

## Editorial

El caso clínico como herramienta generadora de hipótesis: un punto de partida para la investigación clínica.....1-2

*Pablo Pérez-Martínez*

## Casos clínicos

Causa excepcional de quilotorax: rotura espontánea de conducto torácico.....3-5

*Cristina Limia-Vita, Gervasio Santiago-Ruiz, María Luisa Díez-Lizuaín, Aníbal Manuel Hernández-Gil*

Miocarditis aguda como manifestación de granulomatosis eosinofílica.....6-8

*Miguel Calderón-Flores, Laura Morán-Fernández, José Antonio García-Robles, Ana Belén Enguita-Valls, Juan Francisco Delgado-Jiménez*

Importancia de la asociación entre enfermedad de Kikuchi y lupus eritematoso sistémico.....9-11

*Sergio Carrasco-Molina, Jorge Álvarez-Troncoso, Ángel Robles-Marhuenda, Francisco Arnalich-Fernández*

Hepatitis fulminante en paciente con amiloidosis primaria con respuesta hematológica completa.....12-15

*Ileana Gefaell-Larrondo, David Roldán-Cortés, Juan Churrua-Sarasqueta, Ángel Torralba-Morón*

Neumonía eosinofílica crónica secundaria a levetiracetam.....16-18

*Luis Alberto Pazos-Area, Cristina Ramos-Hernández, Marta Núñez-Fernández, Almudena González-Montaos, José Alberto Fernández-Villar*

Síndrome de Lady Windermere.....19-21

*Lidia Romero-Calvo, María Dolores Herrero-Mendoza, Luisa Jiménez-Reyes, Laura Checa-Daimiel, Javier Álvarez-Granda*

Espondilodiscitis lumbar, presentación infrecuente de gota tofácea.....22-24

*Pablo González-García, Alex García-Tellado, Germán Moreno-de-Juan, Lluís Gibert-Hernández, Carmen García-Ibarbia*

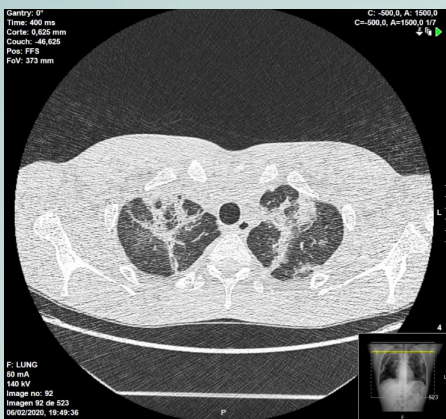
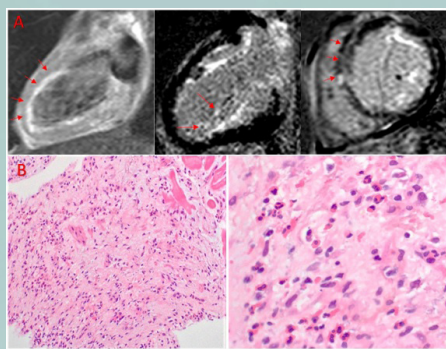
Hipertensión arterial resistente en paciente obeso y diabético tipo 2.....25-28

*Sara Luis-García, Leyre Alonso-Gonzalo, Candela González-San Nariso, Fernando Jiménez-Segovia, Ana Torres-Do Rego*

## Nota editorial

Agradecimiento a los revisores de 2021.....29

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





## El caso clínico como herramienta generadora de hipótesis: un punto de partida para la investigación clínica

En 2017, Bill Gates destinó 279 millones de dólares al Instituto de Medición y Evaluación de la Salud de la Universidad de Washington para desarrollar un modelo que pronostica cuántas camas, ventiladores y otros equipos hospitalarios se necesitan en los distintos países del mundo dependiendo de cada enfermedad y de la época del año. El progreso y la innovación no tienen horizontes y ha permitido mejorar nuestro bienestar, aumentar la esperanza de vida y salvar miles de millones de personas de una muerte prematura. Así la investigación es el motor más potente del progreso, habiendo sido un elemento clave para transformar la medicina. Ello lo corrobora una de las mentes más lúcidas de nuestra era, que entiende el papel que juega la investigación biomédica como pilar fundamental de dicho progreso, destinando parte de su patrimonio a acciones de mecenazgo como la comentada anteriormente.

En la actualidad, el médico clínico es un experto cualificado, que está muy comprometido con su profesión, donde dispone de tecnologías sofisticadas y que utiliza el conocimiento para tomar decisiones basadas en evidencias científicas, dentro de la constante incertidumbre que supone la práctica clínica. Este profesional, durante su etapa de estudiante, se ha impregnado de abundante información, incluyendo el conocimiento del método científico, que culmina en los últimos cursos de la carrera, con la realización de un trabajo de investigación. Durante el período de formación MIR profundiza en los procesos que le son propios a su especialidad, entrenándose en el uso de recursos bibliográficos para la toma de decisiones y ocasionalmente menos frecuentemente consultando publicaciones originales. En este contexto, la publicación de un caso clínico debe visualizarse como un elemento de gran valor y que puede servir como primer paso generador de hipótesis.

Los casos clínicos permiten hacer acopio de información para presentaciones a congresos o revisiones temáticas o, simplemente, para trasladar la curiosidad de un hallazgo insólito de un paciente concreto a la comunidad científica. Es cierto que analizar y sintetizar información no es ciencia, pero sí lo es utilizar dicha información para generar nuevas hipótesis que, al ser demostradas posteriormente, permitan avanzar en el conocimiento de la enfermedad de dicho caso. Y es que las hipótesis son el primer paso que alimenta un proceso científico, sistemático, reflexivo, controlado y crítico, como sucede con los trabajos de investigación originales. Por ello, a pesar de que nuestro modelo asistencial es el de la medicina científica, no todos los médicos son científicos.

El científico está continuamente planteándose cuestiones sobre la enfermedad, generando nuevas hipótesis, aplicando el método científico para diseñar nuevos estudios, coleccionar datos de experimentos y pacientes bien diseñados,

que le permitan comprobar su hipótesis o refutarla para construir otra alternativa, y todo de forma sistemática, crítica y experimental.

El mismo Gates indica que «cuando invierto miles de millones de dólares en algo, tiendo a leer mucho sobre ello», es decir, se informa, profundiza e «investiga» hasta dominar la materia en cuestión y generarse su propia opinión. Es bien conocido que para el médico no es tarea fácil mantener actualizadas sus competencias profesionales. El mejor modelo para estar implicado en la generación de conocimiento es el de aquellos profesionales que complementan su actividad asistencial con la investigación clínica. Esa dualidad de utilizar el conocimiento aprendido de otros y de generar nuevos avances no es sencilla y exige unas cualidades y un esfuerzo especial para conseguirlo.

En el sistema sanitario español, el médico le dedica poco tiempo a la investigación en su actividad diaria, lo que viene justificado, al menos en parte, por la escasez de tiempo. Su tarea es cada vez más compleja ya que, a la labor extraordinaria de conocer los nuevos avances, está obligado a un sobreesfuerzo para atender las complicadas necesidades médicas de los pacientes y con ello también tiene que encontrar tiempo para dedicarlo a su vida privada. En ese entorno vital no es fácil mantener su competencia profesional y además investigar, lo que explica que la fase en que se tiene más deseo de progresar y trabajar, durante la formación MIR, pocos residentes se inician en un programa de doctorado y aún menos completan su tesis doctoral. Eso es incluso más difícil cuando, acabada su especialidad, con el desgaste del trabajo diario y el esfuerzo de hacer una carrera profesional en la que los méritos de investigación se valoran escasamente.

Sin embargo, este perfil de médico, que consigue aunar la actividad asistencial con la investigadora, evita que el progreso se estanque y permite que los nuevos conocimientos lleguen antes a sus pacientes. Estos profesionales se deberían apreciar en nuestros Servicios, ya que su actividad tendrá un impacto positivo en la calidad asistencial y serán los pilares del prestigio del centro. Ello se convierte en una de las razones de que el médico investigador sea una joya que debemos mimar en nuestro sistema sanitario.

Desde estas líneas animo a todos los internistas a investigar, a veces empezando por algo sencillo como es la redacción de casos clínicos como herramienta generadora de hipótesis, y que ello sirva de punto de partida para el diseño posterior de estudios más ambiciosos que den respuesta a los múltiples problemas de salud que siguen planteando nuestros pacientes.

**Pablo Pérez-Martínez**

Unidad de Lípidos y Arterioesclerosis, Universidad de Córdoba, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba. CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 1-2

**Citar como:** Pérez-Martínez P. El caso clínico como herramienta generadora de hipótesis: un punto de partida para la investigación clínica. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 1-2. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a1.

**Cite this as:** Pérez-Martínez P. The clinical case as a hypothesis-generating tool: a starting point for clinical research. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (April); 7(1): 1-2. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a1.

**Autor para correspondencia:** Pablo Pérez-Martínez. [pabloperrez@uco.es](mailto:pabloperrez@uco.es)

## Causa excepcional de quilotórax: rotura espontánea de conducto torácico

Cristina Limia-Vita<sup>1</sup>, Gervasio Santiago-Ruiz<sup>1</sup>, María Luisa Díez-Lizuaín<sup>2</sup>, Aníbal Manuel Hernández-Gil<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Sierrallana, Torrelavega (Cantabria), España

<sup>2</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Sierrallana, Torrelavega (Cantabria), España

<sup>3</sup>Servicio de Neumología, Hospital Sierrallana, Torrelavega (Cantabria), España

Recibido: 04/03/2021

Aceptado: 13/12/2021

En línea: 30/04/2022

**Citar como:** Limia-Vita C, Santiago-Ruiz G, Díez-Lizuaín ML, Hernández-Gil AM. Causa excepcional de quilotórax: rotura espontánea de conducto torácico. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 3-5. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a2.

**Cite this as:** Limia-Vita C, Santiago-Ruiz G, Díez-Lizuaín ML, Hernández-Gil AM. *Exceptional cause of chylothorax: spontaneous rupture of thoracic duct.* Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (April); 7(1): 3-5. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a2.

**Autor para correspondencia:** Cristina Limia-Vita. [cristinalimiavita@gmail.com](mailto:cristinalimiavita@gmail.com)

### Palabras clave

- Quilotórax
- Conducto torácico
- Quiloascitis
- Tumefacción

### Resumen

La causa más frecuente de quilotórax es la rotura traumática del conducto torácico por heridas o aumentos bruscos de presión intratorácica o por cirugías, siendo la rotura espontánea extremadamente excepcional. Otras causas de quilotórax no traumáticas pueden ser de origen maligno (como las neoplasias de distintas extirpaciones) o no malignas (entre ellas: el síndrome de vena cava, enfermedades sistémicas de origen inmunológico del tejido conectivo, enfermedades infecciosas, trombosis, radiación o la aneurisma aorta). A continuación, describimos el caso de una paciente con una tumefacción cervical de aparición brusca con quilotórax y quiloascitis asociados, que finalmente se diagnosticó como rotura espontánea de conducto torácico.

### Keywords

- Chylothorax
- Thoracic duct
- Chyloascitis
- Lump

### Abstract

*The most common cause of chylothorax is a traumatic rupture of the thoracic duct due to injury or sudden increases in intrathoracic pressure or surgery, being extremely rare spontaneous rupture. Other non-traumatic causes of chylothorax may be of malignant origin (such as neoplasms of various extirpations) or non-malignant (including vena cava syndrome, systemic connective tissue diseases of immunological origin, infectious diseases, thrombosis, radiation, or aortic aneurysm).*

*We present a case of sudden onset cervical swelling with associated chylothorax and chyloascitis, eventually diagnosed as a spontaneous rupture of the thoracic duct.*

### Puntos destacados

- La rotura espontánea del conducto torácico es una entidad infrecuente como causa de quilotórax y quiloascitis.
- El quilotórax es un signo de una amplia lista de entidades que deben ser estudiadas para realizar un correcto diagnóstico.

## Introducción

El quilotórax constituye un signo que se diagnostica a través de la evacuación del líquido pleural y objetivando su aspecto macroscópico y sus características bioquímicas que lo identifican como tal (aspecto lechoso y alto contenido en triglicéridos, colesterol y leucocitos no polimorfonucleares).

Ante su hallazgo debe establecerse el diagnóstico diferencial entre sus múltiples causas. Para ello es fundamental la correcta anamnesis para destacar traumatismos, que constituyen la principal causa del quilotórax. Una vez excluidos

hay que realizar una búsqueda activa de las enfermedades causantes que pueden encajar en el cuadro clínico de nuestro paciente<sup>1</sup>.

## Caso clínico

### Antecedentes y enfermedad actual

Paciente de 43 años, española, de raza caucásica, sin hábitos tóxicos. Trabaja en una oficina. Vive en Santander (Cantabria) y no tiene animales de compañía ni contacto con animales de campo.

En 2001 se le diagnosticó una posible enfermedad inflamatoria intestinal ileocecal (con anatomía patológica compatible con inflamación crónica) que no llegó a confirmarse y que se trató con pentasa durante 2 años, suspendiéndose después sin nuevos brotes y con colonoscopias sucesivas normales. En 2018 la paciente es evaluada de nuevo por clínica de diarrea alternada con estreñimiento y con algún episodio de rectorragia (catalogada de síndrome de intestino irritable).

Además, ha presentado varios episodios de cefaleas relacionadas con cervicalgias.

En febrero de 2020 la paciente acude a Urgencias al notar el día previo un bultoma doloroso en la zona cervical izquierda con irradiación al brazo del mismo lado que la mañana de su asistencia al hospital comienza a asociar un cuadro sincopal y dolor pleurítico bilateral. Niega fiebre, lesiones cutáneas, clínica articular, clínica respiratoria o clínica digestiva, exceptuando la suya habitual por la patología intestinal ya conocida.

La paciente no refiere síndrome general, cambios en el aspecto de las heces, hemorragias visibles, dolor abdominal, sensación nauseosa ni metrorragias. Tampoco refiere traumatismos externos, accesos de tos importantes, movimientos bruscos y no se ha tenido ninguna intervención quirúrgica reciente.

### Exploración física

La paciente estaba afebril, hemodinámicamente estable, con frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 14 respiraciones por minuto y manteniendo saturación de 98% sin oxigenoterapia. No se objetivaron adenopatías cervicales derechas, ni adenopatías axilares ni inguinales. Llamaba la atención una tumefacción edematosa en la zona cervical y supraclavicular izquierda, dolorosa y de consistencia blanda.

La auscultación cardíaca era normal, pero en la pulmonar destacaban crepitantes en ambas bases sin otros ruidos sobreañadidos.

El resto de la exploración no presentó ninguna otra alteración.

### Pruebas complementarias

En la analítica, tanto la bioquímica, el hemograma y el proteinograma no mostraban alteraciones, con una PCR de 2,1. Parámetros nutricionales normales. Los marcadores tumorales fueron negativos y todas las pruebas inmunológicas enfermedades de tejido conectivo (anticuerpos antinucleares e hiperIgG4) descartaron dichas enfermedades. Así mismo, se solicitó ECA también con resultado negativo.

Respecto a las pruebas microbiológicas, se realizaron serologías de VIH, VHC e interferón resultaron negativos. Las serologías de virus herpes y *Mycoplasma pneumoniae* eran compatibles con inmunidad adquirida.

Se realizó un TAC cervico-toraco-abdominal (figura 1) que arroja el siguiente resultado: infiltración difusa y completa por material líquido de la grasa a nivel cervical izquierdo, mediastínico y abdominal, aumento de densidad no encapsulado en el tejido graso supraclavicular izquierdo, derrame pleural de predominio izquierdo y líquido libre intraabdominal<sup>2</sup>.



Figura 1. TAC cervico-toraco-abdominal.

Ante el hallazgo de líquido pleural, se realiza toracocentesis diagnóstica con el resultado de quilotórax (triglicéridos de 220 mg/dL y presencia de quilomicrones) con anatomía patológica negativa para células malignas (figura 2).



Figura 2. Aspecto macroscópico del líquido de toracocentesis.

Por otro lado, se realiza un PET como parte del estudio para buscar posibles neoplasias ocultas, ya que la paciente no presentaba ningún síntoma guía y una de las principales causas del quilotórax no traumático son las enfermedades malignas.

### Evolución

Solo con dieta baja en grasas sin suplementación de triglicéridos de cadena media, la tumefacción cervical comienza a desaparecer siendo, a las 48 horas, prácticamente imperceptible. Permanece totalmente asintomática y con analíticas de control rigurosamente normales, incluidos los parámetros nutricionales, por lo que es dada de alta.

En los controles posteriores en consulta (ha tenido 4 visitas más hasta la fecha) la clínica de la paciente ha recidivado. Se repitió un TAC toraco-abdominal a los 2 meses tras la instauración de la dieta pobre en grasas sin encontrarse evidencia de líquido pleural ni ascítico y con resolución de las alteraciones que presentaba en el TAC anterior, por lo que se retiró la dieta pobre en grasas y se continúan los controles en consulta.

Ante los resultados descritos y la evolución clínica, se revisan de nuevo las pruebas de imagen y se concluye que la patología es compatible con una rotura de conducto torácico<sup>2,3</sup>. En el contexto de nuestra paciente, la primera sospecha que tuvimos fue una causa tumoral oculta (principalmente por la edad pensamos en un tumor hematológico tipo linfoma) seguida de una enteropatía pierde proteínas debido a su antecedente de patología inflamatoria intestinal (tabla 1).

