

IX Certamen de Casos Clínicos para Médicos Internos Residentes



COLEGIO OFICIAL DE
Médicos
de Navarra



COLEGIO OFICIAL DE

Médicos
de Navarra



Título: IX Certamen de Casos Clínicos para Médicos Internos Residentes.
Maqueta: Gráficas Pamplona.
Portada: Gráficas Pamplona.
Imagen de portada: Microscopio de Santiago Ramón y Cajal.
Modelo óptico monocular de 3 objetivos.
Zeiss - Jena. N° de serie 11237.

**Colegio
de Médicos
de Navarra:** Avda. Baja Navarra, 47
31002 Pamplona
Tfno. 948 22 60 93 • Fax 948 22 65 28
prensa@medena.es
www.colegiodemedicos.es

I.S.B.N.: 978-84-09-52264-4

© Reservados todos los derechos de edición.
© Queda prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento.

**IX Certamen
de Casos Clínicos
para
Médicos Internos
Residentes**

Índice

Presentación oral

- 15 Primer premio
NEUROMIELITIS ÓPTICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO: LA IMPORTANCIA DE UN MANEJO PRECOZ.
Cristina Irigoyen Bañegil.
Oftalmología. Clínica Universidad de Navarra (CUN).
- 21 Segundo premio
**“DOCTOR, O ME OPERA O ME SUICIDO”:
RETOS RECONSTRUCTIVOS EN UNA PACIENTE PALIATIVA.**
Miriam Vicente Ruiz.
Cirugía Plástica, Clínica Universidad de Navarra (CUN).
Ros Magallón A., Henares Chavarino A.A., Arroyo Pérez I., Hontanilla Calatayud B. (supervisión clínica).
- 31 Tercer premio
MUTACIÓN PIK3CA EN BIOPSIA DE TEJIDO AFECTO DE PACIENTE CON MALFORMACIÓN CAPILAR DIFUSA Y SOBRECRECIMIENTO: UN NUEVO PARADIGMA DE INVESTIGACIÓN DIAGNÓSTICA EN LAS ANOMALÍAS VASCULARES.
Julio César Moreno Alfonso.
Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra (HUN).
Arredondo Montero J., Ros Briones R., Ugarte Mugarza L.C., Molina Caballero A.Y. (supervisión clínica).

Presentación póster. Ganador.

- 41 **CIRUGÍA HEPÁTICA EXTREMA: CUANDO LA LESIÓN ES INICIALMENTE IRRESECABLE. LA IMPORTANCIA DE LOS EQUIPOS MULTIDISCIPLINARES**
José Luis Ramírez Cervera.
Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Navarra (HUN).
Hidalgo Gómez de Travededo J.M., Piñera Díaz A., Sánchez Acedo P. (supervisión clínica).

52 Presentación oral – Finalistas

53 POLICONDRITIS RECIDIVANTE Y MIELODISPLASIA EN PACIENTE AFECTO DE SÍNDROME DE VEXAS: UNA NUEVA ENFERMEDAD.

Jorge Illarramendi Esteban.

Hematología. Hospital Universitario de Navarra (HUN).

Aldea García de Vicuña A., Gabaldón Limas G., Gorosquieta Sánchez A. (supervisión clínica).

62 OSIFICACIONES HETEROTÓPICAS EN CADERA TRAS INMOVILIZACIÓN PROLONGADA EN UCI.

Diana López Equiza.

Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Universitario de Navarra (HUN).

Llorenç Piñol Ibarz R., Pozo Alegre J.M., Oblare Arevalo S., Oliver Ruiz L., Antona G. (supervisión clínica).

74 SHOCK CARDIOGÉNICO SECUNDARIO A CRISIS CATECOLAMINÉRGICA INCIDENTALOMA SUPRARRENAL.

Andoni Presa Orúe.

Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Navarra (HUN).

Ares Miró P., Arregui Remón S., Llorente Sánchez A., Zabalza Goya A.

86 Presentación póster – Seleccionados

87 ATRESIA ESOFÁGICA TIPO III, DEXTROCARDIA Y ARCO AÓRTICO IZQUIERDO: IMPLICACIONES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS DE UN COMPLEJO MALFORMATIVO EXCEPCIONAL.

Javier Arredondo Montero.

Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra (HUN).

Moreno Alfonso J.C., Ros Briones R., Ugarte L., Molina Caballero A.Y. (supervisión clínica).

96 EL PAPEL DE LA CIRUGÍA PLÁSTICA RECONSTRUCTIVA EN EL MANEJO QUIRÚRGICO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Iñigo Arroyo Pérez.

Cirugía Plástica, Estética y Reparadora. Clínica Universidad de Navarra (CUN).

Corral Alonso P., Aubá Guedea C. (supervisión clínica).

