

LINFEDEMA DE MIEMBRO INFERIOR COMO DEBUT CLÍNICO DE MIOMA UTERINO GIGANTE

Dra. Marta Colechá Morales¹ / Dra. Teresa Bernal Arahall¹ / Dra. Carla Graciela Iannuzzelli Barroso²

¹ FEA del Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Obispo Polanco. Teruel.

² FEA del Servicio de Urgencias. Hospital Obispo Polanco. Teruel.

RESUMEN

Los miomas uterinos son la primera causa de tumores benignos ginecológicos en mujeres en edad fértil. La sintomatología va a depender del tipo del mioma frente al que nos encontremos, ocasionando en el caso de los miomas subserosos problemas derivados de la compresión, debido al efecto masa que ejercen sobre estructuras vecinas abdominopélvicas. En estos casos, el tratamiento más extendido es el quirúrgico, indicándose miomectomía aislada en casos de deseo gestacional o la histerectomía total en pacientes sin deseo de fertilidad futura.

Se presenta el caso clínico de una paciente de 47 años que debuta con una trombosis venosa profunda (TVP) iliofemoral izquierda con afectación de la unión safenofemoral, secundaria a la existencia de un leiomioma uterino gigante. El manejo multidisciplinar ante esta situación es imperativo y supone un reto para los diferentes especialistas involucrados.

PALABRAS CLAVE

mioma uterino, trombosis venosa profunda, linfedema

LOWER LIMB LYMPHEDEMA AS A CLINICAL DEBUT OF A GIANT UTERINE MYOMA

ABSTRACT

Uterine fibroids are the leading cause of gynecologic benign tumors in women of childbearing age. Symptoms will depend on the type of fibroid that we are dealing with, resulting in compression problems arising to mass effect exerted on abdominalopelvic neighboring structures when subserosal myomas. In these cases, the surgical treatment is extended, indicating isolated myomectomy in cases of gestational desire or total hysterectomy in patients without the desire of future fertility.

It is presented the case of a 47 years old patient who makes a left iliofemoral deep vein thrombosis (DVT) with the involvement of the saphenafemoral junction (SFJ) due to the presence of a giant uterine leiomyoma. The multidisciplinary management of this situation it is a must and a challenge for the different specialists involved.

KEY WORDS

uterine myoma, deep vein thrombosis, lymphedema

INTRODUCCIÓN

El mioma, conocido también como leiomioma o fibroma, es un tumor benigno constituido por cantidades variables de músculo liso y tejido conectivo. Aparece en el 40-60% de las mujeres, considerándose el tumor ginecológico benigno más frecuente¹. Los miomas suponen un importante problema sanitario, no tanto por su gravedad sino por los gastos que conlleva para el sistema de salud público en vigilancia y tratamiento².

El riesgo de presentar un mioma uterino aumenta con la edad durante la vida fértil de la mujer, disminuyendo marcadamente su incidencia a partir de la menopausia. Se ha observado también, que el riesgo es muy superior en la mujer de raza negra respecto a la blanca.

Aunque son múltiples los factores que determinan la aparición y crecimiento de los miomas, parece clara la relación con los estrógenos. En algunos estudios se ha demostrado un aumento de la concentración de receptores estrogénicos respecto al miometrio normal así como un aumento de la expresión de la aromatasa p450, enzima encargada de la transformación de los andrógenos en estrógenos¹. De esta forma, raro es el caso en que los miomas aparecen antes de la menarquia y tras la menopausia, es más, es durante las etapas en que predomina un hipoestronismo, cuando los miomas tienden incluso a involucionar. Así pues, la paridad se relaciona de forma inversa con el riesgo, debido precisamente al aumento de períodos de bajo estímulo estrogénico como son los embarazos.

Los miomas, de forma característica, se presentan como nódulos sólidos y duros, redondeados y bien delimitados, constituidos por células de músculo liso. Se clasifican según su situación en la pared uterina en submucosos (crecen hacia la cavidad uterina produciendo un resalte en el endometrio), intramurales (crecen en el espesor del miometrio) y subserosos (crecen bajo la serosa produciendo un resalte en la superficie uterina).

La clínica producida por los miomas es muy variada y depende de su localización y tamaño. Así, los miomas submucosos se caracterizan por producir hemorragias anormales que en ocasiones suelen derivar en una acusada anemia³. En cambio, los subserosos ocasionan efecto masa

causando dolor pélvico y problemas compresivos sobre órganos vecinos como vejiga, recto y uréteres^{1,2}. Los síntomas más frecuentes son los urológicos, aunque de forma excepcional se puede asociar a trombosis venosa profunda e incluso a enfermedad tromboembólica^{4,5,6}.

A la exploración es posible evidenciar un aumento del tamaño uterino. Pero es la ecografía pélvica la prueba complementaria de elección para su diagnóstico, alcanzando un sensibilidad del 90-100% y una especificidad de 87-98%¹. Con el modo doppler color se confirma la presencia de vascularización periférica de los miomas con un centro avascular. La Tomografía Computerizada (TC) y la Resonancia Nuclear Magnética (RMN) se consideran técnicas de imagen útiles para su diagnóstico, aunque de segunda línea debido a su elevado coste económico y su complejidad técnica, reservándose así para casos de diagnóstico ecográfico incierto^{7,8}.

La indicación de iniciar tratamiento en una paciente con útero miomatoso viene determinada por la aparición de síntomas derivados de su existencia. El objetivo del tratamiento médico es disminuir a corto plazo la sintomatología ocasionada por los miomas y reducir el tamaño de los mismos. En cambio, ante la presencia de miomas grandes y subserosos que produzcan problemas de compresión, se llevará a término un procedimiento quirúrgico, bien miomectomía aislada o histerectomía, según el caso⁷.

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años con antecedentes de oclusión intestinal, apendicectomía y rotura folicular derecha, con reglas regulares y dos partos anteriores, que acude a urgencias por edema de extremidad inferior izquierda hasta la raíz del muslo, de 5 días de evolución, sin presentar dolor ni fiebre. A la exploración física, destaca un aumento de volumen del miembro inferior izquierdo con importante edema desde la raíz de los dedos hasta la raíz de muslo sin fóvea, sin aumento de calor local ni palpación de cordón fibroso. Se evidencia discreto eritema en pantorrilla con escoriación superficial, con pulsos distales conservados y buen llenado capilar. Analítica normal salvo el Dímero D en 1249 ng/ml (0-500ng/ml) y la PCR en 16.5 mg/dl (5-12 mg/dl).

En la eco-doppler de extremidad inferior izquierda solicitada para descartar una TVP, se evidencia un sistema venoso profundo permeable sin signos directos ni indirectos de trombosis venosa, con un marcado aumento de la ecogenicidad del tejido celular subcutáneo de toda la extremidad.

La paciente es valorada por el Servicio de Cirugía General quien indica ante el cuadro clínico de linfedema la colocación de vendaje compresivo acompañado de toma de furosemida cada 12h y revisión tras dos semanas de tratamiento para valorar evolución.

Al cabo de 2 días la paciente consulta nuevamente por empeoramiento del edema en miembro inferior izquierdo y aumento de perímetro abdominal. A la palpación abdominal se delimita una masa dura en hipo-mesogastrio, inmóvil e indolora.

Se solicita ecografía abdomino-pélvica en la que se describe la presencia de una masa pelviabdominal de localización medial por delante del raquis lumbosacro, de 17 x 10,5 cm, en aparente contacto por su polo inferior con el fondo uterino. Por su localización impresiona comprimir la vena cava inferior distal y ambos ejes vasculares iliacos.

Se interconsulta con el Servicio de Ginecología, quienes realizan ecografía transvaginal, impresionando de mioma uterino gigante (Fig. 1), por lo que es ingresada en su servicio para completar estudio. La TC abdominopélvica informa de tumoración sólida pelviabdominal medial y paramedial derecha de 17x10x16,5 cm con aparente dependencia uterina, que produce por efecto masa desplazamiento de asas intestinales, compresión del uréter derecho en su porción lumbopélvica con ectasia pielocalicial grado I-II y sobretodo marcada compresión venosa de ambas iliacas comunes y vena cava inferior (Fig. 2).

Durante el ingreso, presenta dolor intenso de pierna izquierda con aumento de calor local y signo de Homans positivo. Ante la sospecha de trombosis venosa profunda, se extrae analítica sanguínea destacando una elevación de la PCR 35.8 mg/dl y el Dímero D de 2200 ng/ml. Se indica entonces la realización de un eco-doppler venoso de extremidades inferiores, en la que se confirma la existencia de TVP iliofemoral izquierda con afectación de la unión safenofemoral,

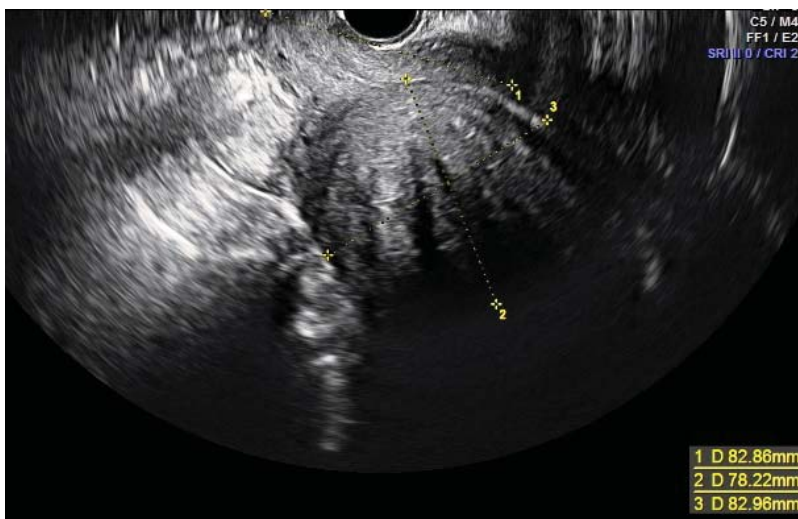


Fig. 1. ECO Transvaginal: mioma uterino intramural subseroso posterior, de 8 cm de diámetro.

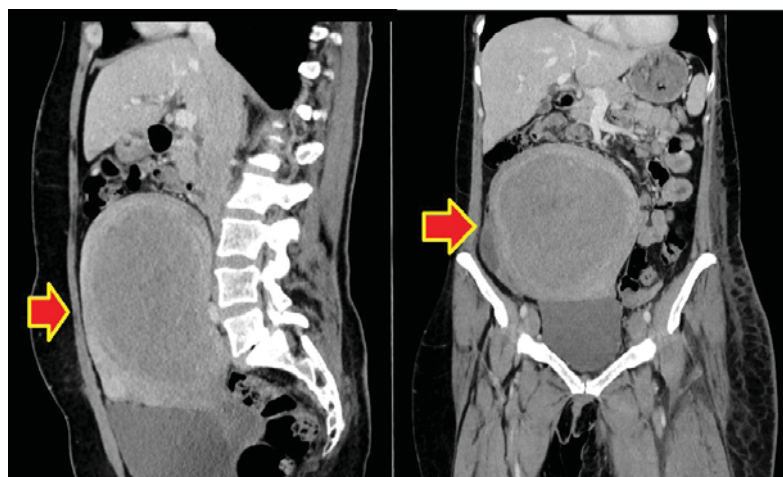


Fig. 2. TC abdomino-pélvico: masa pelviabdominal medial y paramedial derecha que desplaza asas intestinales.

iniciándose de forma inmediata tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Ante el cuadro clínico de TVP secundario a compresión vascular por mioma gigante, se decide en sesión multidisciplinar la realización de histerectomía total con salpinguectomía bilateral por laparotomía, previa colocación de filtro en vena cava inferior y cateterización ureteral bilateral (Fig. 3).

La paciente evoluciona favorablemente, con postoperatorio sin complicaciones. Tras dos intentos de retirada del filtro de vena cava inferior, se desestima dicha opción debido al hallazgo de dos voluminosos trombos localizados en el interior del filtro y por debajo de éste, respectivamente; por lo que se mantiene el tratamiento con HPBM y seguimiento sucesivos por el Servicio de Cirugía General para control evolutivo de su patología trombótica.

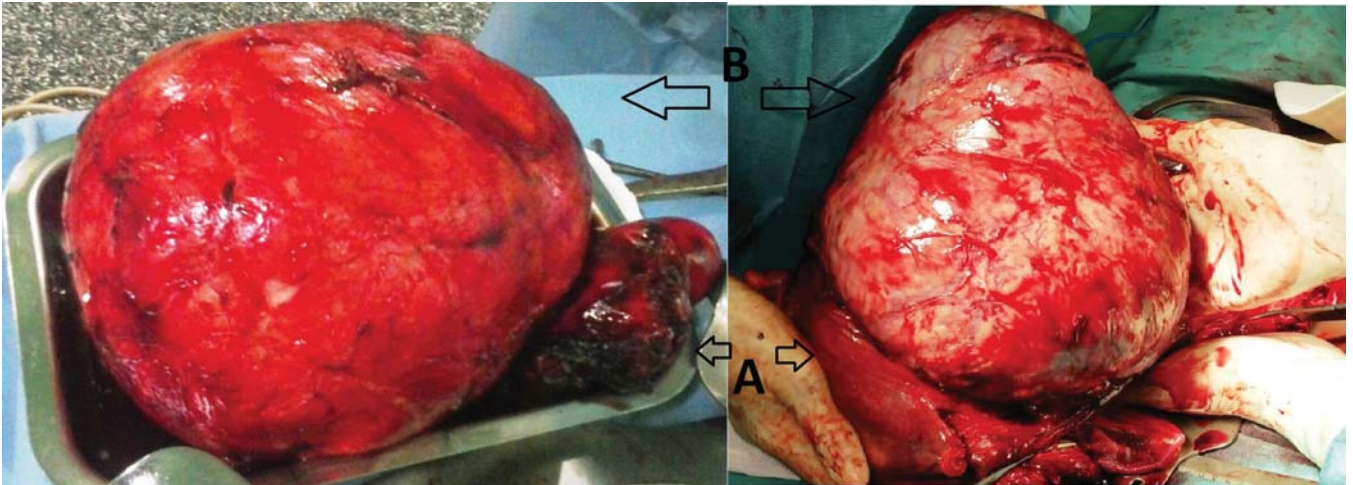


Fig. 3. A: cuerpo uterino. B: mioma

DISCUSIÓN

A pesar de que los leiomiomas uterinos son una patología muy frecuente, el debut o la asociación con la trombosis venosa profunda es excepcional, pero no imposible⁸.

Ante una TVP o TEP en una paciente sin factores de riesgo, además de pensar en una trombofilia no filiada o neoplasia de origen desconocido, no debemos perder de vista en nuestro diagnóstico diferencial el factor mecánico.

