares de TB son entidades clínicas que pueden estar precipitadas por condiciones ligadas a inmunosupresión como es la enfermedad renal crónica (ERC).

Keywords

- ▷ Uremia
- ▷ Hepatic tuberculosis
- ▷ Hemodialysis

Abstract

Isolated tuberculosis (TB) of the liver is a rare form of extrapulmonary presentation of the disease, even in countries where tuberculosis is a public health concern. Given its low incidence, diagnosis is complex since the specificity of the clinical picture and microbiological studies have limited detection of *Mycobacterium tuberculosis*.

We present the case of a 65 years-old male with grade 5 chronic kidney disease in renal replacement therapy with hemodialysis and a clinical course of 3 days of abdominal pain and anorexia. Imaging studies showed hypoechoic liver lesions on ultrasound, corroborated by simple and contrasted abdominal tomography, in which findings were suggestive of secondary hepatic neoplasia without establishing a primary origin. Finally, a liver biopsy was performed and led to liver tuberculosis diagnosis without additional pulmonary or extrapulmonary involvement. We concluded that extrapulmonary forms of TB are clinical entities that may be precipitated by conditions linked to immunosuppression, such as chronic kidney disease (CKD), particularly in the last stages.

Puntos destacados

- ▷ La enfermedad renal crónica es un estado de inmunosupresión reconocido y los síntomas inespecíficos en estos pacientes se deben estudiar en profundidad.
- ▷ La tuberculosis hepática primaria es una presentación rara de la TB extrapulmonar pero se ha asociado a los pacientes en diálisis.

Introducción

La tuberculosis (TB) sigue siendo un problema importante de salud pública a nivel global, siendo la segunda causa de muerte por enfermedades infecciosas. Se estima que alrededor del 30% de la población mundial está infectada con *M. tuberculosis*¹ y, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016,

10,4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,7 millones murieron. La afectación hepática supone menos del 1% de todos los casos de TB², y se asocia generalmente a focos de infección, ya sea pulmonar o en tracto gastrointestinal, o con un estado de inmunosupresión³.

Los casos de tuberculosis hepática aislada o primaria son raros. En la literatura revisada, se informan casos aislados de TB hepática en pacientes en diálisis. A continuación, presentamos un caso inusual de TB hepática aislada que imita un tumor en el hígado en un paciente en diálisis.

Caso clínico

Antecedentes personales

Varón de 65 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica grado 5 en diálisis. Consulta por presentar cuadro clínico de tres días de evolución caracterizado por: dolor abdominal difuso, tipo cólico, de moderada intensidad; asociado a malestar general, hiporexia, y episodios eméticos de contenido alimenticio.

Exploración física

Al examen físico se encontraba afebril, con signos vitales en rangos normales, abdomen depresible, doloroso a la palpación de hipocondrio derecho; signo de Murphy negativo, sin signos de irritación peritoneal, y no se halló a la palpación la presencia de masas o vísceromegalias.

Pruebas complementarias y evolución

En la analítica se reporta anemia moderada normocítica normocromica; leucocitosis con desviación a la izquierda (17.240 células/mm³); con elevación de azoados propio de su enfermedad de base.

Se le realizó una ecografía abdominal en la que se observó imagen hipoeoica, redondeada, de 18 mm en segmento II hepático; además de imágenes hipoeoicas de 1,6 y 2 cm compatibles con adenomegalias en región de ligamento gastrohepático.

Teniendo en cuenta los hallazgos descritos se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal con contraste, en la cual se identificó una formación hipodensa, sólida, localizada en el lóbulo izquierdo del hígado segmento II de bordes mal definidos de probable etiología neoplásica (Figuras 1 y 2).



Figura 1. TAC de abdomen con y sin contraste: se evidencia formación hipodensa de 73,47 x 88, 58 mm de bordes mal definidos en segmento II de lóbulo izquierdo hepático.



Figura 2. TAC de abdomen con y sin contraste: se evidencia presencia de pequeños ganglios en el retroperitoneo a la altura de la mesentérica superior y tronco celiaco así como adenomegalias latero-aórticas.

Basados en los hallazgos tomográficos, se realizó biopsia de la lesión de hígado con la sospecha de neoplasia hepática de origen secundario. Sin embargo, el estudio histopatológico mostró un parénquima hepático comprometido por proceso inflamatorio crónico granulomatoso necrotizante (Figuras 3, 4 y 5).

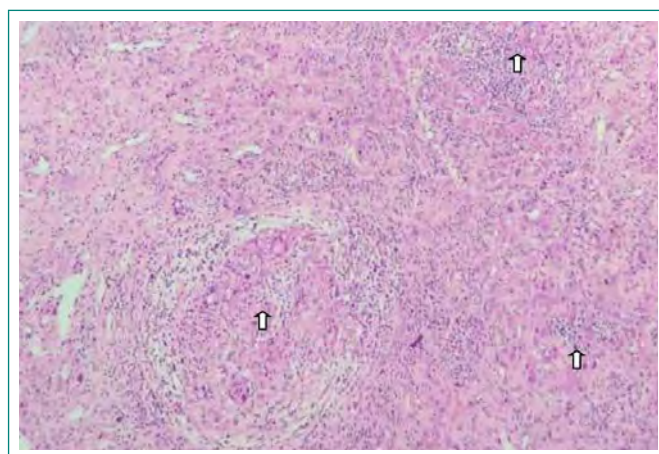


Figura 3. Se observa formación de granulomas necrotizantes asociados a focos de necrosis confluyente e infiltrado linfocítico y formación de agregados linfoides primarios.

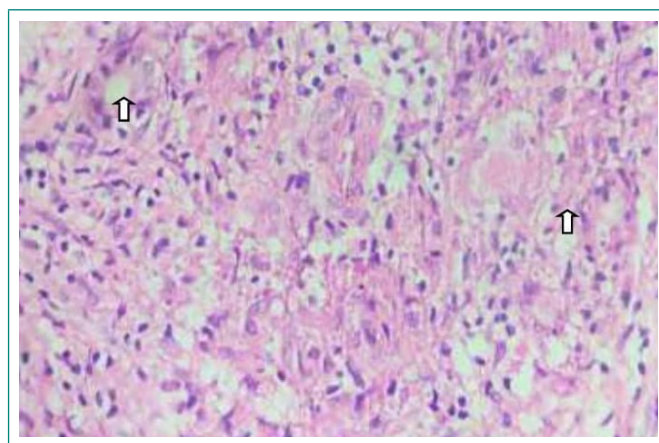


Figura 4. Se observa formación de granulomas necrotizantes con células gigantes multinucleadas tipo Langhans.

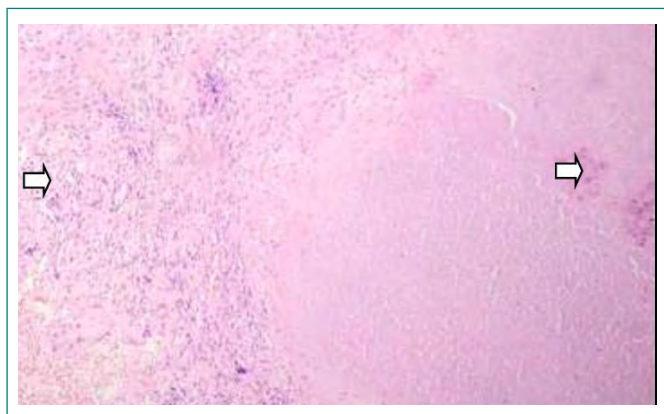


Figura 5. Se identifica fibrosis en banda con nódulos de regeneración y destrucción de ductos biliares.

Teniendo en cuenta la biopsia, datos epidemiológicos y la ausencia de antecedentes o sintomatología clínica asociada a sarcoidosis, se consideró como diagnóstico principal tuberculosis extrapulmonar con compromiso hepático siendo este apoyado por la identificación de BAAR en la coloración de Ziehl-Neelsen de la muestra.

Adicionalmente, se solicitó radiografía de tórax (**Figura 6**) en la cual no se encontró hallazgos sugestivos de tuberculosis pulmonar; además de baciloscopia seriada, los cuales arrojaron resultados negativos; descartándose así tuberculosis pulmonar.



Figura 6. Radiografía de tórax: la expansibilidad pulmonar es simétrica. No hay lesiones consolidativas.

Se le solicitaron estudios para descartar la coinfección con sífilis, HIV, hepatitis B y C; los cuales fueron negativos. Adicionalmente, se inició terapia RIPE (Rifampicina, Isoniacida, Pirazinamida y Etambutol) ajustado al peso y función renal.

Posteriormente, el paciente evolucionó de forma favorable completando su esquema de tratamiento durante 9 meses.

Diagnóstico

Tuberculosis hepática aislada en paciente inmunodeprimido por terapia renal sustitutiva.

Discusión y conclusión

En la presentación extrapulmonar de la TB, la forma hepática se ha considerado como una forma rara⁴. En cuanto a su fisiopatología, se considera que la mayoría de los casos de tuberculosis con afectación hepática son secundarias a una TB miliar que, por vía hematógena, migran los bacilos a la región hepática a través de la arteria hepática o la vena porta. En estos casos, el tracto respiratorio y el sistema gastrointestinal son los primeros en recibir la infección y, posteriormente, se produce la afectación hepática⁵.

La primera descripción se remonta al año 1958 realizada por Bristowe como TB hepática aislada o primaria⁶; posteriormente, Levine la clasificó en 5 formas, que incluyen: (i) TB miliar, (ii) TB pulmonar primaria con afectación hepática, (iii) TB primaria de hígado, (iv) tuberculoma, y (v) colangitis tuberculosa⁶. El presente caso corresponde a la tercera variante.

La TB hepática primaria es extremadamente rara, incluso en países donde la TB es un problema de salud pública², con una prevalencia la cual apenas alcanza el 0,0015% de todas las presentaciones de TB, como se muestra en un estudio realizado en Brunéi⁷, con una presentación clínica consistente en pérdida de peso (64%), dolor abdominal (57,1%), fiebre (50%), ictericia (42,3%) y distensión abdominal (14,3%). Asimismo, la hepatomegalia y esplenomegalia se encuentran en 95% y 18-55% de los casos, respectivamente⁸.

Los hallazgos bioquímicos pueden incluir inversión de la relación albumina-globulina, elevación de AST, ALT y fosfatasa alcalina⁹. Esta presentación de síntomas y hallazgos analíticos tan inespecíficos llevan a que la TB hepática primaria sea confundida comúnmente con otras entidades más prevalentes, tales como: hepatocarcinoma, absceso hepático piógeno y metástasis hepáticas de cánceres primarios. Teniendo en cuenta lo anterior, se considera que hay un retraso en el diagnóstico de aproximadamente 15 días (rango, 1-420 días)⁸ llevando a una morbilidad y mortalidad significativas⁷.

En cuanto al diagnóstico por imagen, los hallazgos radiológicos presentan una especificidad baja; el ultrasonido y la tomografía computarizada evidencian granulomas asociados a necrosis caseosa y, en ocasiones, fibrosis y calcificaciones; también se pueden observar imágenes correspondientes a lesiones hipodensas e hiperdensas respectivamente, de forma similar a las de nuestro paciente. Sin embargo, en otros casos se han encontrado lesiones hiperdensas e hiperecóticas; por ende, el diagnóstico definitivo depende de la demostración del agente etiológico por reacción en cadena de polimerasa (PCR) o en aspirado⁵. En este caso el diagnóstico se hizo mediante tinción de Ziehl-Neelsen sobre la muestra biopsica.

En la actualidad el tratamiento continúa siendo objeto de controversia debido a la presencia de tejido fibroso de los abscesos y el tamaño pueden impedir la penetración de los antibióticos; con la consecuente necesidad de realizar drenaje percutáneo en combinación con perfusión de fármacos antituberculosos a través de catéter⁵. Sin embargo, en nuestro medio no se dispone de este servicio, por esta razón se indicó tratamiento antituberculoso oral durante 9 meses.

Este es un caso raro de TB hepática primaria, imposible distinguir inicialmente de metástasis hepáticas de un cáncer de origen desconocido a través de las técnicas de imagen. Además, los síntomas como dolor abdominal e hiporexia no eran específicos, además estaba afebril. Estos datos junto a la normalidad en la radiografía de tórax y baciloscopias seriadas de esputo dificultaron el diagnóstico. Este es el cuarto caso publicado en la literatura anglosajona de tuberculosis hepática aislada en pacientes que se encuentran en diálisis¹⁰⁻¹².

Bibliografía

1. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016; 387(10024): 1211-26. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8.
2. Kayar Y, Ekinci I, Turkdogan FT, Atay M, Soytaş RB, Kayar NB. A rare case of isolated macronodular hepatic tuberculosis (Tuberculosis) in an immunocompetent patient. *J Pak Med Assoc*. 2015; 65(11): 1235-6.
3. Bandyopadhyay S, Maity PK. Hepatobiliary tuberculosis. *J Assoc Physicians India*. 2013; 61(6): 404-7.
4. Hasan R, Kumar S, Mathew M, Kadavigere R. Isolated hepatosplenic tuberculosis: a rare presentation. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015: bcr2015211065. doi: 10.1136/bcr-2015-211065.
5. Baveja C, Gumma V, Chaudhary M, Jha H. Primary tubercular liver abscess in an immunocompetent adult: a case report. *J Med Case Rep*. 2009; 3: 78. doi: 10.1186/1752-1947-3-78.
6. Levine C. Primary macronodular hepatic tuberculosis: US and CT appearances. *Gastrointest Radiol*. 1990; 15(4): 307-9. doi: 10.1007/BF01888805.
7. Chong VH. Hepatobiliary tuberculosis: a review of presentations and outcomes. *South Med J*. 2008; 101(4): 356-61. doi: 10.1097/SMJ.0b013e318164d4bb.
8. Desai CS, Josh AG, Abraham P, Desai DC, Deshpande RB, Bhaduri A et al. Hepatic tuberculosis in absence of disseminated abdominal tuberculosis. *Ann Hepatol*. 2006; 5(1): 41-3.
9. Chien RN, Lin PY, Liaw YF. Hepatic tuberculosis: comparison of miliary and local form. *Infection*. 1995; 23(1): 5-8. doi: 10.1007/BF01710049.
10. Chen HC, Chao YC, Shyu RY, Hsieh TY. Isolated tuberculous liver abscesses with multiple hyperechoic masses on ultrasound: a case report and review of the literature. *Liver Int*. 2003; 23(5): 346-50. doi: 10.1034/j.1478-3231.2003.00861.x.
11. Kriki P, Thodis E, Deftereos S, Panagoutsos S, Theodoridis M, Kantartzis K et al. A tumor-like manifestation of extrapulmonary tuberculosis in a hemodialysis patient. *Clin Nephrol*. 2009; 71(6): 714-8. doi: 10.5414/cnp71714.
12. Hung YM, Huang NC, Wang JS, Wann SR. Isolated hepatic tuberculosis mimicking liver tumors in a dialysis patient. *Hemodial Int*. 2015; 19(2): 344-6. doi: 10.1111/hdi.12205.

Ascitis grave en varón joven: hay causas malignas rápidamente mortales

María Luisa García-de-Aguinaga¹, María José Gómez-Crespo², Juan Antonio Gómez-Patiño³, Frida Vallejo-Somohano⁴, Noemí García-Miralles⁵

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital El Escorial. Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España

²Servicio de Hematología. Hospital El Escorial. Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España

³Servicio de Radiología. Hospital El Escorial. Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España

⁴Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital El Escorial, Madrid, España

⁵Servicio de Anatomía Patológica. Hospital El Escorial. Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España

Recibido: 04/01/2021

Aceptado: 30/01/2021

En línea: 30/04/2021

Citar como: García-de-Aguinaga ML, Gómez-Crespo MJ, Gómez-Patiño JA, Vallejo-Somohano F, García-Miralles N. Ascitis grave en varón joven: hay causas malignas rápidamente mortales. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 27-31. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a9.

Cite this as: García-de-Aguinaga ML, Gómez-Crespo MJ, Gómez-Patiño JA, Vallejo-Somohano F, García-Miralles N. Severe ascites in young men: there are rapidly fatal malignant causes. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 27-31. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a9.

Autor para correspondencia: María Luisa García-de-Aguinaga. marisa_aguinaga@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Burkitt Linfoma
- ▷ Linfoma No Hodgkin
- ▷ Infecciones virus Epstein-Barr

Keywords

- ▷ Burkitt Lymphoma
- ▷ Lymphoma Non-Hodgkin
- ▷ Epstein-Barr Virus Infections

Resumen

Varón de 37 años que acude a Urgencias por distensión abdominal. Se constata la evidencia de ascitis con masa periduodenal, infiltración peritoneal y trombosis venosa mesentérica. Es diagnosticado en 48 horas de un linfoma de Burkitt esporádico abdominal con afectación cerebral y tratado con quimioterapia, protocolo Burkimab-13. Presenta remisión completa a los 3 meses, que permanece a los dos años del diagnóstico. Es vital sospechar con rapidez esta entidad puesto que el tamaño del tumor se duplica diariamente; sin tratamiento es mortal mientras que, con quimioterapia, la supervivencia alcanza el 65-95%.

Abstract

A 37-year-old male attended the emergency room with abdominal distension. He was found to have ascites with a periduodenal mass, peritoneal infiltration and mesenteric venous thrombosis. He also presented with sudden binocular diplopia. He was diagnosed within 48h with sporadic abdominal Burkitt's lymphoma with brain involvement and treated with chemotherapy, Burkimab-13 protocol. He achieved complete remission after three months and has remained in remission two years after diagnosis. It is critical to suspect this lymphoma quickly since the tumor doubles daily in size and is fatal if left untreated, whereas survival reaches 65-95% with chemotherapy.