107 SÍNDROME DE MILLER FISHER: UNA RARA PATOLOGÍA INMUNOMEDIADA QUE IMITA SÍNDROMES TRONCOENCEFÁLICOS.

Christian Alejandro Espinoza Vincés.

Neurología. Clínica Universidad de Navarra (CUN).

Villino Boquete R.A., Gimeno Rodríguez M.M., Riverol M.

114 PERFORACIÓN DUODENAL RECURRENTE COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE GASTRINOMA.

Nuria Blanco Asensio.

Cirugía General y del Aparato Digestivo. Clínica Universidad de Navarra (CUN).

Almeida Vargas A., Aliseda Jover D., Sabatella L., Zozaya Larequi G.

123 LAS APARIENCIAS ENGAÑAN: SÍNDROME DEL VARÓN 46 XX. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Henar Casal De Andrés.

Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra (CUN).

Chumbiauca Vela E., Robles García E., Silva Froján C.

131 EXPLANTACIÓN MAMARIA ASOCIADA A POSIBLE SÍNDROME ASIA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Ángel Andrés Henares Chavarino.

Cirugía Plástica, Estética y Reparadora. Clínica Universidad de Navarra (CUN).

Bazán Álvarez A.L. (supervisión clínica).

143 EMBOLISMO MÚLTIPLE DE COLESTEROL: CAUSA INFRECUENTE DE ISQUEMIA INTESTINAL.

Miren Irati Pérez Otermin.

Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Navarra (HUN).

Talavera Utrera G., Ramírez Cervera J.L., Piñera Díaz A., Velaz Pardo L. (supervisión clínica).

153 EL RESURGIR DE LA SÍFILIS. CUIDADO QUE SE ESCONDE.

Beatriz Ramos Lacuey.

Pediatría. Hospital Universitario de Navarra (HUN).

Herranz Aguirre M. (supervisión clínica).

161 OBSTRUCCIÓN INTESTINAL ALTA TRAS CIRUGÍA DE CORRECCIÓN DE ESCOLIOSIS EN UNA PACIENTE ADOLESCENTE: UNA PRESENTACIÓN AGUDA DEL SÍNDROME DE LA ARTERIA MESENTÉRICA SUPERIOR.

Raquel Ros Briones.

Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra (HUN).

Arredondo Montero J., Moreno Alfonso J.C., Ugarte Mugarza L.C., Pérez Martínez A. (supervisión clínica).

171 SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE Y MIOCARDIOPATÍA DE TAKOTSUBO EN PACIENTE CON PARAGANGLIOMA CERVICAL.

María Carmen Sala Trull.

Anestesiología y Cuidados Intensivos. Clínica Universidad de Navarra (CUN).

Luque Peláez M., Escribano Arranz A., Cara Gilbert C. (supervisión clínica).

183 DESENSIBILIZACIÓN A CARBOPLATINO EN PACIENTE CON HIPERTRIPTESEMIA PERSISTENTE EN EL CONTEXTO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO.

Sergio Sánchez Fernández.

Alergología e Inmunología Clínica. Clínica Universidad de Navarra (CUN).

Morales-Palacios M.P., Parrado-Gil L., Goikoetxea M.J. (supervisión clínica).

197 ADENOCARCINOMA DE TIPO ENDOMETRIOIDE RECTAL EN PACIENTE CON HISTERECTOMÍA PREVIA.

María Guadalupe Talavera Utrera.

Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Navarra (HUN).

Pérez Otermin M.I., Malo Barriopedro M.E., Ruiz Marzo R., Oteiza Martínez F. (supervisión clínica).

209 OPTIMIZACIÓN DE LA INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA EN EL DETRUSOR VESICAL DE UN NIÑO CON VEJIGA NEURÓGENA MEDIANTE MARCADO PREVIO CON AZUL DE METILENO.

Leire Cayetana Ugarte Mugarza.

Cirugía Pediatría. Hospital Universitario de Navarra (HUN).

Arredondo Montero J., Moreno Alfonso J.C., Ros Briones R., Goñi Orayen C. (supervisión clínica).

Nuestro agradecimiento a los coordinadores de este IX Certamen de Casos Clínicos y miembros del Jurado, por su labor en el estudio y selección de los casos:

Dr. Jean Louis Clint.

Medicina de Familia.
Urgencias extrahospitalarias-UVI Móvil.

Dr. Joaquín de Carlos Artajo.

Endocrinología y Nutrición.
Hospital de Zumárraga.

Dra. M^a del Carmen Martínez Velasco.

Medicina Interna.
Hospital García Orcoyen (Estella).

Dra. Coro Miranda Murua.

Cirugía.
Hospital Universitario de Navarra (HUN).