Ante una paciente con una masa pélvica causante de una trombosis activa, debemos manejar el caso de forma multidisciplinar, valorando en todo momento los riesgos y beneficios de nuestras actuaciones. En este caso, tratar la trombosis y diferir la cirugía no era una opción plausible, pues era la causa de la patología aguda y no se podía descartar malignidad hasta no tener un resultado anatomopatológico. Sin embargo, realizar una intervención quirúrgica en una paciente con una trombosis activa no está exenta

de riesgos, y más teniendo en cuenta la descompresión pélvica que la paciente sufriría al extirpar la masa y el efecto vacío que causaría, pudiendo diseminar los trombos a órganos vitales.

La colocación del balón en cava por parte del servicio de cirugía vascular, permitió realizar la intervención con mayor margen de seguridad y sin eventos agudos durante la cirugía y en el postoperatorio inmediato. Lamentablemente, también asumimos otro tipo de riesgos al colocar este tipo de dispositivos^{6,9}. En nuestra paciente ha sido imposible retirar el balón, y requerirá anticoagulación permanente.

En resumen, el manejo multidisciplinar y la sospecha de patología compresiva fueron fundamentales para poder resolver de forma rápida y efectiva el problema de nuestra paciente⁷. A pesar de ello, debemos tener en cuenta que las técnicas invasivas no son inocuas, pero sí reducen riesgos mayores que podrían haber costado la vida a la enferma en este caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iglesias E, García Espantaleón M; Miomas Uterinos. En: Cabero L (ed.). Tratado de Ginecología y Obstetricia. Tomo I. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2012. p 719-729.
2. Pérez E, Martín A, Kazlauskas S; Patología tumoral benigna del cuerpo uterino: mioma y patología endometrial. En: Bajo JM, Laila JM, Xercavins J (eds.). Fundamentos de Ginecología. 1ª ed. Madrid: SEGO; 2009. p 391-402.
3. Ramanan, S., Chapman-Wardy, J., Watson, R. Bleeding versus Clotting: A Complex Case of a Large Fibroid Uterus Causing Menorrhagia and a DVT. Case Reports in Obstetrics and Gynecology, 2016.
4. Tanaka, H., Umekawa, T., Kikukawa, T., Nakamura, M., Toyoda, N. (2002). Venous thromboembolic diseases associated with uterine myomas diagnosed before hysterectomy: a report of two cases. Journal of obstetrics and gynaecology research, 28(6), 300-303.
5. Fernandes FLA, Dinardo CL, Terra-Filho M. Uterine myoma as a cause of iliac vein thrombosis and pulmonary embolism: common disease, rare complication. Respirology Case Reports. 2014;2(4):132-134.
6. Shiota M., Kotani Y., Umemoto M., Tobiume T., Tsuritani M., Shimaoka M, et al. .Deep-vein thrombosis is associated with large uterine fibroids. Tohoku J. Exp. Med., 2011. 224 (2), 87-89.
7. Khademvatani, K., Rezaei, Y., Kerachian, A., Seyyed-Mohammadzad, M. H., Eskandari, R., Rostamzadeh, A. Acute pulmonary embolism caused by enlarged uterine leiomyoma: a rare presentation. The American journal of case reports 2014; 15, 300-303.
8. Kuwano, T., Miura, S. I., Nishikawa, H., Shirai, K., Saku, K. Venous thrombosis associated with a large uterine myoma. Internal Medicine 2008; 47(8), 809-809.
9. Norbis, G., Martín Pedrosa, M., Gutiérrez Alonso, V., San Norberto, E. M., Vaquero Puerta, C. Tratamiento endovascular de trombosis venosa iliocava secundaria a compresión por mioma gigante. Angiología 2014; 66(4), 203-205.

HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACOS. A PROPÓSITO DE UN CASO DE HEPATITIS AGUDA

Dra. Silvia Alcalde López¹ / Dra. Elena Lambán Ibor²

¹ Médico Adjunto de Urgencia Hospitalaria. Hospital de Jaca. Huesca

² Médico Adjunto de Medicina Interna. Hospital de Alcañiz. Teruel

RESUMEN

La importancia de las hepatitis agudas por fármacos se relaciona con la gravedad de algunas reacciones y su potencial reversibilidad si se detecta la etiología tóxica de forma precoz, pues más allá de la suspensión inmediata del agente, salvo en casos concretos, no existe un tratamiento dirigido.

La ausencia de pruebas diagnósticas específicas y un diagnóstico diferencial a menudo complejo, hacen que sea clave mantener un alto índice de sospecha para llevar a cabo un diagnóstico preciso y temprano de la potencial hepatotoxicidad.

Presentamos un caso clínico de un joven diagnosticado de hepatitis aguda tras iniciar la toma de ácido valproico en los meses previos.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad hepática inducida por drogas, Hepatitis, Ácido Valproico

DRUG-INDUCED LIVER INJURY. A CASE REPORT OF ACUTE HEPATITIS

ABSTRACT

The importance of the drug-induced liver injury is related to the severity of some reactions and its potential reversibility if the toxic etiology is detected at an early stage; except immediate suspension of the agent, excluding individual cases, there is no targeted therapy.

Due to the absence of specific diagnostic tests and difficult differential diagnosis, a high index of suspicion for accurate and early diagnosis of potential hepatotoxicity are required.

We report a case of a young man diagnosed with acute hepatitis after taking valproic acid in the previous months.

KEY WORDS

Drug-Induced Liver Injury, Hepatitis, Valproic Acid

INTRODUCCIÓN

El proceso de detoxificación de los fármacos (conversión en hidrosolubles) se produce en el hígado, lo que determina que sea el principal órgano diana de posibles reacciones adversas. Aunque es considerable el número de fármacos que se han relacionado con hepatotoxicidad, esta complicación no constituye un problema clínico habitual por la baja incidencia de reacciones idiosincrásicas (entre 1/1.000 y 1/100.000 de las prescripciones); no obstante, el 10-15% de las hepatitis fulminantes, así como un 2-5% de los síndromes ictericos que ingresan en el hospital, son debidas a fármacos.

La reacción hepatotóxica puede remedar cualquier síndrome agudo o crónico y constituye un problema habitual de diagnóstico diferencial. Debido a la ausencia de un marcador específico de hepatopatía tóxica, la atribución etiológica a un medicamento comporta un proceso de exclusión de otras causas lesivas. Además, la hepatotoxicidad es uno de los motivos más frecuentes de retirada de fármacos del mercado.

CASO CLÍNICO

Varón de 32 años, que hace 4 meses sufrió una primera crisis epiléptica en la que se fracturó el húmero izquierdo, debiendo ser intervenido (osteosíntesis); desde entonces estaba en tratamiento con ácido valproico (500 mg cada 12 horas, comprimidos de liberación prolongada).

En el momento de la consulta refiere astenia, anorexia, sensación nauseosa-dispéptica, coloria e hipocolia de 3 semanas de evolución, sin vómitos, dolor abdominal, fiebre u otra sintomatología asociada.

Portador de tatuajes, el último se realizó en 2013. Niega antecedente de transfusión, contactos sexuales de riesgo, viajes recientes o consumo de tóxicos.

A la exploración física: Tensión arterial: 143/93 mmHg, Frecuencia cardiaca: 86 p.m., Saturación de oxígeno basal: 97, afebril. Buen estado general, consciente, orientado. Eupneico. Ictericia mucocutánea, sin hematomas, petequias ni estigmas de hepatopatía crónica. No somnolencia, asterixis u otra focalidad neurológica. Auscultación cardiopulmonar: normal. Abdomen:

globuloso, blando, depresible, hepatomegalia dolorosa de 2 traveses de dedo, peristaltismo conservado. Extremidades inferiores: no edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Desde el servicio de urgencias se solicitan pruebas complementarias, se suspende valproato e ingresa a cargo de Digestivo.

- Bioquímica: glucosa 87 mg/dL, creatinina 0,82 mg/dL, bilirrubina total 7.28 mg/dL (directa 3.58 mg/dL), sodio 133 mEq/L, potasio 3.4 mEq/L, FA 149 U/L, GGT 164 U/L, GOT (AST) 900 U/L, GPT (ALT) 590 U/L.

- Hemograma: leucocitos 4900/mm³ (neutrófilos 43,3%), hemoglobina 17,9 g/dl, hematocrito 51%, plaquetas 58000/mm³

- Hemostasia: INR 2.21, TTP 41, TTPA 1,37, TP 25.60, AP 35, fibrinógeno 2,3.

- Orina: urobilinogeno y bilirrubina (++)

- Rx tórax y abdomen: elevación de hemidiafragma derecho.

- Ecografía abdominal: Fina lámina perihepática de líquido libre. Hígado de tamaño normal, con contornos lobulados y estructura heterogénea sugestiva de hepatopatía crónica, sin lesiones focales. Eje esplenoportal permeable con flujo portal hepatópeto. Vesícula y vía biliar, área pancreática, bazo y resto de estructuras abdominales visualizadas normales.

- Serologías VHA, VHB, VHC, VIH, CMV, Virus Epstein-Barr (VEB) IgM: positivo.

Durante el ingreso la evolución fue favorable, el paciente permaneció asintomático, sin signos de encefalopatía u otra complicación.

Pese a la hepatotoxicidad relacionada con el valproato, de tipo idiosincrásico, en este caso, la forma de presentación, evolución temporal y la positividad de VEB-IgM, apoyaron el diagnóstico de hepatitis aguda vírica más que el de hepatitis tóxica, si bien, se suspendió el fármaco hasta la recuperación hepática completa.

DISCUSIÓN

El metabolismo hepático de los fármacos depende de enzimas hepáticas que catalizan su conversión en derivados hidrofílicos. El principal sistema enzimático del hígado es el citocromo

P450 (CYP). La metabolización de algunos medicamentos precisa de varios pasos, cada uno mediado por un CYP diferente, hasta convertirse en una molécula terapéuticamente inactiva. En ocasiones, el metabolismo de algunos fármacos origina intermediarios biológicamente activos responsables de acciones farmacológicas o tóxicas; estas reacciones se denominan de fase I o “toxificadoras”, ya que liberan radicales químicamente activos. Cuando dichos metabolitos no son inactivados mediante reacciones de fase II tienen la capacidad de dañar directamente a macromoléculas (proteínas o ácidos nucleicos) celulares^{1,2}. Por tanto, la eliminación de un medicamento depende de una familia de enzimas y, cuando éstas son deficientes o están saturadas, se derivan consecuencias tóxicas. Además existen determinados factores relacionados con el huésped (predisposición genética, edad, inducción enzimática o enfermedades asociadas) que pueden favorecer un desequilibrio entre la generación de metabolitos tóxicos en la fase I y la tasa de su posterior inactivación.

Definición de lesión hepática y consecuencias de la hepatotoxicidad:

Debe producirse al menos una de las siguientes alteraciones de la bioquímica hepática:

a) elevación de ALT (alanino-aminotransferasa) dos veces por encima del límite alto normal (LAN);

b) aumento de la concentración de bilirrubina conjugada dos veces por encima del LAN;

c) elevación de AST (aspartato-aminotransferasa), FA (fosfatasa alcalina) y de concentración total de bilirrubina, siempre que uno de los valores sea el doble del LAN.

La lesión es de tipo hepatocelular (citolítica) cuando hay un aumento de ALT dos veces por encima del LAN o cuando la relación ALT/FA es mayor de 5/1. La lesión hepática es colestásica cuando hay un aumento de FA dos veces por encima del LAN o cuando ALT/FA es menor de 2/1. La lesión mixta incluye alteraciones bioquímicas con aumento de ALT y de FA, con una relación ALT/FA mayor de 2/1 pero inferior a 5/1^{1,2,3}.

Una lesión hepática es aguda si evoluciona

en menos de tres meses; si las anomalías bioquímicas persisten durante más tiempo, la lesión se considera crónica³.

La lesión hepatocelular (citolítica) por fármacos es la más frecuente, y carece de características específicas, manifestándose como una hepatitis aguda vírica: incremento notable de transaminasas y hallazgos en la biopsia de necrosis (predominio centrolobulillar) asociada a infiltrado inflamatorio (la presencia de eosinófilos indica la etiología tóxica). La retirada del fármaco suele comportar una rápida mejoría, con recuperación completa en uno a tres meses. Rara vez acontece una hepatitis fulminante o subfulminante, con un riesgo de mortalidad próximo al 90%. En otras ocasiones el curso puede ser más insidioso y progresivo, evolucionando a una hepatitis crónica e, incluso a cirrosis^{1,2}.

La lesión colestásica se puede presentar de dos formas:

a) colestasis pura (ictericia, prurito, coluria, aumento de FA, bilirrubina conjugada y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), con transaminasas normales); se observa especialmente con derivados hormonales y su retirada comporta una resolución completa.

b) hepatitis aguda colestásica (colestasis bioquímica asociada a dolor abdominal y fiebre, simulando una obstrucción biliar aguda); el pronóstico suele ser mejor que en la lesión hepatocelular.

En la lesión mixta existe una mezcla de alteraciones observadas en las dos formas descritas previamente, siendo frecuente la ictericia; el pronóstico suele ser favorable^{1,2}.

La importancia de los fármacos como causa de hepatopatía aguda no reside en su incidencia, que es baja, sino en la gravedad de algunas reacciones y en su potencial reversibilidad siempre que se detecte tempranamente la etiología tóxica. Respecto al fallo hepático fulminante por fármacos, los agentes causales más frecuentes son isoniazida, halotano, antidepresivos y antiinflamatorios no esteroides (AINE). Tiene mejor pronóstico que el debido a virus, con una tasa de mortalidad global que oscila del 5 al 50% según las series^{1,2,3}.

Diagnóstico de la hepatotoxicidad por fármacos

Se considera que la lesión hepática por fármacos está infradiagnosticada por el bajo nivel de sospecha clínica y porque el diagnóstico diferencial es complicado por los siguientes motivos⁴: hallazgos clínicos inespecíficos, alteración hepática por la enfermedad de base tratada (infección bacteriana), ingestión simultánea de varios fármacos hepatotóxicos, compuestos considerados “seguros” (productos de herboristería), automedicación, información enmascarada (compuestos ilegales), anamnesis difícil (ancianos), hepatitis fulminante...

Es importante hacer un diagnóstico preciso y temprano, incluyendo la identificación del fármaco causante, ya que se puede prevenir la evolución a hepatopatías más graves o crónicas (incluyendo fallo hepático fulminante) y evitar la recurrencia^{1, 2, 5}. La ausencia de pruebas diagnósticas específicas, junto al hecho de que la reexposición dirigida rara vez está justificada por constituir un riesgo inaceptable (particularmente en hepatitis inmunoalérgicas) y originar posibles resultados falsos negativos (idiosincrasia metabólica), representa un problema para alcanzar un diagnóstico de certeza. Es decisivo que los profesionales sanitarios tomemos conciencia de la necesidad de considerar siempre la posibilidad de daño hepático por fármacos y tóxicos. Es esencial la realización de una historia clínica dirigida, teniendo en cuenta que cualquier medicamento puede potencialmente causar daño hepático.