Puntos destacados

- ▷ Ante ascitis en jóvenes, hay que descartar etiologías malignas.
- ▷ Es importante realizar ecografía y paracentesis rápidas, incluso en Urgencias.
- ▷ El linfoma de Burkitt es poco frecuente, pero mortal sin tratamiento. En Occidente, es más probable la variante esporádica en varones jóvenes.

el papel del virus de Epstein Barr (VEB) que está presente en el 90% de las formas endémicas¹.

El LB es infrecuente y requiere el diagnóstico rápido para iniciar cuanto antes un tratamiento curativo.

Introducción

El linfoma de Burkitt (LB) es el linfoma más agresivo, duplicando diariamente su tamaño. La forma más frecuente es la endémica, en niños africanos con masas tumorales mandibulares, mientras que la esporádica abdominal ocurre en varones jóvenes de occidente, como el caso que nos ocupa. La patogenia se basa en la translocación (8;14) del oncogen Myc y se desconoce

Caso clínico

Antecedentes personales y enfermedad actual

Varón de 37 años sin hábitos tóxicos ni antecedentes de interés, que acude a Urgencias por distensión abdominal progresiva en los últimos 5 días hasta impedirle la ingesta. En el último mes, refería molestias difusas en abdomen, digestiones más pesadas, dorsalgia, disminución de la diuresis, leve pérdida de peso no cuantificada y sudoración profusa.

Exploración física

Obeso, afebril, abdomen globuloso, distendido, matidez cambiante en flancos. El resto es normal.

Pruebas complementarias y evolución

Al confirmar ascitis por ecografía, ingresa y se realiza analítica completa, TAC abdomen, paracentesis diagnóstica y, a la vista de estos, biopsia peritoneal y masa abdominal.

En nuestro hospital de segundo nivel, se realiza:

- Hemograma, coagulación y orina normales. serología VIH negativa.
- Bioquímica inicial: creatinina 0,93 mg/dL (0,6-1,25); filtrado glomerular 91 mL/min (> 60); ácido úrico 14,4 mg/dL (3,5-7,2), GOT 65 (< 40) y GPT 55 UI/L (< 55), LDH 1.360 UI/L (110-245), albúmina 3,8 g/dL (3,5-5,2), ferritina 1.128 ng/mL (20-270), PCR 4,34 mg/dL (v60). Resto normal.
- Ecografía abdominal (**Figura 1**): líquido libre y engrosamiento omental.

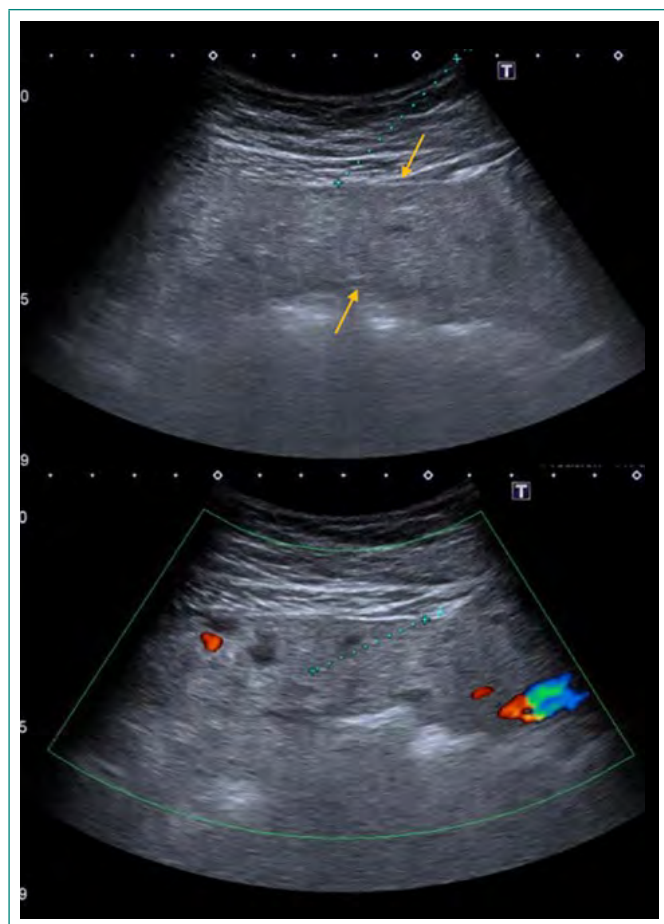


Figura 1. Ecografía. Engrosamiento del omento mayor, aspecto ecográfico (flechas naranjas). Planificación con ecografía-Doppler del trayecto de biopsia realizada en región periumbilical con sistema coaxial y aguja Tru-cut 18G (líneas de puntos azules).

- TAC Abdomen (**Figura 2**): masa intraabdominal de 8 cm en cuarta porción del duodeno/ángulo de Treitz e inicio de yeyuno. Importantes adenopatías intra y retroperitoneales, imágenes nodulares por probables implantes en hipocondrio izquierdo, afectación del epiplón y del mesenterio tipo omental cake, compatible con linfoma como primera posibilidad y trombosis en segmento distal de vena mesentérica¹.



Figura 2. TAC abdomen, corte trasversal y coronal. Masa mesentérica-conglomerado adenopático, en unión de 4ª porción duodeno, ángulo de Treitz e inicio del yeyuno (flechas rectas blancas), engrosamiento peritoneal-omental cake (flechas onduladas) y ascitis (estrella).

- Líquido ascítico: aspecto amarillo turbio. Leucocitos 40.000/microlitro con polimorfonucleares 80% y mononucleares 14%. Se observa un alto porcentaje de células de origen no filiado. Bioquímica al tiempo: glucosa < 5 mg/dL, pH 7,13, LDH > 4.500 UI/L, proteínas 4,1 g/dL, GOT 621. Cumple criterios de exudado con proteínas > 2,5 g/dl. Gram no se observa y ADA (adenosina de-aminasa) negativo.
- Citología de líquido ascítico y biopsia peritoneal con aguja gruesa (**Figura 3**): linfoma no Hodgkin de alto grado, compatible con LB.

Evolución

El segundo día del ingreso, desarrolla fallo renal y diplopía binocular brusca por paresia del VI par craneal derecho, confirmando posteriormente infiltración tumoral en líquido cefalorraquídeo (LCR). Se le trata con enoxaparina por trombosis de vena mesentérica vista en TAC, sueroterapia y rasburicasa para el síndrome de lisis tumoral, así como con cobertura antibiótica con piperacilina/tazobactam intravenoso.

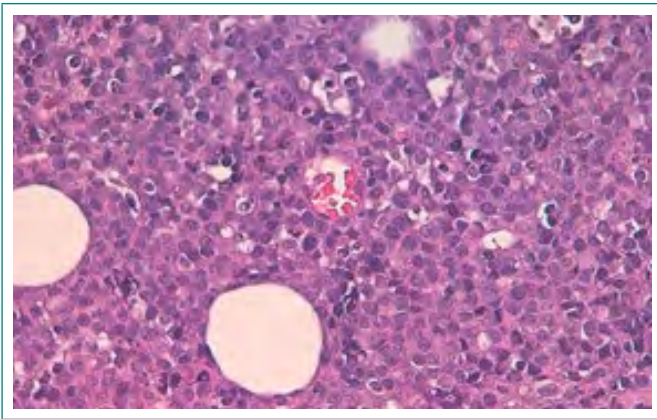


Figura 3. Biopsia de masa abdominal. Imagen en cielo estrellado.

La biopsia es compatible con LB y se traslada urgente a hematología de hospital de tercer nivel para tratamiento oncológico preferente.

En el hospital de tercer nivel, se realiza:

- PET (tomografía con emisión de positrones)-TAC, con hallazgos de malignidad: engrosamiento difuso peritoneal y mesentérico, nódulo pulmonar, múltiples lesiones óseas. Captaciones lineales musculares inespecíficas.
- RNM cerebral: lesiones focales intraóseas sospechosas de malignidad en la calota craneal y cuerpos vertebrales C2 y C3. En el clivus, lesión con extensión intraselar y en el seno cavernoso derecho.
- LCR: infiltración neoplásica.
- Ecocardiograma: normal.
- Biopsia de médula ósea: patrón en cielo estrellado, inmunohistoquímica definitiva de LB, Ki-67 99% y translocación (8;14).

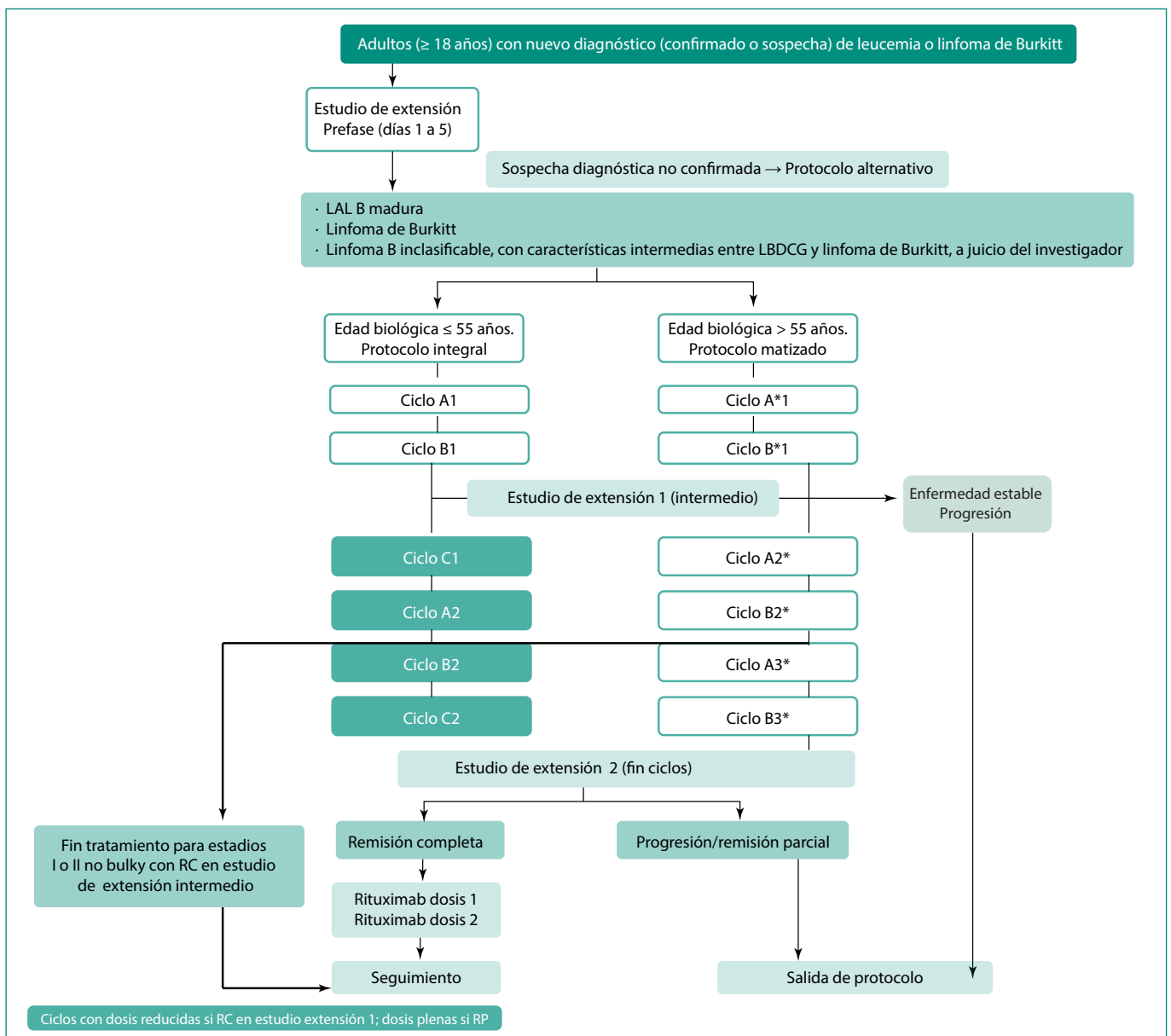


Figura 4. Tratamiento del linfoma de Burkitt, Protocolo Burkimab-13 (fuente: PETHEMA Programa Español de Terapéutica en Hematología de la Sociedad Española de Hematología y GEL-TAMO Grupo Español de Linfomas-Trasplante de Médula ósea. <https://www.sehh.es/servicios-para-los-socios/premios/560-servicios-para-los-socios/pethema/protocolos/burkimab>). Agentes quimioterápicos: - En prefase: Ciclofosfamida, Prednisona y Metotrexato intratecal - En ciclo A1: Rituximab, Metotrexato, Dexametasona, Ifosfamida, Vincristina, Etopósido (VP16), Citarabina - En ciclo B1: Rituximab, Metotrexato, Dexametasona, Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina.

Se trató según el protocolo Burkimab-13 (Figura 4) para menores de 55 años, con remisión parcial tras 2 ciclos por persistencia de lesión en clivus (que desapareció en RNM cerebral a los 3 meses). Como complicaciones, tuvo fracaso renal agudo por síndrome de lisis tumoral, episodios de neutropenia febril requiriendo tratamiento con factor estimulante de colonias (G-CSF) y diarrea por mucositis, resueltos.

En el seguimiento a los 18 meses, se repitieron el PET, TAC, LCR Y BMO, sin evidencia de infiltración neoplásica, considerándolo en remisión completa (RC).

Diagnóstico

Linfoma de Burkitt esporádico, estadio IV B, con masa abdominal-ascitis, infiltración de SNC y trombosis venosa mesentérica.

Discusión y conclusión

El linfoma de Burkitt es el linfoma más agresivo que se conoce, duplicándose cada 24 horas y el 70% se presenta en estadio diseminado III o IV al diagnóstico. Es un linfoma no Hodgkin de células B maduras¹.

Presenta tres formas clínicas: 1) la endémica o africana es 30-50 veces más frecuente y afecta a niños africanos menores de 7 años con tumoraciones en la cara; 2) la esporádica en occidente, que produce masa intraabdominal y 3) la asociada a inmunodeficiencias y VIH, con adenopatías múltiples (Tabla 1).

El LB supone el 30% de los linfomas en pediatría, pero menos del 1% de los linfomas no Hodgkin en adultos.

En la etiopatogenia está implicado el VEB y es esencial la translocación del protooncogen MYC con el gen de las inmunoglobulinas, bien de cadenas pesadas t(8;14), que ocurre en el 80% de los casos, o de cadenas ligeras t(2;8) o t(8;22)³. Este oncogen MYC produce la transformación y proliferación de células B tumorales y la apoptosis celular masiva, con aparición de detritus e hipermetabolismo que explica el aumento de LDH y ácido úrico.

El diagnóstico se realiza con citologías o biopsias de los órganos afectados (masa abdominal en LB esporádico, hueso en LB endémico).

Los tipos histológicos son el plasmocitoide (en VIH), atípico o pleomórfico, y el clásico⁴. Este último tiene población uniforme de linfocitos B de talla

intermedia, con citoplasma basófilo, núcleo grande, grumos cromatínicos, vacuolas lipídicas, numerosas mitosis, intensa apoptosis con detritus fagocitados por macrófagos («cuerpos tingibles») dando el aspecto de imagen «en cielo estrellado». Presenta una alta proliferación con fracción células Ki-67 positivas próxima al 100%. Las células son positivas para marcadores CD45, CD20, CD79, CD10, BCL6, C-Myc, siendo negativas para CD3, CD5/BCL2/CD23/CiqlinaD1/Tdt.

El diagnóstico diferencial hay que realizarlo con neoplasias no hematolinfoides (en hueso: el sarcoma de Ewing, y en abdomen: tumor de Wilms y neuroblastomas en niños, tumores del estroma gastrointestinal en adultos) y otras hematolinfoides, como leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B o T, leucemia mieloide indiferenciada, linfoma B del manto y linfoma B difuso de células grandes.

El tratamiento debe controlar el síndrome de lisis tumoral e iniciar en las primeras 48 horas quimioterapia intensiva con ciclofosfamida, vincristina, metotrexate, doxorubicina y citarabina^{5,6}. Siempre con quimioterapia intratecal y esteroides⁷ porque el 40% puede tener recidiva cerebral en el primer año. Tras los 2 primeros ciclos, se evalúa respuesta clínica, analítica y PET-TAC, determinando remisión completa (RC), parcial o refractariedad.

El seguimiento será cada 3-4 meses el primer año; cada 6 meses, el segundo año y, después, anual.

En cuanto al pronóstico, con tratamiento, las tasas de RC son del 65-95%. Es peor según la edad y el estadio inicial del LB⁸. Las recaídas son poco frecuentes y ocurren generalmente antes de un año. El tratamiento de rescate con quimioterapia es poco eficaz y el trasplante de progenitores hematopoyéticos es una opción.

Bibliografía

- Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012; 379(9822): 1234-44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61177.
- Manning MA, Somwaru AS, Mehrotra AK, Levine MS. Gastrointestinal Lymphoma: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiol Clin North Am*. 2016; 54(4): 765-84. doi:10.1016/j.rcl.2016.03.007.
- Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Br J Haematol*. 2012; 156(6): 744-56. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.09013.x.