Sin embargo, la negatividad de todas las pruebas complementarias solicitadas, así como la evolución de la paciente y la ausencia de procedimiento quirúrgico previo, traumatismos externos ni movimientos bruscos o tos, confirman el diagnóstico de rotura espontánea de conducto torácico, diagnóstico que es apoyado por la evolución de la paciente<sup>4</sup>.

### Diagnóstico

Rotura espontánea del conducto torácico que asoció quilotórax e inflamación de grasa como reacción al paso de linfa libre y tumefacción correspondiente a la salida brusca tras la rotura del conducto.

Traumáticas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirugía torácica</li> <li>• No quirúrgica: heridas punzantes, traumatismo de alto impacto, tos, estornudos o vómitos</li> </ul>	
No traumáticas	
Causa maligna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores hematológicos</li> <li>• Tumores solidos</li> </ul>
Causa no maligna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopático</li> <li>• Tumores benignos</li> <li>• Linfangioleiomiomatosis</li> <li>• Enteropatía pierde-proteínas</li> <li>• Enfermedad de Castleman</li> <li>• Síndrome de vena cava</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Síndrome de las uñas amarillas</li> <li>• Histoplasmosis</li> <li>• Tuberculosis</li> <li>• Radiación</li> <li>• Trombosis subclavia</li> <li>• Aneurisma aórtico</li> <li>• Bocio</li> <li>• Enfermedad tejido conectivo</li> <li>• Cirrosis</li> <li>• Insuficiencia cardíaca</li> <li>• Síndrome nefrótico</li> <li>• Síndrome de Noonan</li> <li>• Síndrome de Down</li> <li>• Síndrome de Turner</li> <li>• Alteraciones congénitas del conducto torácico</li> <li>• Macroglobulinemia de Waldenström</li> <li>• Amiloidosis</li> <li>• Filiarisis</li> <li>• Quiste en conducto torácico</li> <li>• Pericarditis constrictiva</li> <li>• Bechet</li> <li>• Síndrome POEMS</li> <li>• Enfermedad relacionada con IgG4</li> </ul>

**Tabla 1.** Causas de quilotórax.

## Discusión y conclusiones

Como ya se ha mencionado, se trata de una entidad extremadamente excepcional con escasos episodios descritos en la literatura, que cursan con un síndrome clínico muy similar al de nuestra paciente.

La rotura espontánea de conducto torácico es una entidad benigna que suele resolverse con medidas conservadoras, como en nuestro caso, con drenaje y dieta baja en grasas para intentar disminuir el contenido linfático y permitir que la cicatrización del conducto alterado.

En algunos casos se puede restringir totalmente las grasas en la dieta y suplementar con triglicéridos de cadena media (no se absorben en sistema linfático) e incluso nutrición parenteral si fuera necesario. Hay algunos casos descritos de tratamiento con octreótido (también en casos de quiloascitis) que disminuye el flujo linfático. En algunos otros puede ser necesaria la reparación quirúrgica.

Este caso pone de manifiesto la importancia de una buena anamnesis y exploración sistemáticas ante el diagnóstico diferencial, de forma que no se excluyan automáticamente las entidades menos frecuentes; ya que, aunque poco habituales, no son imposibles.

## Bibliografía

1. García-Tirado J, Landa-Oviedo HS, Suazo-Guevara I. Quilotórax espontáneo bilateral desencadenado por estornudo: una entidad peculiar de buen pronóstico. Arch Bronconeumol. 2017; 53(1): 32-33. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.05.017>.
2. Varona Porres D, Persiva Ó, Pallisa E, Sansano I. Diagnóstico por imagen de rotura espontánea de quiste mediastínico del conducto torácico. Radiología. 2016; 58(6): 491-495. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2016.03.002>.
3. Navarro Navarro M, López Pérez E, Alberola Marco M, Martínez Gómez C y Moya García MI. "ROTURA ESPONTÁNEA DE CONDUCTO TORÁCICO CERVICAL" Radiología. 2018; 60 (Espec Cong): 990. Accesible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-congresos-34-congreso-nacional-seram-73-sesion-miscelanea-4197-comunicacion-rotura-espontanea-de-conducto-toracico-49613-pdf> (último acceso diciembre 2021).
4. Heffner JE. Etiology, clinical presentation, and diagnosis of chylothorax. In: UpToDate, Courtney Broaddus V (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020. Disponible en: <https://www.uptodate.com> (último acceso diciembre 2021).

## Miocarditis aguda como manifestación de granulomatosis eosinofílica

Miguel Calderón-Flores<sup>1</sup>, Laura Morán-Fernández<sup>1,3</sup>, José Antonio García-Robles<sup>1</sup>, Ana Belén Enguita-Valls<sup>2</sup>, Juan Francisco Delgado-Jiménez<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

<sup>4</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido: 21/04/2021

Aceptado: 20/12/2021

En línea: 30/04/2022

**Citar como:** Calderón-Flores M, Morán-Fernández L, García-Robles JA, Enguita-Valls AB, Delgado-Jiménez JF. Miocarditis aguda como manifestación de granulomatosis eosinofílica. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 6-8. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a3.

**Cite this as:** Calderón-Flores M, Morán-Fernández L, García-Robles JA, Enguita-Valls AB, Delgado-Jiménez JF. Acute myocarditis as a manifestation of eosinophilic granulomatosis. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (April); 7(1): 6-8. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a3.

**Autor para correspondencia:** Miguel Calderón-Flores. [miguel\\_cf\\_94@hotmail.com](mailto:miguel_cf_94@hotmail.com)

### Palabras clave

- Síndrome de Churg-Strauss
- Miocarditis eosinofílica
- Disfunción ventricular izquierda
- Mepolizumab

### Resumen

Se presenta el caso de un varón joven, viajero por el sudeste asiático, que consulta por dolor torácico y es tratado inicialmente como síndrome coronario agudo. Se descarta enfermedad coronaria y se objetiva hipereosinofilia, por lo que comienza un amplio diagnóstico diferencial de sus posibles causas. Las pruebas complementarias confirman una miocarditis eosinofílica con disfunción ventricular. Profundizando en la historia clínica y ampliando las pruebas, se alcanza el diagnóstico de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. Tras la instauración de fármacos para insuficiencia cardíaca, así como corticoides y mepolizumab, el paciente mejora clínicamente y la fracción de eyección se restablece completamente.

### Keywords

- Churg-Strauss syndrome
- Eosinophilic myocarditis
- Left ventricular dysfunction
- Mepolizumab

### Abstract

We present the case of a young male traveller in Southeast Asia who consulted for chest pain, and was initially managed as an acute coronary syndrome. Once coronary artery disease was ruled out and hypereosinophilia was observed, we carried out a broad differential diagnosis of its possible causes. Complementary tests confirmed eosinophilic myocarditis with ventricular dysfunction. Further clinical history and tests led to a diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Following the introduction of drugs for heart failure, as well as corticosteroids and mepolizumab, the patient improved clinically, and the ejection fraction was completely recovered.

### Puntos destacados

- La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis es una enfermedad grave con manifestaciones diversas que requiere alta sospecha y tratamiento temprano. Para ello, han surgido terapias como el mepolizumab, efectivo en pacientes graves o refractarios, permitiendo incluso la disminución del tratamiento corticoideo.

ca y las pruebas complementarias, tras un amplio diagnóstico diferencial, finalmente se le diagnostica de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA).

### Caso clínico

#### Antecedentes, enfermedad y exploración física

Varón de 54 años con antecedentes de asma grave con control subóptimo, síndrome de Widal, tromboflebitis superficial en miembro inferior derecho (2011) y residencia en el sudeste asiático los últimos 6 años. Diagnosticado de síndrome coronario agudo (SCA) dos meses atrás en La India, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal, prescribiéndose antiagregación, betabloqueante y estatinas, pero sin realizarle una coronariografía. Actualmente reside en España.

Acude a Urgencias por opresión centrotorácica de 2 horas de duración iniciada en reposo, con irradiación a brazo izquierdo y mandíbula. A la exploración, mantiene dolor precordial, con buen estado general. Auscultación cardiopulmonar anodina. Buena perfusión periférica.

### Introducción

La hipereosinofilia, definida como un recuento  $\geq 1.500$  eosinófilos (células/ $\mu\text{L}$ ) en sangre, puede tener diversas causas (fármacos, parásitos, enfermedades autoinmunes, neoplasias, etc.). Dado que los eosinófilos pueden infiltrar prácticamente cualquier tejido, se debe buscar la causa, el posible daño orgánico y su tratamiento activo<sup>1,2</sup>.

Presentamos el caso de un viajero por el sudeste asiático que acude por dolor torácico y es diagnosticado de miocarditis eosinofílica. Gracias a la historia clínica



## Pruebas complementarias

El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal con ondas T aplanadas en cara inferior y negativas en precordiales izquierdas.

La radiografía torácica no mostró hallazgos significativos y analíticamente destacaba elevación de marcadores de daño miocárdico y discreta leucocitosis con importante eosinofilia (figura 1).

El ecocardiograma reveló un ventrículo izquierdo ligeramente dilatado, con extensas alteraciones de la contractilidad segmentaria y FEVI del 34%.

Se realizó una coronariografía preferente que descartó SCA como causa de dichos hallazgos, por lo que se sospechó enfermedad miocárdica inflamatoria. Se completó el estudio con resonancia magnética (RM) cardíaca (figura 2A) que mostró realce tardío difuso intramiocárdico, subendocárdico y en músculos papilares, compatible con miocarditis.

Simultáneamente se desarrolló un diagnóstico diferencial de causas de eosinofilia:

- **Infecciosas:** debido a su residencia en Asia, se descartaron posibles patógenos, destacando *Fasciola*, *Schistosoma*, *Strongyloides*, microfilarias, *Plasmodium*, Virus de la Inmunodeficiencia Humana y *Aspergillus*.
- **Hematológicas:** sin displasias sanguíneas. Inmunofenotipo en sangre y estudio molecular negativo.
- **Fármacos:** reconoció abandono de la medicación antiasmática y el consumo de diversos «remedios naturales» sin precisar cuáles. Tóxicos en orina negativos.
- **Tomografía axial computarizada (TAC)** toraco-abdomino-pélvica, destacando infiltrados pulmonares en vidrio deslustrado en lóbulos superior izquierdo y medio.
- **Reumatológicas:** se realizó un panel amplio que fue negativo (antinucleares, enzima convertidora de angiotensina, anticitoplasma de neutrófilos [ANCA], anti-mieloperoxidasa, anti-proteinasa 3, entre otros), destacando una ligera elevación de la inmunoglobulina E.

El diagnóstico de confirmación se realizó mediante biopsia endomiocárdica (figura 2B) que reveló una arquitectura distorsionada con actividad inflamatoria eosinofílica abundante y daño miocitario, sugerente de miocarditis eosinofílica.

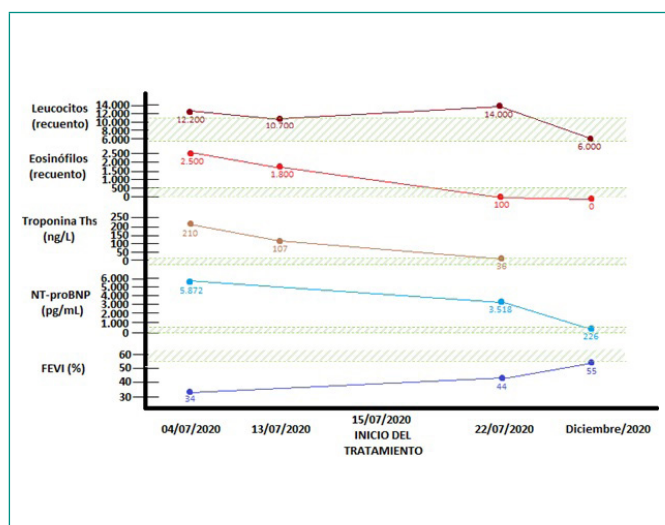


Figura 1. Evolución temporal de distintos parámetros relevantes. En verde claro, sombreado, valores de referencia.

## Evolución

Se inició metilprednisolona 1 mg/kg/día y un esquema antiparasitario empírico con albendazol 400 mg/12 h, ivermectina 12 mg diarios y praziquantel 1,2 g/12 h. A los 7 días, los parámetros analíticos mejoraron sustancialmente (figura 1).

Un nuevo TAC reveló la práctica resolución de las opacidades pulmonares y el ecocardiograma mostró una mejoría de la contractilidad segmentaria y FEVI 44%. Permaneció en todo momento en clase funcional II de la *New York Heart Association*, sin desarrollar clínica de insuficiencia cardíaca.

Por ello, se plantea un paciente con un cuadro de miocarditis eosinofílica confirmada, hipereosinofilia y unos infiltrados pulmonares con buena respuesta al tratamiento corticoideo. Además, los antecedentes de asma de difícil control, una tromboflebitis previa y una historia de pápulas y placas eritematosas y pruriginosas en región troncular en los últimos 2 meses, con pigmentación residual, coincidente con parestesias y sensación urente en ambas manos, son compatibles con vasculitis y neuropatía, respectivamente. Ante ello, se planteó la posibilidad de un caso de GEPA, por lo que se añadió mepolizumab 300 mg subcutáneos mensuales y se procedió al alta.

Cinco meses después, la ecocardiografía se había normalizado y el paciente se encontraba asintomático bajo tratamiento con candesartan 4 mg diarios, bisoprolol 1,25 mg/12 h, ambos iniciados desde los primeros compases de ingreso, inhaladores, prednisona a dosis bajas y mepolizumab.

## Diagnóstico

Miocarditis eosinofílica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis.

## Discusión y conclusiones

La eosinofilia, definida como  $\geq 500$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$  en sangre, puede tener diversos orígenes, incluyendo procesos infecciosos, inflamatorios o neoplásicos. Cuando el recuento es  $\geq 1.500$  células/ $\mu\text{L}$  se denomina hipereosinofilia, mientras que estos valores en al menos 2 ocasiones separadas al menos un mes incluyendo daño orgánico se denomina síndrome hipereosinófilo (SH)<sup>1</sup>.

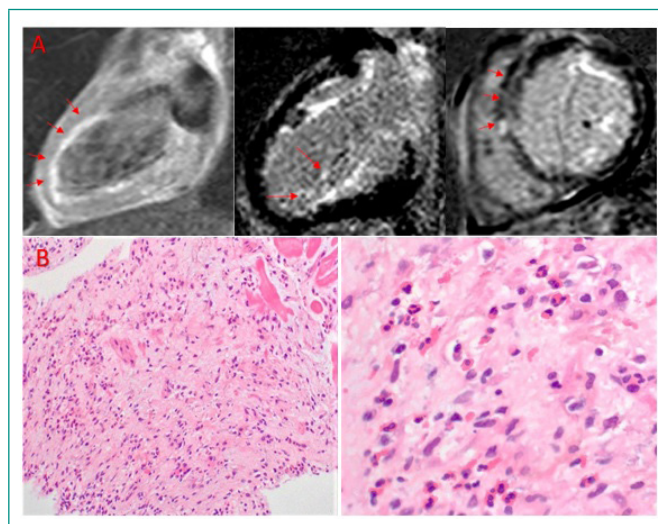


Figura 2. A) RM cardíaca que muestra un realce tardío difuso intramiocárdico, subendocárdico y en músculos papilares, compatible con miocarditis. B) Biopsia endomiocárdica en la que se aprecia una arquitectura distorsionada con actividad inflamatoria eosinofílica abundante y focos de daño miocitario, sugerente de miocarditis eosinofílica.

Los eosinófilos pueden infiltrar cualquier órgano, destacando el tejido cardíaco y los tractos digestivo y respiratorio<sup>1</sup>. El nivel de eosinofilia no se relaciona ni con la gravedad ni con la causa. Debe realizarse una historia clínica exhaustiva focalizada en viajes recientes y fármacos, así como una serie de pruebas entre las que destacan una analítica sanguínea básica y de orina. Otros test incluyen un TAC toraco-abdominal y una ecocardiografía, además de un estudio de médula ósea en casos de sospecha de origen clonal<sup>2</sup>.

La GEPA (previamente síndrome de Churg-Strauss) es una enfermedad multisistémica clasificada como vasculitis de pequeño-mediano vaso que conlleva una eosinofilia periférica e infiltración de diversos tejidos. Su prevalencia estimada globalmente es de 15,27 casos por cada millón de habitantes<sup>3</sup>.

La mayor parte de los pacientes desarrolla asma, frecuentemente severa, y poliposis nasal<sup>3</sup>. Sin embargo, la afectación cardíaca es la principal causa de mortalidad, presente en el 45-62% de los casos, e incluye miocarditis, vasculitis coronaria, insuficiencia cardíaca, pericarditis o enfermedad valvular<sup>4</sup>.

El diagnóstico de GEPA es complejo dada la heterogeneidad de la enfermedad. Radiológicamente son característicos los infiltrados pulmonares parcheados transitorios y granulomas no cavitados<sup>3</sup>.

La *American College of Rheumatology* propone 6 criterios, considerando el diagnóstico si se cumplen al menos 4<sup>3</sup>: asma, porcentaje de eosinófilos superior a 10, neuropatía, opacidades pulmonares transitorias, afectación de senos paranasales y biopsia compatible.

Aunque el 40-60% de los pacientes con GEPA expresa positividad para ANCA, aquellos con afectación cardíaca típicamente son negativos<sup>4</sup>.