Dr. Tomás Rubio Vela.

Medicina Interna en el Hospital Universitario de Navarra (HUN) y vicepresidente del Colegio de Médicos de Navarra.

Prólogo

Rafael Teijeira Álvarez

Presidente del Colegio de Médicos de Navarra (COMNA)

Este libro incluye los casos clínicos premiados y los que fueron seleccionados para su presentación oral y en formato póster en el IX Certamen de Casos Clínicos para Médicos Internos Residentes que, de forma ininterrumpida, el Colegio de Médicos de Navarra organiza anualmente.

El libro recopila 20 casos clínicos que merecieron la distinción del Jurado en un Certamen que, como viene siendo habitual, destaca por la cantidad y calidad de los trabajos presentados. Mis felicitaciones para los premiados, pero también para los autores de los 45 casos presentados al Certamen porque son una muestra inapelable de la exquisita preparación y el buen hacer de nuestros médicos más jóvenes. Este Colegio se siente orgulloso de la capacidad científica y humana que muestran nuestros médicos internos residentes.

Es obligado, además, elogiar la labor del Jurado en la selección y revisión de los casos presentados y su disponibilidad para hacer posible una de las actividades más exitosas de este Colegio de Médicos. Gracias por ofrecer tan generosamente vuestro tiempo.

Queridos MIREs: La formación continuada y el desarrollo profesional son fundamentales para brindar la mejor atención a nuestros pacientes. Nunca dejéis de aprender y crecer como profesionales. Este Colegio de Médicos estará a vuestro lado para lograrlo.

CASOS CLÍNICOS PREMIADOS



IX Certamen de
Casos Clínicos para
Médicos Internos Residentes

Presentación Oral
Primer Premio

NEUROMIELITIS ÓPTICA EN PACIENTE PEDIÁTRICO: LA IMPORTANCIA DE UN MANEJO PRECOZ

Autora: _____

Cristina Irigoyen Bañegil

Especialidad: _____

Oftalmología

Centro de trabajo: _____

Clínica Universidad de Navarra (CUN)



RESUMEN

Paciente de 17 años que acude a consulta refiriendo pérdida de agudeza visual de días de evolución en su ojo izquierdo. Su ojo derecho presenta una visión muy dañada desde hace 1 año, sin diagnóstico etiológico establecido. No presenta dolor, ni otros síntomas sistémicos asociados. A la exploración se observa una papila levemente edematosa en el ojo de afectación visual reciente y una papila atrófica en el ojo contralateral. Se le realiza una RM sin hallazgos patológicos y, a la espera de los resultados de los anticuerpos, se procede a tratamiento empírico. La paciente es tratada con corticoterapia, seguida de plasmaféresis e inmunoglobulinas, así como con coenzima Q10 a dosis altas, cubriendo los principales diagnósticos congruentes en este caso. La paciente recupera la visión en su ojo izquierdo y dos semanas tras la primera consulta obtenemos el diagnóstico etiológico de neuromielitis óptica gracias a la positividad de los anticuerpos.

El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO), es una enfermedad autoinmune caracterizada por una desmielinización severa, afectando principalmente al nervio óptico y la médula espinal, manifestándose con neuritis óptica y mielitis transversa (1). Tiene una baja prevalencia en pacientes pediátricos, de hecho, constituyen solo el 3-5% de casos (2). Aproximadamente un 75% de pacientes tienen Ac anti acuaporina-4, un canal de agua expresado en astrocitos. Se estima que, sin tratamiento, aproximadamente un 50% de pacientes con TENMO estarán en silla de ruedas y ciegos, y un tercio de ellos habrán fallecido a los 5 años del primer ataque (3). Las recaídas han de tratarse con alta intensidad para prevenir futuros déficits.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 17 años que acude a consulta refiriendo empeoramiento visual progresivo e indoloro de días de evolución en su ojo izquierdo. No asocia ningún otro síntoma sistémico. Su ojo contralateral presenta una papila atrófica con visión de 20/400 desde hace año y medio, sin un diagnóstico etiológico establecido. A la exploración, se observa una papila eritematosa, de bordes mal definidos y con un árbol vascular levemente ingurgitado. Presenta una visión de cuentadedos a 1m. Se realiza un test de colores Farnsworth, un OCT con capa de fibras y células ganglionares, así como pruebas serológicas, incluyendo la medición de Ac anti-MOG y anti-NMO. Se realiza también una RM cerebral y de columna completa, descartándose lesiones de aspecto desmielinizante en parénquima cerebral y cordón medular. A la espera del resultado de las pruebas serológicas, es hospitalizada a cargo del departamento de Oftalmología, donde se instaura tratamiento con prednisona intravenosa 1mg/Kg/día, seguido de la realización de una plasmaféresis y de la administración de inmunoglobulinas endovenosas.(3–6) En paralelo, se le administran 900 mg diarios de coenzima Q10 vía oral, por la posibilidad de tratarse de una neuropatía óptica de Leber (3). Tras el tratamiento y la realización previa de potenciales evocados visuales donde se objetivó un aumento de latencia de los potenciales de ambos ojos, la paciente es dada de alta.