Formas clínicas	Endémica (la más frecuente)	Esporádica	Asociada a inmunodeficiencia
Distribución geográfica	África Ecuatorial y Papúa Nueva Guinea, en zonas de malaria	Población caucásica de Estados Unidos, Centroamérica y Europa	Amplia distribución geográfica
Incidencia anual	3-6 casos/100.000 niños	2 casos/1.000.000 personas	-
Población afectada	Niños de 4 a 7 años Varones/mujeres 2/1	Más frecuente en menores de 35 años Varones/mujeres 3-4/1	Personas con VIH-SIDA (CD4 > 200) y trasplantes de órganos
Clínica	Tumoración de huesos faciales en 70% casos (mandíbula y periorbitarios). Además afectación del SNC y abdomen	Masa intraabdominal (ileocecal) en 90% casos. Además invasión de médula ósea, ganglios, SNC y pleural	Adenopatías difusas (es enfermedad definitiva de SIDA)
Exposición al virus Epstein-Barr (VEB)	90%	15-30%	40%
Translocación t(8;14)	En fase temprana del desarrollo de linfocitos B	En fase tardía	

Tabla 1. Formas clínicas del linfoma de Burkitt.

4. Montes Moreno S. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. Ed. Sociedad Española de Anatomía Patológica. International Academy of Pathology. Edición 2015. Pp 90-137
5. Gastwirt JP, Roschewski M. Management of adults with Burkitt lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol. 2018; 16(12): 812-822.
6. Oosten LEM, Chamuleau MED, Thielen FW, de Wreede LC, Siemes C, Door-duijn JK, et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. Ann Hematol. 2018; 97(2): 255-266. doi: 10.1007/s00277-017-3167-7.
7. Wilson WH, Bromberg JE, Stetler-Stevenson M, Steinberg SM, Martin-Martin L, Muñoz C, et al. Detection and outcome of occult leptomeningeal disease in diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. Haematologica. 2014; 99(7): 1228-35. doi: 10.3324/haematol.2013.101741.
8. O'Rourke E, Malone A, O'Marcaigh A, Storey L, Betts D, McDermott M, et al. Burkitt Lymphoma/Leukaemia in Children & Young Adolescents. Ir Med J. 2020; 113(1): 6.

Hipokalemia severa como manifestación de síndrome de Cushing ectópico asociado a colangiocarcinoma

Citlalli Elizabeth Mora-Navarro¹, Heriberto González-Andrade¹, Sandra Muñoz-Plascencia¹, Jorge González-Estrada², José Ismael Espejo-Plascencia³

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías ISSSTE. Jalisco, México

²Servicio de Endocrinología. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías ISSSTE. Jalisco, México

³Servicio de Patología. Instituto Jalisciense de Cancerología. Jalisco, México

Recibido: 23/11/2020

Aceptado: 29/01/2021

En línea: 30/04/2021

Citar como: Mora-Navarro CE, González-Andrade H, Muñoz-Plascencia S, González-Estrada J, Espejo-Plascencia JI. Hipokalemia severa como manifestación de síndrome de Cushing ectópico asociado a colangiocarcinoma. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 23-26. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a8.

Cite this as: Mora-Navarro CE, González-Andrade H, Muñoz-Plascencia S, González-Estrada J, Espejo-Plascencia JI. Severe hypokalemia as a manifestation of ectopic Cushing's syndrome associated with cholangiocarcinoma. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 23-26. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a8.

Autor para correspondencia: Citlalli Elizabeth Mora-Navarro. elimora03@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Hipokalemia
- ▷ Síndrome de Cushing
- ▷ Secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa
- ▷ Colangiocarcinoma

Resumen

El síndrome de Cushing ectópico es una entidad poco frecuente, pero generalmente grave, debido a la secreción de hormona adrenocorticotropa o, en casos excepcionales, de hormona liberadora de corticotropina por tumores extra hipofisarios. Se ha de considerar una emergencia endocrinológica que requiere un manejo multidisciplinario y simultáneo del hiper cortisolismo, comorbilidades asociadas y tratamiento etiológico. Presentamos un caso de síndrome de Cushing ectópico, donde damos a conocer las principales características clínicas y bioquímicas asociadas al hiper cortisolismo intenso, y su rápida evolución clínica secundario a un colangiocarcinoma.

Keywords

- ▷ Hypokalemia
- ▷ Cushing's Syndrome
- ▷ Ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion
- ▷ Cholangiocarcinoma

Abstract

Ectopic Cushing's syndrome is a rare, but generally serious entity due to the adrenocorticotrophic hormone secretion or, in exceptional cases, corticotropin-releasing hormone secretion by extra pituitary tumors. It should be considered an endocrine emergency that requires multidisciplinary and simultaneous management of hypercortisolism, associated comorbidities and etiological treatment. We present a case of ectopic Cushing's syndrome to describe the main clinical and biochemical features associated with intense hypercortisolism and its rapid clinical evolution associated with cholangiocarcinoma.

Puntos destacados

- ▷ La evolución de los pacientes con síndrome de Cushing ectópico es usualmente acelerada, con síntomas predominantemente catabólicos.
- ▷ El diagnóstico temprano y la localización del tumor son puntos cruciales para el tratamiento y pronóstico de los pacientes.

El diagnóstico precoz y la localización de la fuente ectópica de ACTH es crucial para el pronóstico del paciente. La resección del tumor es el tratamiento ideal; sin embargo, continúa siendo un desafío diagnóstico^{2,3}.

Caso clínico

Antecedentes personales y enfermedad actual

Varón de 51 años de edad, con antecedente de consumo de alcohol durante 30 años. Niega tabaquismo y uso de otras drogas.

Un año previo a su ingreso se le diagnosticó hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2 que debutó con estado hiperosmolar hiperglucémico.

Comenzó con pérdida de peso de 25 kg en 8 meses y cambio de coloración de la piel. Posteriormente se suma debilidad en extremidades inferiores que condicionó caídas en múltiples ocasiones.

Introducción

El síndrome de Cushing (SC) causado por secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y/o hormona liberadora de corticotropina (CRH) representa entre el 9-18% de los casos de SC ACTH-dependiente¹. Entre las causas más comunes se encuentran el carcinoma de células pequeñas de pulmón y los tumores con diferenciación neuroendocrina^{2,3}. Se caracteriza por una progresión rápida de los síntomas como: hipertensión, alteración del metabolismo de la glucosa, debilidad muscular proximal e hipokalemia severa^{1,3}.

Acude al servicio de Urgencias por aumento de debilidad que le imposibilitaba la deambulación, además de náuseas y vómito.

Exploración física

- Tensión arterial: 130/75 mmHg; frecuencia cardíaca: 94 lpm.
- Piel y mucosas: escleras ictericas, acantosis nigricans, Petequias en tórax, abdomen y extremidades superiores e hiperpigmentación en axilas y región inguinal (Figura 1).
- Abdomen: hepatomegalia 3 cm por debajo del borde costal.
- Extremidades hipotróficas, fuerza 3/5 proximal y 4/5 distal en escala de Daniels.



Figura 1. Hiperpigmentación en zona inguinal.

Pruebas complementarias

En los estudios de laboratorio iniciales se documentó alteración en las pruebas de función hepática, hipokalemia severa y alcalosis metabólica (Tabla 1).

Estudio	Unidades	Resultado	Valores de referencia
Hemoglobina	g/dL	13,5	13,2-18
Plaquetas	10 ³ µL	161	150-400
Leucocitos	10 ³ µL	13,39	4,5-10,5
Neutrófilos	%	90,3	50-70
Linfocitos	%	7,4	20-40
Glucosa	mg/dL	407	74-106
Creatinina	mg/dL	0,45	0,7-1,2
Sodio	mmol/L	134,9	136-145
Potasio	mmol/L	1,94	3,5-5,1
ALT/TGP	U/L	79	< 41
AST/TGO	U/L	52,7	< 40
Bilirrubina total	mg/dL	3,65	0-1,2
Bilirrubina directa	mg/dL	2,69	0-0,5
DHL	U/L	1025	240-480
Gasometría arterial			
pH		7,63	7,38-7,42
HCO ₃	mmol/L	42,5	22-26
PCO ₂	mmHg	44	38-42
OTROS	Serologías para VIH, Hepatitis B y C negativas		

Tabla 1. Exámenes de laboratorio iniciales: biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática.

Ecografía abdominal: glándula hepática de dimensiones incrementadas y ecogenicidad heterogénea.

Evolución

Persistía con hipokalemia severa a pesar de continuar con reposición intravenosa de potasio. Se solicitaron niveles de K urinario 37,3 mmol (< 15) y gradiente transtubular de potasio 15 (> 7 sugestivo de aumento de actividad mineralocorticoide), renina 3,8 UI/mL (4,4-46,1) (Figura 2).

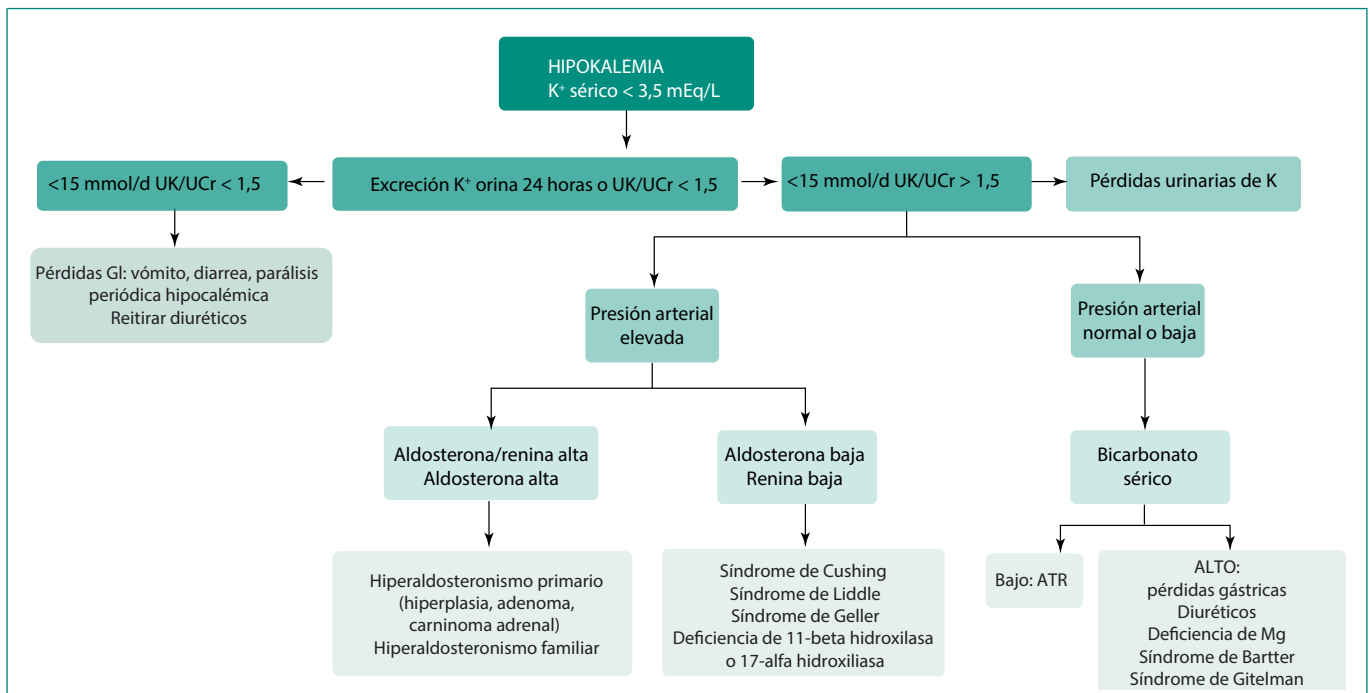


Figura 2. Flujoograma para abordaje diagnóstico de hipokalemia⁴. GI: gastrointestinal. ATR: acidosis tubular renal.

Se solicitó cortisol sérico nocturno: 55,82 mcg/dL (4,5-24). Se corroboró con prueba de supresión con 1 mg de dexametasona (cortisol mayor a 80 mcg/dL). Posteriormente se solicitó ACTH: 149 pg/mL (< 46).

Ante la sospecha clínica de SC ectópico se solicitó tomografía contrastada de cuello, tórax y abdomen, que muestra hígado aumentado de tamaño, bordes irregulares, densidad heterogénea con lesiones en todo el parénquima hepático desde 11 a 60,6 mm de diámetro (Figura 3).

Marcadores tumorales: antígeno carcinoembrionario (ACE) 11,81 ng/mL (< 4), CA 19,9 en 434,1 U/mL (< 37).

Se realiza biopsia que muestra una neoplasia con células pequeñas, poligonales, con citoplasma basófilo tenue, núcleos asimétrico con incremento de cromatina y mitosis anormales; acúmulos glandulares irregulares, entre un tejido fibroso con mínimo infiltrado inflamatorio.



Figura 3. TC abdominal. Lesiones hiperdensas que captan medio de contraste y presentan realce periférico.

El estudio inmunohistoquímico presentaba positividad para pancitoqueratina, citoqueratina (CK) 19 positiva ++, CK 7 negativa, HepPar-1 negativo, HepPar-2, ACE positivo en el 20% de células y glándulas neoplásicas con intensidad +, (Figura 4). Hallazgos correspondientes a un colangiocarcinoma.

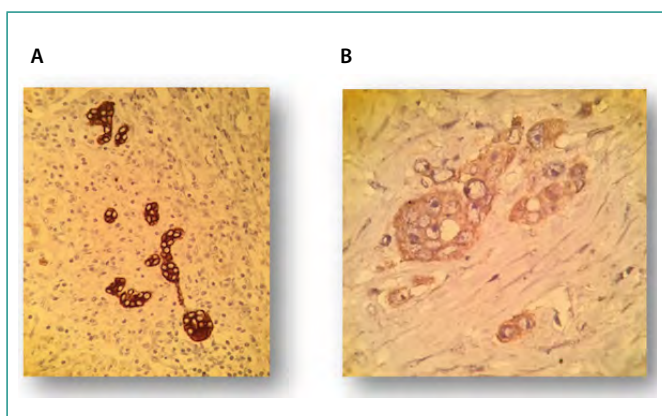


Figura 4. Inmunohistoquímica. **A.** Pancitoqueratina positiva ++++. **B.** Estructuras glandulares anormales, acinares o pseudopapilares entre un tejido fibroso con positividad para HepPar-2 (++). Tomadas a 100x.

Se inició tratamiento con ketoconazol y espirolactona. Además se indicó capecitabina por oncología. Solicitamos apoyo al servicio de cirugía general para realizar adrenalectomía bilateral debido a la pobre respuesta al tratamiento;

sin embargo, no fue posible por presentar múltiples lesiones metastásicas y adherencias.

Finalmente, presenta insuficiencia respiratoria asociada a infección de vías respiratorias bajas que condicionó la muerte del paciente.

Diagnóstico

Síndrome de Cushing ectópico asociado a colangiocarcinoma.

Discusión y conclusión

El síndrome de Cushing ectópico es causado por la secreción de ACTH y/o anecdóticamente CRH por tumores extra hipofisarios^{1,3,5}. La localización es intratorácica en un 40-60% de los casos.

Antes la causa más común era el carcinoma de células pequeñas de pulmón; sin embargo, en la actualidad se asocia a diversos tumores con diferenciación neuroendocrina (TNE) como los tumores carcinoides, de timo, páncreas, tiroides, feocromocitomas, entre otros, y, en raras ocasiones, a tumores de órganos sólidos^{2,3,5}.

La presentación clínica tiene una evolución acelerada y un fenotipo atípico en comparación con la enfermedad de Cushing (EC). Presenta síntomas como hipokalemia severa (hasta en un 70%), hipertensión arterial, alteración del metabolismo de la glucosa, debilidad y atrofia muscular proximal, alcalosis metabólica, edema, fragilidad capilar e hiperpigmentación cutánea^{1,3,6}.

Ante la sospecha clínica de SC y excluyendo el uso de glucocorticoides exógeno, se debe establecer el diagnóstico a través de los siguientes pasos^{3,6-8}:

- La confirmación del hipercortisolismo.
- La diferenciación entre los casos dependientes e independientes de ACTH.
- La diferenciación entre la fuente pituitaria o ectópica.

Cuando se ha descartado la EC por medio de resonancia magnética (RM) hipofisaria o cateterismo de seno petroso inferior, se debe iniciar una búsqueda intencionada de la fuente ectópica de ACTH^{2,8}. La tomografía computarizada (TC) con medio de contraste servirá para identificar las causas más comunes en cuello, tórax y abdomen^{2,3,6}. En caso de no localizarse en dichos estudios se deben realizar otras pruebas como TC por emisión de positrones (PET/CT) con Galio-68 o 18-fluorodeoxiglucosa, gammagrafía con octreotida o Indio-111^{2,3,8}.

La localización del tumor puede ser difícil y retardar el diagnóstico meses, o incluso años. En algunos casos no se logra identificar la neoplasia, permaneciendo oculta entre el 12,5% y el 38% de los casos^{3,5,7}.

El tratamiento ideal es la resección quirúrgica de la lesión primaria³; sin embargo, en muchos casos, la enfermedad tumoral se encuentra avanzada^{2,3,7}. En estos pacientes la alternativa de tratamiento incluye fármacos que inhiban la síntesis de glucocorticoides (ketoconazol, metirapona) y que permitan el control total o parcial del hipercortisolismo³. Para los pacientes con tumores ocultos o que no responden al tratamiento médico, existen otras alternativas como la adrenalectomía bilateral^{1,3,6}.

La mortalidad es muy variable en las distintas series según los tipos de tumores identificados oscilando entre el 21 y el 63%^{1,2}.