La miocarditis eosinofílica suele manifestarse como SCA o insuficiencia cardíaca. Dentro del proceso diagnóstico cobra un papel fundamental la ecocardiografía y, sobre todo, la RM, aunque para la confirmación se requiere el análisis histológico<sup>5</sup>. La RM exhibe una sensibilidad del 88% y una especificidad del 72%. Los hallazgos más comunes son el realce tardío de gadolinio y la dilatación y disfunción ventricular izquierda<sup>4</sup>.

La mayor parte de los casos leves de GEPA alcanza la remisión con corticoides, mientras los casos graves requieren adición de otros inmunosupresores<sup>4</sup>. Entre

ellos ha surgido el mepolizumab, anticuerpo monoclonal frente a la interleucina<sup>5</sup>, responsable de la activación y supervivencia de los eosinófilos. Se ha utilizado en pacientes con cuadros graves de asma eosinofílica, dermatitis atópica y diversos síndromes eosinofílicos.

Referente a la GEPA ha surgido recientemente como terapia efectiva en no respondedores a los tratamientos convencionales, permitiendo incluso la discontinuación de la terapia corticoidea<sup>6</sup>.

Para concluir, se trata de un caso de miocarditis eosinofílica en el seno de una granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, con excelente respuesta al tratamiento inmunosupresor y para la disfunción miocárdica.

## Bibliografía

1. Valent P, Klion A, Horny H, Roufosse F, Gotlib J, Weller P *et al*. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(3): 607-612.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.019>.
2. Tefferi A. Blood Eosinophilia: A New Paradigm in Disease Classification, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(1): 75-83. doi: [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)62962-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)62962-5).
3. Jakes R, Kwon N, Nordstrom B, Goulding R, Fahrback K, Tarpey J *et al*. Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021; 40(12): 4829-4836. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05783-8>.
4. Al Umairi R, Al Manei K, Al Lawati F, Al Mahrouqi Y, Al Balushi F. Cardiac Involvement in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Disease). *Sultan Qaboos Univ Med J [SQUMJ]*. 2021; 21(4): 644-647. doi: <https://doi.org/10.18295/squmj.4.2021.038>.
5. Blumetti L, De Perna M, Reinehr M, Pedrazzini G. Eosinophilic perimyocarditis associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2021; 5(10): ytab399. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytab399>.
6. Uzzo M, Regola F, Trezzi B, Toniati P, Franceschini F, Sinico R. Novel Targets for Drug Use in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 2; 8: 754434. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.754434>.

## Importancia de la asociación entre enfermedad de Kikuchi y lupus eritematoso sistémico

Sergio Carrasco-Molina, Jorge Álvarez-Troncoso, Ángel Robles-Marhuenda, Francisco Arnalich-Fernández

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido: 20/02/2021

Aceptado: 01/02/2022

En línea: 30/04/2022

**Citar como:** Carrasco-Molina S, Álvarez-Troncoso J, Robles-Marhuenda Á, Arnalich-Fernández F. Importancia de la asociación entre enfermedad de Kikuchi y lupus eritematoso sistémico. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 9-11. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a4.

**Cite this as:** Carrasco-Molina S, Álvarez-Troncoso J, Robles-Marhuenda Á, Arnalich-Fernández F. Importance of the association between Kikuchi disease and Systemic Lupus Erythematosus. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (April); 7(1): 9-11. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a4.

**Autor para correspondencia:** Sergio Carrasco-Molina. [sergiocarrascomolina@gmail.com](mailto:sergiocarrascomolina@gmail.com)

### Palabras clave

- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad de Kikuchi
- Linfadenopatía histiocítica necrotizante
- Adenopatía
- Nefropatía lúpica

### Resumen

La linfadenopatía histiocítica necrotizante o enfermedad de Kikuchi (EK) es una entidad clínica que se observa con poca frecuencia y que en ocasiones se asocia con lupus eritematoso sistémico (LES). Se ha considerado que las características histológicas del trastorno son indistinguibles de las de la linfadenitis en sujetos con LES, y los síntomas clínicos de los dos trastornos comparten características comunes. En este artículo se presenta un caso clínico de una mujer con antecedente de EK que, posteriormente, desarrolla LES.

### Keywords

- Systemic lupus erythematosus
- Kikuchi's disease
- Necrotizing histiocytic lymphadenopathy
- Adenopathy
- Lupus nephropathy

### Abstract

*Necrotizing histiocytic lymphadenopathy or Kikuchi's Disease (KD) is a rare clinical entity that is occasionally associated with systemic lupus erythematosus (SLE). The histologic features of the disorder have been considered indistinguishable to lymphadenitis in patients with SLE, and the clinical symptoms of the two disorders share common features. This article presents a clinical case of a woman with a history of KD who later developed SLE.*

### Puntos destacados

- El diagnóstico de la enfermedad de Kikuchi en los pacientes con lupus eritematoso sistémico con la biopsia ganglionar es esencial ya que supone una diferente evolución clínica, pronóstica y terapéutica, así como la necesidad de nuevos estudios sobre esta asociación.

Es obligado un amplio diagnóstico diferencial por sus similitudes clínicas e histológicas con otras enfermedades más graves. Se ha demostrado que la EK y el lupus eritematoso sistémico (LES) pueden coexistir en un mismo paciente, independientemente del momento en que se haya diagnosticado cada entidad. El caso que comentamos es una muestra de dicha asociación.

## Introducción

La enfermedad de Kikuchi (EK) es una enfermedad inflamatoria autolimitada descrita por primera vez en Japón en 1972 por dos patólogos japoneses (Kikuchi y Fujimoto) de forma simultánea e independiente.

Se trata de una enfermedad rara que afecta principalmente a mujeres jóvenes, si bien hay serie de casos que demuestran relación entre hombres y mujeres 1:1<sup>1</sup>. Tiene una incidencia difícil de estimar y, después de su descripción en Japón, solo se han publicado casos con series de hasta 276 pacientes en Estados Unidos y Europa<sup>2</sup>.

Se presenta habitualmente con fiebre y adenopatías con características histopatológicas definidas (linfadenitis necrotizante y cariorrexis con ausencia de granulocitos), siendo una enfermedad benigna y de etiología desconocida.

## Caso clínico

### Antecedentes

Mujer que acude a nuestra consulta en 2008, a los 23 años de edad, con antecedentes de síndrome nefrótico sin confirmación histológica en 1991 con anticuerpos antinucleares (ANA) negativos, con mejoría con tratamiento antiproteínúrico y sintomático. En 1997, fue diagnosticada de una trombopenia inmune primaria con ANA negativos, tratada con corticoterapia oral y resolución del cuadro.

En el año 2003 presentó un cuadro clínico caracterizado por un síndrome febril asociado a adenopatía cervical. Se realizó la prueba de Mantoux, con resultado negativo, radiografía de tórax sin hallazgos significativos, ANA a título 1:1280 con patrón moteado con resto de autoinmunidad negativa y biopsia de la adenopatía, con hallazgos histológicos de linfadenitis histiocítica necrotizante.

El resto de las pruebas complementarias sin hallazgos relevantes, por lo que fue diagnosticada de EK. Presentó buena respuesta terapéutica tras la reintroducción de esteroides orales con resolución clínica.

## Enfermedad actual

En 2008 fue derivada a la Unidad de Autoinmunes de nuestro centro: presentaba un cuadro clínico caracterizado por dolores articulares en ambas rodillas y muñecas de predominio matutino de dos semanas de evolución con hipersensibilidad al tacto; dolor a la presión e hinchazón asociado a mialgias generalizadas y presencia de fiebre sin foco.

## Exploración física

Adenopatías axilares bilaterales dolorosas, adenopatía submandibular izquierda y cervical derecha. Resto de ganglios sin alteraciones patológicas. Eritema malar y presencia de úlceras orales en paladar duro y mucosa yugal interna bilateral. Resto de la exploración física sin hallazgos significativos.

## Pruebas complementarias

En las pruebas complementarias solicitadas en la valoración de 2008 presentaba una radiografía de tórax sin hallazgos significativos. A nivel microbiológico, los hemocultivos y las serologías para virus hepatotropos, VIH, sífilis, Epstein Barr, parvovirus B19, citomegalovirus y otros herpes virus fueron negativos. En el estudio inmunológico se objetivó positividad de ANA a título 1:1280 con patrón moteado, anti-ENA y anti-DNA asociado a hipocomplementemia C3 y C4.

## Evolución y diagnóstico

Se clasificó en ese momento como LES de acuerdo con los criterios clasificatorios vigentes en aquel momento ACR 1997, si bien también se llegaría a ese diagnóstico según los criterios actuales EULAR/ACR de 2019. Se trató con hidroxiquina 400 mg y prednisona 20 mg al día en pauta descendente, presentando mejoría clínica.

Posteriormente presentó una nueva recaída en 2010, apareciendo un síndrome febril asociado a adenopatías y eritema malar sin afectación renal; el resto de las pruebas complementarias sin hallazgos significativos. Se instauró tratamiento con prednisona 20 mg al día en pauta descendente y azatioprina, con remisión total del cuadro clínico.

Desde entonces, la paciente ha presentado estabilidad clínica sin nuevos brotes lúpicos (SLEDAI < 3) ni recidivas de EK, pese a la retirada de esteroides y azatioprina. Mantiene el tratamiento crónico con hidroxiquina 200 mg al día con controles oftalmológicos anuales.

## Discusión

La asociación entre el LES y otras entidades clínicas supone un reto a la hora de plantear el diagnóstico, ya que puede asociarse a multitud de entidades con un potencial clínico relativamente grave. Por todo ello, es fundamental llegar al diagnóstico clínico preciso y temprano para optimizar el manejo terapéutico.

En cuanto a la asociación del LES con otras enfermedades autoinmunes, es su asociación con la EK el caso más característico. Los dos comparten una predisposición etaria y de género, así como características histológicas. No obstante, los pacientes con EK-LES también muestran diferencias con los pacientes con LES y EK cuando aparecen de forma aislada.

Prácticamente, todos los pacientes con EK-LES presentan linfadenopatías significativas. Aunque se estima que alrededor del 15-50% de los pacientes con LES

presenta linfadenopatías durante el curso de la enfermedad. Se ha objetivado que el 20% de las biopsias de esas linfadenopatías en pacientes con LES presentaban alteraciones histológicas indistinguibles de la EK (estructuras tubulorreticulares en los linfocitos y células endoteliales en los pacientes con LES se ha observado en pacientes con EK)<sup>3,4</sup>. Sin embargo, en la mayoría de casos no se llega a la biopsia ganglionar, asociando dicha afectación exclusivamente al LES. EK-LES es una enfermedad infradiagnosticada.

	EK	LES	EK + LES
Linfadenopatía	100%	27,9%	100%
Fiebre	39,7%	46,2%	85%
Erupción cutánea	10%	41,9%	42%
Artritis	7%	43,6%	64%
Afectación renal	-	30-50%	10-30%
ANA +	30%	97,7 %	98%

Datos extraídos de Sopeña *et al.*<sup>5</sup>

**Tabla 1.** Prevalencia de síntomas y anticuerpos antinucleares (ANA +) de los pacientes con enfermedad de Kikuchi (EK), lupus eritematoso sistémico (LES) y en la asociación de EK + LES.

En varios estudios se ha objetivado que los pacientes con EK-LES presentan una mayor frecuencia de fiebre alta prolongada (en EK-LES un 85% frente a un 46,2% en el LES aislado) y un mayor porcentaje de manifestaciones extraganglionares, como la presencia de artritis (64% en EK-LES vs. 43,6% en LES), así como una frecuencia mayor de trastornos neurológicos, pancitopenia y serositis. Se ha objetivado que la frecuencia de aparición de rash cutáneo es prácticamente similar en los pacientes con LES aislado y LES-EK (42%), siendo más habitual que en los pacientes con EK aislado (10%)<sup>5</sup>.

El EK-LES se diferencia también del LES aislado en que presenta una menor frecuencia de nefropatía lúpica (10% en caucásicos y 30% en asiáticos), mientras que en el LES aislado puede aparecer en el 30-50% de los pacientes. Esta diferencia significativa tiene no solo implicaciones diagnósticas sino pronósticas.

Respecto a los hallazgos inmunológicos, un 30% de los pacientes con EK presenta ANA positivos al diagnóstico, sin llegar a cumplir criterios clasificatorios de LES<sup>5</sup>. Sin embargo, en los pacientes con LES y EK-LES, prácticamente la totalidad de los pacientes presenta ANA positivos<sup>5</sup>.

Los tratamientos que han demostrado ser eficientes en la EK son los mismos que se utilizan para el LES: corticoesteroides, hidroxiquina, inmunoglobulinas intravenosas y, en los casos más severos, rituximab. Se ha comprobado que los pacientes con EK-LES, en comparación con los pacientes con EK aislada, necesitan más frecuentemente un tratamiento sistémico con corticoesteroides u otros fármacos inmunosupresores, considerando en muchos casos a la EK aislada un trastorno benigno y autolimitado<sup>7,8</sup>.

En cuanto a la asociación de EK con otras enfermedades, se han descrito multitud de asociaciones tanto con entidades infecciosas como no infecciosas<sup>9</sup>. Hay casos recientes descritos de EK en el contexto de la infección por SARS-CoV-2<sup>10,11</sup> así como tras la vacunación contra el SARS-CoV-2<sup>12</sup>.

## Conclusiones

Los pacientes que asocian EK y LES tienen un perfil clínico más similar al de los pacientes con LES clásico aislado que los pacientes con EK aislada. Sería aconsejable la realización de biopsia ganglionar en los pacientes con LES que presentan adenopatías, ya que la presencia histológica de linfadenitis histiocítica necrotizante no debería excluirse del diagnóstico de EK.

Existe una diferencia en la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes con EK-LES en comparación con el LES aislado, remarcando la menor incidencia de nefropatía lúpica. Se plantea la necesidad de nuevos estudios para analizar y comprender con mayor profundidad dicha asociación.

## Bibliografía

1. Kuo TT. Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinico-pathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol*. 1995; 19(7): 798-809. doi: <https://doi.org/10.1097/0000478-199507000-00008>.
2. Dumas G, Prendki V, Haroche J, Amoura Z, Cacoub P, Galicier L, et al. Kikuchi-Fujimoto Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(24): 372-82. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000220>.
3. Kojima M, Motoori T, Asano S, Nakamura S. Histological diversity of reactive and atypical proliferative lymph node lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Pathol Res Pract*. 2007; 203(6): 423-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2007.03.002>.
4. Huang J, Zheng JX, Yang Y, Zhu D. Necrotizing lymphadenitis: A case report and literature review. *Z Rheumatol*. 2021; 80(3): 274-282. doi: <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00929-6>.
5. Sopeña B, Rivera A, Chamorro A, Freire M, Alende V, Seco E, et al. Clinical association between Kikuchi's disease and systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; 47(1): 46-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.01.011>.
6. Kim SK, Kang MS, Yoon BY, Kim DY, Cho SK, Bae SC, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis in the context of systemic lupus erythematosus (SLE): Is histiocytic necrotizing lymphadenitis in SLE associated with skin lesions? *Lupus*. 2011; 20(8): 809-19. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203310397684>.
7. Honda F, Tsuboi H, Toko H, Ohyama A, Takahashi H, Abe S, et al. Recurrent Kikuchi-Fujimoto Disease Successfully Treated by the Concomitant Use of Hydroxychloroquine and Corticosteroids. *Intern Med*. 2017; 56(24): 3373-3377. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9205-17>.
8. Chen Y, Sun J, Zou K, Yang Y, Liu G. Treatment for lupus nephritis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Rheumatol Int*. 2017; 37(7): 1089-1099. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3733-2>.
9. Müller CSL, Vogt T, Becker SL. Kikuchi-Fujimoto Disease Triggered by Systemic Lupus Erythematosus and Mycoplasma pneumoniae Infection-A Report of a Case and a Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*. 2021; 43(3): 202-208. doi: <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001764>.
10. Racette SD, Alexiev BA, Angarone MP, Bhasin A, Lima K, Jennings LJ, et al. Kikuchi-Fujimoto disease presenting in a patient with SARS-CoV-2: a case report. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 740. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06048-0>.
11. Stimson L, Stitson R, Bahhadi-Hardo M, Renaudon-Smith E. COVID-19 associated Kikuchi-Fujimoto disease. *Br J Haematol*. 2021 Mar; 192(5):e124-e126. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.17292>.
12. Soub HA, Ibrahim W, Maslamani MA, A Ali G, Ummer W, Abu-Dayeh A. Kikuchi-Fujimoto disease following SARS CoV2 vaccination: Case report. *IDCases*. 2021; 25: e01253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01253>.

## Hepatitis fulminante en paciente con amiloidosis primaria con respuesta hematológica completa

Ileana Gefaell-Larrondo<sup>1</sup>, David Roldán-Cortés<sup>2</sup>, Juan Churruca-Sarasqueta<sup>3</sup>, Ángel Torralba-Morón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>3</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

Recibido: 24/05/2021

Aceptado: 15/02/2022

En línea: 30/04/2022

**Citar como:** Gefaell-Larrondo I, Roldán-Cortés D, Churruca-Sarasqueta J, Torralba-Morón Á. Hepatitis fulminante en paciente con amiloidosis primaria con respuesta hematológica completa. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 12-15. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a5.

**Cite this as:** Gefaell-Larrondo I, Roldán-Cortés D, Churruca-Sarasqueta J, Torralba-Morón Á. Fulminant hepatitis in a patient with primary amyloidosis with a complete hematological response. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (April); 7(1): 12-15. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a5.