La implicación etiológica de un fármaco dependerá de varios factores^{1, 3, 4}:

a) hacer una evaluación semicuantitativa para definir reacciones como compatibles o incompatibles con hepatotoxicidad.

b) definir criterios cronológicos con implicación diagnóstica, como el tiempo de inicio de la reacción (considerado indicativo si es entre una semana y tres meses; compatible si es entre tres meses y un año, e improbable si es mayor de un año), el curso tras la supresión del tóxico (la hepatitis aguda suele recuperarse en pocas semanas, mientras que las hepatitis colestásicas pueden prolongarse más de seis) y la respuesta a la readministración de la hepatotoxina sospechosa;

c) determinar signos y síntomas, aunque

inespecíficos, que apunten a la implicación de un fármaco, así como hallazgos sistémicos (fiebre, erupción cutánea y eosinofilia) y la positividad de ciertas pruebas serológicas específicas (anticuerpos antimitocondriales tipo 6 para la iproniazida, anti-CYP 1A2 para la dihidralacina o anti-CYP 2E1 para el halotano)

d) existencia de factores que implican mayor riesgo de hepatotoxicidad: edad superior a 50 años, ingestión de varios fármacos o el uso de un medicamento con conocido efecto hepatotóxico.

Además, es preciso excluir otras causas de enfermedad hepática⁴: enfermedad hepática o biliar previa, abuso de alcohol, hepatitis virales (VHA, VHB, VHD, VHC, CMV, VEB, herpes simple), obstrucción biliar, hepatitis o colangitis autoinmune, alteraciones metabólicas o endocrinas (esteatohepatitis, hipertiroidismo), isquemia hepática (especialmente en ancianos), hemocromatosis, Enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, infección bacteriana (*Listeria*, *Campylobacter*, *Salmonella*).

La biopsia hepática puede estar indicada en determinados casos con dificultad diagnóstica y, especialmente, tras la retirada del fármaco sospechoso. También es interesante realizar una biopsia hepática en caso de fármacos de difícil sustitución para el paciente, por la posibilidad de excluir su implicación lesiva.

Una reexposición positiva, con recurrencia del daño hepático, es la evidencia definitiva de que un medicamento causó dicha lesión, pero las implicaciones éticas, dado el riesgo de morbilidad obligan a evitar esta opción.

Tratamiento de la hepatopatía por fármacos

Se puede afirmar que, en general, el tratamiento de la lesión hepática producida por fármacos es insatisfactorio. La excepción es el paracetamol, para el que se dispone de antídoto. La medida más importante es la suspensión inmediata del fármaco sospechoso de producir daño hepático.

En caso de administración de varios fármacos a la vez, se considera como posible agente etiológico al introducido más recientemente o en su defecto, al que haya sido reconocido como potencialmente hepatotóxico^{1,2,3,5}.

Si el medicamento es una hepatotóxica dependiente de la dosis (metales, paracetamol), se tomarán medidas oportunas para su eliminación del organismo en relación con el tiempo transcurrido desde la toma del fármaco.

En algunos casos está indicada la utilización de antidotos específicos, como la N-acetilcisteína en la intoxicación por paracetamol, y los quelantes como la desferroxamina en caso del hierro y el dimercaprol^{3,5,6}.

La utilización de agentes hepatoprotectores puede ser una medida importante en un futuro. Es el caso de la N-acetilcisteína, aun cuando hayan transcurrido más de 16 horas tras la ingesta de paracetamol⁷⁻⁸, ya que se ha indicado que podría mejorar la microcirculación hepática, de la prostaglandina E y prostaciclina sintéticas.

Para el prurito, síntoma principal de la colestasis, el tratamiento de elección es la colestiramina, aunque a veces la rifampicina ha demostrado eficacia^{9,10}. Recientemente se ha propuesto la administración de ácido ursodesoxicólico para colangitis crónicas de larga evolución pero, dado el pequeño número de casos, es difícil demostrar un efecto beneficioso evidente^{4,8}.

Los corticoides están indicados en casos individuales y obtienen cierta eficacia en la hepatitis granulomatosa por alopurinol, hepatitis crónica por etretinato y en la inducida por diclofenaco^{3, 5, 11}. La impresión general es que los corticoides no están indicados en hepatitis agudas o crónicas graves ni en colestasis inducidas por fármacos^{3, 5, 12}.

Cuando la reacción tóxica es intensa y se acompaña de síntomas graves, puede ser necesario el ingreso hospitalario y la aplicación de un tratamiento de soporte adecuado. Se ha de prestar especial atención a un correcto balance hidroelectrolítico y nutricional, tratando trastornos de la coagulación con vitamina K o plasma fresco y concentrados de factores si es preciso. Es igualmente útil la monitorización de los factores V y VII de la coagulación. Ante el deterioro progresivo de la función hepática con fallo fulminante o subfulminante, está indicado el trasplante hepático, con buenos resultados si no se demora excesivamente la obtención de un donante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee WM. Drug induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333:1118-27.
2. Zimmernan HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 1999.
3. Benichou C. Consensus-criteria for drug induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
4. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32 (Suppl 1):77-88.
5. Farrel GC. Drug-induced liver disease. London: Churchill Livingstone, 1994;p.90-9.
6. Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJM, Williams R. Improved outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure following late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990;335:1572-3.
7. O'Connor GT, Olmstead EM, Zug K, Baughman RS, Beck JR, Dunn JL, et al. Detection of hepatotoxicity associated with methotrexate therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1989;125:1209-17.
8. Lewis JH, Schiff ER. Methotrexate-induced chronic liver injuries: guidelines for detection and prevention. *Am J Gastroenterol* 1988;83:1337-45.
9. Gillespie DA, Vickers CR. Pruritus and cholestasis: Therapeutic options. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:168-73.
10. Bachs L, Parés A, Elena M, Piera C, Rodés J. Effects of longterm rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2077-80.
11. Al-Kawas FH, Seeff LB, Berendson RA, Timmerman HJ, Ishak HG. Allopurinol hepatotoxicity. Report of two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1981;95:588-90.
12. Bernau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.

DIAGNÓSTICO DE MOLA COMPLETA EN UN EMBARAZO GEMELAR

Dra. Marta Garcés Valenzuela / Dra. Teresa Bernal Arahal / Dra. Isabel Domingo Barrado / Dra. Marcha Colechá Morales
FEA del Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Obispo Polanco de Teruel

RESUMEN

La incidencia de la gestación gemelar en la que coexisten feto vivo y placenta normal con mola hidatiforme completa es de 1/10.000 a 1/100.000 embarazos y presenta mayor riesgo de enfermedad trofoblástica persistente y metastásica en comparación con la mola parcial triploide y la mola completa. La aparición de esta patología se ha visto incrementada últimamente debido a tratamientos de infertilidad. Presentamos un caso de embarazo gemelar formado por una mola hidatiforme completa y una gestación normal, tanto por su aparición infrecuente como por la buena evolución de la paciente sin necesidad de tratamiento quimioterápico.

PALABRAS CLAVE

Mola hidatiforme. Mola hidatiforme completa. Mola embrionada. Embarazo gemelar.

ABSTRACT

The incidence of the twin gestation in which alive fetus and normal placenta coexist with complete hydatidiform mole is from 1/10000 to 1/100000 pregnancies, and it presents bigger risk of persistent gestational trophoblastic and metastatic disease in comparison with the triploid partial mole and the complete mole. The appearance of this pathology has been increased due to infertility treatments. We present a case of twin conception consisting of complete hydatidiform mole and a normal gestation due to their uncommon appearance and to the patient's good evolution without multi-agent chemotherapy.

KEY WORDS

Hydatidiform mole. Complete hydatidiform mole. Embryonic development in moles. Twin gestation.

INTRODUCCIÓN

La mola hidatiforme es una enfermedad infrecuente que se cifra en 1/1.500-1/2.000 embarazos en Europa. Entre otras características la ausencia o presencia de un feto o embrión se ha utilizado para clasificarlas en molas parciales y completas. La entidad mola embrionada plantea el diagnóstico diferencial entre gestación molar parcial (usualmente 69 cromosomas: 23 de origen materno y 46 de origen paterno) y gestación gemelar en la que coexisten mola completa (habitualmente 46 cromosomas paternos) con feto y placenta normal (46 cromosomas: 23 maternos y 23 paternos), ambas con características y evolución diferentes. La incidencia de esta patología varía entre 1/10.000 a 1/100.000 gestaciones (1) y se ha visto incrementada última-

mente, debido a tratamientos de infertilidad. Presentamos un caso de mola hidatiforme completa coexistente con feto en el que la gestación fue finalizada a término sin complicaciones y sin necesidad de tratamiento quimioterápico posterior.

CASO CLÍNICO

Paciente nuligesta de 34 años, con antecedentes de esterilidad primaria de origen masculino y femenino. Gestación tras realización de fecundación in vitro con semen de donante. A las 5 semanas de amenorrea, la titulación de BHCG (fracción libre de la hormona gonadotropina corionica) de confirmación de gestación presenta niveles excesivamente elevados y ecográficamente se objetivan



Fig. 1. Feto vivo con placenta de morfología normal y adyacente a esta una imagen densa sugestiva de degeneración hidrópica a las 16 semanas de gestación.



Fig. 2. Imagen densa con múltiples zonas anecogénicas de 7 x 5 x 5 cm sugestiva de degeneración hidrópica.

dos imágenes anecogénicas intraútero, compatibles con 2 sacos gestacionales. Se instaura el protocolo de estudio del primer trimestre, objetivándose en la ecografía de las 12 semanas un único feto vivo con placenta de morfología normal y adyacente a esta una imagen densa con múltiples zonas anecogénicas de 4 x 3 cm, aparentemente independiente del feto, sugerente de enfermedad trofoblástica, por lo que se realizan controles seriados de BHCG.

El resultado del cribado combinado de cromosomopatías, resultó de alto riesgo para trisomía 21 (1/15) por lo que se realizó amniocentesis diagnóstica. Durante la ecografía realizada para la amniocentesis se vuelve a identificar una imagen

densa con múltiples zonas anecogénicas de mayor tamaño que en la ecografía previa, 7 x 5 x 5 cm. (Fig 1 y 2). El estudio morfológico precoz fetal y de la placenta resultó normal. La amniocentesis informó un cariotipo 46 XY. Los controles seriados de BHCG informan un excesivo incremento de los niveles. Dados los hallazgos ecográficos y los elevados niveles de beta HCG se llegó al diagnóstico de presunción de gestación gemelar en la que coexisten una mola completa con feto y placenta normal.

A partir de la semana 20 de gestación los controles sucesivos fueron mostrando una disminución progresiva del tamaño de la masa hasta casi no identificarse en la semana 32 de gestación (Fig. 3), y una disminución de los niveles séricos de gonadotropina coriónica hasta negativizarse a los 2 meses tras el parto. La paciente cursó asintomática durante todo el embarazo.

El parto fue mediante cesárea electiva a las 38 semanas y dos días por presentación podálica y nació un varón de 2560 gramos sano. El alumbramiento fue manual, y se objetivó macroscópicamente adyacente al tejido placentario una masa vesicular sugestiva de degeneración molar, que se envió para estudio anatomopatológico y citogenético. El estudio histológico reveló la existencia de tejido placentario normal asociado a mola completa con degeneración hidrópica difusa de vellosidades coriales e hiperplasia trofoblástica difusa. No pudo realizarse estudio citogenético debido a la contaminación de la muestra que impidió el cultivo celular.



Fig. 3. Disminución del tamaño de la imagen vesicular sugestiva de degeneración hidrópica en la semana 20.

Al alta se realizó nueva determinación de gonadotropina coriónica que fue disminuyendo semanalmente hasta negativizarse por completo a los 2 meses postparto. Los controles ecográficos mostraron involución uterina progresiva. La evolución de la paciente fue favorable, no necesitándose en ningún momento tratamiento quimioterápico.

DISCUSIÓN

Las molas hidatiformes son clasificadas en molas parciales y completas. La mola parcial se caracteriza por tener vellosidades coriónicas de distinto tamaño con degeneración hidrópica focal, hiperplasia trofoblástica focal leve o moderada y presencia de embrión o estructuras fetales identificables. Generalmente tienen cariotipo triploide y se asocian con malformaciones congénitas, crecimiento intrauterino retardado y no suelen ser viables². La presentación clínica suele ser como aborto diferido o incompleto. La incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional persistente es del 5%.

En contraste, la mola completa presenta degeneración hidrópica difusa de las vellosidades coriónicas, así como hiperplasia trofoblástica difusa; hay ausencia de embrión o feto identificable. Generalmente tienen un cariotipo 46XX (95% de los casos en algunas series) o 46XY y los cromosomas son enteramente de origen paterno^{3,4}. Las pacientes suelen presentar tamaño uterino mayor que el que corresponde al tiempo de amenorrea y es frecuente la existencia de quistes tecaluteínicos y complicaciones médicas, tales como hiperémesis, anemia ferropénica, anemia megaloblástica (debido al consumo aumentado de folatos impuesto por un trofoblasto en rápida proliferación), preeclampsia, tirotoxicosis, embolia trofoblástica... El riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional persistente es del 20%⁵. A su vez el embarazo gemelar está expuesto a mayor riesgo de enfermedad trofoblástica persistente posterior, en comparación con las molas completas y las molas parciales triploides. Steller et al referían una incidencia del 63% de enfermedad trofoblástica persistente tras estas gestaciones gemelares frente a un 14% tras molas completas⁶. El 40% de las enfermedades trofoblásticas gestacionales persistentes tenían metástasis, sugiriéndose que la agresividad de estos tumores

quizás estuviera en relación con el diagnóstico tardío. Sin embargo, Hurteau et al defendían que no estaba tan claro si el incremento de riesgo de tumor trofoblástico persistente era debido a un retraso en el diagnóstico y tratamiento o a una verdadera mayor agresividad de los embarazos gemelares compuestos por molas completas y feto coexistente (presentaban un caso de diagnóstico y evacuación uterina a las 10 semanas con posterior desarrollo de enfermedad trofoblástica)⁷.

Una de las diferencias morfológicas más importantes entre mola hidatiforme completa y mola hidatiforme parcial es que en ésta existe vascularización en algunas vellosidades, demostrándose la presencia de eritrocitos fetales en el interior^{4,8}. Para la diferenciación entre molas embrionadas (mola parcial y gestación gemelar con mola completa y feto más placenta normales) podemos basarnos en parámetros clínicos y ecográficos: mayor altura uterina respecto a la amenorrea, mayor sintomatología clínica, detección ultrasónica precoz de dos sacos gestacionales, observación ecográfica de una placenta normal separada de una placenta con degeneración hidrópica, la no existencia de eritrocitos fetales en el tejido molar de la gestación gemelar, análisis anatomopatológico y, para mayor seguridad, citogenético.