Bibliografía

1. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, Gnanamuthu BR, Paul MJ, Abraham DT, et al. ECTOPIC CUSHING SYNDROME: A 10-YEAR EXPERIENCE FROM A TERTIARY CARE CENTER IN SOUTHERN INDIA. *Endocr Pract.* 2017; 23(8): 907-914. doi: 10.4158/EP161677.OR.
2. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi SV, Morani AC, Korivi BR, et al. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2017; 209(1): 19-32. doi: 10.2214/AJR.16.17290.
3. Gutiérrez-Restrepo J, Román-González A. Síndrome de Cushing ectópico: revisión de la literatura. *Rev Colomb Cancerol.* 2016; 20(4): 175-182. doi: 10.1016/j.rccan.2016.03.001.
4. Tinawi M. Hypokalemia: A Practical Approach to Diagnosis and Treatment. *Archives of Clinical and Biomedical Research* 4 (2020): 048-066. doi: 10.26502/acbr.50170088.
5. Araujo Castro M, Marazuela Azpiroz M. Two types of ectopic Cushing syndrome or a continuum? Review. *Pituitary.* 2018; 21(5): 535-544. doi: 10.1007/s11102-018-0894-2.
6. Debono M, Newell-Price JD. Cushing's Syndrome: Where and How to Find It. *Front Horm Res.* 2016; 46: 15-27. doi: 10.1159/000443861.
7. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol.* 2020; 182(4): R29-R58. doi: 10.1530/EJE-19-0877.
8. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol.* 2015; 593(3): 493-506. doi:10.1113/jphysiol.2014.282871.

Hematoma retroperitoneal espontáneo en paciente con SARS-CoV-2

Ana González-Torre-González, Tamara Gómez-Traveso, Raquel Jaso-Tejera, Elena Casuso-Sáenz, Nuria Díez-Herrán

Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de Laredo, Laredo, Cantabria, España

Recibido: 15/11/2020

Aceptado: 14/01/2021

En línea: 30/04/2021

Citar como: González-Torre-González A, Gómez-Traveso T, Jaso-Tejera R, Casuso-Sáenz E, Díez-Herrán N. Hematoma retroperitoneal espontáneo en paciente con SARS-CoV-2. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 19-22. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a7.

Cite this as: González-Torre-González A, Gómez-Traveso T, Jaso-Tejera R, Casuso-Sáenz E, Díez-Herrán N. Spontaneous retroperitoneal hematoma in a patient with SARS-COV-2. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 19-22. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a7.

Autor para correspondencia: Ana González-Torre. ana_gtorre@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ SARS-CoV-2
- ▷ Heparina
- ▷ Hematoma retroperitoneal

Keywords

- ▷ SARS-CoV-2
- ▷ Heparin
- ▷ Retroperitoneal hematoma

Resumen

La asociación del hematoma retroperitoneal y el tratamiento anticoagulante se ha descrito en pocas ocasiones. Dado que el tratamiento con heparina se ha introducido como parte de los protocolos de tratamiento en pacientes con SARS-CoV-2, se ha realizado una revisión de los dos únicos hematomas retroperitoneales espontáneos que han tenido lugar en nuestro hospital. Estos pacientes ingresaron por neumonía asociada a COVID-19 durante el estado de alarma y recibían heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes.

Abstract

The association of retroperitoneal hematoma and anticoagulant treatment has been described in a few cases. Since heparin treatment has been introduced as part of the treatment protocols in patients with Sars-CoV-2, a review of only two spontaneous retroperitoneal hematomas in patients admitted to our hospital. These patients with associated pneumonia to COVID-19 during the alarm state received low molecular weight heparin at anticoagulant doses.

Puntos destacados

- ▷ Evaluar factores de riesgo, criterios clínicos y antecedentes trombóticos familiares y personales a la hora de anticoagular a pacientes ingresados por SARS-CoV-2.
- ▷ Es fundamental que los esquemas de tromboprofilaxis se sustenten en ensayos clínicos bien diseñados para disminuir complicaciones.

Introducción

Aunque se desconoce la incidencia de enfermedad trombótica en pacientes con COVID-19, se sabe que sufren un estado inflamatorio que condiciona un alto riesgo trombótico debido a cambios protrombóticos, daño endotelial y reducción del flujo venoso por el reposo prolongado. Por ello, estos pacientes son candidatos a recibir tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y/o medios físicos en función del riesgo hemorrágico.

Este tratamiento con heparina se ha introducido dentro de los protocolos de tratamiento del SARS-CoV-2 y ha mostrado resultados prometedores al comparar la mortalidad entre usuarios y no usuarios de la misma. Sin embargo, a la hora de pautarla, hay que tener en cuenta la existencia de posibles interacciones y riesgo de sangrado¹. Su prescripción conlleva dudas en la práctica clínica dado que hay poca información sobre cómo abordar el riesgo trombótico, la coagulopatía y el tratamiento anticoagulante de estos pacientes².

El hematoma retroperitoneal espontáneo (HRE) es una entidad poco frecuente y con una evolución potencialmente mortal. El espacio retroperitoneal es un espacio virtual que puede convertirse en un reservorio de sangre, que, habitualmente, se traduce en una falta inicial de sintomatología y, por tanto, en un retraso en el diagnóstico. Generalmente se relaciona con una patología estructural de los órganos retroperitoneales y al uso de medicamentos anticoagulantes asociados o no a antiagregantes plaquetarios.

Caso clínico 1

Antecedentes personales

Varón de 83 años. Antecedentes de HTA, FA permanente y portador de marcapasos por FA bloqueada. Toma tratamiento con furosemida, acenocumarol y valsartán. Ingresó por cuadro de malestar general de una semana de evolución, anorexia, tos seca y febrícula.

Exploración física

Tensión arterial: 191/81 mmHg; frecuencia cardíaca: 64 lpm; saturación de oxígeno basal: 96%; frecuencia respiratoria: 25 rpm. Taquipneico. Auscultación cardíaca: tonos arrítmicos sin soplos. Auscultación pulmonar: hipofonosis generalizada.

Pruebas complementarias

- Analítica: hemograma: normal. INR: 2,84 (0,8-1,28), A. Protrombina: 24% (70-120), FG: 49 mL/min/1,73m² (> 60); LDH: 305 U/L (120-246); CK: 227 U/L (46-171); troponina: 61 ng/L (< 40), PCR: 7,6 mg/dL (< 0,5), y el resto, normal. Gasometría arterial: pCO₂: 28 mmHg (35-48); pO₂: 60 mmHg (80-108), bicarbonato: 21,8 mmol/L (21,2-28,3).
- PCR SARS-CoV-2 positiva.
- Radiografía de tórax: infiltrado alveolointersticial difuso bilateral (**Figura 1**).

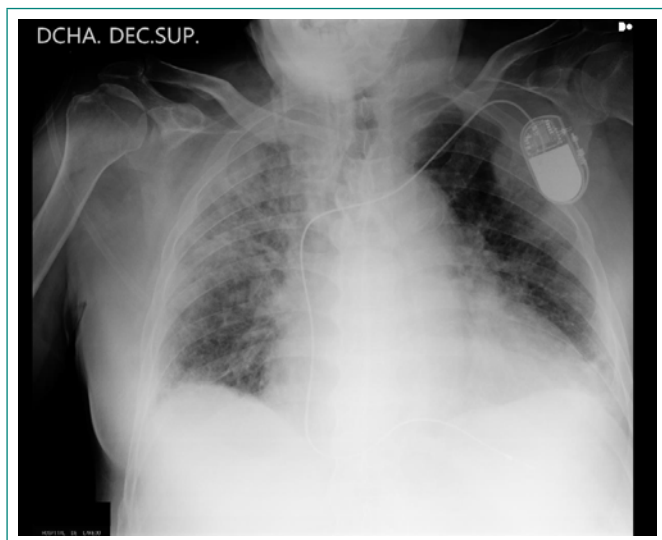


Figura 1. Radiografía de tórax decúbito supino. Infiltrado alveolointersticial difuso bilateral.

Evolución

Presenta una evolución tórpida y precisa tratamiento para la enfermedad principal y varias complicaciones como el fracaso respiratorio hipoxémico, insufi-

ciencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, hiperreactividad bronquial y sobreinfección bacteriana. En los controles analíticos periódicos se objetivó elevación progresiva de reactantes de fase aguda y deterioro de la función renal.

Recibió oxigenoterapia, piperacilina/tazobactam, metilprednisolona 40 mg cada 12 horas, hidroxiquina, broncodilatadores, acetilcisteína, diuréticos y anticoagulación con HBPM ajustada a función renal (60 mg/12 horas) según el protocolo vigente en ese momento en nuestro hospital. Posteriormente, presentó una disminución brusca del nivel de conciencia e inestabilidad hemodinámica, con uso de la musculatura accesoria y dolor abdominal.

Analíticamente se objetivó una caída de tres puntos de la hemoglobina y un empeoramiento de la fórmula leucocitaria, así como una acidosis metabólica. Se solicitó TAC abdominal (**Figura 2**) observándose un engrosamiento del músculo psoas ilíaco derecho hasta región inguinal en relación con hematoma.

Sufre shock hipovolémico sin respuesta a tratamiento con fluidoterapia y aminas vasoactivas que le lleva al fallecimiento.

Caso clínico 2

Antecedentes personales

Mujer de 74 años. Antecedentes de HTA, dislipemia y asma persistente grave eosinofílico. Toma tratamiento con ezetimiba, azitromicina, montelukast, tiotropio y budesonida/formoterol.

Ingresa por cuadro de una semana de evolución consistente en fiebre, tos con expectoración verdosa y disnea.

Exploración física

Tensión arterial: 143/72 mmHg; frecuencia cardíaca: 102 lpm; saturación de oxígeno basal: 96%; frecuencia respiratoria: 18 rpm. Auscultación pulmonar: crepitanes en base derecha.

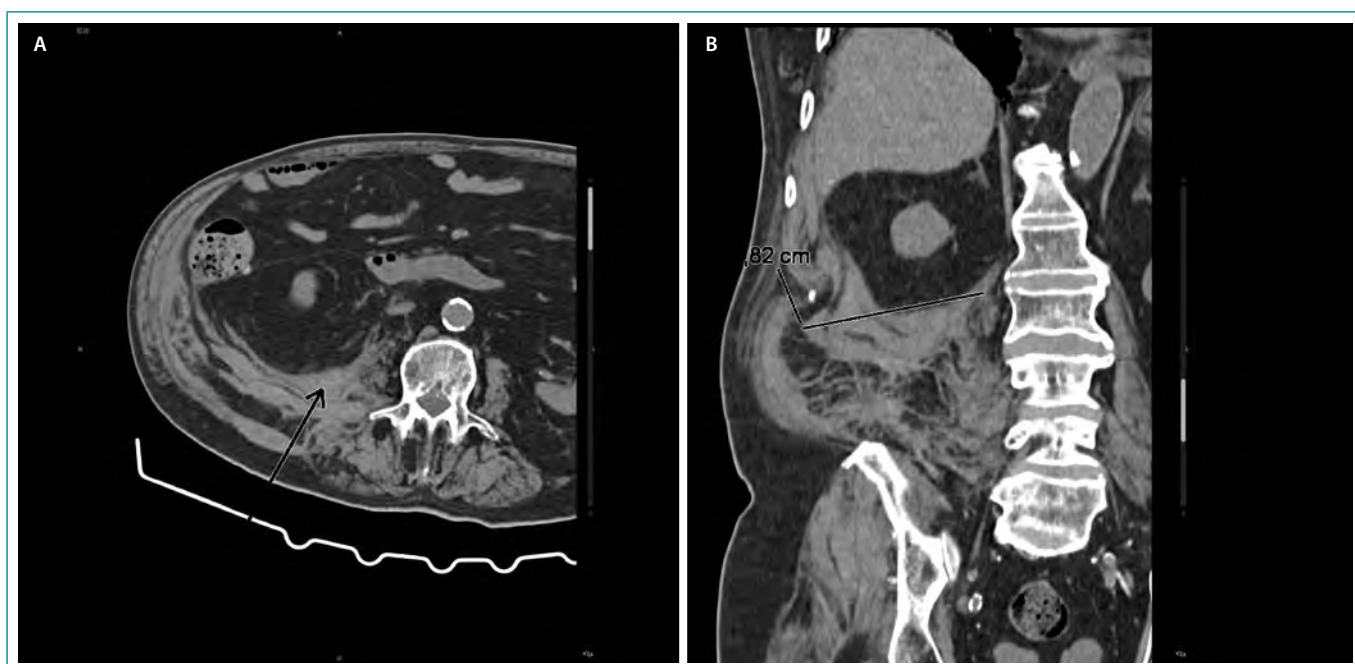


Figura 2. TAC abdominal sin contraste: hematoma retroperitoneal derecha. A. Corte axial. B. Corte coronal.

Pruebas complementarias

- Analítica: Leucocitos: $15 \times 10^3 \mu\text{L}$ (3.000-10.000), 80,7% N (42-75), 10,4% L (20-50), hemoglobina: 11,4 g/dL (13-18), y el resto es normal. Dímero D: 1.492 ng/mL (0-500), FG: 42 ml/min/1,73m² (> 60); PCR: 13,5 mg/dL (< 0,5), y el resto, normal. Gasometría: pCO₂: 39 mmHg (35-45), pO₂: 62 mmHg (80-108) ; bicarbonato: 27 mmol/L (21,2-28,3).
- PCR SARS-CoV-2 positiva
- Radiografía de tórax: aumento de densidad en hemitórax derecho y opacidades parcheadas periféricas (Figura 3).



Figura 3. Radiografía de tórax infiltrado en hemitórax derecho y opacidades periféricas.

Evolución

Se inicia oxigenoterapia, ceftriaxona, azitromicina, metilprednisolona 40 mg cada 12 horas, hidroxiquina, así como HBPM a dosis de 60 mg cada 12 horas. Tras conseguir estabilidad y mejoría clínica, comienza una semana después con marcada palidez mucocutánea, oliguria e hipotensión. En la exploración abdominal llama la atención la ausencia de ruidos hidroaéreos. Se realiza TAC abdominal (Figura 4) donde se objetiva colección retroperitoneal izquierda adyacente al psoas que se extiende hasta fosa ilíaca.



Figura 4. TAC abdominal sin contraste. Hematoma retroperitoneal izquierdo.

Se traslada a la unidad de cuidados intensivos (UCI) procediéndose a la estabilización hemodinámica con transfusiones y corrección de la anticoagulación. Precisa ventilación mecánica y nutrición parenteral por íleo. Finalmente evoluciona favorablemente.

Discusión y conclusión

La asociación del HRE y el tratamiento anticoagulante se ha descrito en pocos casos, y en muchos de ellos con desenlace fatal³. Las HBPM han demostrado ser efectivas y seguras en el tratamiento de la trombosis venosa profunda, el tromboembolismo pulmonar y en la profilaxis de fenómenos tromboembólicos⁴. Producen un efecto anticoagulante predecible por su biodisponibilidad, mayor vida media y cinética de aclaramiento, por lo que no suele ser necesaria su monitorización.

La incidencia de complicaciones hemorrágicas asociadas a su uso no se conoce con exactitud ya que solo se han descrito casos aislados de hemorragia intrahepática, hematomas del psoas, pared abdominal, retroperitoneal y epidural. La bibliografía presenta diversas causas de sangrado; en nuestros pacientes fue la edad y la disfunción renal los dos factores que pudieron haber contribuido al desarrollo del HRE. Aunque la incidencia de HRE es baja y la de eventos trombóticos en pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 es elevada, se debe evaluar la necesidad de anticoagular teniendo en cuenta los factores de riesgo, los criterios clínicos y los antecedentes trombóticos familiares y personales, así como las interacciones con otros tratamientos para la infección viral. Así se logrará disminuir todo lo posible el riesgo de sangrado, sobre todo, en pacientes similares a los nuestros, con edad avanzada o deterioro de la función renal.

Desde el inicio de la pandemia hemos ido perfeccionando el tratamiento implantado para tratar a pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, lo que nos ha permitido unificar y delimitar criterios y pautas de anticoagulación en función de los factores de riesgo, consiguiendo disminuir el número de complicaciones y mejorando la supervivencia (Organización Mundial de la Salud, Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis, Padua, IMPROVE)⁵. Por lo tanto, en ausencia de datos fiables sobre la tasa real de eventos trombóticos y hemorrágicos en los pacientes con COVID-19, los cambios en los esquemas habituales de tromboprofilaxis deberían sustentarse en los resultados de ensayos clínicos bien diseñados que se están realizando de forma progresiva⁶.

Además, hay que tener en cuenta que los pacientes con COVID-19 pueden presentar otras complicaciones al margen de la propia infección viral. La aparición de nuevos síntomas o signos nos debe hacer sospechar de la existencia de otros problemas concomitantes, incluso derivados de la iatrogenia. Si se detectan precozmente, se pueden evitar situaciones como las de nuestros pacientes, por lo que conviene realizar una monitorización analítica y el ajuste de los tratamientos a cada situación clínica⁶.

Bibliografía

1. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5): 1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817.
2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic

- Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(23): 2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
3. Salemis NS, Oikonomakis I, Lagoudianakis E, Boubousis G, Tsakalakis C, Sourlas S, et al. Enoxaparin-induced spontaneous massive retroperitoneal hematoma with fatal outcome. *Am J Emerg Med.* 2014; 32(12): 1559.e1-3. doi: 10.1016/j.ajem.2014.05.026.
 4. Daliakopoulos SI, Bairaktaris A, Papadimitriou D, Pappas P. Gigantic retroperitoneal hematoma as a complication of anticoagulation therapy with heparin in therapeutic doses: a case report. *J Med Case Rep.* 2008; 2: 162. doi: 10.1186/1752-1947-2-162.
 5. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al.; Revisores expertos. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2020; 73(9): 749-757. doi: 10.1016/j.recesp.2020.04.006.
 6. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet.* 2020; 395(10228): e52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4.