Una semana después, y habiendo pasado 15 días desde la primera consulta, la paciente acude a revisión presentando una visión de 20/20, con un campo visual levemente afectado y con el resto de las pruebas normales, excepto una leve afectación de las células ganglionares. Obtenemos entonces los resultados de la serología, mostrando una positividad para los Ac anti-NMO y dándonos así el diagnóstico de neuromielitis óptica, tras una confirmación en un centro especializado. Hasta la fecha, la paciente está en seguimiento por Neurología, con tratamiento de mantenimiento con Rituximab y Coenzima Q10 oral, sin nuevas recaídas y con mínimos defectos residuales.

DISCUSIÓN

El edema de papila en paciente pediátrico tiene un diagnóstico diferencial muy amplio. No todas estas enfermedades tienen tratamiento, menos aún tratamiento curativo. Sin embargo, un rápido manejo de la situación puede ser decisivo a la hora de establecer el pronóstico visual en algunos casos. Tras la exploración y el estudio del caso, los posibles diagnósticos son varios, ya sean diagnósticos relacionados con una neuritis óptica anterior (esclerosis múltiple, neuritis óptica relacionada con GMO, trastorno del espectro de neuromielitis óptica, infecciosa, inflamatoria, etc.) o incluso de causa hereditaria como una neuritis óptica de Leber. De hecho, en el caso de nuestra paciente su edad nos hubiera orientado más hacia una esclerosis múltiple y sobre todo por la falta de síntomas relacionados con mielitis y, sin embargo, la paciente presentó anticuerpos anti-NMO positivos.

Un estudio profundo acerca de los posibles diagnósticos, su tratamiento y el balance de riesgo-beneficio en un caso concreto puede ser importante a la hora de decidir el manejo. El pronóstico de la TENMO es notablemente diferente al de la neuritis óptica desmielinizante típica, por lo que en los casos sospechosos debe investigarse y actuar rápidamente. Generalmente, tiene un pronóstico poco alentador ya que, aunque tratado rápidamente, los pacientes con TENMO suelen tener una recuperación visual escasa o incluso nula (1). De hecho, a largo plazo, hasta un 80% de los pacientes no tratados presentarán un deterioro visual grave y progresivo (3).

Nuestra paciente no tuvo una pérdida visual significativa ni problemas relacionados con la mielitis y actualmente permanece casi asintomática gracias a un seguimiento estrecho conjunto con el departamento de Neurología, lo cual es muy poco frecuente en pacientes con esta enfermedad. Debido al desarrollo de los acontecimientos en nuestro caso concreto, esperamos que esta información pueda ayudar en pacientes similares, aunque consideraríamos conveniente ampliar el número de casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2022 Oct 31];6(9):805–15. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442207702168/fulltext>
2. Ferilli MAN, Paparella R, Morandini I, Papetti L, Talamanca LF, Ruscitto C, et al. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Case Series and Literature Review. *Life* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Oct 31];12(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8779266/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35459742/)
3. Walsh & Hoyt. *Neurooftalmología clínica. Fundamentos* [Internet]. [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://shop.lww.com/Walsh---Hoyt-Neurooftalmologia-clinica-Fundamentos/p/9788418563942>
4. Jacob S, Mazibrada G, Irani SR, Jacob A, Yudina A. The Role of Plasma Exchange in the Treatment of Refractory Autoimmune Neurological Diseases: a Narrative Review. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jan 28];16(4):806–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599742/>
5. Whittam DH, Karthikeyan · v, Gibbons · E, Kneen · R, Chandratre · S, Ciccarella · O, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. 2020 [cited 2023 Jan 26];267:60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10026-y>
6. Dalakas MC. Update on Intravenous Immunoglobulin in Neurology: Modulating Neuro-autoimmunity, Evolving Factors on Efficacy and Dosing and Challenges on Stopping Chronic IVIg Therapy. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Jan 29];18(4):2397–418. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34766257/>

Figura 1.

Retinografía de la paciente en la consulta inicial.