Por otra parte, Steller et al documentaron ocho casos de gestación gemelar (mola completa y feto vivo) ocurridos durante un período de 21 años en el Centro de referencia de Enfermedades Trofoblásticas de Boston. Estos datos fueron comparados con los de 71 gestantes con mola hidatiforme completa tratados en el mismo centro. Se objetivó que no era estadísticamente significativa la diferencia respecto la edad materna, gravidez o paridad. No obstante, se observó significación estadística respecto a las siguientes variables: edad gestacional en el momento de la evacuación del útero (19,9 a 13 sem), altura uterina (26,6 a 14,5 sem), niveles BHCG preevacuación (799.590 mIU/ml a 233.135 mIU/ml), persistencia de enfermedad trofoblástica gestacional (63% a 14%) y desarrollo de enfermedad metastásica (38% a 0,%)⁶. En cuanto a la evolución clínica post-evacuación en las ocho pacientes con gestación gemelar se obtuvieron los siguientes resultados: cinco presentaron enfermedad trofoblástica persistente y requirieron quimioterapia

(dos tuvieron metástasis pulmonar y otra paciente metástasis pulmonar y vaginal). En todas las pacientes se consiguió la remisión del cuadro. Sólo uno de los ocho fetos sobrevivió⁶. En el caso que exponemos, la paciente presentó un curso clínico más larvado, estando la TA límite sin proteinuria. El estudio anatomopatológico reveló la presencia de placenta normal como la existencia de tejido placentario con degeneración hidrópica difusa de las vellosidades e hiperplasia trofoblástica difusa. El estudio citogenético no pudo realizarse. En nuestro caso la paciente no desarrolló enfermedad trofoblástica gestacional persistente y tampoco metastásica, lo que al compararlo con las cifras de 63% y 38%, respectivamente, de Steller et al, nos reveló un muy buen resultado. En algunas situaciones^{3, 9} se ha permitido el normal desarrollo del feto hasta el nacimiento, con supervivencias cercanas en algunos estudios al 70%⁹; como en nuestro caso, que se decidió conducta expectante dado que las cifras de BHCG descendieron a partir de la semana 20 y el embarazo curso sin complicaciones médicas.

Para finalizar, sería interesante prestar atención al posible incremento de esta patología como consecuencia de tratamientos de infertilidad (inducción de la ovulación...), por lo que consideramos necesario un seguimiento y control riguroso de estas pacientes para la realización, en su caso, de un diagnóstico y tratamiento precoces.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calera S, González Casbas JM, Adu JC, Baeza A, Zafra A, Merinero M D, Caballero A. Embarazo gemelar y mola. *Toko-Gin Práct* 1990;49:312.
2. Lawler SD, Fisher RA, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 1991;194:1270.
3. Calero F. Enfermedad trofoblástica gestacional. *Act Obst Ginecol* 1989;1:3.
4. Patillo RA, Sasaki S, Katayama KI, et al. Genesis of 46XY hidatiforme mole. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:104.
5. García-Aguayo FJ, Menargues Irlles MA. Evolution of Diamniotic-Dichorionic Pregnancy into Complete Hydatidiform Mole and Normal Fetus. *J Clin Ultrasound* 1992;20:604.
6. Steller MA, Genest DR, Bernstein MR, Lage JM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Natural history of twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus. *Obstet Gynecol Surv* 1994;83:35-42.
7. Hurteau JA, Roth LM, Schilder JM, Sumners J. Complete Hydatidiform Mole Coexisting with a Twin Live fetus; Clinical Course. *Gynecologic Oncology* 1997;66:1569.
8. Paradinas FJ, Fisher RA, Browne P, Newlands ES. Diploid Hydatidiform Moles with Fetal Red Blood Cells in Molar Villi. Pathology, incidence and prognosis. *Journal of Pathology* 1997;181:183-8.
9. Vejerslev LO. Clinical management and diagnostic possibilities in hydatiform mole with coexistent fetus. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:577. 12. Miller D, Jackson R, Ehlen T, Mc Murtrie E. Complete Hydatidiform Mole Coexistent with a Twin Live Fetus: Clinical Course of Four Cases with Complete Cytogenetic Analysis. *Gynecologic Oncology* 1993;50:119-23.

ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE: A PROPÓSITO DE UN CASO

Dra. Elena Lambán Ibor¹ / Dra. Silvia Alcalde López² / Dra. Ana Meiling Díaz de Tuesta Chow Quan³ /
Dr. Manuel Crespo Avellana⁴

¹ Facultativo Especialista Adjunto Medicina Interna. Hospital Comarcal de Alcañiz. Teruel

² Médico Adjunto Urgencia Hospitalaria. Hospital de Jaca. Huesca

³ Médico Adjunto Urgencia Hospitalaria. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

⁴ Facultativo Especialista Adjunto Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

La encefalopatía de Wernicke es una urgencia médica a menudo infradiagnosticada.

El diagnóstico es clínico y debe considerarse en pacientes alcohólicos y no alcohólicos de riesgo (ayuno, malnutrición, enfermedades neoplásicas, cirugía bariátrica...) que presenten síntomas neurológicos como dificultad para la marcha, alteraciones oculares y/o cuadro confusional.

La resonancia magnética cerebral puede apoyar el diagnóstico mostrando alteraciones características, pero ninguna prueba es definitiva ni debe retrasar el tratamiento.

Ante la sospecha clínica se debe iniciar la reposición precoz con tiamina endovenosa para intentar revertir y minimizar las secuelas del proceso.

PALABRAS CLAVE

Encefalopatía de Wernicke, déficit de tiamina, tiamina

WERNICKE'S ENCEPHALOPATHY: A CASE REPORT

ABSTRACT

Wernicke's encephalopathy is a medical emergency frequently underdiagnosed.

It's a clinical diagnosed and it should be considered in alcoholics patients and non-alcoholic patients who have risk factors (fast, malnutrition, neoplastic diseases, bariatric surgery...) showing neurological symptoms such as difficulty walking, ocular abnormalities and/or confusional state.

Cerebral MRI may support the diagnosis showing characteristic changes, but no test is diagnosed and treatment should not be delayed.

Under the clinical suspicion it should be instituted early treatment with intravenous thiamine to try to reverse and minimize the consequences of process.

KEY WORDS

Wernicke encephalopathy, thiamine deficiency, thiamine

INTRODUCCIÓN

La Encefalopatía de Wernicke (EW) es un trastorno neuropsiquiátrico agudo o subagudo secundario al déficit de tiamina (vitamina B1). Exponemos un caso clínico típico en su presentación clínica y analítica y revisamos el diagnóstico y tratamiento de esta entidad, incidiendo en la importancia de sospecharla, puesto que no existen pruebas diagnósticas específicas, para instaurar un tratamiento precoz.

CASO CLÍNICO

Mujer de 47 años con antecedentes de tabaquismo, enolismo crónico con consumo del alcohol intermitente de años de evolución (difícil de precisar), mayor en los últimos meses, y epilepsia desde la infancia, por lo que recibió tratamiento hasta los 18 años; había ingresado en Neurología hacía un año por crisis generalizadas, presentando en resonancia magnética (RM) cerebral una lesión ósea frontal derecha sugestiva de displasia fibrosa y actividad epiléptica en región temporal izquierda en electroencefalograma; se instauró tratamiento con oxcarbazepina con mala adherencia. No seguía ningún tratamiento habitual. Vivía en domicilio con su pareja y su padre.

La paciente fue trasladada a Urgencias por deterioro general y funcional rápidamente progresivo de 7-10 días de evolución, con debilidad generalizada, dificultad para la marcha, desorientación, confusión, vómitos persistentes y dolor abdominal difuso. Sin fiebre u otra clínica asociada aparente.

En la exploración física presentaba: Tensión arterial: 124/74 mmHg; Frecuencia cardíaca: 140 lpm; Temperatura: 36.7°C; Saturación Oxígeno: 97%. Consciente, mal aspecto general, postración. Respiración de Kussmaul. Sequedad mucocutánea. Normocoloreada. Perfusión periférica conservada. Caquexia, hirsutismo facial. Auscultación cardiopulmonar: normal, salvo taquicardia. Abdomen: blando, excavado, sin dolor, masas, megalias o peritonismo. EEII: sin edemas. Neurológico: Desorientación temporoespacial; bradipsiquia; no rigidez nuczal ni meningismo; no afasia ni disartria; pupilas isocóricas normorreactivas, con limitación binocular para la abducción por oftalmoparesia de rectos externos, sin otros déficits en el resto de pares craneales; fuerza: ba-

lance muscular 4/5 en extremidades superiores e inferiores; sensibilidad: aparentemente simétrica; reflejo cutáneo-plantar flexor bilateral, ROT disminuidos; dismetría, marcha: no valorables por falta de colaboración.

En pruebas complementarias al ingreso:

Bioquímica: glucosa 225 mg/dL, urea 122 mg/dL, creatinina 2.36 mg/dL, Na 138 mEq/L, K 4.1 mEq/L, Mg 2.4 mg/dL, Ca 9.6 mg/dL, proteínas 6.6 g/dL, albúmina 3.4 g/dL, GGT/FA 386/289 U/L, GOT/GPT 102/107 U/L, amilasa 225 U/L, lipasa 152 U/L. PCR 1.03 mg/dL, procalcitonina 0.98 ng/mL. Mioglobina 2317 ng/mL, troponina I normal.

Equilibrio ácido-base: pH 7.39, pCO₂ 15 mmHg, HCO₃ 9.1 mEq/L, lactato 9.4 mEq/L.

Hemograma: leucocitos 14800/mm³, neutrófilos 73%, hemoglobina 13.2 g/dL, VCM 103.7 fL, ADE 13%, plaquetas 234000/mm³.

Hemostasia: fibrinógeno 7.6 g/L, tiempos de coagulación normales.

Rx tórax AP: normal.

TC cerebral: alteración ósea frontobasal derecha compatible con displasia fibrosa (conocida).

ECG: taquicardia sinusal a 140 lpm.

Ante la sintomatología neurológica (síndrome confusional, oftalmoparesia) y la acidosis láctica no explicada por otras causas en una paciente con posible malnutrición y enolismo, se inició tratamiento con dosis altas de tiamina endovenosa por sospecha de encefalopatía carencial tipo Wernicke e ingresó en Medicina Interna.

Se realizó RM cerebral que mostró áreas de hiperseñal en FLAIR y T2 en sustancia blanca periacueductal adyacente a paredes de III ventrículo y en núcleos talámicos bilaterales con tenue realce de tubérculos mamilares en las secuencias con gadolinio, todo ello compatible con EW (Fig. 1).

DISCUSIÓN

La EW se debe al déficit de tiamina. Esta vitamina hidrosoluble se encuentra en gran cantidad en levaduras, legumbres, carne de cerdo, arroz y cereales; se absorbe en duodeno por un proceso activo y actúa como cofactor esencial

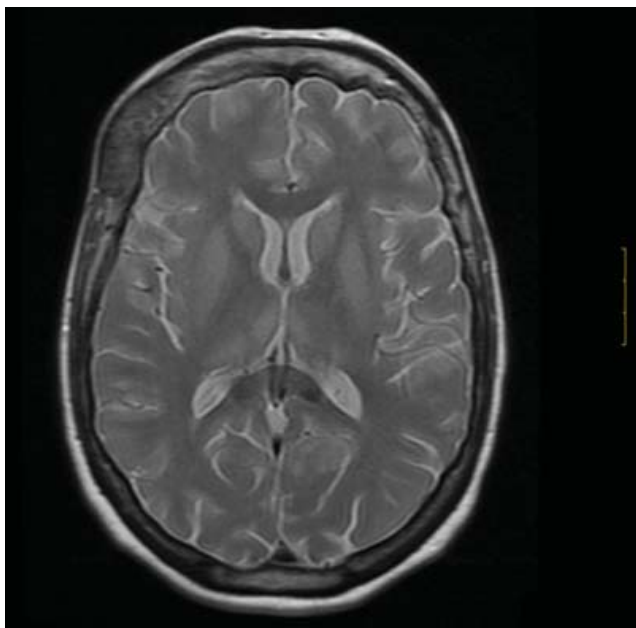


Fig.1. Imagen de resonancia magnética cerebral en plano axial de paciente con Encefalopatía de Wernicke.

de diferentes enzimas (como la transcetolasa, la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa o la piruvato deshidrogenasa) del metabolismo celular energético¹.

Se estima que la prevalencia global de EW es del 0.4-2.8% de los adultos². En países desarrollados más del 80% de los casos ocurren en contexto de malnutrición asociada a abuso de alcohol³, pero también existen numerosos casos descritos de EW en no alcohólicos, por mala absorción o escasa ingesta, aumento de requerimientos (enfermedad sistémica) o pérdidas (diálisis peritoneal)⁴; las causas más frecuentes son: neoplasia (18.1%), cirugía gastrointestinal (16.8%), hiperemesis gravídica (12.2%) y ayuno o desnutrición (10.2%)². Es importante recordar que en ausencia de historia de alcoholismo existen grupos de pacientes en los que mantener un alto índice de sospecha, y se recomienda incluso administrar tiamina a todo sujeto con riesgo de déficit que acuda a urgencias o suplementos en pacientes sometidos a cirugía bariátrica². En la expresión de la enfermedad influyen también factores genéticos y ambientales⁵.

El diagnóstico de la EW es clínico, y debe considerarse en el diferencial de cualquier paciente con síndrome confusional, ataxia o alteraciones oculomotoras agudas⁴. La mayor parte de los casos suelen identificarse ante la presencia de la tríada clásica de ataxia, alteraciones oculares

y cuadro confusional en un paciente con antecedente de alcoholismo, pero ésta sólo se encuentra en un tercio de los pacientes y tiene una sensibilidad del 23%⁶. Para mejorar la identificación de la EW en alcohólicos se propone utilizar los criterios de Caine D. et al. con una sensibilidad del 85%, que consideran necesaria la presencia de al menos dos de los siguientes signos: déficit nutricional, alteraciones oculares, disfunción cerebelosa, alteración del estado mental o leve trastorno de la memoria⁶. Se considera razonable aplicar los mismos criterios a pacientes no alcohólicos². En nuestro caso se presentaron oftalmoplejia, cuadro confusional con desorientación y existía alta probabilidad de malnutrición asociada a enolismo crónico.

Es característico que la ataxia preceda al resto de síntomas en días o semanas, aunque también pueden aparecer de forma más o menos simultánea. Las alteraciones oculares más habituales son nistagmus, paresia de VI par craneal y de mirada conjugada. En el cuadro confusional destacan desorientación, indiferencia e inatención⁷. Parece que la tríada clásica, las alteraciones oculares y cerebelosas y la presentación subaguda, son más frecuentes en alcohólicos, mientras que en pacientes no alcohólicos con EW predominan déficits dietéticos, vómitos y una presentación más aguda².

El déficit de tiamina también es causa de acidosis láctica tipo B (por afectación metabólicasistémica). La B1 actúa como cofactor de la piruvato deshidrogenasa en el ciclo de Krebs, por lo que su deficiencia conduce a una menor metabolización de piruvato, con el consiguiente acúmulo de lactato⁸.

Al ingreso nuestra paciente presentaba un lactato plasmático de 9.4 mEq/L (Normal <4), pH 7.39 y pCO₂ 15 mmHg, compatible con una lactoacidosis compensada por respiración de Kussmaul. Tras reposición de tiamina se normalizó el lactato en las primeras 24 horas, y con fluidoterapia se corrigió la insuficiencia renal aguda pre-renal.