Hipervitaminosis B₁₂ e hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH)

Marta Guerrero-Santillán, Elena Madroñal-Cerezo

Servicio de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España

Recibido: 16/11/2020

Aceptado: 05/01/2021

En línea: 30/04/2021

Citar como: Guerrero-Santillán M, Madroñal-Cerezo E. Hipervitaminosis B₁₂ e hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH). Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 16-18. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a6.

Cite this as: Guerrero-Santillán M, Madroñal-Cerezo E. Hypervitaminemia B₁₂ and diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hiperplasia (DIPNECH). Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 16-18. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a6.

Autor para correspondencia: Marta Guerrero-Santillán. marta.guerrero@salud.madrid.org

Palabras clave

- ▷ Hipervitaminosis B₁₂
- ▷ Nódulos pulmonares múltiples
- ▷ Hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón
- ▷ Tumorlet
- ▷ Tumor carcinoide

Keywords

- ▷ Hypervitaminemia B₁₂
- ▷ Multiple pulmonary nodules
- ▷ Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia
- ▷ Tumorlet
- ▷ Carcinoid tumor

Resumen

Se describe el caso de una mujer de 62 años, remitida a consulta ante la detección de unos niveles elevados de vitamina B₁₂. Dada la relación de esta alteración con distintas entidades, varias de naturaleza neoplásica, se amplía el estudio y se le detectan nódulos pulmonares múltiples, cuyo diagnóstico final resulta compatible con hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón. No se han encontrado otros casos en la literatura que asocien la hipervitaminosis B₁₂ con esta entidad.

La hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón es una enfermedad rara que agrupa distintas proliferaciones de células neuroendocrinas, incluyendo los tumores carcinoideos, con un curso normalmente crónico y benigno.

Abstract

We describe a 62-year-old woman's case report, referred to a consultation due to the detection of high vitamin B₁₂ levels. Given the association of this abnormality with different entities, several of a neoplasm nature, the study is extended and detected multiple pulmonary nodules, being the final diagnosis compatible with diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. There is no data found in the literature to associate hypervitaminosis B₁₂ with this entity.

The diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia is a rare condition that includes different neuroendocrine cell proliferation, including carcinoid tumors, with a usually chronic and benign course.

Puntos destacados

- ▷ El hallazgo de hipervitaminosis B₁₂, relativamente frecuente en la práctica clínica diaria, nos lleva al diagnóstico de una entidad poco frecuente, cuya asociación no se ha descrito previamente en la literatura.
- ▷ Aunque hasta la fecha, no se ha podido demostrar que la causa directa de la hipervitaminosis sea esta entidad, el caso expuesto puede servir para describir nuevas entidades asociadas a esta alteración analítica.

Introducción

La hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH) es una enfermedad poco frecuente. Está formada por lesiones de distinto tamaño de células neuroendocrinas en las vías aéreas, entre las que se incluyen los carcinoideos. En muchas ocasiones resulta un hallazgo radiológico casual, habitualmente en forma de nódulos pulmonares¹.

Su pronóstico depende del desarrollo de neoplasias de alto grado, no documentadas hasta el momento actual y del grado de afectación de la función

respiratoria. Presentamos el caso de una paciente en la que se detecta dicha entidad al profundizar en la etiología de unos niveles elevados de vitamina B₁₂.

Caso clínico

Antecedentes personales

Se presenta el caso de una mujer de 62 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia, sin hábito tabáquico, con enfermedad por reflujo gastroesofágico, remitida a la consulta de medicina interna para estudio de unos niveles elevados de vitamina B₁₂ (801 pg/mL [117-513]).

La paciente seguía tratamiento habitual con omeprazol y antihipertensivos. En la anamnesis global, no refería síndrome consuntivo ni fiebre. Tampoco presentaba síntomas gastrointestinales, cardíacos ni respiratorios. A nivel articular, refería artralgiyas de articulaciones pequeñas de las manos, en relación con artrosis, y episodios ocasionales de aftas orales dolorosas.

Exploración física y pruebas complementarias

La exploración física fue completamente normal, salvo por la presencia de deformidades articulares, compatibles con artrosis. Teniendo en cuenta la asociación descrita de niveles elevados de vitamina B₁₂ con diferentes entidades, se solicitó un estudio general con analítica completa, ecografía abdominal y radiografía de tórax.

Los resultados analíticos fueron normales para: función renal, iones y perfil hepático, perfil de autoinmunidad, inmunoglobulinas, factor reumatoide y velocidad de sedimentación globular; con unos niveles ligeramente elevados de enzima convertidora de angiotensina (67 U/L [12-50]).

En el hemograma no hubo alteraciones en ninguna de las tres series y el perfil de anemias confirmó niveles elevados de vitamina B₁₂, con niveles normales de ácido fólico y homocisteína. La ferritina fue normal con un índice de saturación de transferrina bajo.

El proteinograma y la orina no evidenciaron anomalías y las serologías para virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis B y C fueron negativas.

En la ecografía abdominal se objetivó esteatosis hepática y en la radiografía de tórax, un nódulo pulmonar de 2,8 cm de diámetro mayor, proyectada sobre el hilio pulmonar derecho (Figura 1).

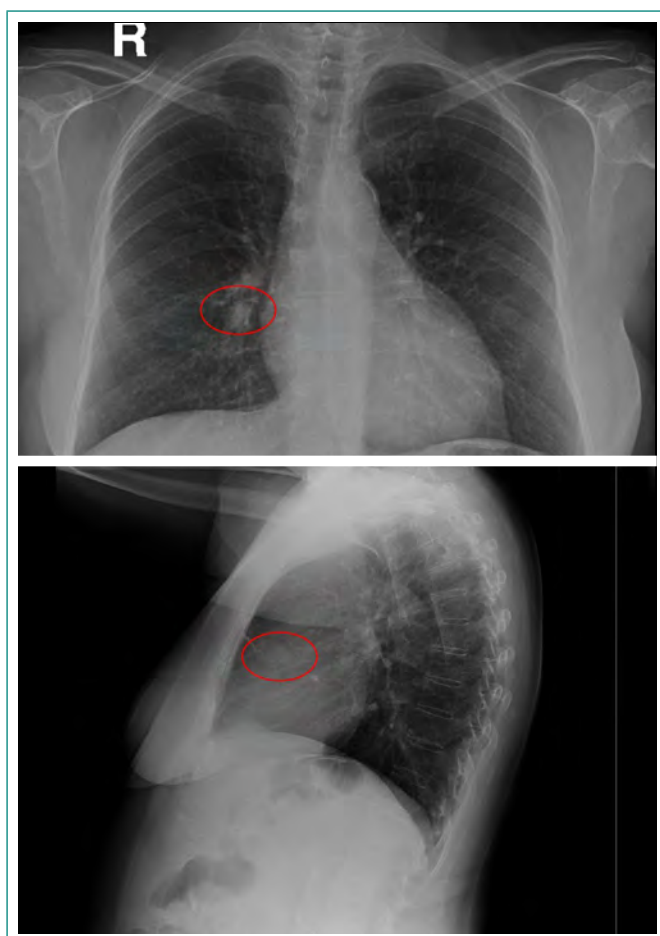


Figura 1. Imagen nodular de 2,8 cm sobre el hilio pulmonar derecho en la proyección posteroanterior y en la proyección lateral sobre la silueta cardíaca (círculos rojos).

Ante estos hallazgos, se amplió el estudio mediante tomografía computarizada (TC), que puso de manifiesto la presencia de múltiples nódulos pulmonares bilaterales. Destacaban: un nódulo de mayor tamaño de morfología lobulada, localizado en el lóbulo medio (LM) de 25x14 mm, así como dos nódulos en vidrio deslustrado de bordes mal definidos en lóbulo inferior izquierdo (LII) y en lóbulo superior derecho (Figura 2).

Se realizó una fibrobroncoscopia, sin objetivarse anomalías, y la biopsia transbronquial a través del LM y la citología del aspirado bronquial fueron negativas para malignidad. Tampoco se obtuvieron aislamientos microbiológicos en las muestras del broncoaspirado.

Se amplió el estudio mediante PET-TC donde se objetivó una elevada captación a nivel del nódulo del LM y en dos nódulos pulmonares del LII. Dichos hallazgos son compatibles con alta sospecha de malignidad. Se hizo un estudio más completo mediante una exploración ginecológica, endoscopia alta y colonoscopia que resultó normal. Finalmente, se decidió la realización de una biopsia guiada por TC del nódulo de mayor tamaño, cuya histología fue compatible con carcinoma típico. Ante dicho hallazgo, se consideró la resección completa del nódulo.

Durante la intervención, la exploración macroscópica puso de manifiesto múltiples nódulos a nivel de todo el parénquima pulmonar. Se llevó a cabo una segmentectomía del lóbulo inferior derecho con una biopsia intraoperatoria informada como «tumores carcinoides» y se resecó el nódulo principal, ubicado en LM.

El resultado histológico final fue de hiperplasias neuroendocrinas múltiples y múltiples tumorlets carcinoides en la pieza del lóbulo inferior derecho. En el LM se encontró un tumor carcinóide típico de 1,7 cm de diámetro mayor, así como múltiples zonas de hiperplasia neuroendocrina múltiple y tumorlets carcinoides. El resto del parénquima pulmonar presentaba enfisema pero sin afectación tumoral. Estos hallazgos histológicos, son compatibles con una entidad conocida como hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH).



Figura 2. Estudio de TC torácico en el que se objetivan: **A.** Múltiples nódulos pulmonares bilaterales. **B.** Nódulo de mayor tamaño en lóbulo medio (flecha roja). **C y D.** Nódulos en vidrio deslustrado.

Diagnóstico

Hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH).

Discusión y conclusión

La detección analítica de unos niveles elevados de vitamina B₁₂ es un hallazgo relativamente frecuente y, en muchas ocasiones, de difícil interpretación^{2,3}. En estudios en los que se ha analizado este hecho, se ha descrito la presencia de niveles elevados en más de un 8% de los pacientes a los que se le solicita por sospecha de déficit de la misma². Se ha relacionado con diferentes condiciones, muchas de ellas, de etiología neoplásica.

Existe alta asociación con un tipo de hepatocarcinoma, el fibrolamelar, con el síndrome linfoproliferativo autoinmune y con la leucemia mieloide crónica. También se ha asociado, aunque con menor evidencia, con otros trastornos hematológicos como la policitemia vera, leucemia aguda, eosinofilia, leucemia eosinofílica, gammopatías monoclonales, síndromes mieloproliferativos y linfoproliferativos, con tumores sólidos a nivel de pulmón, mama, tracto gastrointestinal y renal, enfermedades hepáticas (especialmente hepatopatía de origen alcohólico) y enfermedades renales. Sin embargo, está más debatida la asociación con trastornos como artritis reumatoide o con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, entidad en la que se han encontrado tanto niveles elevados como déficit de vitamina B₁₂²⁻⁴.

La hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón es una entidad poco frecuente. Felton y Liebow⁵ la describieron por primera vez en 1953 como adenomas bronquiales periféricos múltiples, aunque no se reconoció hasta la publicación de Aguayo *et al.* en 1992⁶ con 6 casos de pacientes, sin factores predisponentes, la mayoría mujeres, con tos, disnea de esfuerzo y patrón obstructivo o mixto en las pruebas de función respiratoria. Presentaban en la histología pulmonar, hiperplasia difusa y displasia de células neuroendocrinas, múltiples tumorlets carcinoides y fibrosis obliterante peribronquial de pequeña vía aérea.

Aunque no se conoce bien la significación e historia natural de la DIPNECH, para algunos representa la manifestación más temprana de la enfermedad neuroendocrina y, ya desde 1999, la Organización Mundial de la Salud la incluye en la clasificación de tumores torácicos como una lesión epitelial preinvasiva¹.

Se trata de una entidad con un claro predominio en el sexo femenino (> 90%), típica de la sexta década de la vida⁶⁻⁸ y de pacientes no fumadores⁸. Suele ser un hallazgo en pacientes intervenidos por una lesión pulmonar o durante un estudio de un cuadro de tos y disnea^{1,8}. La manifestación radiológica más frecuente son los nódulos pulmonares, aunque también se ha descrito el patrón en vidrio deslustrado como reflejo de la bronquiolitis constrictiva, producida por la hiperplasia, el engrosamiento nodular de las paredes bronquiales y bronquiectasias. No obstante, el diagnóstico definitivo es el histológico^{1,8}.

La DIPNECH agrupa una serie de lesiones que se caracterizan por una proliferación de células neuroendocrinas, habitualmente localizados en las vías aéreas, que dan lugar a distintos tipos de formaciones como hiperplasia de

células neuroendocrinas, los tumorlets y los carcinoides. La hiperplasia queda confinada al epitelio bronquial o bronquiolar, mientras que los tumorlets son acumulaciones de células neuroendocrinas, que rebasan la membrana basal y se asemejan a los carcinoides aunque su diámetro es < 0,5 cm. Suelen ser hallazgos incidentales que no ocasionan síntomas. Hablamos de carcinoides cuando estas formaciones superan > 0,5 cm^{1,7,8}.

El pronóstico de la enfermedad depende, por un lado, del riesgo de desarrollo de neoplasias neuroendocrinas de alto grado, aunque entre los casos descritos hasta la fecha, no se ha documentado un riesgo aumentado, y, por otro, del grado de afectación de la función respiratoria, en el que se han descrito fundamentalmente alteraciones obstructivas o mixtas^{1,7,8}.

Con respecto al tratamiento, incluye seguimiento clínico en casos asintomáticos, resección de las lesiones de mayor tamaño y el uso de broncodilatadores para los pacientes con sintomatología respiratoria. Si no se puede realizar la resección de la lesión, parece que los análogos de somatostatina pueden tener un papel en el control sintomático y en la inhibición del crecimiento tumoral^{7,8}.

Bibliografía

- Rodríguez-Zarco E, García-Escudero A, González-Cámpora R. Hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas de pulmón (DIPNECH): una entidad preneoplásica, infradiagnosticada y poco conocida. *Rev Esp Patol.* 2016;49(4):234-238. <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2016.05.002>.
- Arendt JF, Nexo E. Unexpected high plasma cobalamin: proposal for a diagnostic strategy. *Clin Chem Lab Med.* 2013; 51(3): 489-96. doi: 10.1515/cclm-2012-0545.
- Zulfiqar AA, Sebaux A, Dramé M, Pennaforte JL, Novella JL, Andrès E. Hypervitaminemia B12 in elderly patients: Frequency and nature of the associated or linked conditions. Preliminary results of a study in 190 patients. *Eur J Intern Med.* 2015; 26(10): e63-4. doi: 10.1016/j.ejim.2015.09.007.
- Arendt JF, Nexo E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One.* 2012; 7(9): e45979. doi: 10.1371/journal.pone.0045979.
- Felton II WL, Liebow AA, Lindskog GE. Peripheral and multiple bronchial adenomas. *Cancer.* 1953; 6(3): 555-67. doi: 10.1002/1097-0142(195305)6:3<555::aid-cnrcr2820060312>3.0.co;2-t.
- Aguayo SM, Miller YE, Waldron JA Jr, Bogin RM, Sunday ME, Staton GW Jr, et al. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N Engl J Med.* 1992 Oct 29;327(18):1285-8. doi: 10.1056/NEJM199210293271806.
- Gorshtein A, Gross DJ, Barak D, Strenov Y, Refaeli Y, Shimon I, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and the associated lung neuroendocrine tumors: clinical experience with a rare entity. *Cancer.* 2012; 118(3): 612-9. doi: 10.1002/cncr.26200.
- Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, Sverzellati N, Longo L, Jukna A, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. *Eur Respir J.* 2016 Jun;47(6):1829-41. doi: 10.1183/13993003.01954-2015.

Encefalitis anti-NMDAR. ¿Cómo y cuándo sospecharla?

Natasha Smiliansky¹, María Victoria Iraola², Carolina Díaz-Cuñá¹, Gustavo Bruno¹

¹Servicio de Medicina Interna. Clínica Medica 3. Hospital Maciel. Universidad de la Republica (UdelaR). Montevideo. Uruguay

²Cátedra de Neumonología. Hospital Maciel. Universidad de la Republica (UdelaR). Montevideo. Uruguay

Recibido: 21/10/2020

Aceptado: 05/01/2021

En línea: 30/04/2021

Citar como: Smiliansky N, Iraola MV, Díaz-Cuñá C, Bruno G. Encefalitis anti-NMDAR. ¿Cómo y cuándo sospecharla? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 13-15. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a5.

Cite this as: Smiliansky N, Iraola MV, Díaz-Cuñá C, Bruno G. Anti-NMDAR encephalitis. How and when to suspect it? Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 13-15. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a5.

Autor para correspondencia: Natasha Smiliansky. nata.smiliansky@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Encefalitis
- ▷ Autoinmune
- ▷ Anticuerpos anti-NMDAR

Keywords

- ▷ Encephalitis
- ▷ Autoimmune
- ▷ Anti-NMDAR

Resumen

La prevalencia de las encefalitis autoinmunes es incierta. Afecta principalmente a jóvenes y niños y la presentación clínica es muy variable. Se debe tener una alta sospecha clínica para las encefalitis autoinmunes ya que comúnmente se confunden con patologías psiquiátricas. El pronóstico de estos pacientes depende del inicio precoz del tratamiento.

Presentamos el caso de una mujer de 21 años, con alteraciones conductuales y alucinaciones de un mes de evolución, que desarrolla cefalea y fiebre. Tras el estudio, se le diagnosticó encefalitis anti-NMDAR.

Abstract

The prevalence of autoimmune encephalitis is uncertain. It mainly affects young people and children, and the clinical presentation is variable. Autoimmune encephalitis is commonly confused with psychiatric pathologies. For this reason, we must have a high clinical suspicion. The prognosis of these patients depends on the early start of treatment.