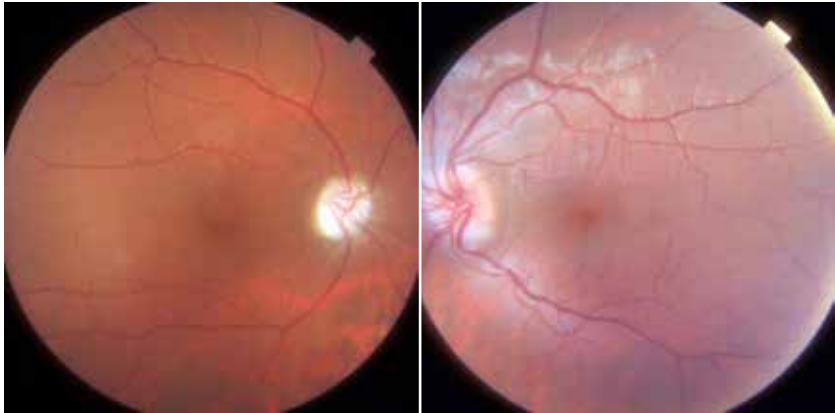
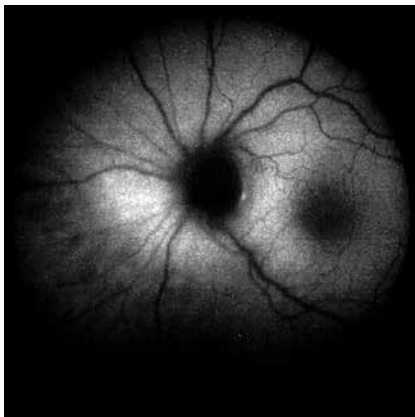


Figura 2.

Autofluorescencia a ojo izquierdo.



"DOCTOR, O ME OPERA O ME SUICIDO": RETOS RECONSTRUCTIVOS EN UNA PACIENTE PALIATIVA

Autora: _____

Miriam Vicente Ruiz

Especialidad: _____

Cirugía Plástica, Estética y Reparadora

Centro de trabajo: _____

Clínica Universidad de Navarra (CUN)

Autores colaboradores: _____

*Ros Magallón A., Henares Chavarino A.A.,
Arroyo Pérez I.*

Supervisión clínica: _____

Hontanilla Calatayud B.



RESUMEN

Paciente mujer de 70 años que presenta úlcera en región genital secundaria a carcinoma escamoso de vulva, en progresión tras hemivulvectomía y quimiorradioterapia externa, con una gran limitación para las actividades de la vida diaria por dolor. La paciente no tolera la sedestación ni la bipedestación, por lo que se mantiene encamada en decúbito supino. Tras presentar el caso en Comité, se decide realizar cirugía paliativa de exantelación pélvica total infraelevadora, vulvectomía radical y linfadenectomía de debulking pélvica derecha, con reconstrucción inmediata mediante colgajos de gracilis pediculados bilaterales. En el postoperatorio se desarrolla necrosis cutánea de los colgajos, por lo que se realiza nueva cirugía para desbridamiento de las porciones necrosadas y nueva cobertura mediante colgajo miocutáneo de dorsal ancho libre. Posteriormente la paciente presenta buena evolución y es capaz de retomar sus actividades cotidianas, con buena tolerancia a la sedestación y deambulación.

PALABRAS CLAVE

Cirugía reconstructiva, carcinoma de vulva, cirugía paliativa.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 70 años que presenta úlcera en región genital secundaria a carcinoma escamoso de vulva, en progresión, con una gran limitación para las actividades de la vida diaria por dolor. La paciente no tolera la sedestación ni la bipedestación, por lo que pasa la mayor parte del día encamada, en decúbito supino. Está en seguimiento por Medicina Paliativa y en tratamiento con Tapentadol 100mg (1-0-1), Sertralina 50 mg (1-0-0), Lorazepam 1 mg (0-0-1) y Nolotil de rescate, con mal control del dolor. La familia refiere que la paciente es de carácter alegre, pero que el dolor le irrita y no le permite llevar una vida normal. En la consulta, la paciente se muestra desesperada por su situación actual y llega a afirmar: "Doctor, o me opera o me suicido".

La paciente tiene antecedente de carcinoma escamoso vulvar diagnosticado en 2018, que fue tratado mediante hemivulvectomía radical anterior con biopsia selectiva de ganglio centinela bilateral, con diagnóstico anatómo-patológico de "carcinoma escamoso bien diferenciado, microinfiltrante, de vulva sobre líquen escleroso (Ia/Ib). Ganglios linfáticos centinelas y no centinelas inguinales bilaterales libres de tumor". En marzo de 2022, presentó recidiva del carcinoma escamoso de vulva con infiltración tumoral ganglionar bilateral en región inguinal y en cadena iliaca externa y común derechas, sin metástasis a distancia. Recibió tratamiento radioterápico externo de marzo a mayo de 2022 con quimioterapia concomitante. A pesar de ello, presentó progresión precoz locorregional (Figura 1A), desarrollando de manera progresiva la úlcera genital dolorosa que presenta (Figura 1B). Se realizó análisis molecular, sin encontrarse alteraciones predictoras de respuesta a inmunoterapia ni alteraciones genómicas.