**Autor para correspondencia:** Ileana Gefaell-Larrondo. [ileanagefaell@gmail.com](mailto:ileanagefaell@gmail.com)

### Palabras clave

- Cadenas ligeras de inmunoglobulinas
- Amiloidosis
- Fallo hepático
- Síndrome nefrótico

### Resumen

La amiloidosis primaria es una enfermedad multisistémica debida al mal plegamiento de proteínas kappa o lambda. El pronóstico es infausto y el tratamiento emplea quimioterapia. La afectación hepática se describe en el 70% de las autopsias de pacientes con amiloidosis sistémica y se asocia a peor pronóstico. Presentamos el caso de un varón de 41 años de edad que debuta con edemas en miembros inferiores y bolsa escrotal y síndrome nefrótico clínico y bioquímico. La biopsia renal es compatible con una amiloidosis primaria. Inicia tratamiento quimioterápico logrando respuesta hematológica completa, pero, a pesar de ello, sufre un fallo hepático fulminante de origen colestásico, y fallece.

### Keywords

- Immunoglobulin light-chain
- Amyloidosis
- Liver failure
- Nephrotic syndrome

### Abstract

Primary amyloidosis is a systemic disease that results from abnormal kappa or lambda protein misfolding. The prognosis is poor, and the treatment includes chemotherapy. Hepatic disorders related to primary amyloidosis are found in at least 70% of autopsies. They have a bad prognosis factor, but their clinical manifestations are rare. We report a patient aged 41 with an initial diagnosis of nephrotic syndrome. Renal biopsy showed amyloid deposition. The treatment included chemotherapy, reaching a complete hematological response. Even though the patient developed a hepatic failure dying.

### Puntos destacados

- La amiloidosis primaria es una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas.
- La afectación hepática es frecuente y se asocia a un peor pronóstico.
- La amiloidosis primaria debe valorarse en el diagnóstico diferencial de la diarrea de larga evolución.

cia hepato-celular, afectación del sistema nervioso periférico y autónomo o síndrome malabsortivo y hemorragia digestiva recidivante.

El diagnóstico es histológico, demostrando la presencia de material amiloide mediante tinción Rojo Congo y tipificándolo mediante inmunohistoquímica. La carga de la enfermedad se evalúa mediante la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero.

El objetivo del tratamiento es eliminar el clon de células plasmáticas, con esquemas de quimioterapia. La normalización de niveles de cadenas ligeras libres en suero define la respuesta hematológica completa de la enfermedad. La supervivencia es del 33% a los 4 años y la mortalidad al año alcanza el 40%<sup>1</sup>.

### Caso clínico

#### Antecedentes

Varón de 41 años de edad, sin hábitos tóxicos conocidos, con antecedente de infección crónica por VHC genotipo 1b, sin hepatopatía secundaria, tratado 2

## Introducción

La amiloidosis se define como un conjunto de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de una proteína fibrilar no reabsorbible con alteración de su plegamiento. La más frecuente es la amiloidosis primaria, en la que la proteína fibrilar está compuesta por cadenas ligeras kappa o lambda producidas por un clon de células plasmáticas medulares. Su incidencia es de un caso por millón de habitantes-año, con mediana de edad 65 años. Es una enfermedad multisistémica, que puede provocar síndrome nefrótico e insuficiencia renal progresiva; miocardiopatía restrictiva, hepatomegalia e insuficien-

años antes con ombitasvir, paritaprevir/ritonavir y dasabuvir logrando respuesta viral sostenida. Hace 4 años le intervienen de trasposición del nervio radial izquierdo y mantiene tratamiento con AINEs y tapentadol por mal control del dolor posquirúrgico. No refiere antecedentes familiares de interés.

### Enfermedad actual

Consulta por episodios de dolor abdominal acompañado de diarrea líquida sin productos patológicos y vómitos alimentario-biliares de 3 meses de evolución. No había tenido pérdida de peso ni sangrados digestivos macroscópicos.

En las últimas 24 horas, refiere aparición de edemas en miembros inferiores y bolsa escrotal, sin asociar síndrome miccional, oliguria, disnea ni otra sintomatología.

### Exploración física

A la exploración física, se encuentra hemodinámicamente estable, con buen estado general, eupneico y afebril. La auscultación cardiopulmonar presenta hipofonesis en bases pulmonares, abdomen sin semiología ascítica ni otros hallazgos, y edemas con fovea hasta raíz de miembros inferiores y bolsa escrotal.

### Pruebas complementarias

En el análisis de sangre destacan los siguientes hallazgos: hemoglobina 17,4 g/dL (valor normal (VN): 13,2-16,6 g/dL), bioquímica con función renal, ionograma y enzimas hepáticas normales, proteínas totales 4,3 g/dL (VN: 6-8,3g/dL), albúmina 1,2 g/dL (VN: 3,4-5,4 g/dL) y dislipemia con colesterol total 447 mg/dL (VN: 170-199 mg/dL), LDL 308 mg/dL (VN: <100 mg/dL) y triglicéridos 245 mg/dL (VN: < 150 mg/dL). Cifras séricas de troponina I 1,4 µg/L (VN: < 5µg/L); y proBNP 15.368 pg/mL (VN: <125pg/mL). Virus hepatitis B y VIH negativo, VHC carga viral indetectable.

El estudio de autoinmunidad (ANAs, ANCA, anticuerpos anti-PLA2R, anticuerpos anti-membrana basal glomerular, complemento, recuento de inmunoglobulinas, determinación de crioglobulinas y FR) fue normal o negativo.

Se realizó una radiografía de tórax que fue normal. El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal a 100 lpm, con bajos voltajes (R <5 mm en derivaciones de miembros y <6 mm de V3 a V6) y en el análisis de orina de 24 horas se detecta proteinuria de 2,76 g (VN: <0,8 mg). La ecografía renal mostró hiperecogenicidad del parénquima renal y pérdida de diferenciación corticomedular.

La biopsia de médula ósea puso de manifiesto una plasmocitosis irregular con áreas de hasta el 20% de infiltración con coexpresión de CD138 y CD56+. Se cuantifican niveles séricos de cadenas ligeras kappa libres: 14 mg/L (VN: 3,3-19,4 mg/L); cadenas ligeras lambda libres: 178 mg/L (VN: 5,7-26,3 mg/L); se determina el cociente kappa/lambda: 0,08 (VN: 0,26-1,65).

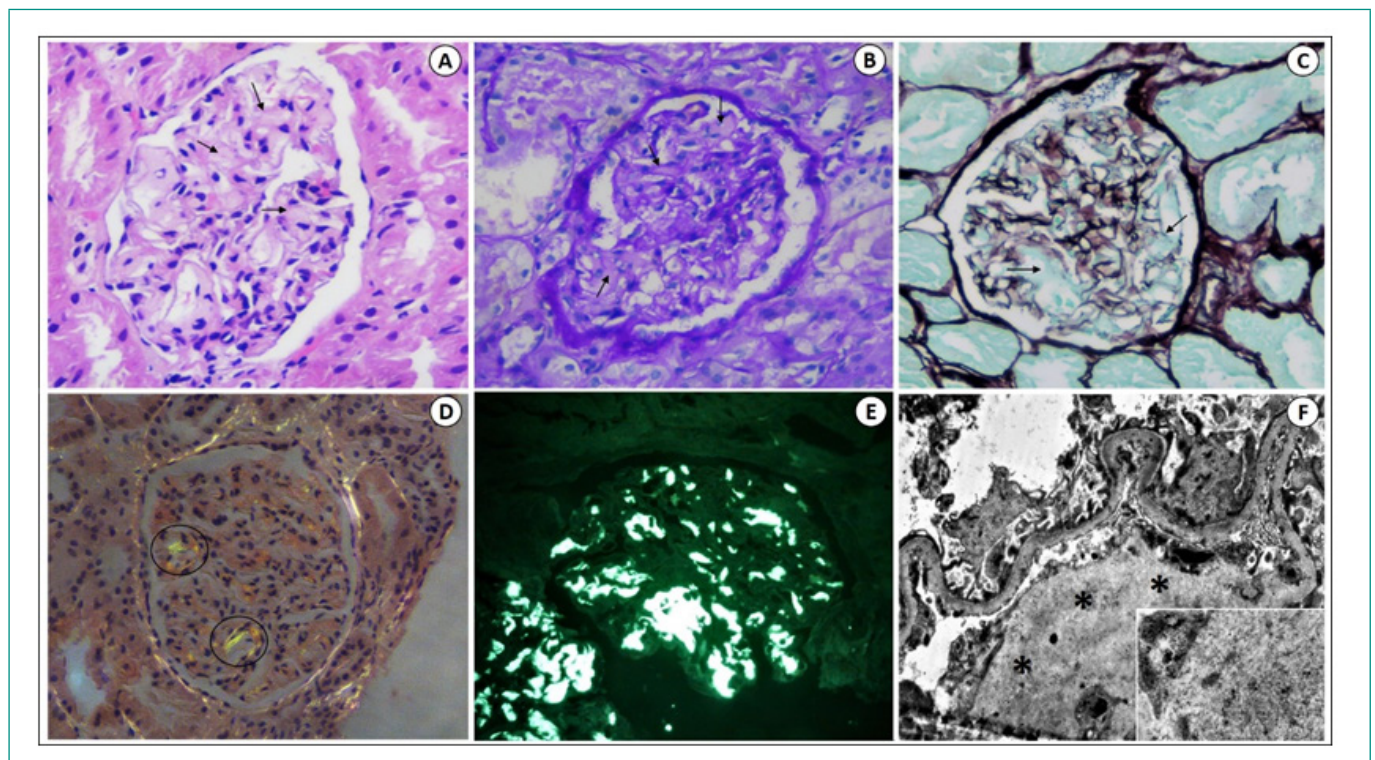
La biopsia renal objetivó hallazgos compatibles con amiloidosis de cadenas ligeras (figura 1).

Se realizó una biopsia de grasa abdominal que resultó negativa en la tinción Rojo Congo.

El ecocardiograma mostró aumento de espesores parietales y leve derrame pericárdico, sugestivo de patología infiltrativa incipiente, sin datos de miocardiopatía restrictiva ni disfunción diastólica.

### Evolución

Inicialmente se diagnostica síndrome nefrótico y se inicia tratamiento con enoxaparina, antiproteinúrico con enalapril y furosemida y atorvastatina.

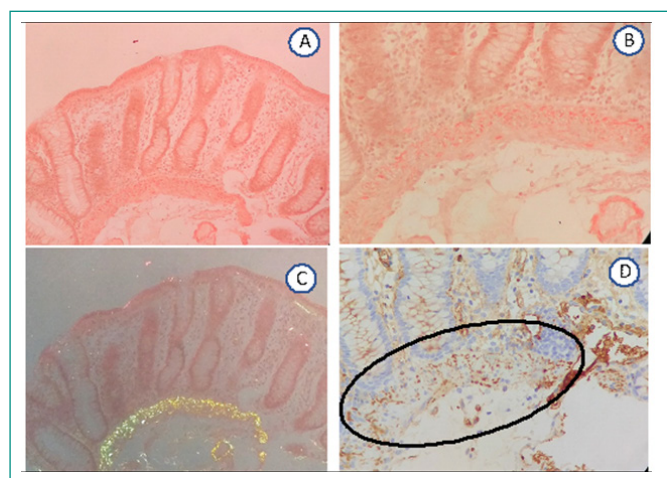


**Figura 1.** Biopsia renal que muestra glomerulos con morfología conservada y mínima expansión de la matriz mesangial a expensas de material eosinofílico amorfo (A), PAS-negativo (B) y con tinción de plata negativa (C). Este material se tiñe con tinción Rojo Congo, presenta birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada (D), y es positivo para cadenas ligeras lambda (E). La microscopía electrónica demuestra depósito mesangial de un material fibrilar (F). **A)** Hematoxilina-eosina. **B)** PAS. **C)** Plata-Metenamina. **D)** Rojo Congo. **E)** Inmunofluorescencia directa en parafina con pronasa (200x). **F)** Microscopía electrónica de transmisión (8.000x y 20.000x).

El paciente desarrolla diarrea y vómitos que impedían la ingesta, que hizo que perdiera 8 kg de peso en un mes, acompañado de aumento de edemas en miembros inferiores y ascitis franca, sin derrame pleural. Se asocia tratamiento con amilorida e hidroclorotiazida.

Se solicita ecografía abdominal que se informa como hígado con aumento difuso de ecogenicidad en relación con esteatosis sin lesiones focales, eje espleno-portal permeable. Se identifica abundante líquido libre intraabdominal anecoico de distribución perihepática, periesplénica, en pelvis y en menor cuantía en ambas fosas ilíacas.

Además, se realizó una colonoscopia hasta válvula ileocecal sin hallazgos relevantes y se tomaron biopsias de colon que demuestran la presencia de depósitos de material amiloide (**figura 2**) con inmunohistoquímica negativa para proteína amiloide A y positiva para cadenas lambda.



**Figura 2.** Biopsia de mucosa colónica. La tinción con Rojo Congo permite observar depósitos puntiformes de material amiloide en la capa muscular de la mucosa, intercalados con las fibras musculares (A y B). Bajo luz polarizada, este material emite una birrefringencia en color verde manzana (C). Las técnicas inmunohistoquímicas son positivas para cadenas ligeras lambda (D), y resultaron negativas para cadenas ligeras kappa y para proteína amiloide A.

El paciente comienza con datos de disautonomía por hipotensión arterial y disfunción eréctil, presenta parálisis facial periférica completa bilateral. Se amplía estudio con RMN cerebral y cervico-facial donde se observa aumento de tejido graso en los compartimentos cervicales y supraclaviculares de forma bilateral.

Se inicia tratamiento quimioterápico con esquema CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona), sin lograr respuesta tras tres ciclos; se inicia segunda línea de tratamiento con daratumumab, lográndose tras cuatro ciclos respuesta hematológica completa.

A pesar de lograr respuesta hematológica y de la triple terapia diurética; el paciente desarrolla anuria, hiponatremia grave ( $\text{Na} = 115 \text{ mEq/L}$ ) y fracaso renal agudo rápidamente progresivo; por lo que se inicia tratamiento con hemodiálisis.

De forma repentina, el paciente desarrolla hiperbilirrubinemia, hipoglucemias recurrentes, hiperamoniemia, coagulopatía, ascitis refractaria y depresión del nivel de conciencia. Se descartó la posible quimio toxicidad y etiología infecciosa de este fallo hepático. Finalmente, el paciente fallece 10 meses después del inicio clínico de la enfermedad.

## Diagnóstico

Amiloidosis primaria con fallo hepático fulminante.

## Discusión y conclusiones

La amiloidosis primaria forma parte de un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por depósito de amiloide en los tejidos y daño orgánico<sup>1</sup>. Corazón y riñón son los dos órganos más frecuentemente afectados en la amiloidosis primaria. El tracto gastrointestinal, el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso autónomo son otros órganos afectados<sup>2</sup>.

Nuestro paciente debuta con datos sugestivos de afectación en tubo digestivo (dolor abdominal, diarrea, vómitos), siendo la diarrea manifestación gastrointestinal más frecuente<sup>3</sup> y puede deberse tanto a la afectación del tubo digestivo por amiloidosis como al desarrollo de disautonomía amiloidea.

Las formas clínicas más frecuentes de la afectación renal en la amiloidosis primaria son el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal rápidamente progresiva, las dos se desarrollaron en nuestro caso, clave en el proceso diagnóstico<sup>4</sup>, y las dos se documentaron histológicamente. El paciente también presentó datos sugestivos de afectación cardíaca, hepática y de sistema nervioso periférico y autónomo.

La afectación hepática se describe hasta en el 70% de autopsias de estos pacientes y la mayoría cursan de forma asintomática. Los pacientes con amiloidosis primaria con afectación hepática presentan una supervivencia de 9 meses, con una supervivencia del 13% a los 5 años y del 1% a los 10 años<sup>5</sup>.

Los síntomas más frecuentes son: pérdida de peso, astenia y dolor abdominal. Con menor frecuencia están: anorexia, saciedad precoz, náuseas o disgeusia. A la exploración física es habitual encontrar hepatomegalia y, menos frecuentemente, ascitis o esplenomegalia.

Los casos de amiloidosis hepática asocian en un 70-80% síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión ortostática o neuropatía periférica. Como manifestaciones muy infrecuentes están: hipertensión portal, rotura hepática espontánea y fallo hepático agudo, generalmente en forma de colestasis intrahepática progresiva.

Todas estas manifestaciones asocian una elevada mortalidad<sup>6</sup>. En caso de fallo hepático agudo, las opciones terapéuticas incluyen tratamiento con dexametasona, melfalán y bortezomib; así como el trasplante hepático<sup>7</sup>. No obstante, el pronóstico es malo tanto por la alta mortalidad asociada al fallo hepático agudo como por la alta frecuencia de afectación concomitante de otros órganos. Tanto el fallo hepático agudo<sup>6,7</sup> como la insuficiencia renal rápidamente progresiva, incluso con necesidad de terapia renal sustitutiva<sup>4</sup>, son dos situaciones descritas en estos pacientes.

A pesar de lograr una respuesta hematológica completa, el paciente desarrolla fallo hepático fulminante, y fallece. No disponemos de biopsia hepática que confirme la infiltración amiloidea del hígado, pero se trata de una complicación conocida, aunque no está claramente descrita en la literatura en pacientes con respuesta hematológica completa.