No hay pruebas de laboratorio diagnósticas de la EW. Es posible valorar la actividad de la enzima transcetolasa en hematíes (reducida en el déficit de B1) o la concentración de tiamina en sangre periférica, pero tienen limitaciones técnicas y baja especificidad⁵. Aunque se consideraría

buena práctica obtener niveles de tiamina antes de su administración, no es obligatorio ni determinante, pues los niveles de tiamina en sangre puede que no reflejen con exactitud la verdadera concentración en cerebro⁹, y pueden ser normales en algunos pacientes con EW⁴. Ante la sospecha de EW, la suplementación tiene prioridad sobre cualquier prueba complementaria⁹.

La tomografía craneal (TC) no es útil en el diagnóstico de EW, pero sí para descartar otras patologías, fundamentalmente en situaciones de urgencia⁷. En nuestro caso se realizó en urgencias una TC craneal que no mostró hematomas u otras lesiones agudas.

Actualmente la resonancia magnética cerebral es la prueba complementaria más útil para apoyar el diagnóstico de EW con una sensibilidad del 53% y especificidad del 93%¹⁰, por lo que se recomienda su realización, y también podría ser útil en el seguimiento². Casi siempre muestra alteraciones características, aunque su normalidad no permitiría descartar la EW¹⁰. El déficit de tiamina altera el metabolismo energético y el gradiente osmótico celular; en las imágenes típicas hay, en secuencias T2WI y FLAIR, una hiperseñal periacueductal y periventricular (tercer ventrículo), donde el metabolismo glucosado es más abundante¹¹. El edema citotóxico reversible parece ser la lesión más distintiva de EW¹². Las lesiones típicas son simétricas, en tálamos, cuerpos mamilares, placa tectal y área periacueductal. La oftalmoplejia y ataxia se asocian a compromiso de mesencéfalo, protuberancia y placa cuadrigeminal; la confusión se relaciona con daño talámico y de cuerpos mamilares¹¹. No parecen existir diferencias significativas en las lesiones típicas entre EW en alcohólicos y no alcohólicos, aunque en la EW alcohólica es más frecuente la tinción post-contraste de cuerpos mamilares (en nuestra paciente se objetivó tenue realce de tubérculos mamilares con gadolinio) y en la no alcohólica la asociación de lesiones típicas y atípicas¹³; la RM parece ser más sensible para detectar lesiones de EW en no alcohólicos⁴.

La insistencia en sospechar la presencia de EW en un paciente de riesgo se relaciona con la importancia de instaurar un tratamiento precoz mediante la reposición de tiamina.

Pese a que la evidencia científica para recomendar el tratamiento con tiamina, la dosis, vía

o tiempo de administración más adecuados, no procede de ensayos clínicos controlados, con los datos disponibles, la Federación Europea de Sociedades de Neurología (EFNS) recomienda la administración de tiamina 200 mg tres veces al día, preferiblemente por vía intravenosa (IV), diluida en 100 mL de suero salino, en unos 30 minutos². Parece que dosis de 100-200 mg de tiamina son suficientes para revertir la EW en no alcohólicos, mientras que, en alcohólicos, suelen requerirse dosis mayores, de hasta 500 mg, tres veces al día².

Se recomienda la vía intravenosa teniendo en cuenta que la absorción en estos pacientes suele ser errática y porque permite alcanzar mayores niveles terapéuticos en cerebro.

Habitualmente el tratamiento parenteral se mantiene 5 días o hasta que ya no se objetiva mejoría clínica adicional², pasando a vía oral posteriormente (salvo en malabsorción) hasta la desaparición de factores de riesgo para desarrollar la EW^{5,9}.

También se recomienda instaurar una dieta normal lo antes posible² y corregir otras alteraciones electrolíticas que pueden asociar, como el déficit de magnesio y/o potasio. Habría que resaltar la importancia de la corrección de la hipomagnesemia. El magnesio es un cofactor de enzimas del metabolismo de la tiamina, y un déficit severo puede hacer que la tiamina sea ineficaz⁵.

En cuanto a la profilaxis, se recomienda utilizar tiamina en situaciones de riesgo (alcohólicos, anorexia, pacientes oncológicos, cirugía bariátrica...) a dosis de 200 mg por vía parenteral, en especial antes de la administración de suero glucosado, para no precipitar la EW⁷.

La tiamina presenta buen perfil de seguridad, habiéndose descrito reacciones de irritación local y de anafilaxia en casos aislados; se han asociado con la administración de múltiples dosis IV⁵.

El retraso diagnóstico y terapéutico puede condicionar un peor pronóstico en estos pacientes. En alcohólicos es habitual que pese al tratamiento persistan déficits residuales. Las alteraciones oculomotoras suelen recuperarse en horas, pero el nistagmus persiste en el 60% de los casos. La ataxia mejora en un 40%. La encefalopatía aguda suele resolverse lentamente, pero permanece un déficit de aprendizaje y memoria reciente (Psicosis de Korsakoff) que resuelve sólo

en un 20%⁴. La tasa de mortalidad en la fase aguda de la enfermedad es del 17%, debido principalmente a insuficiencia hepática e infecciones¹⁴.

Nuestra paciente recibió tratamiento con tiamina endovenosa a dosis altas con rápida recuperación de la oftalmoparesia, pero persistiendo nistagmus horizontal, encefalopatía con confusión fluctuante y amnesia y dificultad para la marcha por probable disfunción cerebelosa (sin demostrar la presencia de polineuropatía periférica en electroneurograma). Tras 7-10 días con terapia parenteral, al no objetivar mayor mejoría, se secuenció tratamiento a vía oral junto con otros grupos vitamínicos.

CONCLUSIÓN

La EW es una urgencia médica a menudo infradiagnosticada. La sospecha clínica en pacientes alcohólicos y no alcohólicos de riesgo (enfermedades neoplásicas, cirugía bariátrica, ayuno, malnutrición...) es fundamental para instaurar un tratamiento precoz, efectivo y seguro con tiamina endovenosa, y mejorar el pronóstico de este cuadro invalidante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hutcheon D. Malnutrition-induced Wernicke's encephalopathy following a water-only fasting diet. *Nutr Clin Pract.* 2015;30:92-9.
2. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J of Neurol.* 2010;17:1408-18.
3. Harper C, Fornes P, Duyckaerts C, Lecomte D, Hauw JJ. An international perspective on the prevalence of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Metab Brain Dis.* 1995;10:17-24.
4. Gascón-Bayarri J, Campdelacreu J, García-Carreira MC, Estela J, Martínez-Yélamos S, Palasí A, Delgado T, Reñé R. Encefalopatía de Wernicke en pacientes no alcohólicos: una serie de 8 casos. *Neurología.* 2011;26(9):540-7.
5. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):442-55.
6. Caine D, Halliday GM, Krill JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62:51-60.
7. Chamorro Fernández AJ, Marcos Martín M, Laso Guzmán FJ. Encefalopatía de Wernicke en el paciente alcohólico. *Rev Clin Esp.* 2011;211(9):458-63.
8. Alvarado MX, Rodríguez Morera J, Martín Fernández X, Juanós Iborra M. Acidosis láctica por déficit de tiamina. *Med Clin (Barc).* 2012;139(13):601-5.
9. Jayaprakash B, Rao KN, Patil N, Bhattacharjee D, Maden M. Wernicke's Encephalopathy - 'pushing the envelope' of patient's profile: a case report. *Ann Neurosci.* 2016;23:188-93.
10. Chung TI; Kim JS, Park SK, Kim BS, Ahn KJ, Yang DW. Diffusion weighted MR imaging of acute Wernicke's encephalopathy. *Eur J Radiol.* 2003;45:256-8.
11. Marrero A, Gómez E, Beresňak A. Hallazgos por RM en la encefalopatía de Wernicke aguda: a propósito de un caso. *Rev Argent Radiol.* 2012. 76 (3): 217-9.
12. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *Am J Roentgenol.* 2009;192:501-8.
13. Zhong C, Jin L, Fei G. MR imagin of nonalcoholic Wernicke encephalopathy: a follow-up study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:2301-5.
14. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principios de Neurología.* 6th ed. México D. F: McGraw-Hill interamericana Editores, 1999.

DIAGNÓSTICO DEL MELANOMA DE COROIDES. A PROPÓSITO DE DOS CASOS CLÍNICOS

Dra. Maria Pastor Espuig¹ / Dra. Cristina Roig Salgado² / Dra. Eva Gloria Alias Alegre¹

¹ Facultativo Especialista de Área en Oftalmología. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Facultativo Especialista de Área en Radiodiagnóstico. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

El melanoma de coroides (MC) es el tumor intraocular más frecuente en adultos. La mayoría son asintomáticos presentándose como una tumoración pigmentada en el fondo de ojo, aunque también pueden ser amelanóticos. Es importante conocer esta lesión ya que tiene gran poder metastatizante y alta mortalidad.

Presentamos el caso de dos MC diagnosticados en el Servicio de Oftalmología del Hospital Obispo Polanco, siendo uno de ellos un melanoma amelanótico.

ABSTRACT

The choroidal melanoma (MC) is the most common intraocular tumor in adults. Usually they are asymptomatic and appears like a pigmented tumor in the fundus, but can also be amelanotic. It is important to know this pathology as it has a great metastasizing power and high mortality.

We present the case of two MC diagnosed in the Department of Ophthalmology Hospital Obispo Polanco, being one of them an amelanotic melanoma

INTRODUCCIÓN

El tumor intraocular más frecuente en adultos es el melanoma uveal. El 5% de todos los melanomas se localizan en el globo ocular, siendo la afectación coroidea la más frecuente (85%), seguidos del melanoma de cuerpo ciliar (10%) y melanoma del iris (5%). El MC afecta a 4.3 pacientes por millón, la edad media de presentación son 60 años, afecta más al sexo masculino y a la raza caucásica. El 25% de los MC son amelanóticos.

Los MC suelen ser asintomáticos y se descubren en una revisión rutinaria. La localización y el tamaño de los MC determinan los síntomas iniciales del paciente. Se pueden acompañar de visión borrosa, defecto del campo visual, desprendimiento de retina o deformación del cristalino por el tumor. Raramente pueden debutar como glaucomas pigmentarios unilaterales, uveítis crónicas, endoftalmítis o hemovítreos extensos.

El factor de riesgo más importante para desarrollar un MC es la presencia previa de un ne-

vus de Ota o un nevus coroideo¹. Los factores pronósticos de malignización de un nevus son: grosor mayor de 2 mm, presencia de líquido subretiniano, presencia de pigmento naranja, proximidad al nervio óptico (<3mm), presencia de sombra acústica en la eco, ausencia de halo, ausencia de drusas².

En el fondo de ojo se presentan como una masa pigmentada en la retina profunda aunque entre el 15- 25% de los casos son amelanóticos¹.

El diagnóstico se basa en la exploración oftalmológica. La ecografía tanto en modo A como B, la angiografía con fluoresceína, angiografía con verde de indocianina, la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la punción con aguja fina pueden ayudar en el diagnóstico en los casos difíciles.

La tasa de mortalidad a 5 años es del 30%. La causa más frecuente de muerte son las metástasis a distancia y su extensión escleral. La supervivencia se relaciona estrechamente con el tamaño del tumor al diagnóstico y la monosomía de cromosoma 3 en el análisis citogenético del tumor.

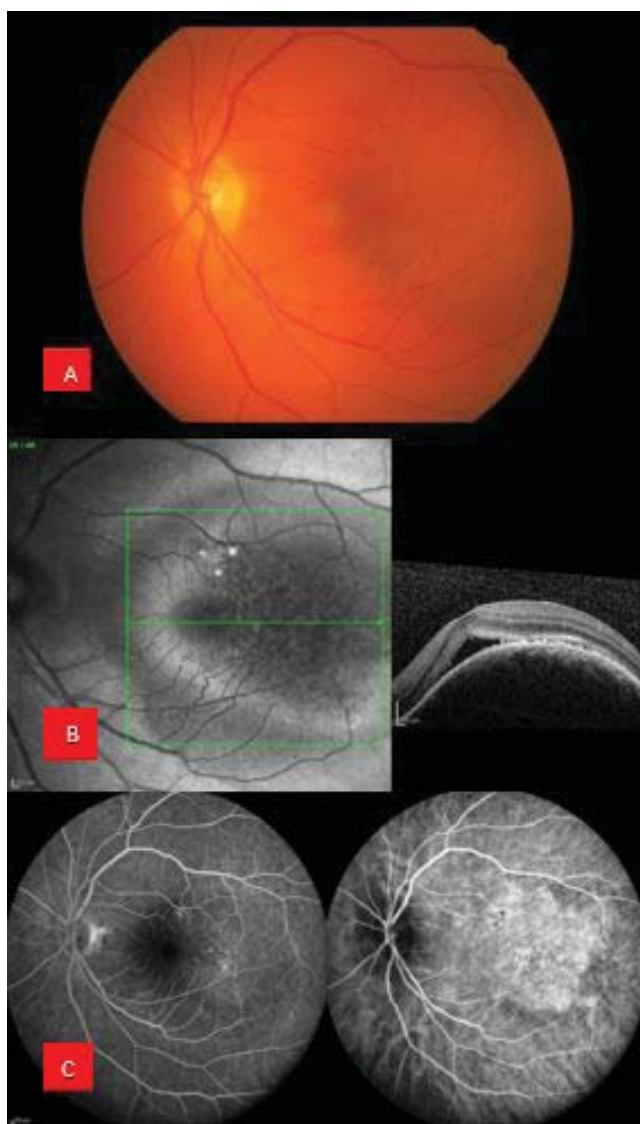


Fig. 1. A: Fondo de ojo donde se observa lesión hipopigmentada. B: OCT con efecto masa y DEP submacular. C: Angiografía con fluoresceína y con verde de indocianina. Ausencia de vascularización de la lesión.