Inicialmente se desestima tratamiento quirúrgico, pero dada la situación clínica de la paciente y su solicitud de cirugía se decide presentar el caso en Comité de Tumores Ginecológicos, donde finalmente se resuelve realizar cirugía paliativa para mejorar su calidad de vida. Se realiza, entonces, exanteración pélvica total infraelevadora, vulvectomía radical y linfoadenectomía de debulking pélvica derecha. Posteriormente, se reconstruye la vía urinaria mediante vejiga ileal y la vía digestiva mediante colostomía definitiva. Se rellena la pelvis con colgajo de omento y ciego y se coloca malla a nivel del hiato urogenital para disminuir el riesgo de herniación. Como resultado, presenta un defecto de gran tamaño a nivel perineal que requiere de una cobertura inmediata (Figura 2A).

Para ello, se diseccionan colgajos bilaterales de gracilis con isla cutánea, que se pediculan hacia la región perineal para cubrir el defecto. Se emplea el componente de músculo gracilis del colgajo para obliterar la cavidad y la isla cutánea asociada para aportar cobertura cutánea (Figura 2B). Durante la disección de ambos colgajos se observa que la piel de la región medial de ambos muslos se encuentra endurecida y fibrosa, especialmente en el lado derecho, secundaria a la radioterapia recibida. En el postoperatorio se observa sufrimiento de las islas cutáneas de ambos colgajos, más marcado en el derecho, que desembocan en una necrosis total de la isla cutánea derecha y parcial de la izquierda. Se decide intervenir de nuevo y se realiza desbridamiento de las porciones necróticas, apreciando que la porción muscular de ambos colgajos se encuentra vital, por lo que se preserva. Se disecciona colgajo de dorsal ancho derecho libre, con isla cutánea, y se transfiere a la región perineal. Debido a las características del músculo dorsal ancho (grandes dimensiones, maleable, pedículo largo), se adapta perfectamente al defecto y aporta cobertura cutánea suficiente. Se disecciona túnel subcutáneo hacia la región femoral anterior derecha y se realiza anastomosis arterial a la arteria femoral, de manera termino-lateral, y venosa a la vena safena mayor, termino-terminal. Intraoperatoriamente, se advierte congestión venosa del colgajo, que se atribuye a que la vena safena mayor presenta una pared rígida y fibrosa, con poca distensibilidad, probablemente secundaria a la radioterapia. Se decide entonces realizar una segunda anastomosis venosa para favorecer el drenaje venoso del colgajo. Se identifica y disecciona entonces una rama de la vena femoral, que se anastomosa de manera termino-lateral a la vena del colgajo, de manera que ésta puede drenar a la vena safena mayor y a la vena femoral doblemente, apreciando mejoría inmediata de la congestión.

Se vigila de manera exhaustiva el colgajo en el postoperatorio, observando una adecuada evolución. Pasadas dos semanas, se inicia sedestación y posteriormente deambulación, con buena tolerancia y sin incidencias (Figura 3). Actualmente, la paciente es capaz de permanecer en sedestación y deambular sin dolor, pudiendo retomar progresivamente sus actividades cotidianas con normalidad.

DISCUSIÓN

En pacientes paliativos, la prioridad de los esfuerzos terapéuticos debe ser la de preservar ante todo la calidad de vida. En estos pacientes, el dolor es uno de los síntomas más frecuentes y graves, puede provocar una gran limitación de las actividades diarias y en ocasiones es de muy difícil manejo, como era el caso de nuestra paciente. Dentro de las estrategias terapéuticas en medicina paliativa, la cirugía puede estar justificada cuando está dirigida a paliar el dolor y mejorar la calidad de vida (1).

Las cirugías oncológicas radicales, aunque sean con finalidad paliativa, pueden requerir técnicas reconstructivas. Tras la exanteración, nuestra paciente presentaba un defecto perineal de gran tamaño que, además, comunicaba con la cavidad abdominal, por lo que se descartaron las opciones de manejo conservador y se decidió llevar a cabo una reconstrucción que permitiera a la paciente llevar una vida normal y recuperar la capacidad de sentarse y deambular sin dolor.