El fallo hepático podría deberse al daño orgánico acumulado generado por el material amiloide, a pesar de lograr el cese en la producción de cadenas ligeras responsables del daño orgánico. Esta cuestión precisa de futuros estudios en los pacientes con estas complicaciones, ya que, a día de hoy, solo se valora en el pronóstico la afectación cardíaca, renal y la respuesta hematológica.

## Bibliografía

1. González de la Calle V, García-Sanz R, Mateos MV. Amiloidosis primaria. *Med Clin (Barc)* 2016; 147: 121-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.02.018>.



- Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017(1): 1-12. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.1>.
- Sattianayagam P, Gibbs S, Hawkins P, Gillmore J. Systemic AL (light-chain) amyloidosis of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(11): 1384-5. doi: <https://doi.org/10.3109/00365520903254296>.
- Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014; 124(15): 2325-32. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-570010>.
- Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(5): 291-8. doi: <https://doi.org/10.1097/01.md.0000091183.93122.c7>.
- Norero B, Pérez-Ayuso RM, Duarte I, Ramirez P, Soza A, Arrese M et al. Portal hypertension and acute liver failure as uncommon manifestations of primary amyloidosis. *Ann Hepatol*. 2013 Jan-2014 Feb; 13(1): 142-9.
- Hung HH, Huang DF, Tzeng CH, Su CH, Su TP, Chen HC et al. Systemic amyloidosis manifesting as a rare cause of hepatic failure. *J Chin Med Assoc*. 2010; 73(3): 161-5. doi: [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(10\)70032-0](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(10)70032-0).

## Neumonía eosinofílica crónica secundaria a levetiracetam

Luis Alberto Pazos-Area, Cristina Ramos-Hernández, Marta Núñez-Fernández, Almudena González-Montaos, José Alberto Fernández-Villar

Departamento de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. Neumo Vigo I+i. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Vigo (Pontevedra), España

Recibido: 19/01/2021  
Aceptado: 22/02/2022  
En línea: 30/04/2022

**Citar como:** Pazos-Area LA, Ramos-Hernández C, Núñez-Fernández M, González-Montaos A, Fernández-Villar JA. Neumonía eosinofílica crónica secundaria a levetiracetam. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 16-18. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a6.

**Cite this as:** Pazos-Area LA, Ramos-Hernández C, Núñez-Fernández M, González-Montaos A, Fernández-Villar JA. Chronic eosinophilic pneumonia secondary to levetiracetam. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (April); 7(1): 16-18. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a6.

**Autor para correspondencia:** Luis Alberto Pazos-Area. [luispazos33@hotmail.com](mailto:luispazos33@hotmail.com)

### Palabras clave

- Eosinofilia
- Levetiracetam
- Eosinofilia pulmonar
- Neumonía eosinofílica crónica

### Resumen

Las enfermedades pulmonares eosinofílicas constituyen un grupo muy heterogéneo de enfermedades que comparten manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos y/o de laboratorio, por lo que es necesario un conocimiento exhaustivo de los criterios diagnósticos de cada una. La neumonía eosinofílica crónica idiopática es la más común de las neumonías eosinofílicas en áreas no tropicales donde la infección parasitaria es baja. En caso de identificarse una causa clara, la más frecuente es la secundaria a fármacos y/o tóxicos. Se presenta el caso de un varón de 21 años diagnosticado de neumonía eosinofílica crónica secundaria a tratamiento con levetiracetam, fármaco por lo general seguro y ampliamente aceptado en la práctica clínica habitual. Resulta fundamental una búsqueda de la etiología de las enfermedades pulmonares eosinofílicas, ya que la identificación de una posible causa permitiría la retirada del agente causal y el inicio de corticoterapia evitando así la morbimortalidad asociada.

### Keywords

- Eosinophilia
- Levetiracetam
- Pulmonary eosinophilia
- Chronic eosinophilic pneumonia

### Abstract

*Eosinophilic pulmonary diseases constitute a very heterogeneous group of diseases that share clinical manifestations, radiological and/or laboratory findings. Therefore, it is necessary to know the diagnostic criteria for each disease. Chronic idiopathic eosinophilic pneumonia is the most common eosinophilic pneumonia in non-tropical areas where parasitic infections is low. If a clear cause is identified, the most frequent is secondary to drugs and/or toxins. We present the case of a 21-year-old man diagnosed with chronic eosinophilic pneumonia secondary to treatment with levetiracetam, a generally safe and widely accepted drug in routine clinical practice. A search for the etiology of eosinophilic pulmonary diseases is essential, because identifying a possible cause would allow the withdrawal of the causative agent and to start corticosteroid therapy, so we could prevent the associated morbidity and mortality.*

### Puntos destacados

- La eosinofilia en sangre periférica y las eosinofili pulmonares suponen todo un reto diagnóstico. Existen muy pocos casos en la literatura sobre neumonía eosinofílica crónica secundaria a levetiracetam. Una retirada precoz del agente causal puede disminuir la morbimortalidad asociada.

de pulmón», marcada eosinofilia periférica y eosinofilia pulmonar; todo ello compatible con diagnóstico de NEC<sup>1</sup>. Este cuadro se resolvió tras la retirada de levetiracetam y el inicio de corticoterapia.

Existen muy pocos casos descritos similares al que presentamos, siendo el levetiracetam un antiepiléptico con un buen perfil de seguridad y bien tolerado, especialmente a nivel pulmonar, con el que, hasta el momento, se han descrito muy pocos efectos adversos conocidos<sup>2</sup>.

## Introducción

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de neumonía eosinofílica crónica (NEC) secundaria a tratamiento con levetiracetam.

El paciente presentó clínica de tos seca, disnea progresiva con desaturación importante, radiología descrita como patrón en «negativo de edema agudo

## Caso clínico

### Historia clínica y exploración física

Varón de 21 años, exfumador ocasional de tabaco y cannabis, sin antecedentes de patología pulmonar previa, que ingresó por cuadro de tos seca, disnea,

astenia, anorexia y sudoración nocturna de 3 semanas de evolución, junto con fiebre máxima de 38 °C. Negaba dolor torácico u otra sintomatología.

La exploración física fue anodina, con auscultación pulmonar normal y saturación de oxígeno basal de 95%, descendiendo hasta 92% con el esfuerzo.

Como único hecho destacable, el paciente había sido diagnosticado un año antes de «probables crisis epilépticas generalizadas», iniciándose tratamiento con levetiracetam con buena tolerancia y ausencia de nuevas crisis.

### Pruebas complementarias

Al comienzo de la sintomatología, al paciente se le había realizado una analítica de control en su centro de atención primaria que mostraba  $2,34 \times 10^9/L$  ( $0,1-0,6 \times 10^9/L$ ) eosinófilos en sangre periférica. Un año antes, el paciente había iniciado tratamiento con levetiracetam, habiéndose realizado a las pocas semanas del inicio de dicho tratamiento un hemograma que ya mostraba eosinofilia periférica de  $0,63 \times 10^9/L$  ( $0,1-0,6 \times 10^9/L$ ).



**Figura 1.** RX de tórax realizada el día del ingreso. Infiltrados bilaterales de predominio periférico en patrón negativo del edema agudo de pulmón.

El paciente acudió al servicio de Urgencias por la sintomatología citada previamente, realizándose un hemograma que presentó leucocitosis, neutrofilia y eosinofilia de  $3,08 \times 10^9/L$ , así como radiología (figura 1) con infiltrados bilaterales en vértices y de predominio periférico compatible con patrón en «negativo de edema agudo de pulmón». Se decidió ingreso para estabilización clínica y completar el estudio.

Al ingreso se realizó una nueva analítica que mostró eosinofilia periférica de  $5,45 \times 10^9/L$  ( $0,1-0,6 \times 10^9/L$ ) y tomografía axial computarizada (TAC) pulmonar con opacidades en todos los lóbulos pulmonares con áreas en vidrio deslustrado en ambos lóbulos superiores (LLSS) y de predominio subpleural en lóbulos inferiores (LLII) (figura 2). Asimismo, el informe del TAC aconsejaba llevar a cabo un diagnóstico diferencial entre NEC, neumonía organizada y vasculitis necrotizantes.

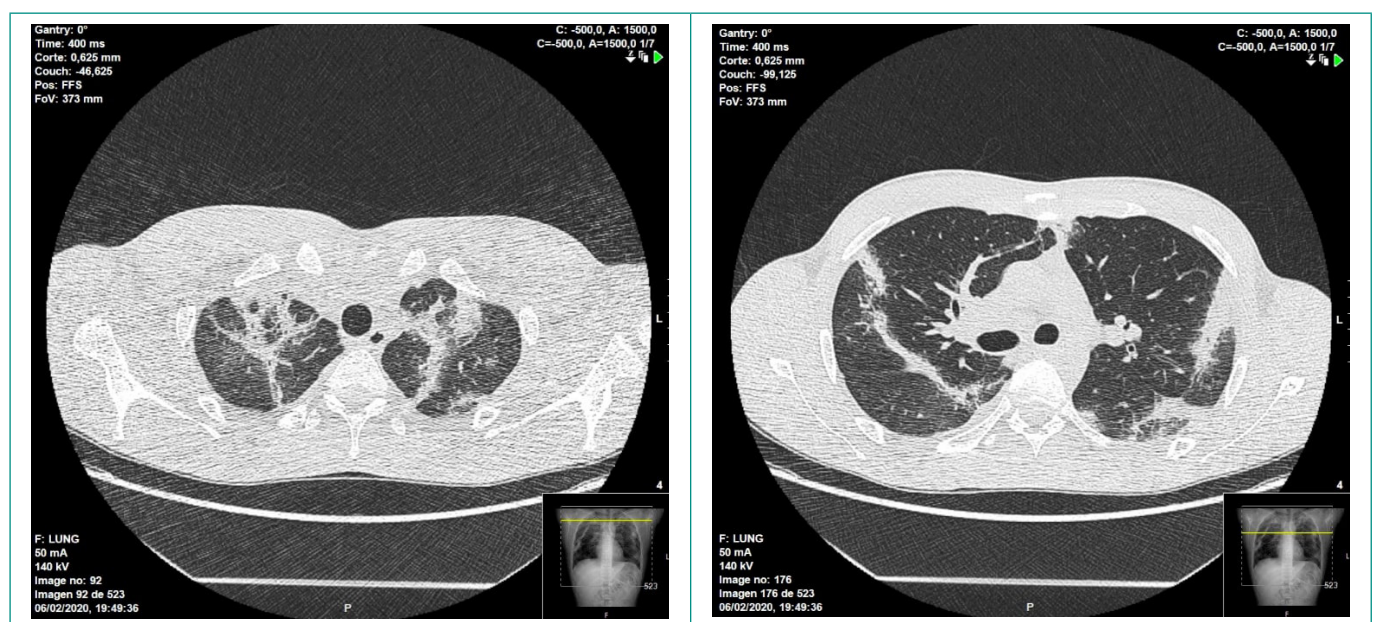
Se solicitaron cultivos de esputo para micobacterias, virus, hongos y gram, Mantoux, IGRA, serologías de VIH, VHB, VHC, estudio de neumonías atípicas, proteinograma y estudio de autoinmunidad (ANA, ANCA, AntiDNA, B2-microglobulina, IgA, IgG, IgE, IgM), así como estudio alergológico (phadiatop), búsqueda de parásitos en heces y serología de *Strongyloides stercoralis*. Todos los resultados estaban dentro de la normalidad.

Se realizaron pruebas de función pulmonar que mostraron un patrón restrictivo con alteración leve de la difusión (DLCO), así como broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) mostrando un 30% de eosinófilos. Los cultivos microbiológicos obtenidos del BAL resultaron negativos.

### Diagnóstico diferencial

La eosinofilia en sangre periférica se define cuando el número de eosinófilos es mayor de  $0,5 \times 10^9/L$  y la hipereosinofilia cuando el número de eosinófilos en sangre es mayor de  $1,5 \times 10^9/L$  en dos exámenes durante al menos un intervalo de tiempo de un mes. La eosinofilia alveolar se define por la existencia de al menos un 25% de eosinófilos en el BAL y suele ser mayor del 40%<sup>1</sup>.

Existen diversas patologías que pueden cursar con eosinofilia periférica, tales como enfermedades parasitarias, reacciones alérgicas, enfermedades autoinmunes o enfermedades pulmonares. Entre ellas, las principales causas incluyen: la exposición a drogas o toxinas, la neumonía eosinofílica crónica idiopática, la neumonía eosinofílica aguda secundaria a drogas o tabaquismo, o, en



**Figura 2.** TAC pulmonar realizado el día del ingreso. Múltiples opacidades elongadas en todos los lóbulos pulmonares con áreas en vidrio deslustrado (signo del atolón) en ambos LLSS y de predominio subpleural en los LLII.

el contexto de una enfermedad sistémica, la granulomatosis eosinofílica con poliangéitís<sup>3</sup>.

Las enfermedades pulmonares eosinofílicas se definen como un grupo heterogéneo de enfermedades parenquimatosas caracterizadas por la infiltración de eosinófilos a nivel del intersticio pulmonar y los espacios alveolares con respecto a la arquitectura pulmonar<sup>4</sup>.

Nuestro paciente es residente en España, sin historial de viajes recientes o síntomas que sugieran infección parasitaria. No había historia de pérdida de peso, linfadenopatías o cualquier otra anomalía en el recuento sanguíneo (excepto eosinofilia) que sugiera malignidad subyacente. Llevaba más de un año sin fumar y el levetiracetam fue el único fármaco que había tomado. Se realizó una búsqueda activa de enfermedad sistémica subyacente con un adecuado cribado en el estudio de autoinmunidad, que resultó negativo.

Por lo tanto, el paciente presentó clínica respiratoria, radiología compatible, eosinofilia periférica y eosinofilia pulmonar del 30%, todo ello en clara relación temporal con el inicio del tratamiento anticonvulsivante. Por tanto, cumplía con todos los criterios diagnósticos de NEC secundaria a levetiracetam.

## Tratamiento

Se decidió suspender el tratamiento con levetiracetam, sin necesidad de iniciar tratamiento con otro fármaco anticonvulsivante. Se inició tratamiento con metilprednisolona endovenosa a dosis de 0,5 mg/kg/día, continuando dicha dosis durante 2 semanas hasta comprobar la resolución completa de los síntomas y de los infiltrados pulmonares, y se descendió progresivamente la dosis hasta su suspensión tras 8 semanas de tratamiento.

Además precisó soporte respiratorio, incluso con gafas nasales de alto flujo (GNAF), durante un corto período de tiempo.

## Evolución y seguimiento

El paciente permaneció ingresado durante 11 días, mostrando mejoría clínica, analítica y radiológica progresiva con corticoterapia intensiva, oxigenoterapia y retirada del posible agente causal.

Se le dio el alta estando asintomático, presentando eosinofilia periférica de  $0,57 \times 10^9/L$  ( $0,1-0,6 \times 10^9/L$ ) y mejoría radiológica con desaparición del patrón «en negativo de edema agudo de pulmón» (figura 3).



**Figura 3.** RX de tórax al alta. Mejoría radiológica con disminución de tamaño y densidad de las opacidades pulmonares bilaterales.

Durante los 3 meses siguientes, ya finalizado el tratamiento corticoideo y retirado el levetiracetam, el paciente no presentó sintomatología clínica similar a la presentada con anterioridad. Se realizó un hemograma de control que presentaba  $0,35 \times 10^9/L$  ( $0,1-0,6 \times 10^9/L$ ) eosinófilos en sangre periférica y una radiografía de control que continuaba mostrando ausencia de infiltrados pulmonares.

## Discusión y conclusiones

Con la presentación de este caso clínico constatamos que es indispensable la realización de una correcta y exhaustiva historia clínica cuando se presenta un paciente con datos de eosinofilia en sangre periférica. Es importante sospechar inicialmente que los fármacos u otras drogas hayan podido ser los agentes inductores<sup>5</sup>.

Las enfermedades pulmonares eosinofílicas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten asimismo manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos y/o de laboratorio. Por ello, conviene sospechar este diagnóstico, así como tener un conocimiento exhaustivo de cada una<sup>4</sup>.

Hasta la actualidad solo se habían publicado en la literatura dos casos de NEC secundaria a levetiracetam<sup>6</sup>, y la mayoría de las reacciones adversas a este fármaco se habían presentado como reacciones cutáneas o en forma de síndrome de DRESS<sup>7</sup>.

Por lo tanto, casos como el descrito resultan muy llamativos, no solo por su escasa frecuencia, sino porque pueden llegar a modificar el perfil de seguridad de un fármaco ampliamente aceptado en la práctica clínica habitual<sup>8</sup>. Además, el reconocimiento precoz permitirá retirar el fármaco o el agente causal e iniciar corticoterapia y/o tratamiento dirigido, disminuyendo la posible morbimortalidad asociada.

## Bibliografía

1. Arnedillo Muñoz A, Hidalgo Molina A. Enfermedades pulmonares eosinofílicas. 2018. Manual Separ Neumología y Cirugía Torácica. Ec-Europe. ISBN 978-84-09-01621-1.
2. Newsome SD, Xue LY, Jennings T, Castaneda GY. Levetiracetam-Induced Diffuse Interstitial Lung Disease. *J Child Neurol*. 2007; 22(5): 628-30. <https://doi.org/10.1177/0883073807302602>.
3. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Clin Chest Med*. 2016; 37(3): 535-56. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.015>.
4. Crowe M, Robinson D, Sagar M, Chen L, Ghamande S. Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019; 15: 397-403. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S157882>.
5. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, Butterfield JH, Sperr WR, Sotlar K, Vandenberghe P, Haferlach T, Simon HU, Reiter A, Gleich GJ. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(3): 607-612.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.019>.
6. Fagan A, Fuld J, Soon E. Levetiracetam-induced eosinophilic pneumonia. *BMJ Case Rep*. 2017; 2017: bcr2016219121. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-219121>.
7. Taweessedt PT, Nordstrom CW, Stoeckel J, Domic I. Pulmonary Manifestations of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 7863815. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/7863815>.
8. Dar WR, Sofi N, Latief M, Dar IA, Kasana BA. Levetiracetam induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptom syndrome. *Indian J Dermatol*. 2016; 61(2): 235. doi: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.177777>.