We present the clinical case of a 21 years-old female, with a 1-month evolution of altered behavior and hallucinations who develops headache and fever. Finally, she was diagnosed with anti-NMDA encephalitis.

Puntos destacados

- ▷ La encefalitis autoinmunes por anti-NMDAR es frecuente dentro de las causas de encefalitis. Predomina en niños y mujeres jóvenes, a las que se asocia a patologías neoplásicas, sobre todo teratomas de ovario.
- ▷ Es una patología subdiagnosticada porque frecuentemente se confunde con patologías psiquiátricas. Son fundamentales la sospecha clínica y el estudio del líquido cefalorraquídeo para hacer el diagnóstico.
- ▷ Se debe comenzar un tratamiento inmunosupresor agresivo y precoz para evitar las secuelas, y realizar siempre la búsqueda de neoplasias asociadas ya que su tratamiento tiene implicaciones pronósticas.

primeros son mediados por inmunidad celular (no son patogénicos directos) y presentan una fuerte asociación con neoplasias; también se los conoce como anticuerpos onconeuronales (anti Hu, Ri, Ma2).

Por el contrario, las encefalitis con anticuerpos contra antígenos de superficie (receptores o proteínas de membrana celular) tienen patogenicidad directa y una asociación variable a neoplasias (anti-NMDAR, anti proteína de glioma inactivado rica en leucina tipo 1 o LGI1, anti receptores ácido γ -aminobutírico de tipo B o GABA B).

Introducción

Las encefalitis autoinmunes (EAI) afectan principalmente a jóvenes y niños, con una media de edad de 19 años. La prevalencia es incierta, con un aumento en la publicación de casos en los últimos 10 años, desde que se descubren los anticuerpos antireceptor de glutamato de tipo N-metil D-aspartato (anti-NMDAR)¹.

Existen dos grandes tipos de anticuerpos: los que se dirigen contra antígenos intraneuronales y los dirigidos frente a antígenos de superficie celular. Los

Caso clínico

Antecedentes personales y exploración física

Mujer de 21 años, estudiante, consumidora habitual de cannabis, sin otros antecedentes personales o familiares relevantes. Consulta en psiquiatría por cuadro de 1 mes de evolución consistente en trastornos conductuales, alucinaciones visuales y auditivas. Interpretándose inicialmente como un cuadro psicótico agudo, es tratada con dosis altas de neurolépticos. En la evolución agrega cefalea intensa y fiebre, por lo que vuelve a consultar.

Al examinarla, presentaba hipertermia de hasta 41 °C; estaba confusa, con tendencia al sueño, normotensa con presión arterial 120/80 mmHg y frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto. Igualmente se objetivó hipertonia de los cuatro miembros, sin rigidez de nuca, ni discinesias ni movimientos estereotipados.

Pruebas complementarias

Ante la sospecha de encefalitis infecciosa/síndrome neuroléptico maligno, se solicita analítica sanguínea, donde se destaca: leucocitosis de 14.500/mm³, PCR 148 mg/L, serología de VIH negativa. Se realiza una punción lumbar para análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) encontrando hiperproteíorraquia de 77 mg/dL con glucosa y celularidad normales.

El estudio microbiológico mediante tinción de gram, cultivo y técnicas de biología molecular GeneXpert® (Cepheid) para la detección de *M. tuberculosis complex*, FilmArray® (Biofire-Biomerieux) y virus de San Luis fueron negativos.

Se realiza tomografía (TC) y resonancia magnética (RNM) de cráneo que no presentaron alteraciones. El electroencefalograma (EEG) mostró ondas lentas difusas. Tras descartar encefalitis de causa infecciosa, se solicita el panel de anticuerpos para EAI en LCR, del cual se obtuvo el anticuerpo anti-NMDAR positivo. Las serologías inmunes (anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra antígenos de núcleo extraíbles, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) fueron negativas.

Evolución

Con el diagnóstico de encefalitis autoinmune se inició tratamiento con metilprednisolona 3 bolos de 1.000 mg intravenoso (i/v) en 3 días consecutivos e inmunoglobulinas i/v (IGIV) a dosis de 0,4 g/kg durante 5 días. Presentó gran mejoría clínica con el tratamiento inmunosupresor instaurado.

En la evolución se cambia a prednisona vía oral (v/o) 1 mg/kg/día con descenso progresivo, asociando micofenolato de mofetilo 2 g v/o. Se completa valoración etiológica de la encefalitis autoinmune con TC tórax, abdomen y pelvis y ecografía transvaginal, que no evidencian la presencia de teratomas ni otros procesos oncológicos predisponentes. La paciente presenta buena evolución clínica, con secuelas funcionales escasas, consistente en leve dificultad en la deambulación que luego revierte.

Diagnóstico

Encefalitis autoinmune anti-NMDAR.

Discusión y conclusión

La encefalitis anti-NMDAR es la principal causa de EAI en adolescentes y mujeres jóvenes². Los síntomas de la EAI pueden ser indistinguibles de otros tipos de encefalitis. El caso presentado cumplió con los criterios diagnósticos para encefalitis anti-NMDAR definidos por Graus *et al.* en 2016 (Tabla 1)³.

Estos criterios incluyen variables clínicas, electroencefalográficas, del LCR y la presencia de los anticuerpos siempre excluyendo otras causas que explique el cuadro clínico. Es importante saber que la ausencia de anticuerpos anti-NMDAR no descarta el diagnóstico³. La encefalitis anti-NMDAR tiene una presentación subaguda (menos de 3 meses de evolución) y puede presentar una fase prodrómica con cefalea y fiebre⁴.

Encefalitis anti-NMDAR probable debe cumplir los 3 criterios

1. Cuadro subagudo (< 3 meses) con 4/6 síntomas:
 - a. Alteraciones cognitivas o de la conducta (psiquiátricas)
 - b. Alteraciones del habla (mutismo, reducción del lenguaje)
 - c. Crisis epilépticas
 - d. Movimientos anormales, discinesias orofaciales, rigidez
 - e. Alteración del nivel de conciencia
 - f. Disfunción autonómica

2. Al menos uno de los siguientes exámenes:
 - a. EEG anormal: lentitud, desorganización, actividad epileptiforme, *extreme delta brush*
 - b. LCR con pleocitosis o bandas oligoclonales

3. Exclusión de otras causas

Encefalitis anti-NMDAR definitiva

1. Presencia de uno o más de los seis grupos de síntomas mencionados en 1
2. Anticuerpos anti-NMDAR positivos en LCR

Tabla 1. Criterios diagnósticos para encefalitis anti-NMDAR (extraído de Graus *et al.*, 2016).

Los síntomas neuropsiquiátricos tales como alteraciones del comportamiento, agresividad, psicosis y alucinaciones son característicos de este tipo de encefalitis, como ocurrió en nuestra paciente. Cuando se presentan como los únicos síntomas comúnmente se confunden con el debut de patologías psiquiátricas, como ocurrió en este caso^{2,5}. Se debe destacar otros síntomas que, si bien no los manifestó nuestra paciente, pueden estar presentes en las EAI, como: alteraciones cognitivas (alteración en producción del lenguaje y memoria), discinesias orofaciales que son características, movimientos estereotipados y rigidez. Las crisis epilépticas, por lo general, son parciales, pero pueden progresar hasta estados de estatus epiléptico.

Las manifestaciones disautonómicas se presentan como hipertermia, taquibradiarritmias, hipotensión, sialorrea, diaforesis⁵.

El síndrome neuroléptico maligno es uno de los principales diagnósticos diferenciales de esta patología, como ocurrió en el caso analizado. Como se trata a la mayoría de los pacientes con neurolépticos por los síntomas neuropsiquiátricos se dificulta el diagnóstico precoz⁶.

El estudio del LCR es clave en el proceso diagnóstico de estos pacientes. Es patológico en un 85% de los casos. El hallazgo más frecuente es una pleocitosis linfocítica (91%), seguido de bandas oligoclonales (67%) e hiperproteíorraquia (32%). Esta última alteración en el LCR si bien está descrita como la menos frecuente fue la que nos orientó al diagnóstico. La RNM de cráneo puede ser normal hasta en un 65% de los casos o mostrar hiperintensidad en lóbulos temporales (14%)⁵. El EEG está generalmente alterado (80%), predominando las ondas lentas difusas o focales, como en este caso. El patrón delta brush es infrecuente (30%), pero de estar presente es característico de encefalitis anti-NMDAR y se asocia a un peor pronóstico⁵. Los anticuerpos anti-NMDAR son más sensibles y específicos en el LCR, teniendo en plasma porcentajes altos de falsos positivos (10%) y negativos (15%)^{6,7}.

Muchas de las EAI son centinelas en diversas patologías, principalmente neoplásicas. En la EAI por Ac anti NMDAR los teratomas de ovario son la patología predisponente con más frecuencia. La búsqueda de una enfermedad neoplásica es un pilar fundamental en el proceso diagnóstico, que impacta directamente en el tratamiento y pronóstico.

El estudio observacional de cohorte realizado en pacientes con EAI anti-NMDAR por Titulaer *et al.* evidenció que el 38% de los pacientes presen-

taba una patología oncológica predisponente, correspondiendo el 94% a teratomas de ovario; 2%, a teratomas en otras localizaciones y el 4% restante, a carcinomas de ovario, tumores de testículo, neoplasias de mama, páncreas y pulmón⁷. En este caso, a pesar de los estudios de imagen, no se demostró la presencia de una neoplasia oculta, por lo que se debe repetir la búsqueda de neoplasia oculta cada 6 meses y, al menos, durante 4 años^{5,8}.

El tratamiento debe dirigirse a lograr la remisión de la EAI, así como a tratar la causa predisponente (neoplasia). Como tratamientos de primera línea se encuentran los corticosteroides i/v a dosis altas (metilprednisolona 750-1.000 mg/día por 3 días), seguido de corticosteroides v.o. a dosis de 1 mg/kg/día, asociados a IGIV o recambios plasmáticos (RP). Algunos autores recomiendan los RP en comparación con la IGIV, sobre todo en los casos que se presenten con crisis epilépticas refractarias o disautonomía severa⁸. Un 53% de los pacientes responden a tratamientos de primera línea antes de las 4 semanas⁷.

La segunda línea de tratamiento se basa en el uso de rituximab y/o ciclofosfamida. Está descrito el uso de otros inmunosupresores en casos que no se pueda acceder a estas alternativas (micofenolato, azatioprina, metotrexate o tacrolimus)⁷. En nuestra paciente se realizó un tratamiento de primera y segunda línea. En cuanto a esta última, se utilizó micofenolato de mofetilo por no disponer de rituximab, por los efectos adversos de la ciclofosfamida en una paciente joven sin deseo concepcional, y la discusión entre paciente y médicos valorando riesgos y beneficios de la opciones terapéuticas anteriormente nombradas.

Es controvertido el momento en el cual se debe rotar a tratamientos de segunda línea en los casos que no hay respuesta. Algunos autores recomiendan a los 10-14 días, mientras que otros lo hacen antes⁵. Las recomendaciones actuales se basan en las opiniones de expertos, dado que hasta el momento no existen ensayos clínicos controlados que evalúen las respuestas a estos fármacos.

El riesgo de recaídas descrito para la encefalitis anti-NMDAR es de un 12% a los dos años. Suelen presentarse con clínica similar a los síntomas originales, pero con menor magnitud. En estos casos, se recomienda iniciar terapias de segunda línea durante un período más prolongado. Muchas veces la causa se debe a una neoplasia no identificada previamente⁸.

Bibliografía

1. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018; 83(1): 166-177. doi: 10.1002/ana.25131.
2. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(7): 899-904. doi: 10.1093/cid/cir1038.
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15(4): 391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
4. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018; 378(9): 840-851. doi: 10.1056/NEJMra1708712.
5. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008; 7(12): 1091-8. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
6. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol*. 2016; 12(1): 1-13. doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.1.
7. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013; 12(2): 157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
8. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018; 76(1): 41-49. doi: 10.1590/0004-282X20170176.

Angioedema, uso de IECA e infección por SARS-CoV-2

Tamara Gómez-Traveso, Raquel Jaso-Tejera, Ana González-Torre-González, Elena Casuso-Sáenz, Nuria Díez-Herrán

Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de Laredo, Laredo, Cantabria, España

Recibido: 12/11/2020

Aceptado: 15/01/2021

En línea: 30/04/2021

Citar como: Gómez-Traveso T, Jaso-Tejera R, González-Torre-González A, Casuso-Sáenz E, Díez-Herrán N. Angioedema, uso de IECA e infección por SARS-CoV-2. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 10-12. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a4.

Cite this as: Gómez-Traveso T, Jaso-Tejera R, González-Torre-González A, Casuso-Sáenz E, Díez-Herrán N. Angioedema, use of ACE inhibitors, and SARS-CoV-2 infection. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 10-12. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a4.

Autor para correspondencia: Tamara Gómez-Traveso. tgtraveso@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ Angioedema
- ▷ Uso de IECA
- ▷ Bradicینina
- ▷ Infección por SARS-CoV-2

Keywords

- ▷ Angioedema
- ▷ ACE inhibitors
- ▷ Bradykinin
- ▷ SARS-CoV-2 infection

Resumen

La infección por SARS-CoV-2, al igual que otras infecciones víricas, produce una gran variedad de manifestaciones cutáneas. Sin embargo, el angioedema no es frecuente y se presenta generalmente asociado a urticaria y a síntomas respiratorios. Su aparición tampoco es habitual en pacientes que además están en tratamiento con IECA. Parece que el mecanismo por el cual el virus y los IECA producen angioedema es similar, alterando la regulación de los receptores ACE-2 y aumentando los niveles de bradicینina. Es razonable pensar que el SARS-CoV-2 pudiera actuar como un factor precipitante al combinarse con estos productos.

Abstract

The SARS-CoV-2 infection, as well as other viral infections, can lead to a considerable variety of cutaneous manifestations. However, angioedema is not usual, generally showing up associated with urticaria and respiratory symptoms. Its emergence in patients who are under ACE inhibitors is not common. It seems that the mechanism by which the virus and ACE inhibitors produce angioedema is similar, both causing dysregulation of ACE-2 receptors and increasing bradykinin levels. It is reasonable to believe that SARS-CoV-2 may act as a potential trigger when combined with the use of these products.

Puntos destacados

- ▷ El angioedema es raro en pacientes tratados con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina. Se presenta generalmente asociado a urticaria y a síntomas respiratorios.
- ▷ La infección por SARS-CoV-2 podría actuar como un factor precipitante.

Introducción

A medida que se multiplican los casos de infección por SARS-CoV-2, las manifestaciones cutáneas que produce son más evidentes y están mejor establecidas. Sin embargo, el angioedema continúa siendo una forma de expresión poco frecuente de esta infección.

A continuación, se presenta el caso de una paciente en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) e infección por SARS-CoV-2, siendo el angioedema la única forma de presentación de esta infección vírica.

Mujer de 83 años que acude al servicio de Urgencias de nuestro hospital por un cuadro de 48 horas de evolución de odinofagia, disfagia y dificultad respiratoria.

Caso clínico

Antecedentes personales

Presentaba hipertensión arterial, dislipemia, fibrilación auricular permanente y un episodio de pericarditis constrictiva que precisó pericardiectomía en el año 2016, con hipertensión pulmonar severa secundaria. La paciente se encontraba en tratamiento con: enalapril desde hacía aproximadamente 3 años, furosemda, sildenafilo, apixabán, atorvastatina y omeprazol. Además, era alérgica a metamizol.

Refería odinofagia, disfagia, sensación de edema de partes blandas a nivel cervical y dificultad para respirar de 2 días de evolución. Unos días antes de esta clínica presentó diarrea leve con deposiciones blandas, autolimitándose de forma espontánea. No refería fiebre ni tos. No había recibido tratamientos diferentes a los habituales y no había ingerido alimentos sospechosos. Ningún familiar ni persona de su entorno presentaba síntomas similares.

Exploración física

En la exploración física llamaba la atención la presencia de estridor laríngeo y taquipnea a 24 rpm, con saturación basal medida con pulioxímetro del 95%.

La tensión arterial y la frecuencia cardíaca se encontraban en rangos normales. En la auscultación cardiopulmonar los tonos cardíacos eran arrítmicos, sin soplos y el murmullo vesicular estaba conservado.

La exploración del abdomen fue normal y no se evidenciaron lesiones cutáneas.

Pruebas complementarias

El estudio analítico mostró linfopenia de $0,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ (1,2-5,0), alteración de la coagulación con una actividad de protrombina del 61% (70-120) y elevación de los marcadores de inflamación con VSG 41 mm (1-30), PCR 0,9 mg/dL (< 0,5), ferritina 543 ng/mL (10-291) y dímero D 5928 ng/mL (0-500). La función renal, los iones, la troponina, el perfil hepático y las hormonas tiroideas resultaron normales.

El estudio del complemento descartó déficit de C1 inhibidor (C4, C1q, C1 inhibidor y actividad C1 inhibidor normales). En la gasometría arterial se objetivó pCO_2 47 mmHg (32-45) y bicarbonato arterial 28,5 mmol/L (21-26), con pO_2 y pH en rango normal. La radiografía de tórax y el ECG no evidenciaron alteraciones relevantes.

Se completó el estudio mediante rinofibrolaringoscopia que reveló edema a nivel lingual, de epiglotis y de los repliegues aritenopiglóticos, sin compromiso glótico.

Evolución

Tras confirmarse el angioedema de la vía aérea superior, se inició tratamiento antihistamínico con dexclorfeniramina 6 mg cada 8 horas y corticoideo con metilprednisolona 40 mg cada 12 horas, con mejoría inmediata de la sintomatología. Se suspendió el enalapril aunque su implicación no estaba clara ya que la paciente llevaba tomándolo varios años.