CASOS CLÍNICOS

Mujer de 59 años que consulta por pérdida de visión en su ojo izquierdo (OI). La agudeza visual (AV) de su ojo derecho (OD) es de 1.0 y en su OI de 0.6. En el fondo de ojo se observa una masa no pigmentada localizada hacia el lado temporal que afecta a la mácula (Fig. 1-a). En la OCT se observa un desprendimiento del epitelio pigmentario submacular y el efecto masa de la tumoración coroidea (Fig. 1-b) Se realizó también una angiografía con fluoresceína y con verde de indocianina que sólo evidenció puntos hiperfluorescentes por encima del epitelio pigmentario de la retina sin exudación y la localización coroidea de la lesión (Fig. 1-c). Ante la duda diagnóstica

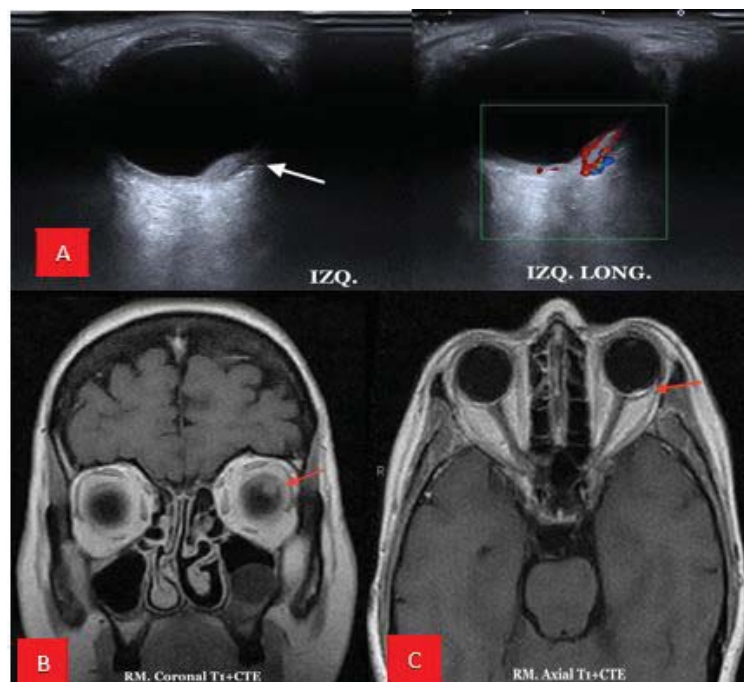


Fig. 2. A: Ecografía modo B. Morfología lenticular de la lesión, presenta vascularización. B: RMN Realce homogéneo de la lesión. C: RMN Lesión hiperintensa que presenta intenso realce homogéneo tras la administración de gadolinio.

entre hemangioma coroideo, metástasis o MC se solicitó una ecografía modo B y una resonancia magnética nuclear (RMN) orbitaria. La ecografía modo B mostraba una lesión expansiva sólida y bien definida de morfología lenticular ecogénica y sobre-elevada, localizada en región pósterotemporal izquierda próxima al nervio óptico (Fig. 2-a). La RMN orbitaria con contraste evidenció un realce homogéneo de la lesión expansiva en la región pósterosuperior del globo ocular izquierdo y que tras la administración de gadolinio presentó un intenso realce homogéneo (Fig. 2-b). No se encontró extensión extraconal. La primera sospecha diagnóstica tras todas las pruebas fue un melanoma coroideo amelanótico de pequeño tamaño. Se remitió al hospital de referencia que confirmó el diagnóstico y la paciente fue tratada con una placa de braquiterapia.

Varón de 55 años que acude por pérdida de campo visual en su OD. La AV en OD era de 0.4 y de 1.0 en OI. En el fondo de ojo se observó una gran tumoración pigmentada superior que producía un desprendimiento exudativo retiniano (Fig. 3-a). La angiografía con fluoresceína (Fig. 3-c) y con verde indocianina (Fig. 3-d) mostraron la vascularización de la lesión y la localización coroidea de la misma compatible con un MC. La

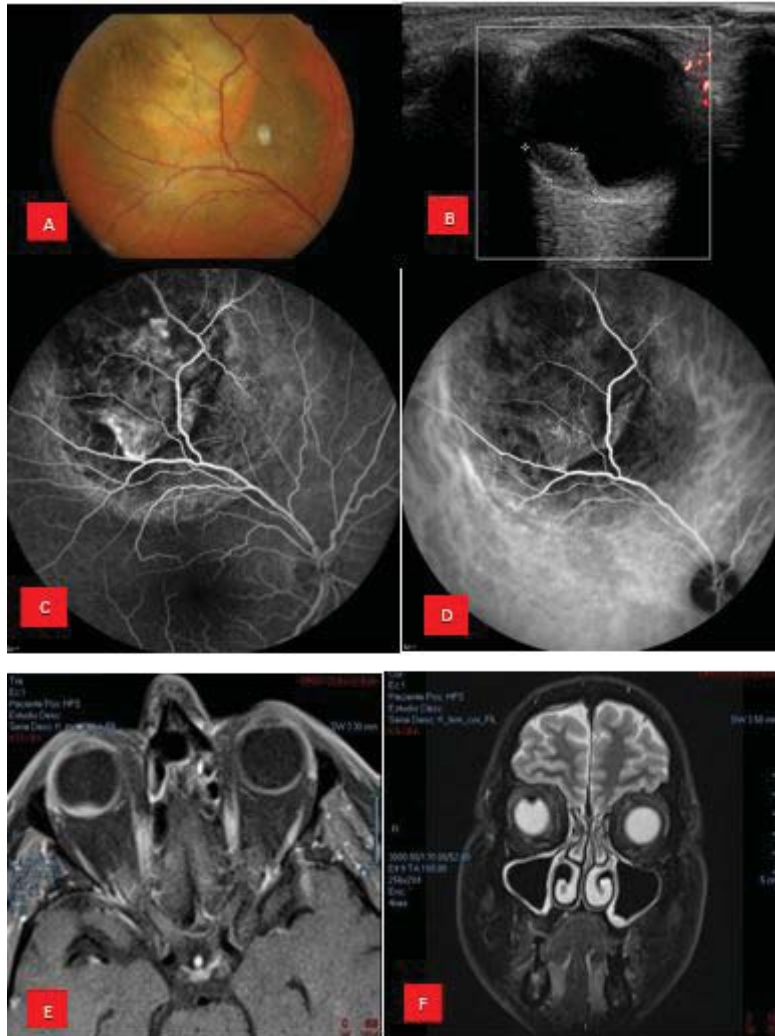


Fig. 3. A: Lesión situada superior pigmentada con desprendimiento exudativo de retina asociado. B: Ecografía: lesión lenticular engrosando coroides C: Angiografía con fluoresceína muestra la lesión coroidea con su vascularización y alteración del epitelio pigmentario perilesional. D: Angiografía con verde de indocianina que muestra la vascularización del tumor. E: RMN lesión hiperintensa en pt1. F: Lesión muy hipointensa en pt2.

RMN orbitaria demostró un patrón de señal hiperintenso en pT1 y muy hipointenso en pT2 tras la administración de gadolinio lo que confirmaba el primer diagnóstico de sospecha. (Fig. 3-e-f) El estudio de extensión fue negativo. El paciente fue remitido al hospital de referencia donde se le trató con placa de braquiterapia.

DISCUSIÓN

Aunque la exploración oftalmológica es el principal método diagnóstico, tanto la ecografía como la RMN son de ayuda tanto para el diagnóstico como para el estudio de extensión. La ecografía con sonda lineal de alta frecuencia es una

técnica eficaz, barata y fácilmente disponible útil para la valoración de los melanomas intraoculares. En modo B, permite una adecuada valoración de la localización, la morfología, la biometría y la ecogenicidad del tumor tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento. Constituye una herramienta precisa para asegurar el diagnóstico de melanoma coroideo y para valorar las dimensiones del tumor³.

La presentación típica del MC es el de una lesión pigmentada lobulada que en ecografía modo B adopta la forma patognomónica de champiñón siendo más sencillo su diagnóstico. Cuando la tumoración todavía no ha roto la membrana de Bruch se presenta de forma lenticular o de moneda engrasando la coroides.

La ecografía presenta limitaciones para valorar la extensión extraescleral. Además, la presencia de vasos congestionados, la inserción de la musculatura extraocular y la inflamación en el espacio sub-Tenon pueden confundirse con el crecimiento extraescleral, de ahí que cuando se sospeche, sea necesaria la realización de una RMN complementaria.

El TC y sobre todo la RMN, se indican para el estudio de la extensión extraocular. No obstante, la RMN puede ser muy útil en el diagnóstico, sobre todo de lesiones de coroides anterior o cuerpo ciliar menos accesibles a la oftalmoscopia o si el vítreo es opaco, como a menudo ocurre por presencia de hemorragia. Las lesiones de más de 3 mm se identifican bien con TC y RM.

La presentación típica del MC en la RMN es de una lesión con patrón de señal hiperintenso en pT1 y muy hipointenso en pT2 debido a las propiedades paramagnéticas de la melanina. Existe una buena correlación entre la intensidad de la señal en pT1 y en pT2 y el grado de pigmentación del tumor. Aunque los melanomas amelanóticos suelen ser hiperintensos en pT1 e hipointensos en pT2 por su alta densidad celular, pueden presentar una señal que se solapa con las de otras lesiones uveales como las metástasis. Es un reto diagnóstico un melanoma amelanótico pequeño.

La RMN es útil tanto en lesiones coroideas pequeñas para descartar entre otros diagnósticos diferenciales como en el caso 1 y en lesiones grandes para confirmar el diagnóstico y valorar la extensión extraescleral como en el caso 2. Ade-

más permite valorar el volumen del tumor para seguimiento y control de la placa de braquiterapia. Ayuda en el diagnóstico de complicaciones asociadas al tumor como desprendimiento de retina, cambios en el humor vítreo o necrosis o hemorragia quística. En cambio, la RMN no permite una buena valoración si la lesión es menor de 2 mm ni en melanomas amelanóticos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Shield LC, Kels, Jerry A. Shields. Melanoma of the eye: Revealing hidden secrets, one at a time. *Clinics in Dermatology* (2015) 33, 183–196.
- 2.- Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma. Analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:981-987.
- 3.- Hawkins BS1; Collaborative Ocular Melanoma Study Group The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol.* 2004 Dec;138(6):936-51.

PANCITOPENIA E ICTERICIA SECUNDARIA A MALNUTRICIÓN EN PACIENTE JOVEN

Dra. Ana Díaz de Tuesta, Chow-Quan¹ / Dra. Maria Pilar Oliete Blanco¹ / Dra. Silvia Alcalde López¹ /
Dra. Pilar Cuadra Giménez¹

¹Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

La presencia de pancitopenia, anemia macrocítica e ictericia secundaria a un trastorno hemolítico deben de alertarnos del déficit de vitamina B₁₂. Esta es una causa reversible de anemia megaloblástica y de enfermedad neurológica desmielinizante. No solo aparece en veganos o en pacientes con trastornos malabsortivos como la anemia perniciosa, como el caso que se describe. Para su diagnóstico es recomendable medir los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico. Aunque el tratamiento sustitutivo tradicional es la vía intramuscular, altas dosis vía oral han demostrado ser válidas y eficientes en la mayoría de los casos.

PALABRAS CLAVE

Déficit de vitamina B₁₂. Anemia Megaloblástica. Malnutrición.

PANCYTOPENIA AND JAUNDICE SECONDARY TO MALNUTRITION IN YOUNG PATIENT

ABSTRACT

The presence of pancytopenia, macrocytic anemia and jaundice secondary to a haemolytic disorder should alert us of vitamin B12 deficiency. This is a reversible cause of megaloblastic anemia and demyelinating neurologic disease. Not only it appears in vegans or in malabsorptive disorder patients like pernicious anemia, as the report case. For the diagnosis is recommended homocysteine and methylmalonic acid levels measurement. Although traditional replacement therapy is intramuscular, high dose oral replacement in most cases has proven valid and efficient.

KEY WORDS

Vitamin B₁₂ deficiency. Megaloblastic anemia. Malnutrition.

INTRODUCCIÓN

La presencia de pancitopenia (asociación de anemia, leucopenia y trombopenia), un problema hematológico relativamente frecuente en la práctica clínica, es un hallazgo analítico, signo de una enfermedad que necesita ser diagnosticada. Su etiología abarca desde infecciones leves hasta cuadros potencialmente letales. Además de una historia clínica minuciosa y exploración física completa, el volumen corpuscular medio (VCM), índice reticulocitario (IR) y frotis en sangre periférica pueden ayudarnos a una orientación diagnóstica inicial¹.

Presentamos el caso de un paciente joven con pancitopenia e ictericia y se discuten sus posibles causas en función de los rasgos clínico-analíticos que se muestran.

CASO CLÍNICO

Varón de 25 años acude a Urgencias por presentar en el último mes, cuadro de astenia, anorexia (sin pérdida ponderal), náuseas con vómitos ocasionales, junto a epigastralgia de intensidad moderada. El paciente lo atribuye a raíz de una situación de duelo 2 meses antes, encontrándose deprimido, abandonado en sus tareas y realizaba una dieta basada principalmente en patatas fritas.

Como antecedentes personales presenta obesidad desde los 11 años, alteraciones nutricionales con una dieta escasa en proteínas y cereales, sin ser exclusiva de vegetales y crisis comicial auto-limitada a los 15 años. No refiere consumo de tóxicos, ni fármacos, a excepción de nitrofurantoína 2 meses antes del ingreso como tratamiento de una infección urinaria.

En la exploración física destaca taquicardia a 110 lpm, palidez e ictericia de piel y mucosas con dolor a la palpación en epigastrio, sin defensa, masas u organomegalias junto a edemas con fovea en ambos miembros inferiores.

La analítica de sangre muestra pancitopenia, leucopenia de 1.300/ml, anemia macrocítica (hemoglobina 4.4 g/dl, hematocrito 10.2%, VCM 108 fl) y trombopenia de 80.000/ μ l. Una actividad de protrombina disminuida de 63%. En la bioquímica sanguínea se aprecia hiperbilirrubina total 7.55 mg/dl a expensas de bilirrubina indirecta de 6,13 mg/dl, con transaminasas normales. En orina presencia de urobilinógeno.

Ante severa anemia macrocítica e hiperbilirrubinemia indirecta se solicita perfil hemolítico que muestra lactato deshidrogenasa (LDH) 1283 U/L (0-247 U/L) y haptoglobina < 5 mg/dl (30-200 mg/dl). Se realiza Coombs directo siendo negativo. Una fracción de reticulocitos inmaduros de 0. Un patrón férrico con ferritina 601 ng/ml (12-300 ng/ml), sideremia 20 μ g/dl (60-180 μ g/dl), transferrina 16.71 mg/dl (200-360 mg/dl), receptor soluble de transferrina 2.47 mg/l (0.76-1.76 mg/l). En la extensión de sangre periférica se observa una serie roja con marcada anisopoiquilocitosis, frecuentes dacriocitos, ocasionales esquistocitos y aislados microesferocitos, 2 eritroblastos en 100 células nucleadas con marcada diseritropoyesis; serie blanca con neutrófilos de hábito macrocitario e hipersegmentación marcada (hasta 8 segmentos) y refuerzo de la granulación citoplasmática; trombocitopenia con anisotrombia y presencia de algunos elementos de talla grande, sin observarse hallazgos morfológicos sugestivos de hemopatía aguda. Los niveles séricos de vitamina B₁₂ se encontraron descendidos 59 pg/ml (180-914 pg/ml), siendo los de ácido fólico normales. La ecografía abdominal mostró esteatosis hepática y una vesícula biliar con barro biliar y microlitiasis en su interior.

Durante su ingreso se realizan los siguientes parámetros analíticos siendo normales: albúmina, triglicéridos y colesterol séricos, inmunoglobulinas, hormonas tiroideas, estudio de glucosa 6-fosfatodeshidrogenasa y VSG. Fueron negativos los anticuerpos anti-células parietales, anti-factor intrínseco, anti-transglutaminasa, anti-musculo liso, anti-nucleares, anti-nDNA y anti-mitocondriales. La gastroscopia mostró ulcera

duodenal Forrest III y las biopsias de cuerpo gástrico no revelaron criterios de gastritis autoinmune (ausencia de atrofia o metaplasia intestinal).