## Síndrome de Lady Windermere

Lidia Romero-Calvo, María Dolores Herrero-Mendoza, Luisa Jiménez-Reyes, Laura Checa-Daimiel, Javier Álvarez-Granda

Servicio de Medicina Interna, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

Recibido: 03/01/2022

Aceptado: 22/02/2022

En línea: 30/04/2022

**Citar como:** Romero-Calvo L, Herrero-Mendoza MD, Jiménez-Reyes L, Checa-Daimiel L, Álvarez-Granda J. Síndrome de Lady Windermere. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 19-21. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a7.

**Cite this as:** Romero-Calvo L, Herrero-Mendoza MD, Jiménez-Reyes L, Checa-Daimiel L, Álvarez-Granda J. Lady Windermere syndrome. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (April); 7(1): 19-21. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a7.

**Autor para correspondencia:** Lidia Romero-Calvo. [lidirome94@gmail.com](mailto:lidirome94@gmail.com)

### Palabras clave

- Síndrome de Lady Windermere
- Bronquiectasias
- *Mycobacterium avium complex*

### Keywords

- Lady Windermere syndrome
- Bronchiectasis
- Mycobacterium avium complex

### Resumen

El síndrome de Lady Windermere fue definido hace más de 20 años por Reich y Johnson, quienes lo utilizan para describir la infección pulmonar por *Mycobacterium avium complex* (MAC) limitada al lóbulo medio y/o a la llingua. Presentamos un caso de una mujer de 95 años, sin antecedentes de enfermedad pulmonar conocida, que presenta síndrome constitucional y tos crónica, con diagnóstico de infección por MAC en estas áreas.

### Abstract

Lady Windermere syndrome was defined more than 20 years ago by Reich and Johnson, who used this term to describe pulmonary infection by *Mycobacterium avium complex* (MAC) limited to the middle lobe and/or lingula. We present a case of a 95-year-old woman with no history of known pulmonary disease, presenting with constitutional syndrome and chronic cough, diagnosed with MAC infection in these areas.

### Puntos destacados

- Las micobacterias no tuberculosas constituyen un grupo heterogéneo de microorganismos ubicuos en la naturaleza.
- Pueden causar infección en humanos, pero pueden considerarse en ocasiones contaminantes.
- La prevalencia de infecciones por *Mycobacterium avium complex* ha ido en aumento desde la aparición del SIDA.

## Introducción

La prevalencia de la infección por micobacterias no tuberculosas ha ido en aumento desde la aparición del SIDA y las terapias inmunosupresoras, así como otras alteraciones inmunitarias, como la que subyace en este caso, asociada a la edad y patologías crónicas pulmonares, como la fibrosis quística<sup>1-3</sup>.

## Caso clínico

### Antecedentes y enfermedad actual

Paciente de 95 años sin reacciones medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. Con antecedentes de hipercolesterolemia; infarto agudo de miocardio (IAM) Killip II en 2006 con colocación de *stent* en la arteria coronaria descendente anterior (DA) proximal; episodios de insuficiencia cardíaca con ecocardiografía transtorácica (ETT) que reflejaba una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) ligeramente deprimida (40%), dilatación de aurícula izquierda, insuficiencia mitral degenerativa de grado moderado e insuficiencia tricúspida ligera con presión sistólica en arteria pulmonar (PSAP) estimada de 32 mm Hg y fibrilación auricular paroxística no anticoagulada.

Parcialmente dependiente para las actividades básicas de la vida diaria por limitación de la movilidad en relación con poliartritis severa, vivía en su domicilio con una de sus hijas. No salía a la calle y deambulaba con ayuda de andador en domicilio. Tenía disnea de moderados esfuerzos (grado II de la clasificación NYHA) y no presentaba deterioro cognitivo.

Como tratamiento habitual, seguía carvedilol 12,5 mg en desayuno y cena; es-pironolactona 25 mg en la comida; furosemida 20 mg en días alternos; ramipril 2,5 mg en desayuno; mirtazapina 30 mg en desayuno; ácido acetil salicílico 100 mg en comida; atorvastatina 40 mg y trazodona 50 mg en cena.

Acude en julio de 2021 a Urgencias por un cuadro subagudo de 6 meses de evolución de fiebre intermitente de bajo grado (hasta 37,5 °C) y predominio vespertino, astenia, hiporexia y pérdida de peso de hasta 15 kg. Presentaba, además, tos persistente no productiva y artralgias de ambas manos, sin artritis asociada. No refería aumento de disnea habitual ni de ortopnea, nicturia o edema en miembros inferiores. Había consultado en numerosas ocasiones a su médico de atención primaria (MAP) por el mismo motivo, quien le había prescrito antibioterapia empírica sin mejoría.

### Exploración física

Constantes: TA 103/45 mm Hg; FC 76 lpm. SatO<sub>2</sub> basal de 89% que remontaba a 95% con oxigenoterapia de bajo flujo con gafas nasales a 2 lpm.

En la auscultación pulmonar, disminución global del murmullo vesicular con crepitantes finos bibasales al final de la espiración.

### Pruebas complementarias

Se realizó radiografía de tórax (figuras 1 y 2) en la que se objetivaba un patrón retículo-intersticial difuso. Además, consolidaciones con broncograma aéreo en lóbulo medio e inferior derecho y llingula.

Analíticamente, destacaba una trombocitosis de 560.000/mm<sup>3</sup>, aumento de PCR 7 mg/dL y fibrinógeno > 500 mg/dL, procalcitonina normal y fórmula leucocitaria sin alteraciones. Se realizó RT-PCR para SARS-CoV-2 con resultado negativo.

En planta se completó el estudio analítico con: autoinmunidad (ANAs, anti-DNA, factor reumatoide, anti-CCP, anti-LKM y ANCAS) que resultó negativa; cuantificación Gold TB negativo; hipergammaglobulinemia Ig G e Ig A (con electroforesis e inmunofijación sin alteraciones), y linfopenia con cociente CD4/CD8 normal, que se achacó a la inmunosenescencia. Serologías para VIH, sífilis, hepatitis, *Brucella*, Virus Epstein Barr, Toxoplasma y citomegalovirus fueron negativas.

Se recogieron cultivos de esputo para bacterias, hongos y esputo seriado para micobacterias. Se realizó TC torácico (figura 3) en el que se apreciaban bronquiectasias de predominio en lóbulo medio y llingula, engrosamiento de sep-



Figura 1. Rx de tórax posteroanterior.



Figura 2. RX de tórax lateral.

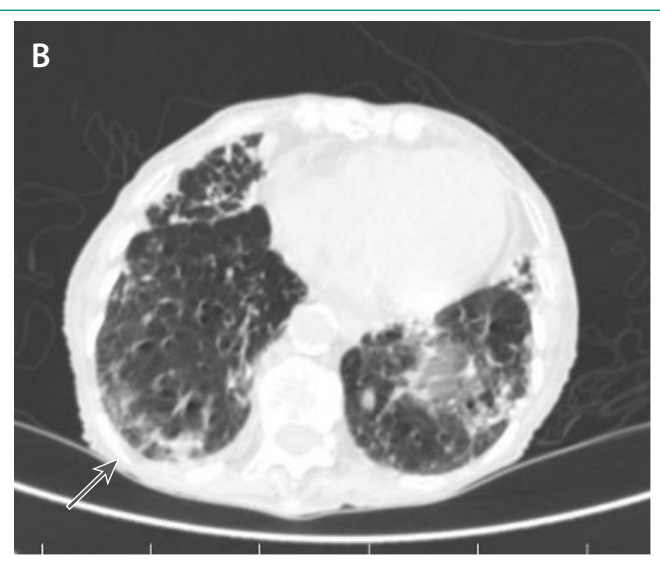
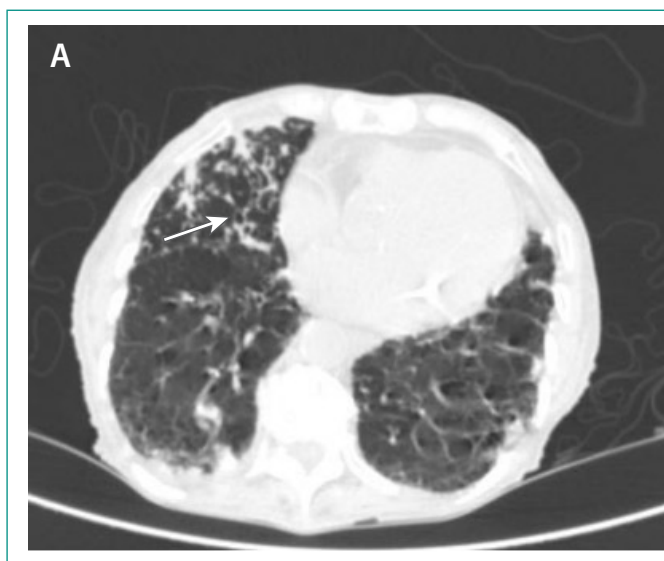


Figura 3. Cortes axiales en ventana de pulmón de TC torácico. **A)** Bronquiectasias cilíndricas en lóbulo medio (flecha blanca). **B)** Consolidaciones de predominio subpleural en lóbulos inferiores (flecha negra).

tos interlobulillares y múltiples opacidades nodulares con tendencia a la confluencia, con consolidaciones de predominio subpleural en lóbulos inferiores. Radiológicamente se interpretó como una enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) sin patrón de neumopatía intersticial usual (NIU).

Durante su ingreso mantuvo febrícula intermitente vespertina de hasta 37,5 °C. Se solicitaron hemocultivos en ocasiones repetidas, sin aislarse microorganismos. Se sospechó inicialmente etiología inflamatoria, proponiéndose afectación pulmonar asociada a artritis reumatoide como diagnóstico de sospecha por lo que se consultó al servicio de Reumatología que propuso inicio de tratamiento con esteroides a dosis bajas, si bien consideraron poco probable el diagnóstico.

A las 96 horas de haber recogido la muestra de esputo (y 24 horas tras inicio de corticoterapia), se recibió el resultado de crecimiento en cultivo de esputo de micobacterias con aislamiento de *Mycobacterium avium complex* (MAC). Este resultado, permitió establecer el diagnóstico de síndrome de Lady Windermere. No se realizó fibrobroncoscopia por comorbilidad y situación de fragilidad de la paciente.

## Evolución

Se inició tratamiento antibiótico con rifampicina, etambutol y azitromicina 3 días a la semana, evolucionando favorablemente, por lo que pudo darse de alta al cabo de una semana con oxigenoterapia domiciliaria y manteniendo la antibioterapia durante 12 meses. En cultivos de control posteriores no volvió a crecer el complejo MAC.

## Diagnóstico

Micobacteriosis pulmonar no tuberculosa. Síndrome de Lady Windermere.

## Discusión y conclusiones

Se diferencian cuatro síndromes clínicos principales causados por micobacterias no tuberculosas en humanos<sup>4</sup>:

1. Enfermedad pulmonar, en pacientes añosos con o sin patología pulmonar previa. Causada principalmente por MAC, *Mycobacterium abscessus subsp abscessus* y *Mycobacterium kansasii*.
2. Linfadenitis superficial, sobre todo, cervical. Se ve más en la infancia, causada principalmente por *Mycobacterium scrofulaceum*.
3. Enfermedad diseminada en pacientes inmunocomprometidos.
4. Infección de piel y partes blandas. Producida por *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium ulcerans* y *Mycobacterium haemophilum*, en pacientes sometidos a liposucciones.

La enfermedad pulmonar causada por *Mycobacterium avium complex* en pacientes sin patología pulmonar conocida es más típica en mujeres de más de 50 años delgadas y no fumadoras. Estas pacientes describen tos crónica, incluso de años de evolución, asociada a un grado variable de expectoración, así como infecciones respiratorias recurrentes, siendo, para muchos clínicos, la forma más común de enfermedad pulmonar por MAC<sup>2,3</sup>.

La supresión voluntaria de la tos, con una disminución de las secreciones del lóbulo medio y segmentos de la llingula, se ha propuesto como mecanismo patogénico y predispone a la infección por MAC en estas áreas<sup>2,3</sup>.

Esta teoría patogénica justificó el nombre de síndrome de Lady Windermere, acuñado por Reich y Johnson en 1992, aludiendo a la protagonista de *El abanico de Lady Windermere*, de Oscar Wilde. En esta obra se critica la moral de la época victoriana, asociando el disimulo y la hipocresía de la sociedad con la inhibición voluntaria de la tos y la expectoración. En nuestro caso, y en el de pacientes añosas y delgadas, no descartaríamos que el mecanismo estuviera relacionado con la falta de fuerza para realizar una tos eficaz que movilice las secreciones respiratorias.

Nuestra paciente, si bien se le diagnostica a una edad más tardía de lo habitualmente descrito, cumple con el resto de las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas y microbiológicas asociadas a este síndrome.

La infección por MAC se instaura de forma progresiva y se manifiesta generalmente de forma leve e inespecífica, lo que lleva a un retraso en el diagnóstico de meses e incluso años. La decisión de instaurar un régimen terapéutico resulta complicada, teniendo que ponderar la relación beneficio-riesgo, dada la toxicidad y los regímenes terapéuticos de estos tratamientos<sup>5</sup>.

En caso de iniciar tratamiento, se opta por un régimen de tres fármacos que contiene un macrólido, una rifamicina y etambutol, administrados 3 veces por semana durante al menos 1 año<sup>5</sup>.

## Bibliografía

1. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern: The Lady Windermere syndrome. *Chest*. 1992; 101(6): 1605-09. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1605>.
2. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL et al. Infection with *Mycobacterium avium complex* in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med*. 1989; 321(13): 863-8. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198909283211304>.
3. Dhillon SS, Watanakunakorn C. Lady Windermere syndrome: middle lobe bronchiectasis and *Mycobacterium avium complex* infection due to voluntary cough suppression. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(3): 572-5. doi: <https://doi.org/10.1086/313726>.
4. Simon P, Meurant F, Degives R. Le cas clinique du mois. Le syndrome de Lady Windermere [Lady Windermere syndrome]. *Rev Med Liege*. 2012; 67(1): 5-7.
5. Blanco-Conde S, Nebreda-Mayoral T, Labayru-Echeverría C, Brezmes-Valdivieso MF, López-Medrano R, Nogueira-González B. Lady Windermere syndrome in Castile and León. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018; 36(10): 644-647. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.12.008>.

## Espondilodiscitis lumbar, presentación infrecuente de gota tofácea

Pablo González-García<sup>1</sup>, Álex García-Tellado<sup>1</sup>, Germán Moreno-de Juan<sup>2</sup>, Lluís Gibert-Hernández<sup>1</sup>, Carmen García-Ibarbia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), España

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander (Cantabria), España

Recibido: 15/01/2022

Aceptado: 16/03/2022

En línea: 30/04/2022

**Citar como:** González-García P, García-Tellado Á, Moreno-de Juan G, Gibert-Hernández L, García-Ibarbia C. Espondilodiscitis lumbar, presentación infrecuente de gota tofácea. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 22-24. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a8.

**Cite this as:** González-García P, García-Tellado Á, Moreno-de Juan G, Gibert-Hernández L, García-Ibarbia C. Lumbar spondylodiscitis, rare presentation of tophaceous gout. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (April); 7(1): 22-24. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a8.

**Autor para correspondencia:** Pablo González-García. [pablo.gonzalezg@scsalud.es](mailto:pablo.gonzalezg@scsalud.es)

### Palabras clave

- Gota
- Dolor lumbar
- Biopsia
- Enfermedad de columna

### Resumen

La artropatía por microcristales es una patología muy frecuente en la población general, siendo la presentación axial una condición rara. Presentamos el caso de un varón de edad avanzada con dolor lumbar incapacitante que precisó la realización de biopsia para llegar al diagnóstico de gota espinal pese a la realización previa de una resonancia magnética lumbar. Tras la instauración del tratamiento clásico se produjo una gran mejoría clínica. El diagnóstico es complicado por lo que es imprescindible incluir la sospecha clínica ante un dolor lumbar crónico.

### Keywords

- Gout
- Low back pain
- Biopsy
- Spinal diseases

### Abstract

Microcrystalline arthropathy is a very common pathology in the general population, being the axial presentation a rare condition. We present the case of an older man with disabling low back pain which required a biopsy to reach a diagnosis of spinal gout despite a previous lumbar magnetic resonance imaging. After introducing the classic treatment there was a significant clinical improvement. Diagnosis is complicated, so it is essential to include clinical suspicion of chronic low back pain.

### Puntos destacados

- La gota espinal es una presentación rara de la artritis por microcristales. El diagnóstico puede ser complicado si no se sospecha.
- Es necesario un diagnóstico histológico de certeza e instaurar un tratamiento dirigido.

lice en la región lumbar, muchas de las veces con afectación de varios segmentos. Suele manifestarse como dolor lumbar, con o sin compromiso neurológico, fiebre, leucocitosis y/o elevación de reactantes de fase aguda.