La cirugía reconstructiva en pacientes paliativos presenta una serie de retos y requiere de un trabajo coordinado por parte de todos los departamentos involucrados en el proceso. Por una parte, se trata de pacientes cuyo estado general no es el óptimo para llevar a cabo cirugías de gran complejidad por edad, estado funcional y nutricional o comorbilidades. Además, las secuelas de los tratamientos adyuvantes, especialmente la quimio y radioterapia, pueden afectar a la calidad de los tejidos y a su capacidad de cicatrización, así como aumentar el riesgo de complicaciones como la infección de la herida quirúrgica. En el caso de nuestra paciente, la radioterapia administrada en la zona perineal fue determinante para el desarrollo de necrosis de las porciones cutáneas de los colgajos de gracilis pediculados tras la primera cirugía. En la segunda cirugía, además, el drenaje venoso del colgajo libre de dorsal ancho se vio dificultado por la fibrosis secundaria de la vena safena. Sin embargo, se pudieron realizar técnicas de rescate y conseguir finalmente un resultado satisfactorio.

En la toma de decisiones en cirugía reconstructiva y en la elección de la técnica reconstructiva idónea, clásicamente se ha empleado la llamada "escalera reconstructiva" (2). Ésta establece como primera línea de tratamiento el cierre primario o secundario, imposible en nuestra paciente. En segunda instancia, se plantea el uso de injertos de piel, técnicas de expansión tisular o colgajos locales, que tampoco fueron aplicables en nuestra paciente debido a la magnitud del defecto y a la necesidad de realizar la reconstrucción en un solo tiempo quirúrgico. Por último, se encuentran

las técnicas con colgajos regionales o transferencia de colgajos libres, que proporcionan abundante tejido de cobertura que puede ser obtenido de regiones adyacentes o distantes a la zona del defecto primario. Dentro de éstas, se optó en un primer momento por la realización de colgajos bilaterales pediculados de gracilis, que tienen una probada eficacia en la reconstrucción de defectos perineales (3), evitando así la morbilidad de la zona donante que supondría la realización de un colgajo libre, así como una excesiva dilatación del tiempo quirúrgico por las técnicas de microcirugía. Debido al fracaso parcial de esta primera técnica reconstructiva, se decidió finalmente optar por otro colgajo miocutáneo, en este caso libre. Se eligió el colgajo miocutáneo de músculo dorsal ancho por ser el colgajo de mayor tamaño que se puede obtener del cuerpo, su facilidad de disección y su fiabilidad, y por presentar una serie de características que lo hacían idóneo para nuestra paciente: su maleabilidad permitía obliterar la cavidad y adaptarse al defecto, y su largo pedículo permitía realizar la anastomosis microquirúrgica en una zona sana, alejada del defecto primario y de la zona radiada (4).

En casos complejos como el que presentamos, resulta indispensable la colaboración estrecha entre todos los departamentos involucrados en el cuidado del paciente y la toma de decisiones colegiadas en equipos multidisciplinarios. En el momento de presentar el caso en el Comité de Tumores Ginecológicos, nuestra paciente se encontraba en seguimiento por los departamentos de Oncología Médica y Radioterápica, así como por Medicina Paliativa y Psicología, siendo Ginecología el departamento responsable de la paciente al haber realizado ellos la cirugía primaria. Al decidirse la cirugía, se incorporaron los equipos de Urología, Cirugía General y Cirugía Plástica, para colaborar en la cirugía oncológica y reconstructiva. En el postoperatorio, además, se sumaron también los equipos de Rehabilitación y Enfermedades Infecciosas. Preoperatoriamente, se realizó una planificación quirúrgica detallada del abordaje, el “timing” de cada equipo quirúrgico y el cierre, incluyendo los estomas, que permitiera a cada equipo realizar su parte de la intervención sin incidencias. Postoperatoriamente, se realizó un seguimiento estrecho de la evolución de las heridas, de la maduración de los estomas y de la optimización del estado general de la paciente, con suplementación nutricional y transfusiones según requerimientos, para facilitar la recuperación postquirúrgica. Además, se instauró una rehabilitación precoz, supervisada por los equipos quirúrgicos, para intentar que la paciente retomara sus actividades cotidianas con la menor demora posible.

De la misma manera que las orquestas son capaces de producir una armoniosa melodía cuando todos los instrumentos se mueven al unísono guiados por un mismo director, los equipos multidisciplinares logran el resultado más óptimo sólo cuando actúan de manera sincronizada, guiados por un equipo responsable que supervisa todo el proceso y que se hace responsable del paciente.