Horas más tarde la PCR del frotis nasofaríngeo para SARS-CoV-2 resultó positiva. Se añadió al tratamiento azitromicina 500 mg al día, hidroxiclороquina 400 mg cada 12 horas y acetilcisteína 600 mg cada 12 horas según el protocolo vigente en ese momento en nuestro hospital. Además, se pautó enoxaparina a dosis anticoagulantes.

Posteriormente la paciente continuó evolucionando favorablemente, con mejoría sintomática en las siguientes horas y no volvió a presentar más episodios de angioedema.

Diagnóstico

Angioedema posiblemente relacionado con infección por SARS-CoV-2.

Discusión y conclusión

La infección por SARS-CoV-2, al igual que otras infecciones víricas, produce una gran variedad de manifestaciones cutáneas. Se han descrito erupciones maculo-papulosas, lesiones urticariformes, exantemas vesiculosos, lesiones acro-isquémicas, livedo-reticularis o necrosis¹. Sin embargo, el angioedema no es frecuente y existen pocos casos publicados en la literatura, generalmente precedidos o seguidos de sintomatología respiratoria y asociados a urticaria o prurito²⁻⁴.

La aparición de angioedema sin urticaria es inusual, y únicamente existe otro caso descrito similar al nuestro en el que el angioedema no se acompa-

ña de otras lesiones cutáneas ni de clínica respiratoria⁵. Tampoco es habitual la aparición de angioedema en pacientes tratados con IECA e infectados por el SARS-CoV-2, existiendo tan solo 2 casos publicados en el momento actual^{5,6}.

El mecanismo por el cual el SARS-CoV-2 produce angioedema es desconocido. Una explicación razonable se basaría en la gran afinidad que tiene este virus por los receptores de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE-2), presentes en los pulmones, los riñones o el corazón, pero también en la lengua y en las glándulas salivales⁷, que causa un descenso de la actividad de esta enzima y el consiguiente aumento de los niveles de angiotensina II que impedirían la degradación de la bradicinina, un potente vasodilatador que además aumenta la permeabilidad vascular, desencadenando el angioedema.

En prácticamente todos los casos publicados hasta la fecha, al igual que en el nuestro, la respuesta al tratamiento con antihistamínicos o corticoides fue excelente^{2,3,4,6} y se consiguió la remisión del angioedema en pocos días. Conociendo estos resultados, y hasta que no dispongamos de nuevos estudios, debemos considerar estos fármacos como el tratamiento de elección en el angioedema por SARS-CoV-2.

Por otro lado, el angioedema relacionado con la administración de IECA está mejor documentado, apareciendo en el 0,1-0,7% de los pacientes tratados⁸. Habitualmente aparece en las primeras semanas de su administración, aunque se han descrito casos en los que ocurre tras años de tratamiento. Suele localizarse en labios y lengua, seguidos de faringe y laringe, siendo infrecuente la afección de manos, pies, genitales o aparato digestivo. Su asociación con urticaria o prurito es excepcional. Aunque el mecanismo por el cual se produce no se conoce con exactitud, existen evidencias de que el aumento de bradicinina juega un papel importante.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es la encargada del catabolismo de la bradicinina, por tanto, su inhibición impediría la degradación de esta sustancia, favoreciendo su acúmulo y, en consecuencia, el aumento de la permeabilidad vascular y el edema. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico ya que no existe ninguna prueba de laboratorio específica, confirmando al comprobar la remisión del angioedema tras la suspensión del IECA.

Los corticoides y antihistamínicos no suelen ser efectivos, siendo la base del tratamiento la retirada del fármaco. Se han propuesto diferentes terapias con eficacia todavía por comprobar, como el ácido traxenámico, el concentrado de C1 inhibidor, el icatibant o el plasma fresco congelado, que también podrían ser útiles en casos graves de angioedema por SAR-CoV-2 que no responden a la administración de antihistamínicos o glucocorticoides⁵.

Por tanto, parece que IECA y SARS-CoV-2 presentan un mecanismo de acción similar al alterar la regulación de la ECA y aumentar los niveles de bradicinina. Es razonable pensar que el SARS-CoV-2 pudiera actuar como factor precipitante del angioedema, al igual que ocurre con otros virus o bacterias, sobre todo si se combina con IECA⁷.

Aunque, como se ha comentado anteriormente, el angioedema es una forma de presentación poco frecuente de la infección por SAR-CoV-2, es importante considerarlo como una manifestación más de este virus y estar alerta para identificarla precozmente, aun en ausencia de urticaria o síntomas respiratorios. Así no solo se detecta de forma temprana la infección por este nuevo virus, sino que también se pueden instaurar rápidamente medidas que protejan la vía aérea e iniciar un tratamiento específico. Además, se debe valorar suspender la administración del IECA para evitar un posible efecto sinérgico con el virus⁸.

Bibliografía

1. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020; 183(1): 71-77. doi: 10.1111/bjd.19163.
2. Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(7): e236981. doi: 10.1136/bcr-2020-236981.
3. Abasaeed Elhag SA, Ibrahim H, Abdelhadi S. Angioedema and urticaria in a COVID-19 patient: A case report and review of the literature. *JAAD Case Rep.* 2020; 6(10): 1091-1094. doi: 10.1016/j.jidcr.2020.07.042.
4. Adeliño R, Andrés-Cordón JF, Aracelis De La Cruz Martínez C. Acute urticaria with angioedema in the setting of coronavirus disease 2019. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(7): 2386-2387. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.061.
5. Grewal E, Sutarjono B, Mohammed I. Angioedema, ACE inhibitor and COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020 Sep 9;13(9):e237888. doi: 10.1136/bcr-2020-237888.
6. Cohen AJ, DiFrancesco MF, Solomon SD, Vaduganathan M. Angioedema in COVID-19. *Eur Heart J.* 2020; 41(34): 3283-3284. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa452.
7. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020; 12(1): 8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
8. Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios RS, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol.* 2012; 110(3): 383-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.034.

Trombosis venosa superficial extensa y síndrome de Behçet

Neera Toledo-Samaniego, Francisco Galeano-Valle, Eva Cervilla-Muñoz, Sergio Moragón-Ledesma, Pablo Demelo-Rodríguez
Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido: 25/10/2020
Aceptado: 08/12/2020
En línea: 30/04/2021

Citar como: Toledo-Samaniego N., Galeano-Valle F., Cervilla-Muñoz E, Moragón-Ledesma S., Demelo-Rodríguez P. Trombosis venosa superficial extensa y síndrome de Behçet. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 7-9. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a3.

Cite this as: Toledo-Samaniego N., Galeano-Valle F., Cervilla-Muñoz E, Moragón-Ledesma S., Demelo-Rodríguez P. Extensive superficial vein thrombosis and Behçet's syndrome. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 7-9. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a3.

Autor para correspondencia: Neera Toledo-Samaniego. neera.toledo@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Enfermedad tromboembólica venosa
- ▷ Trombosis venosa superficial
- ▷ Síndrome de Behçet
- ▷ Anticoagulación

Keywords

- ▷ Venous thrombosis disease
- ▷ Superficial venous thrombosis
- ▷ Behçet Syndrome
- ▷ Anticoagulation

Resumen

La trombosis venosa superficial es frecuente; su principal factor de riesgo es la presencia de venas varicosas en miembros inferiores, aunque también puede ocurrir en otros estados protrombóticos. El síndrome de Behçet es una enfermedad crónica, caracterizada por aftas orales y genitales y afectación ocular, que también puede aparecer con manifestaciones vasculares, actual criterio diagnóstico.

Mujer de 62 años, con antecedentes de episodios de aftas orales y uveítis, acude a Urgencias por trombosis venosa superficial; cumple los criterios para el diagnóstico de síndrome de Behçet. El tratamiento de las trombosis venosas en el síndrome de Behçet es la inmunosupresión. Se inició tratamiento con azatioprina sin recurrencias posteriores.

Abstract

Superficial venous thrombosis is frequent; its main risk factor is variceal veins' presence in lower limbs, although it can occur in other prothrombotic states. Behçet syndrome is a chronic disease characterized by recurrent oral and genital aphthous and ocular involvement; vascular involvement may also appear, which is a diagnostic criterion.

A 62-year-old woman, with recurrent oral and ocular involvement (uveitis) was admitted in the emergency room because of superficial venous thrombosis, meeting diagnostic criteria for Behçet syndrome. The treatment of vein thrombosis in Behçet syndrome is immunosuppression. We started azathioprine, and no recurrences were registered.

Puntos destacados

- ▷ El síndrome de Behçet es una enfermedad infrecuente que puede cursar con manifestaciones vasculares, principalmente trombosis venosas, siendo la trombosis venosa superficial la más frecuente.
- ▷ La aparición de trombosis venosa en un contexto clínico adecuado debe hacer sospechar la presencia de un SB.

Introducción

La trombosis venosa superficial (TVS) es una entidad frecuente, con una prevalencia estimada en 1 por 1000 habitantes¹. El principal factor de riesgo para su desarrollo es la presencia de venas varicosas en miembros inferiores. Su tratamiento se dirige al alivio sintomático y, en algunos casos, se prescribe un tratamiento anticoagulante.

El síndrome de Behçet (SB) es una enfermedad multisistémica recurrente que presenta una distribución geográfica típica en la cuenca del Mediterráneo, con una baja prevalencia en nuestro medio² (< 50/10⁵). Hasta en

un 40% de los casos pueden aparecer manifestaciones vasculares: las más frecuentes son las trombosis venosas², que se caracterizan por presentar localizaciones extensas, recurrencias frecuentes y que no responden al tratamiento anticoagulante, siendo de primera elección el tratamiento inmunosupresor³.

Presentamos el caso de una mujer de 62 años con trombosis venosa superficial extensa la cual fue determinante para establecer el diagnóstico clínico de SB. Se han seguido para la publicación el protocolo del Comité de Ética e Investigación Clínica del centro respetando la privacidad del paciente.

Caso clínico

Antecedentes personales

Mujer de 62 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia, hipotiroidismo y presencia de venas varicosas en miembro inferior de-

recho. La paciente no tiene historia de tabaquismo y el índice de masa corporal es de 24 kg/m². Tomaba lisinopril, atorvastatina y levotiroxina. Presentaba episodios recurrentes de aftas orales dolorosas, episodios de uveítis desde hacía 4 años y positividad para el alelo HLA-B51. Estaba en seguimiento en consultas de Reumatología.

Historia clínica y exploración física

Acude a Urgencias por dos semanas de evolución de dolor y pesadez en la zona posterior de la pierna derecha, con induración y eritema en la parte posterior de dicha extremidad, desde la región gemelar hasta región proximal del muslo. No había presentado en las semanas previas inmovilización prolongada, traumatismos o cirugías.

Paciente en buenas condiciones generales, afebril, apreciándose venas varicosas sin signos de complicación y un cordón varicoso indurado y doloroso a la palpación en la cara posterior del gemelo derecho extendiéndose proximalmente hacia la cara postero-interna del muslo.

El resto de la exploración física era normal.

Pruebas complementarias

En el análisis de sangre destaca hemograma (hemoglobina 13,0 g/dL; leucocitos 6500/μL; plaquetas 224000/μL), iones en rango normal, enzimas de citolisis y colestasis sin alteraciones (alanino aminotransferasa 16 U/L; bilirrubina 0,5 mg/dL; gamma-glutamil transferasa 117 U/L; fosfatasa alcalina 43 U/L), función renal preservada, fibrinógeno 439 mg/dL, proteína C reactiva < 0,4 mg/dL y dímero D de 300 ng/mL (límite superior 250 ng/mL).

Una ecografía-doppler de la extremidad afecta mostró en el sistema venoso superficial una vena colateral con contenido ecogénico intraluminal, ausencia de colapso a las maniobras de compresión y ausencia de flujo Doppler, desde el tercio medio de la región posterior del músculo gastrocnemio derecho extendiéndose cranealmente hasta región proximal del muslo (> 20 cm de extensión).

Evolución

Las aftas orales podrían explicarse en el contexto de una infección vírica (virus herpes simple, virus de la inmunodeficiencia humana, etc.) o por enfermedades inflamatorias sistémicas, como la enfermedad de Crohn o el SB. Tanto esta como una artritis reactiva o la sarcoidosis pueden tener una uveítis como manifestación ocular. La TVS puede ocurrir en el seno de infecciones, enfermedades inflamatorias, patología oncológica o asociada a catéteres.

En este caso, la aparición de la TVS unido a los antecedentes de episodios de uveítis y de aftas orales dolorosas recurrentes permitió establecer el diagnóstico de SB. Se inició tratamiento con fondaparinux 2,5 mg subcutáneo 1 inyección al día durante 45 días, prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/día y azatioprina 100 mg/día. La paciente presentó una evolución clínica favorable sin nuevas recurrencias de trombosis tras dos años de seguimiento.

Diagnóstico

Trombosis venosa superficial extensa secundaria a síndrome de Behçet.

Discusión y conclusión

La TVS es una entidad relativamente común en nuestro medio, que comparte factores de riesgo con la trombosis venosa profunda (edad, inmovilización,

obesidad, cáncer activo, estados protrombóticos y embarazo, entre otros), aunque su principal factor de riesgo es la presencia de venas varicosas en extremidades inferiores, encontrándose hasta en un 80-90% de los pacientes con TVS⁴.

El tratamiento de la TVS es sintomático, dirigido al alivio del dolor y a la prevención de complicaciones para evitar la extensión hacia el sistema venoso profundo. Se recomienda terapia anticoagulante si la longitud del trombo es mayor a 4-5 cm o está próximo al cayado de la safena. En el ensayo clínico CALISTO⁵ se demostró la eficacia de fondaparinux 2,5 mg subcutánea al día durante 6 semanas frente al placebo; se disminuía la aparición de eventos trombóticos sintomáticos (trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar) y mortalidad por todas las causas.

El SB es una enfermedad multisistémica con una distribución geográfica alrededor de la ruta de la seda, que se caracteriza por lesiones en las mucosas (tanto oral como genital), además de posible afectación ocular, vascular, neurológica o gastrointestinal⁶. Las manifestaciones vasculares pueden ocurrir hasta en un 40% de los pacientes con SB⁷, siendo las trombosis venosas más frecuentes que las arteriales y, dentro de ellas, las TVP y las TVS (61,5% y 19,2% respectivamente⁶). La patogenia del trombo en el SB es predominantemente inflamatoria⁸ lo cual explica la escasa eficacia de la anticoagulación en el paciente con SB y trombosis y, por lo tanto, el tratamiento de elección según la *European League Against Rheumatism* (EULAR) es la inmunosupresión⁹.

El diagnóstico de trombosis venosa debe hacer sospechar en la posibilidad de un SB cuando se presenta en pacientes jóvenes, trombosis extensas, escasa respuesta al tratamiento anticoagulante o cuando presenta otros síntomas sugestivos de SB. El diagnóstico del SB es clínico: se basa en los criterios establecidos en 1990 (*International Study Group for Behçet's Disease*) y actualizados posteriormente en 2013 (*International Criteria for Behçet's Disease*). Se incluye las manifestaciones vasculares como un criterio diagnóstico en estos últimos.

Un estudio observacional en una cohorte de pacientes con manifestaciones vasculares en SB publicado recientemente por nuestro grupo⁶ mostraba que hasta un 80% de los pacientes con SB pueden no estar diagnosticados cuando se presenta la manifestación vascular. Este tipo de manifestaciones son las que llevan al diagnóstico del SB en un 40%, quedando un porcentaje alto sin diagnosticar y, por tanto, sin tratamiento, con alta probabilidad de recurrencia de trombosis con la morbimortalidad que asocia.

Como conclusión, queremos destacar la importancia de una correcta anamnesis y sospecha clínica de SB ante un evento vascular en un paciente con clínica sugestiva de SB, pudiendo ser la primera manifestación del SB y/o la que conlleve al correcto diagnóstico y su posterior tratamiento.

Bibliografía

1. Nasr H, Scriven JM. Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis). *BMJ*. 2015; 350: h2039. doi: 10.1136/bmj.h2039.
2. Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med*. 2019; 14(5): 677-689. doi: 10.1007/s11739-019-02046-y.
3. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(6): 808-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225.
4. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(7): 1175-83. doi: 10.1111/jth.12986.
5. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al; CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein

- thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010; 363(13): 1222-32. doi: 10.1056/NEJMoa0912072.
6. Toledo-Samaniego N, Galeano-Valle F, Pinilla-Llorente B, Del-Toro-Cervera J, Marra A, Proietti M, et al. Clinical features and management of venous thromboembolism in patients with Behçet's syndrome: a single-center case-control study. *Intern Emerg Med.* 2020; 15(4): 635-644. doi: 10.1007/s11739-019-02237-7.
 7. Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Becatti M, Fiorillo C, et al. Vascular Behçet's syndrome: an update. *Intern Emerg Med.* 2019; 14(5): 645-652. doi: 10.1007/s11739-018-1991-y.
 8. Emmi G, Becatti M, Bettiol A, Hatemi G, Prisco D, Fiorillo C. Behçet's Syndrome as a Model of Thrombo-Inflammation: The Role of Neutrophils. *Front Immunol.* 2019; 10: 1085. doi: 10.3389/fimmu.2019.01085.

Síndrome de activación macrofágica por COVID-19 en el adulto

Lorena Salmerón-Godoy, Adrián López-Alba, Elena Arranz-Canales

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido: 16/10/2020

Aceptado: 03/12/2020

En línea: 30/04/2021

Citar como: Salmerón-Godoy L, López-Alba A, Arranz-Canales E. Síndrome de activación macrofágica por COVID-19 en el adulto. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 3-6. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a2.