A continuación describimos un caso de espondiloartropatía gotosa, así como su proceso diagnóstico.

## Introducción

La enfermedad gotosa es una enfermedad metabólica que se traduce en el depósito de cristales de urato monosódico en el espacio articular, hueso y tejido conectivo. No todos los pacientes con hiperuricemia desarrollan gota. Entre los factores que favorecen la aparición de la gota están: la edad avanzada, el sexo masculino, los factores dietéticos, la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y el uso de fármacos diuréticos. Es la artritis inflamatoria más frecuente a nivel mundial y, en nuestro medio, tiene una prevalencia del 1-4% en la población general<sup>1</sup>, con una incidencia que ha ido aumentando en los últimos años.

De entre sus múltiples manifestaciones, la espondiloartropatía gotosa es una entidad infrecuente y, a menudo, infradiagnosticada. Aunque puede afectar a cualquier segmento de la columna vertebral, es frecuente que la lesión se localice

## Caso clínico

### Antecedentes personales y enfermedad actual

Varón de 80 años, independiente y con vida activa, con antecedentes de tabaquismo activo, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica estadio 3b e hiperuricemia sin episodios de artritis previos, que consultó por dolor a nivel lumbosacro de características mecánicas de tres meses de evolución junto con astenia, hiporexia y pérdida de 9 kg.

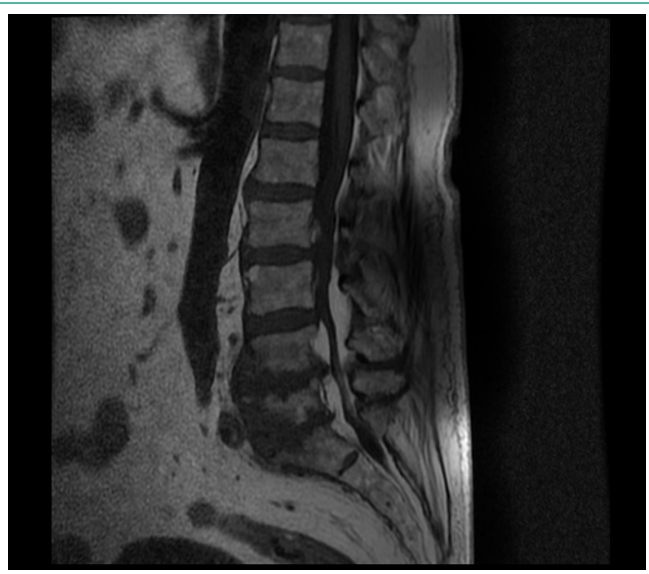
El paciente refería que el dolor se acompañaba de parestias en ambos miembros inferiores y, sobretodo, en la cara lateral del muslo y la pierna derecha, alcanzando hasta el talón, dificultándole la movilidad hasta el punto de hacer vida únicamente en sedestación.



## Exploración física y pruebas complementarias

Destacaba importante limitación funcional por dolor y edema con fovea en ambas piernas, sin focalidad neurológica ni datos de fallo cardíaco.

Se realizó resonancia magnética nuclear (RMN) donde se describieron hallazgos compatibles con «espondiloartrosis con patrón de estenosis de canal central multisegmentario, más acusado en L4-L5, acentuado por una importante lipomatosis epidural que contribuye a generar un colapso del saco dural y estenosis foraminal izquierda L4-L5 severa» (figura 1).

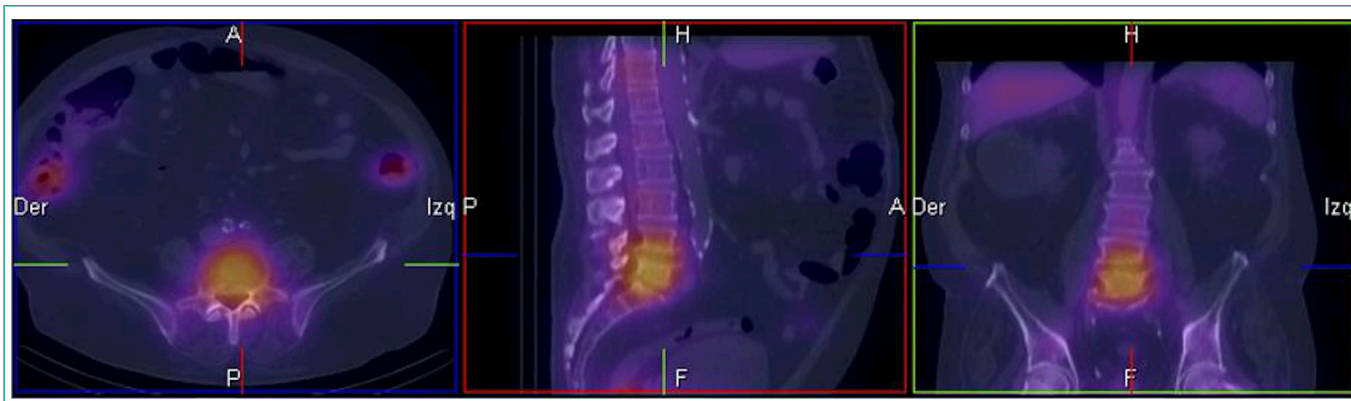


**Figura 1.** Resonancia magnética nuclear. Cambios espondilóticos, con picos osteofitarios marginales, cambios artrosicos facetarios y barras disco-osteofitarias laterales desde L4-S1.

La analítica mostraba una velocidad de sedimentación globular (VSG) persistentemente elevada en torno a 110 mm (1-30 mm), así como una proteína C reactiva también elevada de 5,7 mg/dL (0,1-0,5 mg/dL) y ácido úrico de 12,9 mg/dL (2,4-5,7 mg/dL), sin otras alteraciones reseñables.

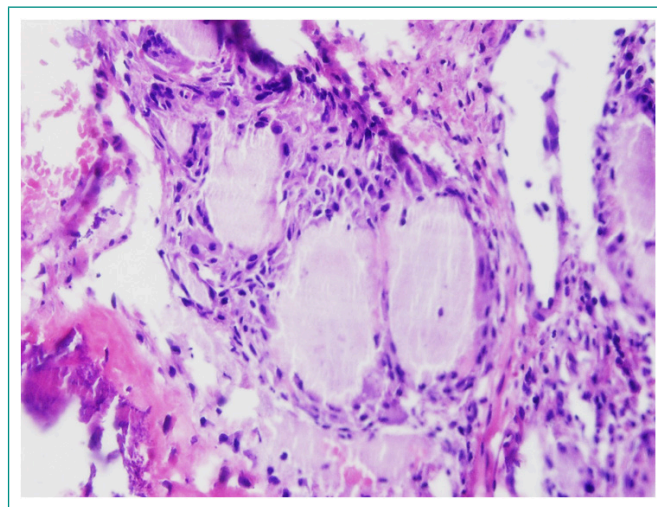
Se realizó tomografía axial computerizada (TAC) toraco-abdominal ante la sospecha de origen neoplásico sin evidencias en el estudio hallazgos sugestivos. Se describían de nuevo hallazgos compatibles con espondiloartrosis.

No obstante, dado el empeoramiento clínico y la elevación persistente de VSG, se solicitó una gammagrafía ósea con galio-67 (figura 2), que mostró datos compatibles con afectación ósea por espondilodiscitis L4-S1.



**Figura 2.** Gammagrafía con Ga-67. Captación en platillo inferior de L4, cuerpo vertebral de L5 y platillo superior de S1.

Los cultivos y el Quantiferon® fueron negativos y, tras ello, se realizó biopsia con aguja fina bajo control radiológico donde se observó la presencia de reacción granulomatosa a uratos (tofós) en partes blandas (figura 3).



**Figura 3.** Espondilitis por uratos (tofo) (HE x 40X). Biopsia incisional de partes blandas donde se observa la presencia de nódulos bien circunscritos compuestos por un material amorfo eosinofílico (uratos) rodeados por un infiltrado de histiocitos (reacción granulomatosa). Se aprecian trabéculas de hueso esponjoso, parcialmente calcificadas.

## Diagnóstico

Espondilodiscitis lumbar por artropatía gotosa.

## Evolución

Tras la instauración de tratamiento con colchicina 1 mg diario y alopurinol 100 mg diarios, el paciente evolucionó de forma favorable, con mejoría del cuadro clínico retornando a su situación funcional basal.

## Discusión

La gota con origen en la columna vertebral es una entidad poco descrita. Niveles elevados de ácido úrico presentes durante tiempo prolongado (años) dan lugar a la formación de cristales de urato monosódico lo que puede dar lugar a su depósito en tejidos blandos con la formación de nódulos llamados tofos<sup>2</sup>. Estos son fácilmente visibles en las articulaciones periféricas, siendo raras y difíciles de ver en la región espinal. Es infrecuente la descripción de casos de gota espinal en la literatura, siendo la mayor parte de ellos de localización lumbar, especialmente en la región L4-L5<sup>3</sup>.

Las manifestaciones clínicas pueden ser diversas y son inespecíficas, como dolor en región axial, fiebre, sintomatología neurológica deficitaria o claudicación. Ante la presencia de un paciente con historia de gota o niveles elevados de ácido úrico asociado a dolor axial, radicular o mielopatía, se debe plantear el diagnóstico diferencial con la gota espinal<sup>4</sup>.

No existen características radiológicas específicas de la artritis gotosa o tofácea, presentando hallazgos que pueden ser compatibles con un origen infeccioso en forma de espondilodiscitis. No obstante, es preferible el uso de la TAC sobre la RMN, ya que la RMN puede detectar el tofo pero de forma más inespecífica, siendo mejor definida la calcificación y la erosión ósea con la TAC<sup>5</sup>.

El diagnóstico definitivo queda establecido mediante el examen histológico de una muestra, en donde encontraremos cristales de urato monosódico con birrefringencia negativa al observarlos en el microscopio de luz polarizada<sup>6</sup>.

El tratamiento de la gota espinal siempre va a ser médico pudiendo precisar, además, intervención quirúrgica para alivio de la sintomatología, sobre todo en caso de que exista compromiso neurológico. La descompresión quirúrgica en muchas ocasiones es el primer paso seguido del tratamiento farmacológico que consiga disminuir los niveles de ácido úrico en sangre. La educación en medidas higiénico-dietéticas, con dieta y cambios en el estilo de vida, son acciones complementarias al tratamiento previamente mencionado.

En la fase aguda es prioritario controlar los síntomas, principalmente con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como naproxeno o indometacina. En el caso de que haya que evitar los AINE por otra condición clínica asociada (enfermedad renal crónica, sangrado digestivo, cardiopatía isquémica...), se podrán emplear colchicina o corticoides.

Una vez resuelta la fase aguda, el objetivo es disminuir los niveles de ácido úrico en sangre con alopurinol, febuxostat, uricosúricos o inhibidores de IL-1<sup>7</sup>.

## Conclusiones

A pesar de ser una presentación infrecuente, la espondiloartropatía gotosa ha sido descrita con anterioridad en varias referencias bibliográficas, siendo su rá-

pida detección un factor clave para mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la morbimortalidad asociada a un diagnóstico erróneo. No debemos olvidar que se trata de un proceso para el que disponemos de tratamiento específico, generalmente bien tolerado y sin graves efectos secundarios.

Creemos que es necesario una especial atención al paciente con afectación axial e hiperuricemia ya que podríamos encontrarnos ante una espondiloartropatía gotosa. Si la sospecha clínica es alta, será necesario un estudio histológico para confirmar el diagnóstico, tras lo que se debe instaurar el tratamiento específico.

## Bibliografía

1. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(7): 380-390. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>.
2. de Mello FM, Helito PV, Bordalo-Rodrigues M, Fuller R, Halpern AS. Axial gout is frequently associated with the presence of current tophi, although not with spinal symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014; 39(25): E1531-6. doi: <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000633>.
3. Toprover M, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout in the Spine: Imaging, Diagnosis, and Outcomes. *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17(12): 70. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0547-7>.
4. Elgafy H, Liu X, Herron J. Spinal gout: A review with case illustration. *World J Orthop*. 2016; 7(11): 766-775. doi: <https://doi.org/10.5312/wjo.v7.i11.766>.
5. Ogdie A, Taylor WJ, Weatherall M, Fransen J, Jansen TL, Neogi T et al. Imaging modalities for the classification of gout: systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(10): 1868-74. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205431>.
6. Hasturk AE, Basmaci M, Canbay S, Vural C, Erten F. Spinal gout tophus: a very rare cause of radiculopathy. *Eur Spine J*. 2012; 21(Suppl 4): S400-3. doi: <https://doi.org/10.1007/s00586-011-1847-x>.
7. Jegapragasan M, Calniquer A, Hwang WD, Nguyen QT, Child Z. A case of tophaceous gout in the lumbar spine: a review of the literature and treatment recommendations. *Evid Based Spine Care J*. 2014; 5(1): 52-6. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1366979>.

## Hipertensión arterial resistente en paciente obeso y diabético tipo 2

Sara Luis-García, Leyre Alonso-Gonzalo, Candela González-San Narciso, Fernando Jiménez-Segovia, Ana Torres-Do Rego

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido: 14/02/2022

Aceptado: 20/03/2022

En línea: 30/04/2022

**Citar como:** Luis-García S, Alonso-Gonzalo L, González-San Narciso C, Jiménez-Segovia F, Torres-Do Rego A. Hipertensión arterial resistente en paciente obeso y diabético tipo 2. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (abril); 7(1): 25-28. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a9.

**Cite this as:** Luis-García S, Alonso-Gonzalo L, González-San Narciso C, Jiménez-Segovia F, Torres-Do Rego A. *Resistant arterial hypertension in obese and type 2 diabetic patients.* Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (April); 7(1): 25-28. doi: 10.32818/reccmi.a7n1a9.

**Autor para correspondencia:** Sara Luis-García. [saraluisg23@gmail.com](mailto:saraluisg23@gmail.com)

### Palabras clave

- Síndrome de Cushing cíclico
- Hipertensión arterial resistente
- Enfermedad de Cushing

### Keywords

- *Cyclic Cushing's Syndrome*
- *Resistant Hypertension*
- *Cushing's disease*

### Resumen

Presentamos el caso de un varón de 56 años con obesidad central e hipertensión arterial resistente refractaria a cuádruple terapia que, en su estudio, muestra una alternancia cíclica entre períodos de normofunción suprarrenal con períodos de hipercortisolismo, compatible con el diagnóstico de síndrome de Cushing cíclico. Este caso pone de manifiesto que es recomendable realizar determinaciones analíticas hormonales periódicas durante el seguimiento de pacientes con alta sospecha clínica de síndrome de Cushing, para descartar esta entidad muchas veces infradiagnosticada.

### Abstract

*We present a case of a 56-year-old man with central obesity and resistant arterial hypertension refractory to quadruple therapy who, in his study, shows a cyclical alternation between periods of normal adrenal function with periods of hypercortisolism compatible with the diagnosis of cyclic Cushing's syndrome. This case report shows periodical hormone test is recommended in patients where Cushing syndrome is suspected. This practice allows to identify this disease, many times under diagnosed.*

### Puntos destacados

- La presencia de hipertensión arterial (HTA) resistente nos obliga a buscar posibles causas de HTA secundaria. El síndrome de Cushing es una causa poco frecuente de HTA que se ha de sospechar en casos de resistencia, aumento de peso y aparición de edemas en miembros inferiores.
- El síndrome de Cushing cíclico es una variante rara de este síndrome, probablemente infradiagnosticada, por lo que es recomendable realizar determinaciones analíticas hormonales periódicas durante el seguimiento de pacientes con alta sospecha clínica de síndrome de Cushing con normalización del estudio hormonal para descartar esta entidad.

## Introducción

La hipertensión arterial (HTA) resistente se define como aquella con cifras superiores a 140/90 mmHg pese al tratamiento con 3 fármacos, siendo uno de ellos un diurético en dosis elevadas. Cursa en menos de un 10% de pacientes hipertensos (tras descartarse pseudo-resistencia), y se debe realizar una búsqueda de posibles causas de hipertensión secundaria.

Las causas más frecuentes en pacientes adultos son: el hiperaldosteronismo primario, la estenosis de arterias renales, la insuficiencia renal crónica y el sín-

drome de apnea obstructiva del sueño, siendo la prevalencia del hipercortisolismo mucho menor<sup>1</sup>, por lo que debemos apoyarnos en datos clínicos que nos ayuden a sospechar el diagnóstico.