Diagnóstico: Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂ secundaria a malnutrición.

Evolución: Se instauró tratamiento con vitamina B₁₂ intramuscular diaria así como soporte transfusional. Además fue suplementado con hierro oral. Presentó retención urinaria precisando sondaje vesical, así como infección urinaria por *S. agalactiae*, tratado con levofloxacino. El hemograma se normalizó a los meses 5 meses del alta.

DISCUSIÓN

Para el abordaje de un paciente con pancitopenia existen diferentes aproximaciones, dados los múltiples factores que pueden intervenir en su génesis. Se planteó el diagnóstico etiológico inicial en función de la presencia de pancitopenia con severa anemia macrocítica e ictericia.

La existencia de pancitopenia nos hace plantear si su origen es central o periférico. En el caso descrito, la ausencia de reticulocitosis orienta a un origen central, donde la hematopoyesis puede fallar por destrucción de los progenitores (aplasia, infección), producción disminuida o ineficaz (mielodisplasia, anemia megaloblástica) o desplazamiento de la celularidad (fibrosis, metástasis). Por lo que se podrían descartar pancitopenias de origen periférico¹.

Atendiendo a las anemias macrocíticas (caracterizadas por un VCM > 100 fL) (Tabla 1) se pueden subagrupar en regenerativas (con reticulocitos aumentados) principalmente por anemia hemolítica y hemorragia aguda; y arregenerativas (con reticulocitos disminuidos) que comprenden: las anemias megaloblásticas producidas por déficit adquirido de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico (que suponen más de un 95% a las anemias macrocíticas), por fármacos o por síndromes mielodisplásicos principalmente; y las no megaloblásticas debidas a hipotiroidismo, hepatopatía y aplasia medular entre otros².

Una vez descartada la presencia de tóxicos (alcohol y fármacos como hidroxiurea, metotrexato o trimetoprim), el primer paso del es-

Tabla 1. Algoritmo etiológico de anemias macrocíticas².

| CAUSA HEMATOLÓGICA | | |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reticulocitos aumentados | <ul style="list-style-type: none"> Anemia hemolítica Hemorragia | |
| Reticulocitos disminuidos | MO megaloblástica (hiperplasia eritroide) | <ul style="list-style-type: none"> Anemia diseritropoyética congénita S. mielodisplásico S. de Down |
| | MO no megaloblástica (hipoplasia eritroide) | <ul style="list-style-type: none"> S. de fallo medular congénito: <ul style="list-style-type: none"> Aplasia Eritroide: S. de Blackfan Diamond Anemia de Fanconi Otros: S. de Shwachman-Diamond. Disqueratosis Congénita. S. de fallo medular adquirido: <ul style="list-style-type: none"> Aplasia eritroide Aplasia medular infiltrativa: leucemia aguda, linfoma, S. hemofagocítico, mielofibrosis, metástasis. |
| CAUSA NO HEMATOLÓGICA | | |
| Reticulocitos aumentados | <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia Hiperesplenismo Hipoxia: EPOC, cardiopatía congénitas | |
| Reticulocitos disminuidos | MO megaloblástica | <ul style="list-style-type: none"> Déficit de ácido fólico y/o B₁₂ Drogas Aciduria orótica |
| | MO no megaloblástica | <ul style="list-style-type: none"> Hipotiroidismo Hepatopatía Alcohol |

S: síndrome. MO: médula ósea. Drogas: estavudina, lamivudina, zidovudina, azatioprina, 6 mercaptopurina, hidroxiurea, metotrexate, 5 fluorouracilo, pirimetamina, trimetoprima/sulfametoxazol, pentamidina y fenitoína.

tudio será solicitar un IR y revisión del frotis de sangre periférica.

En caso de un aumento de IR deberíamos orientar el estudio hacia la búsqueda de datos de hemólisis (aumento de LDH y bilirrubina indirecta y consumo de haptoglobina) o sangrado. En caso de descenso del IR se solicitarán hormonas tiroideas y niveles de ácido fólico y vitamina B₁₂ para descartar estados carenciales.

La extensión de sangre periférica puede orientar al diagnóstico etiológico: macrocitosis uniforme (alcoholismo), dianocitos (hepatopatía crónica), macroovalocitos e hipersegmentación de neutrófilos (anemia megaloblástica), policromasia y esquistocitos o esferocitos (anemia he-

molítica) o signos displásicos no relacionados con fármacos (enfermedades hematológicas).

Si estos estudios no están alterados y/o se sospecha un problema primario hay que realizar preferiblemente un aspirado y biopsia de médula ósea³.

En el diagnóstico diferencial de los cuadros de ictericia, la clave que nos va a orientar en primer término son los hallazgos analíticos. A grandes rasgos, si predomina la citólisis con pruebas de imagen normales, sospechar lesión hepatocitaria de origen vírico, tóxico, autoinmune o isquémico. Si predomina la coléstitis, es prioritario conocer el estado (la dilatación o no) de la vía biliar intra o extrahepática. Pero si se observa

hiperbilirrubinemia aislada, como la apreciada en el caso, debemos pensar en trastornos hemolíticos o hiperbilirrubinemia hereditaria⁴.

El paciente presentaba pancitopenia con severa anemia macrocítica y datos de hemólisis extravascular (elevación de LDH, hiperbilirrubinemia indirecta y haptoglobina descendida), en ausencia de reticulocitosis, como corresponde a una anemia arregenerativa, por lo que hizo sospechar de anemia megaloblástica, apreciando déficit grave de vitamina B₁₂ justificando los hallazgos clínico-analíticos anteriormente descritos. No se observaron hallazgos morfológicos en sangre periférica sugestivos de hemopatía subyacente.

Se procedió al tratamiento de la causa de base (déficit de ingesta) no siendo necesaria biopsia de médula ósea. Además presentaba un patrón de ferropenia subyacente por lo que también fue suplementado.

La anemia megaloblástica es una anemia arregenerativa producida por una alteración en la maduración de los precursores hematopoyéticos debido a la síntesis defectuosa de ADN, dando lugar a células de mayor tamaño muy superior al normal (megaloblastos) y a una mielopoyesis ineficaz con hemólisis intramedular. La etiología es muy diversa, pero aproximadamente el 95% de los casos se deben a déficit de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico.

La principal fuente dietética de la vitamina B₁₂ (cobalamina) se encuentra en alimentos de origen animal (huevos, carne, leche). Los cereales los suplementan con esta vitamina. Una dieta típica occidental administra 3-30 µg de vitamina B₁₂ diariamente y se estima que sus requerimientos diarios se sitúan en torno a 2,4 µg/día. Gracias a los depósitos hepáticos de cobalamina en sujetos sanos, supone que sean necesarios entre 3 y 6 años para que el déficit de ingesta o malabsortivo empiece a apreciarse⁵.

La vitamina B₁₂ interviene como coenzima en la conversión del ácido metilmalónico (AMM) en succinil coenzima A, por tanto el déficit de esta provoca un aumento del AMM produciendo alteraciones en la síntesis del ADN y afectando especialmente a los tejidos que se dividen intensamente como la médula hematopoyética y el tracto digestivo. La vitamina B₁₂ también interviene en la conversión de homocisteína (Hy) en

metionina, que es clave en la función del sistema nervioso⁶.

Dentro de las manifestaciones clínicas de su deficiencia encontramos principalmente: hematológicas (anemia megaloblástica, pancitopenia), neurológicas (neuropatía sensitiva con parestesias distales ó afectación cordonal posterior con parestesias y pérdida de la sensibilidad vibratoria precoz, ataxia sensorial con Romberg positivo, debilidad de los miembros con espasticidad y signo de Babinsky positivo), desordenes neuropsiquiátricos (irritabilidad, demencia, alteración de la memoria, depresión, psicosis), epiteliales-mucosas (glositis, úlceras orales), cardiovasculares (trombosis de localización inusual por hiperhomocisteinemia)⁷. Las manifestaciones neurológicas sólo se presentan en la deficiencia de vitamina B₁₂, no en el déficit de ácido fólico.

Aunque la anemia macrocítica es la manifestación más llamativa, todas las líneas celulares se ven comprometidas, pudiéndose encontrar también leucopenia y trombopenia, generalmente moderadas. Además es característica la hipersegmentación de neutrófilos. Debido a la diseritropoyesis, existen datos de hemólisis (hiperbilirrubinemia indirecta, LDH elevada y consumo de haptoglobina), pero con recuento reticulocitario disminuído, a diferencia de las anemias hemolíticas donde están aumentado. El examen de la médula ósea no es necesario si el caso es típico.

A las alteraciones morfológicas en sangre periférica es obligado tipificar cuál es el déficit vitamínico subyacente, determinando los valores de vitamina B₁₂ (y ácido fólico). Pero los niveles de vitamina B₁₂ por debajo de límite de referencia de laboratorio no reflejan la realidad metabólica y existe un 50% de falsos positivos y negativos, por lo que recomiendan medir los niveles séricos de Hy y de AMM⁸, que se encontrarán ambos elevados en el déficit de vitamina B₁₂, y sólo incrementados los primeros en la carencia de folatos⁷. Por tanto, niveles elevados de Hy o AMM asociados a una cobalamina baja o limítrofe (menor de 200 pmol/L) en ausencia de déficit de folato, vitamina B₆ o insuficiencia renal es altamente sugestivo de un déficit de cobalamina⁶.

Una vez que se confirma el diagnóstico de déficit de vitamina B₁₂ se debe investigar la etiología. A grandes rasgos, las causas se pueden dividir en tres: deficiencias nutricionales, síndromes de

malabsorción (anemia perniciosa, principal causa de déficit severo de vitamina B₁₂, gastritis por *Helicobacter pilory*, gastrectomía, enfermedades intestinales del ileon terminal tipo celiacía, enfermedad de Crohn, resección ileal, sobrecrecimiento bacteriano, VIH, infestación por *Diphyllobothrium latum*, insuficiencia pancreática entre otros) o por fármacos (metformina, isoniazida, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H₂, óxido nitroso principalmente)⁷.

Pero el déficit alimentario, como el caso presente, es raro que ocurra. Puede verse en veganos (vegetarianos estrictos sin huevos y/o lácteos), en lactantes alimentados con leche materna de madres vegetarianas o con déficit de vitamina B₁₂. Debe pensarse en ella, no solo en este grupo de pacientes sino también en alcohólicos malnutridos, ancianos de residencias o pacientes psiquiátricos⁶.

Las dos principales vías de administración de la vitamina B₁₂ (en forma de cianocobalamina o hidroxicobalamina) son la intramuscular (la más empleada) y la oral⁷.

En malabsorción severa (como anemia perniciosa o malabsorción) la pauta intramuscular de cianocobalamina es de 1000 µgr al día durante la primera semana, seguido de una vez semanal durante 4-8 semanas y posteriormente una vez al mes de por vida; ó la vía oral de 1000-2000 µgr al día, de por vida⁷. En la anemia perniciosa algunos autores no recomiendan la vía oral al inicio del tratamiento⁸.

En cuadros de malabsorción leve (como gastritis atrófica leve, uso de metformina o antiácidos), la pauta intramuscular de cianocobalamina es similar a la anterior, pero la vía oral es de 500-1000 µgr al día.

En el déficit dietético se pueden administrar suplementos orales que contengan más de 2 µgr de vitamina B₁₂ o dieta fortificada con vitamina B₁₂⁷.

En anemias graves se recomienda la administración parenteral, con monitorización de la kaliemia por riesgo de hipopotasemia grave, teniendo que suplementarse⁸.

La vía oral es menos utilizada pero para la práctica clínica presenta incuestionables ventajas (mayor comodidad para el paciente, evitar la vía intramuscular en pacientes anticoagulados, ahorro económico para los sistemas sanitarios). Pero el hecho de que en nuestro país no exista ningún preparado oral comercializado y/o financiado por el Sistema Nacional de Salud que contenga de forma exclusiva vitamina B₁₂ (con el teórico riesgo de sobredosificación de otras vitaminas) unido a la mayor experiencia de uso de la vía intramuscular hace que se utilice más dicha vía.

Existen preparaciones de vitamina B₁₂ en forma de spray oral o nasal, comprimidos sublinguales y parches transdérmicos, pero no se encuentran comercializadas en nuestro país⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sans J. Hematología clínica. Elsevier 4ª edición (2001). 341-354.
2. Nucifora EM, Basack N. Macroцитosis: causas, diagnóstico diferencial y tratamiento en pediatría y en el adulto. Hematología. 2015; 19:222-238.
3. Montes Gaisán C, Batlle A, Núñez J, Insunza A. Conceptos básicos, aproximación diagnóstica y manejo extrahospitalario de la patología eritrocitaria. Medicine. 2012;11(20):1187-92.
4. Barbagelata López C, Otero Palleiro MM, De la Cámara Gómez M. Ictericia. En: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/ictericia/>
5. De Paz R, Canales MA, Hernández-Navarro F. Anemia megaloblástica. Med Clin (Barc). 2006; 127(5):185-8.
6. Bilbao Garay J. Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales. Inf Ter Sist Nac Salud 2006; 30: 67-75.
7. Stable SP. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013; 368:2041-42.
8. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014; 166 (4): 496-513.
9. Gallego Muñoz C, Manzano Martín MV. Anemia perniciosa en paciente joven: ¿Cuál es la mejor vía de administración de la vitamina B12?. Farm Hosp.2016;40 (2):137-138.

PACIENTE CON HIPERTENSIÓN Y CONVULSIONES

Dra. Tania Díaz Díaz¹ / Dr. Franz Marcelo Fernández Rodríguez² / Dr. Jorge Ruiz Criado²

1 Residente Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Obispo Polanco. Teruel

2 Servicio de Nefrología. Hospital Obispo Polanco. Teruel.

RESUMEN

Los feocromocitomas son tumores neuroendocrinos raros con una presentación clínica muy variable, pero más comúnmente presentan episodios de cefaleas, sudoración, palpitaciones e hipertensión. Las complicaciones cardiovasculares graves y potencialmente letales de estos tumores se deben a los potentes efectos de las catecolaminas secretadas. Las pruebas bioquímicas para el feocromocitoma están indicadas no sólo en pacientes sintomáticos, sino también en pacientes con incidentalomas adrenales o predisposiciones genéticas identificadas. El TC o la gammagrafía se utilizan para localizar tumores bioquímicamente probados y el tratamiento de elección es la cirugía laparoscópica. Si la extirpación del feocromocitoma es correcta, el pronóstico es excelente.

PALABRAS CLAVE

Feocromocitoma, convulsiones, hipertensión arterial

ABSTRACT

Phaeochromocytomas are rare neuroendocrine tumours with a highly variable clinical presentation but most commonly presenting with episodes of headaches, sweating, palpitations, and hypertension. The serious and potentially lethal cardiovascular complications of these tumours are due to the potent effects of secreted catecholamines. Biochemical testing for phaeochromocytoma is indicated not only in symptomatic patients, but also in patients with adrenal incidentalomas or identified genetic predispositions. TC or gammagraphy are used to localise biochemically proven tumours and the treatment of choice is laparoscopic surgery. If removal of phaeochromocytoma is timely, prognosis is excellent.