Cite this as: Salmerón-Godoy L, López-Alba A, Arranz-Canales E. Macrophage activation syndrome by COVID-19 in the adult. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 3-6. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a2.

Autor para correspondencia: Lorena Salmerón-Godoy. lorenasalmerongodoy@hotmail.com

Palabras clave

- ▷ COVID-19
- ▷ SARS-CoV-2
- ▷ Tormenta citocínica
- ▷ Síndrome de activación macrofágica
- ▷ Inflamación

Keywords

- ▷ COVID-19
- ▷ SARS-CoV-2
- ▷ Cytokine storm
- ▷ Macrophage activation syndrome
- ▷ Inflammation

Resumen

La COVID-19 es una infección con un curso clínico heterogéneo. La mayoría de los casos se presenta asintomática o paucisintomática. Sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar complicaciones inmunológicas como el síndrome de activación macrofágica, que resulta en una tormenta de citocinas, y el síndrome de distrés respiratorio agudo.

Presentamos el caso atípico de un varón de 38 años que ingresa por sospecha de probable síndrome linfoproliferativo, con diagnóstico final de síndrome inflamatorio multisistémico en relación a infección vírica por COVID-19 sin afectación pulmonar, con evento trombotico arterial asociado a nivel esplénico.

Abstract

The COVID-19 infection has a heterogenous disease course. It may be asymptomatic or paucisymptomatic. However, immunologic complications such as macrophage activation syndrome, resulting in cytokine storm syndrome, and acute respiratory distress syndrome, may also occur in some patients.

We describe an atypical case of a 38-year-old man admitted to study in clinical suspicion of lymphoproliferative syndrome, whose final diagnosis was macrophage activation syndrome by COVID-19 infection without respiratory symptoms and an arterial thrombotic splenic event associated.

Puntos destacados

- ▷ La implicación de la respuesta inflamatoria asociada a la infección COVID-19 da lugar en algunos casos a un síndrome de activación de macrófagos como principal manifestación clínica.
- ▷ Estos pacientes frecuentemente presentan un estado protrombótico con posibles complicaciones secundarias.

Introducción

La COVID-19 es un síndrome clínico causado por un virus RNA llamado *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2* (SARS-CoV-2). Es una infección con un curso clínico heterogéneo, en la que la mayoría de los casos se presenta asintomática o paucisintomática. Sin embargo, en algunos pacientes, existen complicaciones inmunológicas como el síndrome de activación macrofágica (SAM), que resulta en una tormenta de citocinas, y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

El objetivo de este caso es demostrar la dificultad del diagnóstico en estos pacientes con cuadros clínicos atípicos, sin afectación pulmonar y la necesidad de descartar otras etiologías con tratamientos específicos.

Caso clínico

Antecedentes personales

Varón de 38 años natural de Perú, residente en España desde 2005, sin antecedentes médico-quirúrgicos relevantes, a excepción de obesidad. Acude a Urgencias por 15 días de fiebre (hasta 39,5 °C), odinofagia y artromialgias sobre todo en miembros inferiores, ageusia y anosmia, tos con expectoración blanquecina, diarrea y vómitos bilioalimentarios.

El paciente es soldador (trabaja con aluminio). Niega viajes recientes, contacto con animales o el medio rural, sin ambiente epidemiológico infeccioso ni consumo de tóxicos.

Exploración física

Durante la hospitalización, hemodinámicamente está estable, con saturación parcial, oxígeno 95% basal sin datos de trabajo respiratorio y temperatura 37,3 °C. Destaca en la exploración únicamente hepatoesplenomegalia palpable.

Pruebas complementarias

Análiticamente: hemograma y función renal normal; alteración mixta del perfil hepático (GPT 121 UI/L, GOT 120 UI/L, FA 120 UI/L, GGT 122 UI/L, bilirrubina 0,6 mg/dL) y elevación de reactantes con Ferritina 30000 ng/mL, LDH 710 UI/L, VSG 85 y PCR 6,04 mg/dL, así como unos dímeros D 5621 ng/mL con resto de la coagulación normal (Tabla 1).

Microbiológicamente, se extraen hemocultivos que resultan estériles y se realizan 2 pruebas de PCR para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo que resultaron negativas. Ante la sospecha de infección por COVID-19 y enfermedad trombótica asociada, se realizó TC toraco-abdomino-pélvico que descarta afectación pulmonar y evidencia hepatoesplenomegalia (bazo de 15 cm) y múltiples adenopatías infra y supradiaphragmáticas de un tamaño máximo de 1,5 cm (paratraqueales, hiliares, retroperitoneales, ilíacas e inguinales), además de pequeño infarto esplénico subagudo (Figura 1). Al revisar las imágenes se objetiva un defecto de repleción no oclusivo en la rama de arteria esplénica probablemente relacionada con un pequeño trombo/émbolo.

En PET-TC se objetivaron múltiples adenopatías hipermetabólicas supra e infradiaphragmáticas sugestivas de síndrome linfoproliferativo de alto grado e incremento difuso del metabolismo en médula ósea que impresiona de etiología reactiva sin poder descartar posible infiltración (Figuras 2, 3 y 4).



Figura 1. Infarto esplénico en imagen de TC.

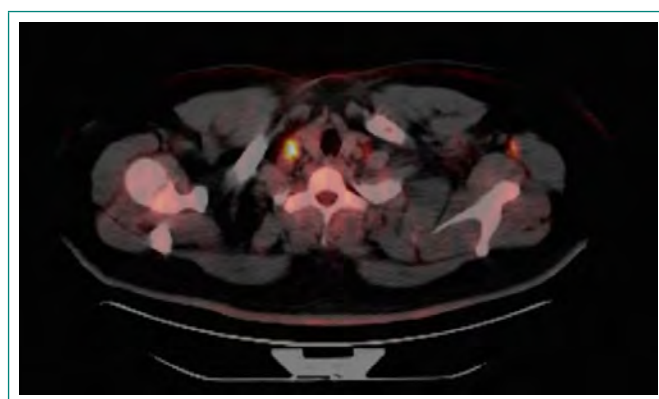


Figura 2. Adenopatía submaxilar y adenopatías torácicas con hipercaptación en imagen de PET-TC.

Parámetro analítico	Al ingreso	Al alta	En revisión	V. Referencia
Hemoglobina (g/dL)	14,0	13,3	15,3	13,0-16,8
Plaquetas (por microlitro)	148.000	222.000	176.000	140-450 x1.000
Leucocitos (por microlitro)	10.800	5.500	7.100	4-11,3 x1.000
Neutrófilos (por microlitro)	8.000	3.300	3.500	1,8-7,4 x1.000
Linfocitos (por microlitro)	1.400	1.300	2.700	1,2-4,0 x1.000
Creatinina (mg/dL)	0,80	0,73	0,79	0,7-1,2
Sodio (mEq/L)	136	138	142	136-145
Potasio (mEq/L)	3,70	4,12	4,21	3,5-5,1
ALT/GPT (UI/L)	121	58	85	5-45
AST/GOT (UI/L)	120	37	40	5-33
GGT (UI/L)	122	61	28	8-61
Fosfatasa alcalina (UI/L)	120	68	49	40-130
Bilirrubina total (mg/dL)	0,6	0,6	0,8	0,2-1,0
Triglicéridos (mg/dL)	215		285	50-200
Lactato deshidrogenasa (UI/L)	710	305	228	135-225
Ferritina (ng/mL)	30.000	2.500	140	30-400
Proteína C reactiva (mg/dL)	6,04	0,23	0,10	0,10-0,50
Velocidad sedimentación (mm)	85	17	16	0-20
Actividad protrombina (%)	79	80	91	75-140
TTPa (sec)	32	36	37	26-39
Dímero D (ng/mL)	5.621	2.200	56	0-500

Tabla 1. Evolución de resultados de laboratorio

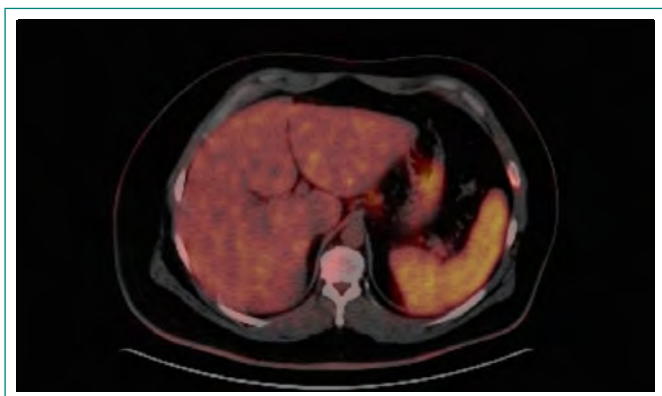


Figura 3. Hepatoesplenomegalia en PET-TC.



Figura 4. Adenopatías submaxilar y torácicas hipercaptantes en PET-TC.

Se tomó biopsia médula ósea en la que se observó linfoplasmocitosis intersticial de aspecto reactivo sin signos de malignidad, con cultivo y PCR para leishmania negativo. Dado la normalidad del resultado, se realizó biopsia abierta de adenopatía submaxilar también de aspecto reactivo y sin datos de malignidad. Se completó el estudio con electroforesis que mostraba hipergammaglobulinemia policlonal y bandas oligoclonales kappa y lambda en inmunofijación, beta2microglobulina normal, hipertrigliceridemia leve 215 mg/dL, con autoinmunidad negativa y complemento y CD25 soluble normal. Además el frotis y citometría de flujo de sangre periférica resultaron también de aspecto reactivo.

Por último, se obtuvieron serologías con hallazgos de infección pasada para VHA, CMV y VEB y negativas para VIH, toxoplasma, VHB y VHC. El IGRa y el antígeno de leishmania en orina resultaron negativos. Finalmente se recibe el resultado de la serología IgM e IgG SARS-CoV2 en plasma positiva.

Con respecto al infarto subagudo esplénico se realizó el estudio de trombofilia que fue normal, únicamente, en una primera determinación, resultaron levemente positivos los anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico: razón VDRR 1.16).

Evolución

La evolución del paciente con tratamiento sintomático basado en antitérmicos convencionales fue favorable, con descenso de reactantes (PCR 0,23; ferritina 2500; LDH 300) y PET-TC ambulatorio de reevaluación normal. Una segunda determinación de anticuerpos antifosfolípido resultó negativa, por lo que tras completar 3 meses de anticoagulación se retira.

Juicio diagnóstico

Dado el cuadro clínico, analítico y radiológico, así como los resultados histológicos/microbiológicos y evolución del paciente, se asumió el diagnóstico de síndrome de activación macrofágica secundario por posible infección por SARS-CoV-2 con evento trombotico arterial asociado. Si bien es cierto que el caso es orientativo de infección aguda por COVID 19, no se puede confirmar al carecer de PCR/Antígeno o datos de seroconversión para SARS-CoV-2.

Discusión y conclusión

El SARS-CoV-2 es un tipo de coronavirus recientemente conocido que causa principalmente infección respiratoria de gravedad variable, responsable de la pandemia mundial actual. Debido al escaso tiempo de evolución de la infección, aún se desconocen muchos aspectos; sin embargo, se ha descrito claramente la implicación de la respuesta inmunitaria en la patogenia de dicha enfermedad.

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 puede provocar una respuesta inflamatoria, que implica una activación y liberación de citocinas inflamatorias en un circuito de retroalimentación positiva de la inflamación. Esta tormenta de citocinas es una de las principales causas de morbi-mortalidad por COVID-19¹⁻⁴.

La hiperinmunidad se encuentra típicamente en el SAM, estado de hiperinflamación sistémica que, a menudo, se observa en pacientes con infecciones, neoplasias malignas o enfermedades reumatológicas^{1,2}. Similar al SAM, en la infección grave por COVID-19 se ha evidenciado regulación al alza de IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-17 y TNF- α ; así como aumento de ferritina, PCR y dímero D, que son marcadores séricos de inflamación grave y fibrinólisis¹⁻⁴.

La manifestación clínica en forma de SAM con ausencia o leve afectación pulmonar se ha descrito en los pacientes con infección por COVID-19 en edad pediátrica o adolescencia⁵ pero no adultos. Asimismo, aunque puede estar presente la afectación pulmonar en el cuadro clásico de SAM, su afectación predominante es a otros niveles (fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia, citopenias, alteración de la función hepática y activación de la cascada de coagulación intravascular)². Además, estos pacientes no cumplen la mayoría de veces completamente los criterios clásicos de diagnóstico de SAM, como en el caso presentado. Por estos motivos, esta manifestación clínica asociada a la infección por SARS-CoV-2 se ha descrito como SAM-like, dado que la inmunopatología se localiza principalmente a nivel pulmonar, del tejido linfóide y vascular asociado, desarrollándose un SDRA².

Por otro lado, esta tormenta de citocinas provoca la activación de las células endoteliales e hiperviscosidad sanguínea. Junto con el daño provocado por la unión viral al receptor ACE-2, el aumento de niveles de anticuerpos anticardiolipina y otros factores asociados a estos pacientes (ventilación mecánica, catéteres vasculares), puede resultar en un estado protrombótico, principalmente a nivel pulmonar pero también a otros niveles, como en este caso a nivel esplénico⁶.

Dada la clara implicación patogénica de la tormenta de citocinas en esta infección, es de gran interés saber si los tratamientos anticitocinas (utilizados en SAM) también son efectivos en el tratamiento de COVID-19, como los glucocorticoides o tocilizumab⁶⁻⁸.

Este caso representa un reto diagnóstico, que pone de manifiesto la implicación de la respuesta inflamatoria y la tormenta de citocinas asociadas a la infección COVID-19, dando lugar a un cuadro clínico que simula un síndrome linfoproliferativo. Además, revela la posible afectación sistémica con escasa expresividad pulmonar, sin haberse descrito frecuentemente en estos pacientes, así como la relación ya descrita previamente de la COVID-19 con alteraciones de la coagulación.

Bibliografía

1. Otsuka R, Seino KI. Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflamm Regen*. 2020; 40: 19. doi:10.1186/s41232-020-00131-w.
2. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020; 19(6): 102537. doi:10.1016/j.autrev.2020.102537.
3. Quirch M, Lee J, Rehman S. Hazards of the Cytokine Storm and Cytokine-Targeted Therapy in Patients With COVID-19: Review. *J Med Internet Res*. 2020; 22(8): e20193. doi:10.2196/20193.
4. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res*. 2020; 69(3): 379-388. doi:10.33549/physiolres.934492.
5. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al.; PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324(3): 259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
6. Soy M, Keser G, Atagündüz P. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020; 39(7): 2085-2094. doi:10.1007/s10067-020-05190-5.
7. Mehta P, Porter JC, Manson JJ, Isaacs JD, Openshaw PJM, McInnes IB, et al. Therapeutic blockade of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in COVID-19-associated hyperinflammation: challenges and opportunities. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(8): 822-830. doi:10.1016/S2213-2600(20)30267-8.
8. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020; 370: m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980.

Nota editorial

Agradecimiento a los revisores de 2020

Es difícil llegar a imaginarse lo que serían las publicaciones científicas sin la presencia y actuación de los revisores del sistema de revisión por pares. Verosímilmente sería un «coladero» de afirmaciones interesadas, irresponsables; un almacén de errores, especulaciones fantasiosas o, incluso, es posible que un proceso de expresión personal de los intereses de grupos o editores de revistas.

Quizás no se haya encontrado aún el sistema óptimo de garantía de seriedad y solidez de los artículos que se publican en las revistas científicas, pero, a pesar de las múltiples discusiones, nos atrevemos a asegurar que todavía no hay uno mejor que el de revisión por pares amparada en la honestidad.

Desde RECCMI queremos, de nuevo, mostrar nuestro profundo agradecimiento a todos aquellos que, colaborando con este procedimiento, hacen posible la publicación de nuestra revista y animamos a los miembros de SEMI que deseen devolver algo de lo que otros hacen por la publicación de nuestros propios trabajos, a incorporarse al grupo facilitándonos su disposición para ello.

Durante el pasado año 2020 los siguientes expertos nos han acompañado en la edición periódica de la Revista Española de Casos Clínicos en Medicina Interna.

Begoña Cortés Rodríguez	Reinaldo Menéndez Capote
Ángel Pedro Crisolino Pozas	Trinitario Sánchez Montón
Francisco Martos Pérez	Beatriz Avilés Bueno
José Luis Zambrana García	Carlos Romero Gómez
Josefa Andrea Aguilar García	Diego Graña Cruz
Juan Díaz García	Donaldo Arteta
Julián Olalla Sierra	Erik Dávila Alcalá
Luis Moreno Madrigal	Fernando Ruiz Laiglesia
Víctor González Ramallo	Francisco Epelde Gonzalo
Domingo Pérez Bejarano	Gabriel Horta
Francisco Miralles Linares	Igor Romaniouk Jakovler
María Guil García	Javier de La Fuente Aguado
Javier Ena	Laura González Vázquez
Jesús Recio Iglesias	Leopoldo Anarte Salvador
Joaquín Llorente García	Luis Cabeza Osorio
Jorge Calderón Parra	Luis Inglada Galiana
Jorge Carriel	María Angustias Quesada Simón
José Manuel Pérez Díaz	Mercedes Acebal Blanco
José María Pedrajas Navas	Ricardo Guijarro Merino
José Pérez-Arellano	Serafín López Palmero
José A. San Román Calvar	Sonsoles Fernández Sepúlveda
Juan Diego Ruiz Mesa	Tomás Santana Téllez

María Dolores Martín Escalante y Carlos María de San Román y de Terán
 Editores de RECCMI