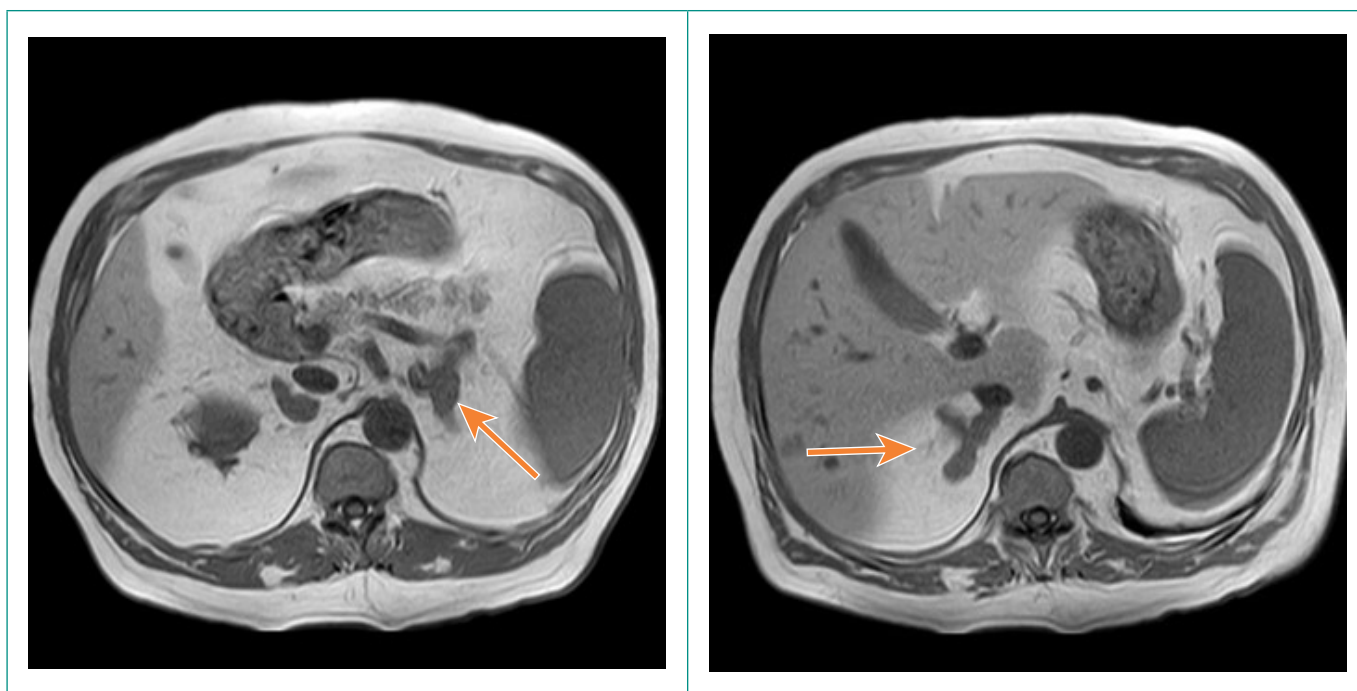
## Caso clínico

### Antecedentes personales y enfermedad actual

Paciente varón de 56 años que como antecedentes médicos principales presenta diabetes mellitus tipo 2 insulino dependiente con buen control metabólico, hipertensión arterial diagnosticada hace 5 años, obesidad, insuficiencia cardíaca con función ventricular preservada y angina estable sin lesiones coronarias significativas.

Se encontraba en tratamiento diario con ramipril 10 mg, furosemida 40 mg, amlodipino 10 mg, doxazosina 4 mg, AAS 100 mg, atorvastatina 20 mg, ibravadi-na 10 mg, metformina 1700 mg, insulina degludec 44 UL e insulina aspart 30 UL.

Se le deriva a la consulta de hipertensión arterial de nuestro centro por mal control de las cifras tensionales a pesar de cuádruple terapia. Refería aumento importante de peso en el último año pese a mantener dieta sin sal y ejercicio físico diario, así como una buena adherencia al tratamiento.



**Figuras 1 y 2.** Resonancia magnética de glándulas suprarrenales. Las flechas naranjas muestran las glándulas suprarrenales.

### Exploración física

Destacaba obesidad de predominio central con índice de masa corporal (IMC) 31,8, auscultación cardiopulmonar dentro de la normalidad, ausencia de estrías rojo-vinosas y edemas con fóvea bilaterales hasta las rodillas.

Respecto a las cifras de tensión arterial (TA) en consulta presentaba valores de 188/77 mmHg en brazo izquierdo y 167/87 mmHg en brazo derecho, confirmando el mal control mediante monitorización ambulatoria durante 24 h con una media de 24 h de 160/89 mmHg, media diurna de 152/88 mmHg, y media nocturna de 174/90 mmHg (patrón riser).

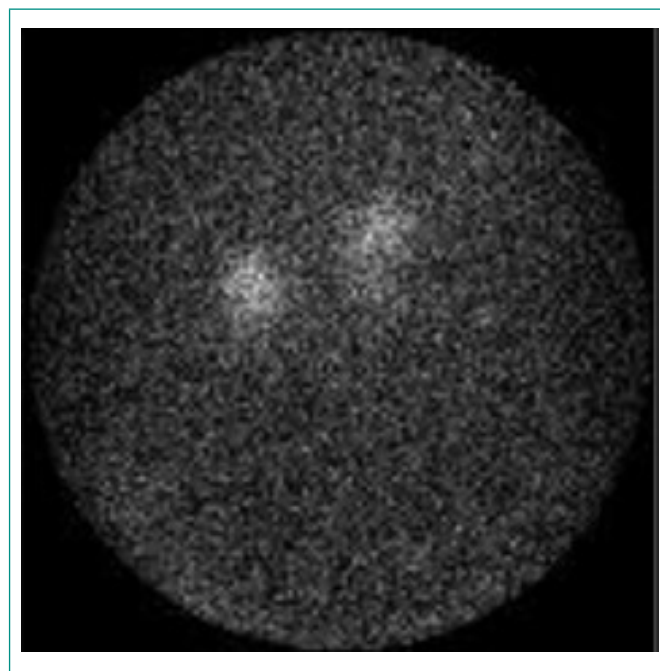
### Pruebas complementarias

Una vez confirmado el diagnóstico de HTA resistente se realiza un estudio de causas de HTA secundaria en el que destacaban una función renal conservada con iones en rango, sedimento urinario sin alteraciones con un cociente albúmina/creatinina de 4 mg/g, aldosterona 13,2 ng/dL (7-30 ng/dL) y niveles plasmáticos de cortisol en ayunas 36,1 ng/L (5-25 ng/L). Las metanefrinas en orina de 24 h estaban dentro de la normalidad. Se solicitó una ecografía doppler renal descartándose la etiología vasculorrenal y un ecocardiograma que presentaba una FEVI preservada y un ventrículo izquierdo con espesores parietales moderadamente aumentados a nivel septal, con movimiento sistólico anterior de la válvula mitral, sin dilatación de cavidades ni valvulopatías significativas.

Posteriormente se amplía el estudio presentando unas cifras elevadas de cortisol libre urinario 286,2 ng/L (20-120 ng/L) y de cortisol salival nocturno de 0,654 µg/dL (0,000-0,208 µg/dL), junto a cifras de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) suprimidas (<1,6 ng/L), por lo que se le diagnostica de síndrome de Cushing ACTH-independiente. Se realiza un test de supresión de dexametasona de 1 mg con un resultado de cortisol de 17,2 ng/L (< 2 ng/L) que confirma el diagnóstico.

Para completar el estudio etiológico, se solicita una resonancia magnética craneal en la que no se objetivan alteraciones hipofisarias y una resonancia magnética de glándulas suprarrenales (**figuras 1 y 2**), que muestra una imagen

compatible con hiperplasia suprarrenal bilateral multinodular, así como una gammagrafía con norcolestero I-131 (**figura 3**) para descartar producción autónoma nodular, apreciándose una captación focal sin lateralización de ambas glándulas suprarrenales.



**Figura 3.** Gammagrafía con norcolestero I-131.

Revisando la historia previa del paciente se objetivan varias determinaciones de colesterol libre urinario (CLU) (**figura 4**) en las que se observa una alternancia cíclica entre períodos de normofunción suprarrenal con períodos de hiper-cortisolismo, coincidiendo estos últimos con elevación de las cifras tensionales y un aumento ponderal inexplicado. Se repitieron, así mismo, las determinaciones de ACTH, resultando todas las cifras suprimidas.

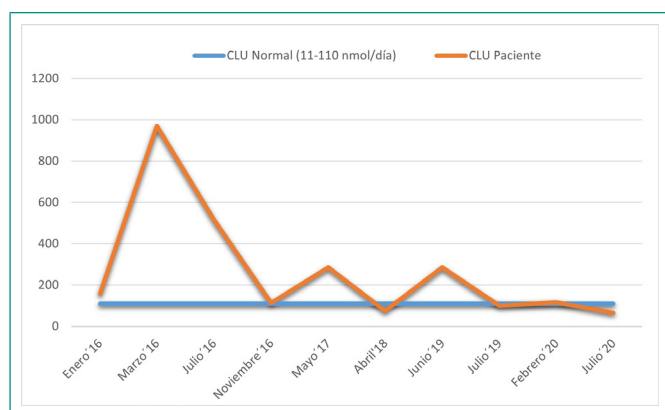


Figura 4. Determinaciones de cortisol libre urinario a lo largo del tiempo.

## Evolución

Se descarta el tratamiento quirúrgico debido a la afectación de ambas glándulas suprarrenales, iniciándose tratamiento médico con inhibidores de la síntesis de cortisol (metirapona). Desde que se inicia el bloqueo hormonal, el paciente permanece sin nuevos picos de hipercortisolismo, con buen control glucémico y mejoría del control tensional con cifras en consulta de 132/77 mmHg, aunque persiste con una HTA resistente con necesidad de 5 fármacos para su control.

## Diagnóstico

Síndrome de Cushing cíclico (SCC) secundario a hiperplasia suprarrenal bilateral nodular.

## Discusión

El síndrome de Cushing se caracteriza por un estado de hipercortisolemia que condiciona la aparición de un amplio abanico de signos y síntomas entre los que se encuentran la hipertensión arterial, la hiperglucemia, la obesidad troncular, las estrías rojo-violáceas abdominales, la osteoporosis, la fragilidad capilar y los trastornos psiquiátricos<sup>2</sup>.

En este caso la refractariedad de la HTA pese a la buena adherencia al tratamiento, con aumento de peso asociado y edemas en miembros inferiores nos obliga a descartar causas nefrológicas de la HTA tanto parenquimatosas como de causa vasculorenal, insuficiencia cardíaca y, dentro de las hormonales, el aumento de la producción de cortisol, ya que el de aldosterona no suele cursar con edemas por el escape de la aldosterona a nivel renal.

La HTA aparece en un 85% de los pacientes con síndrome de Cushing, y aquellos con síndrome activo presentan un aumento de la aterosclerosis tanto a nivel carotídeo como coronario y aórtico<sup>3</sup>. Respecto a la HTA, un 28% de los pacientes pueden permanecer hipertensos tras el tratamiento quirúrgico, siendo la probabilidad de remisión menor conforme la duración de la hipertensión sea mayor, probablemente debido al remodelado vascular. De hecho, este paciente con elevaciones periódicas de cortisol presentaba dentro de sus antecedentes cardiopatía isquémica. Tras iniciar el tratamiento farmacológico, mejoró la sintomatología asociada al síndrome de Cushing, pero persistía con datos de HTA resistente aunque con mejor control.

Una variante especial dentro de esta patología es el SCC, definido por una fluctuación periódica del cortisol plasmático, objetivando al menos tres períodos de hipercortisolismo intercalados con al menos dos episodios de normalización<sup>4</sup>. El SCC se definió por primera vez en 1971 y desde entonces se han descrito pocos casos en la literatura. En 2009, Aleksandri *et al.* analizaron

retrospectivamente un grupo de 201 pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing, encontrando periodicidad en la liberación de cortisol en 30 de ellos (14%), lo que apunta a una infraestimación de la prevalencia real de esta variante<sup>5</sup>.

La causa más frecuente de SCC es el adenoma hipofisario, seguido del tumor ectópico productor de corticotropina (ACTH), sobre todo de estirpe carcinoide. Solo un 10% de los casos de SCC se han asociado a patología suprarrenal<sup>6</sup>.

Hay una gran variabilidad entre pacientes, tanto en la duración de los períodos de hipercortisolismo como de los períodos intercríticos. En muchos casos presentan una menor expresión de síntomas y signos característicos del aumento de la producción de cortisol, lo que acarrea una dificultad en el diagnóstico y obliga a realizar determinaciones secuenciales de cortisol salival o cortisol libre urinario en aquellos pacientes en los que lo sospechemos<sup>7</sup>.

El mecanismo que subyace bajo este síndrome está aún pendiente de definir. Se ha propuesto la posible influencia de la ghrelina y de los cambios en el tono dopaminérgico<sup>8</sup>. Por otro lado, la necrosis o el sangrado espontáneo de un tumor productor de ACTH podrían explicar la liberación periódica de cortisol<sup>9</sup>.

El tratamiento es el de la causa subyacente. Como particularidad en el SCC se ha descrito la terapia «block and replace» que consiste en bloquear el sistema corticoadrenal y administrar tratamiento sustitutivo; así evitamos las manifestaciones fluctuantes de los brotes, manteniendo constante el nivel corticoideo<sup>10</sup>.

## Conclusiones

El SCC es una causa infradiagnosticada de hipercortisolemia que se debe sospechar en pacientes con síntomas y fenotipo compatibles con síndrome de Cushing, pero con determinaciones normales de cortisol plasmático o con respuesta paradójica a los test de supresión.

La variabilidad de los períodos de elevación y normalización de cortisol, así como la escasa rentabilidad de las pruebas de cribado de las que se dispone actualmente, lo convierten en un reto diagnóstico y reflejan la necesidad de un seguimiento estrecho y continuado en el tiempo en este perfil de pacientes. También sería conveniente implementar nuevas estrategias diagnósticas que faciliten su detección.

## Bibliografía

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M *et al.* 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press.* 2018; 27(6): 314-340. doi: <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177>.
- Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016; 23(3): 209-15. doi: <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0153-4>.
- Nieman LK. Hypertension and Cardiovascular Mortality in Patients with Cushing Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019; 48(4): 717-725. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jec.2019.08.005>.
- Bailey RE. Periodic hormonogenesis—a new phenomenon. Periodicity in function of a hormone-producing tumor in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971; 32(3): 317-27. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-32-3-317>.
- Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Akker SA, Drake WM, Chew SL, *et al.* The prevalence and characteristic features of cyclicity and variability in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160(6): 1011-8. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0046>.

6. Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157(3): 245-54. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0262>.
7. Atkinson B, Mullan KR. What is the best approach to suspected cyclical Cushing syndrome? Strategies for managing Cushing's syndrome with variable laboratory data. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(1): 27-30. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04033.x>.
8. Arnaldi G, Mancini T, Kola B, Appolloni G, Freddi S, Concettoni C *et al.* Cyclical Cushing's syndrome in a patient with a bronchial neuroendocrine tumor (typical carcinoid) expressing ghrelin and growth hormone secretagogue receptors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(12): 5834-40. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030514>.
9. Meinardi JR, van den Berg G, Wolffenbuttel BH, Kema IP, Dullaart RP. Cyclical Cushing's syndrome due to an atypical thymic carcinoid. *Neth J Med.* 2006; 64(1): 23-7.
10. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage Moet al; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(8): 2807-31. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818>.

## Nota editorial

### Agradecimiento a los revisores de 2021

Desde RECCMI hacemos nuestras las palabras de la doctora Cristina Lamas Oliveira, recientemente expresadas en la revista *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* en las que, refiriéndose a la revisión por pares y los revisores, propone «un debate público y abierto sobre el tema [que] nos permitiría encontrar otros modos de incentivar esta importante misión y mostrar a los buenos revisores el respeto que les debemos. Sin embargo, también, desde la comunidad científica, deberíamos manifestar reconocimiento a esta tarea que consideramos imprescindible. Rara vez se oye hablar del tema en la literatura científica ni en cursos o congresos, y a todos nos vendrían bien recordar de vez en cuando que formamos parte de una comunidad, que nos gusta que nuestros manuscritos sean revisados de manera justa y en un plazo breve, que queremos leer artículos de la mejor calidad y claridad para seguir

formándonos y manteniéndonos actualizados y que tenemos por tanto el compromiso ético de contribuir al avance del conocimiento contribuyendo desinteresadamente como revisores» [Lamas C. Recognising the work of reviewers to improve scientific publications. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021; 68(5): 293-295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2021.01.003>].

RECCMI trata de mostrar en este apartado el agradecimiento profundo a nuestros revisores y el empeño personal e institucional de sus editores para seguir difundiendo el extraordinario valor que su trabajo altruista tiene para la comunidad científica en general y para los editores de revistas científicas en particular.

Listado de los revisores que han colaborado con nosotros en 2021:

Beatriz Avilés Bueno	Francisco Epelde Gonzalo
Josefa Andrea Aguilar García	Alberto Esteban Fernández
Jorge Calderón Parra	M <sup>a</sup> Ángeles González Benítez
Begoña Cortés Rodríguez	Ricardo Guijarro Merino
Víctor José González Ramallo	María Guil García
Francisco Martos Pérez	Luis Inglada Galiana
Trinitario Sánchez Montón	Joaquín Llorente García
José Luis Zambrana García	Anais López
José María Barbero Allende	Marta López Gómez
Reinaldo Luis Menéndez Capote	Javier Moreno Díaz
Julián Olalla Sierra	Luis Guillermo Moreno Madrigal
Igor Romaniouk Jakovler	Hugo Norberto Catalano
Ariel Sosa Remón	Luis Alberto Pallás Beneyto
Javier Abellán Martínez	María Angustias Quesada Simón
Leopoldo Anarte Salvador	Raúl Quirós López
Donaldo S. Arteta	María Ramírez
Roberto Benavides Arenas	Carlos Romero-Gómez
Máximo Bernabéu Wittel	Meritxell Royuela Juncadella
Luis Cabeza Osorio	Alberto Ruíz Cantero
Carlos Walter Contreras Camarena	José Alberto San Román Calvar
Ángel Pedro Crisolino Pozas	Emilio Santín Piñero
Javier de la Fuente Aguado	José Homero Segura
Javier Éna	Cecilia Suárez Carantoña

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