KEY WORDS

Pheochromocytoma, convulsions, arterial hypertension

CASO CLÍNICO

Varón de 44 años, fumador, con antecedentes de dislipemia y esteatosis hepática. Acude al servicio de urgencias por cuadro de rigidez generalizada, disminución del nivel de consciencia y periodo postictal, asociado a temblores de varios minutos. No presenta mordedura de lengua ni relajación de esfínteres. Antecedente de episodios similares al actual. A su llegada presenta las siguientes constantes vitales: tensión arterial 148/106 mmHg, frecuencia cardiaca 86 lpm, temperatura 37,2 °C, saturación de O₂ 99% (gafas nasales), glucemia 126 mg/dL. A la exploración se encontraba consciente, orientado, eupneico, normohidratado y normocoloreado. La auscultación cardiaca era rítmica y sin soplos y

con normoventilación. El abdomen y la exploración neurológica era anodina. En cuanto a las pruebas complementarias se realiza analítica completa sin hallazgos patológicos, electrocardiograma con ritmo sinusal a 76 lpm y patrón rsr' y sin signos isquémicos agudos, radiografía de tórax con normalidad de la misma y un TC cerebral sin contraste sin observarse hallazgos topográficos de patología intracranial aguda. Ante la sospecha de crisis epiléptica se ingresa en el servicio de neurología. Durante el ingreso mantiene cifras de tensión arterial entorno 120-140/70-80 mmHg y se realiza resonancia magnética cerebral y de peñascos sin hallazgos significativos, estudio del metabolismo del cobre y ceruloplasmina normal y de trombofilias con una

hiperhomocistinemia leve y anticoagulante lúpico positivo. También se realiza electroencefalograma con actividad de fondo bien organizada, sin signos de valor patológico. Se diagnostica de crisis comicial generalizada, tónica vs secundariamente generalizada y se inicia tratamiento con levetiracetam y flunarizina.

Cuatro meses después sufre nuevo episodio similar al anterior, asociado a tensión arterial 170/116 por lo que se aumenta fármacos antiépilépticos, se pauta nicardipino y remiten a nefrología. Reinterrogando al paciente comenta que de forma ocasional presenta cefalea y en otras ocasiones diaforesis, asociadas a cifras de tensión arterial elevadas. Niega consumo fármacos hipertensiógenos. Durante el estudio se realiza AMPA con tensiones de 135-150/85-110 y un MAPA (sin fármacos) donde se obtiene una TASx: 158 (134-183), TADx: 111 (89-137), FC: 96 (64-135). Patrón Non Dipper, por lo que se confirma hipertensión arterial grado 2-3 de reciente inicio. Y, ante la sospecha de hipertensión arterial secundaria se pauta doxazosina y diltiazem y se realiza el estudio de secundarismos. Se realiza nueva analítica donde la función renal, tiroidea, iones y gasometría venosa son normales. No hay proteinuria y el sedimento es anodino. El ecocardiograma es normal. En la ecografía abdominal no se observa asimetría renal y en los huecos suprarrenales no se detecta hallazgos patológicos. En el fondo de ojo se aprecia una retinopatía hipertensiva grado II. En cuanto al estudio hormonal, la aldosterona plasmática y actividad renina plasmática basal son normales. En la orina de 24 horas el ácido homovalínico, dopamina, epinefrina, norepinefrina y ácido 5-OH-indol-acético son normales mientras que las metanefrinas, normetanefrinas y ácido vanilmandélico son positivas. Nos encontramos por tanto, ante un feocromocitoma clínico y bioquímico. Para su localización se realiza TC abomino-pélvico donde se observa una masa suprarrenal izquierda, bien delimitada, compatible con feocromocitoma (Fig. 1) y en la gammagrafía suprarrenal medular $^{123}\text{-MIBG}$, una lesión captadora en suprarrenal izquierda (Fig. 2). Ante los hallazgos se realiza suprarrenalectomía izquierda confirmándose el diagnóstico en la anatomía patológica. Desde entonces, el paciente se mantiene asintomático sin medicación antihipertensiva, con cifras de tensión arterial dentro de la normalidad y suspensión de antiépilépticos.

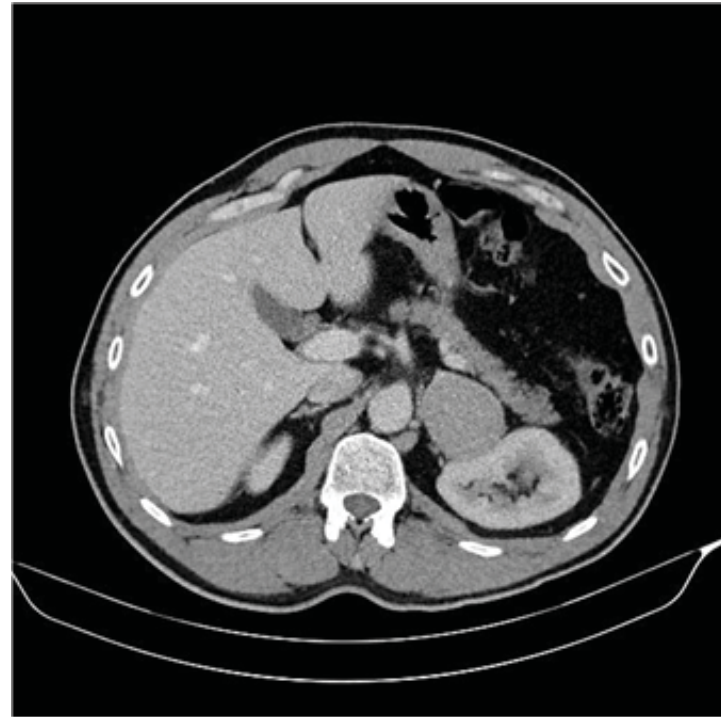


Fig. 1.

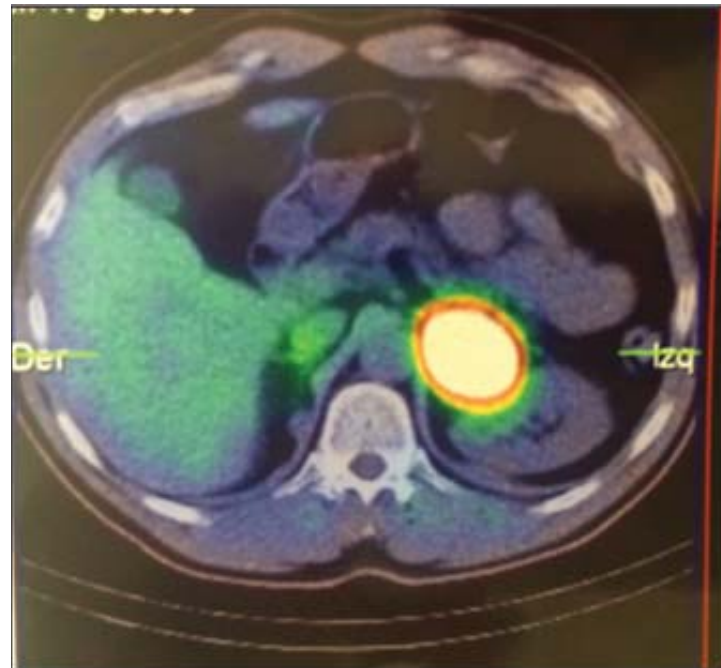


Fig. 2.

COMENTARIO

El feocromocitoma es un tumor secretor de catecolaminas, cuyo origen está en las células cromafines de la médula suprarrenal o ganglios simpáticos (denominados también paragangliomas). Hay que tener en cuenta que se asocian a otros tumores, pueden malignizarse, y requieren pruebas genéticas, que ayudan a conocer su evo-

lución y pronóstico. La prevalencia de este tipo de tumores es baja, pues afecta a un 0,2–0,4% de la población hipertensa¹.

Tradicionalmente, los feocromocitomas se consideraban el tumor de la regla del 10% (10% bilateral, 10% extraadrenal, el 10% familiar, 10% maligno). Pero con los avances en el diagnóstico y la genética, han sido numerosos los estudios que han demostrado lo erróneo de esta norma. La prevalencia de los tumores suprarrenales bilaterales es superior al 10% en algunos síndromes familiares, tales como MEN-II y síndrome de von Hippel-Lindau. La prevalencia de los tumores suprarrenales extraadrenales puede llegar al 20%² y hasta un cuarto o más son hereditarios. Y, por último, aunque las metástasis podrían ser raras para feocromocitomas suprarrenales (hasta 5%), la prevalencia de la enfermedad maligna es de aproximadamente 33% para feocromocitomas extraadrenales e incluso mayor en los pacientes con mutaciones específicas tales como los que causan algunas formas de paragangliomas familiares^{2,3}.

La mayor incidencia de feocromocitomas se da sobre los 30-50 años, con una incidencia de extraadrenales del 23%, siendo estas formas más frecuentes en los pacientes más jóvenes⁴. Así mismo, otros estudios han demostrado que la incidencia de las forma familiares tampoco siguen la regla del 10% siendo en el MEN-II la incidencia de feocromocitoma del 10-30%, en el VHL alrededor del 10-20% y más raro en la neurofibromatosis de von Recklinghausen, del <5%.

Al Feocromocitoma se conoce a menudo como el gran imitador. Los signos y síntomas que dominan el cuadro son: hipertensión, taquicardia, cefalea, palpitaciones, sudoración, palidez, crisis de ansiedad. Otros menos comunes: náuseas, fiebre y enrojecimiento^{5,6}. La hipertensión es a menudo paroxística, en algunos pacientes se producen en el fondo de una hipertensión sostenida, mientras que otros pueden tener presión arterial normal entre los paroxismos. Los episodios de hipertensión pueden ser graves y provocar emergencias hipertensivas. La presión arterial también puede ser consistentemente normal, especialmente en pacientes con incidentalomas suprarrenales, en los evaluados por un síndrome familiar identificados, o en aquellos con tumores muy pequeños.

A todos los pacientes con sospecha clínica de feocromocitoma es necesario la realización de pruebas bioquímicas en donde se observen un aumento de catecolaminas o sus metabolitos (metanefrina, normetanefrina y ácido vanilmandélico) en orina o metanefrinas fraccionadas en plasma. Ésta es la prueba de elección para el diagnóstico de feocromocitoma por su alta sensibilidad (98%) y especificidad (98%) considerándose positiva cuando los niveles están elevados dos veces sobre los valores normales¹. Una determinación negativa no excluye la presencia de un feocromocitoma, sobre todo si la forma de presentación es en crisis, requiriéndose en este caso la repetición de la toma de muestras coincidiendo con ellas¹. En raras ocasiones es necesario recurrir a pruebas de estimulación o supresión de las catecolaminas o la toma de muestras a distintos niveles de toda la vena cava para determinación de catecolaminas.

Tras las determinaciones bioquímicas en las que se detectan valores elevados de catecolaminas y/o metanefrinas, debe localizarse la masa tumoral. La mayoría de los tumores (95%) se localizan dentro del abdomen. Las ubicaciones extraadrenales más comunes son las zonas superior e inferior paraortica (75% de los tumores extraadrenales), la vejiga (10%), el tórax (10%), y la cabeza, el cuello y pelvis (5%)³. Para ello tenemos la ecografía abdominal, prueba muy útil para el despistaje inicial, ya que puede localizar fácil y rápidamente tumores de localización suprarrenal o cercana a ellas (95% de los tumores). Para confirmar más precisamente el hallazgo, o en localizaciones extraadrenales debemos recurrir a otras pruebas de imagen. La TC o RM de tórax, abdomen y pelvis es la exploración más ampliamente aceptada y utilizada para la localización del feocromocitoma. La TC permite detectar tumores de 1 cm en glándulas suprarrenales, y de 2 cm o más en otras localizaciones. La RM permite diferenciar feocromocitomas de otras masas y su uso es imprescindible en tumores de tamaño más pequeño, en pacientes con antecedentes de alergia al yodo, o en embarazo. Otras pruebas diagnósticas son: gammagrafía con ¹³¹I-MIBG; que debe indicarse ante la ausencia de localización de masa tumoral con la TAC o la RM y la tomografía por emisión de positrones fundamentalmente en la detección de feocromocitomas múltiples malignos¹.

En cuanto al tratamiento de elección es la resección quirúrgica de la masa tumoral. Previamente, el paciente debe recibir tratamiento farmacológico no solo para controlar la hipertensión arterial, incluida la prevención de las crisis intraoperatorias, sino también para repleccionar volemia. El tratamiento médico, indicado en todo preoperatorio, al menos desde una semana antes de la resección quirúrgica, y si hay contraindicación para la cirugía se realiza con fenoxibenzamina, de elección para el control del paciente antes de la exéresis del tumor. Posteriormente, betabloqueantes, siempre después de haberse conseguido el bloqueo α , de lo contrario podría producirse una mayor elevación de las cifras de presión arterial. Los antagonistas del calcio son fármacos de segunda línea para el tratamiento de la hipertensión arterial en aquellos pacientes no controlados con los fármacos anteriores.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes después de la resección de un feocromocitoma esporádico solitario es excelente, aunque la hipertensión podría persistir después de la cirugía en casi el 50% de los pacientes⁷. Las recurrencias

suelen ser más frecuentes en los pacientes con enfermedad extraadrenal (33%) que en aquellos con enfermedad suprarrenal (14%), y con mayor frecuencia en la población familiar (33%) que en la población no familiar (13%)⁸. Cuando se confirma la enfermedad maligna, el curso clínico natural es muy variable, siendo las tasas de supervivencia a 5 años del 50%⁹.

CONCLUSIONES

La mayoría de los tumores secretores de catecolaminas son esporádicos. Sin embargo, aproximadamente el 30% de los pacientes tienen la enfermedad como parte de un trastorno familiar. En estos pacientes, los tumores secretores de catecolaminas suelen ser feocromocitomas suprarrenales bilaterales o paragangliomas. Los síntomas están presentes en aproximadamente el 50% de los pacientes, y cuando están presentes, por lo general son paroxísticos. Para detectar posibles feocromocitomas esporádicos es necesario el estudio de muchos paciente, mientras que pocos serán diagnosticados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fecha actualización: 13/02/16 doi: 10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2801
2. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992; 147: 1–10.
3. O'Riordain DS, Young WF Jr, Grant CS, Carney JA, van Heerden JA. Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma. *World J Surg* 1996; 20: 916–21.
4. *Endocrine Reviews*, August 2003, 24(4):539–553
5. Manger WM, Gifford RW. *Clinical and experimental pheochromocytoma*. seconded. Cambridge: Blackwell Sciences, 1996.
6. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma. Update on diagnosis, localization, and management. *Med Clin North Am* 1995; 79: 131–53.
7. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension* 1997; 29: 1133–39.
8. Brunt LM, Lairmore TC, Doherty GM, Quasebarth MA, DeBenedetti M, Moley JF. Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic era. *Ann Surg* 2002; 235: 713–20.
9. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 423–36.