CONCLUSIÓN

En pacientes paliativos la cirugía puede estar justificada cuando está dirigida a paliar el dolor y mejorar la calidad de vida. En estos casos, es imprescindible la colaboración estrecha entre todos los departamentos involucrados en el cuidado del paciente y la toma de decisiones colegiadas en equipos multidisciplinares. El paciente paliativo presenta una serie de retos reconstructivos, derivados de su estado general y de las secuelas de los tratamientos coadyuvantes. Sin embargo, la cirugía reconstructiva es posible y logra unos resultados satisfactorios, preservando la calidad de vida en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Podnos YD, Wagman LD. The surgeon and palliative care. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(4):1257–63.
2. Janis JE, Kwon RK, Attinger CE. The new reconstructive ladder: Modifications to the traditional model. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(SUPPL. 1 S):205–12.
3. Persichetti P, Cogliandro A, Marangi GF, Simone P, Ripetti V, Vitelli CE, et al. Pelvic and perineal reconstruction following abdominoperineal resection: The role of gracilis flap. *Ann Plast Surg.* 2007;59(2):168–72.
4. Germann G, Öhlbauer M. Latissimus dorsi flap. *Flaps and Reconstructive Surgery.* Elsevier Inc.; 2009. 287–303 p.

Figura 1.

- A) Resonancia Magnética Nuclear preoperatoria en la que se aprecia la neoplasia vulvar con signos de invasión local.
B) Vista preoperatoria de la úlcera genital y de la piel perilesional con signos de radiodermatitis.

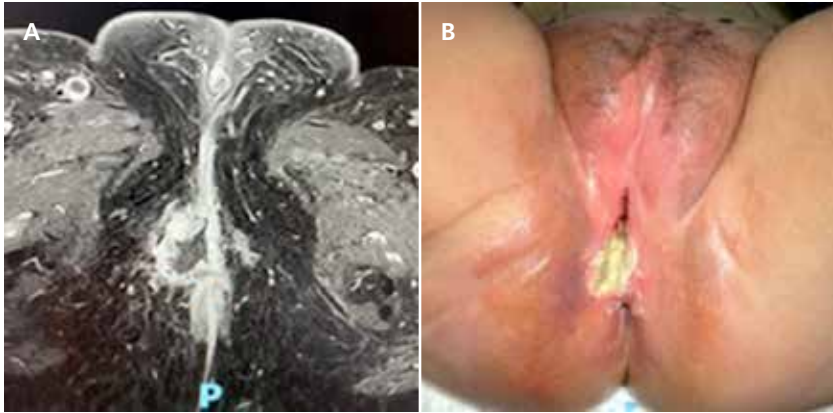


Figura 2.

- A) Vista intraoperatoria tras la exanteración pélvica.
B) Vista postoperatoria inmediata de la reconstrucción mediante colgajos bilaterales de gracilis pediculados.

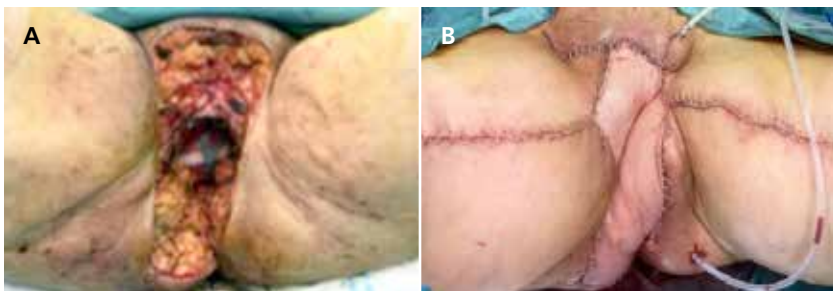


Figura 3.

- A) Vista preoperatoria en la que se aprecia necrosis completa de la isla cutánea del colgajo gracilis derecho y necrosis parcial del izquierdo.
B) Vista postoperatoria inmediata de la reconstrucción mediante colgajo de dorsal ancho libre.

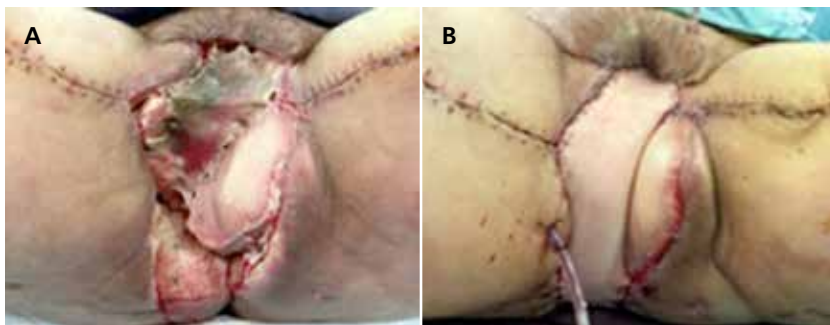


Figura 4.

Vista a las 2 semanas de la cirugía, se aprecia una adecuada evolución del colgajo dorsal ancho, que permite a la paciente sentarse y deambular con normalidad.



MUTACIÓN PIK3CA EN BIOPSIA DE TEJIDO AFECTO DE PACIENTE CON MALFORMACIÓN CAPILAR DIFUSA Y SOBRECRECIMIENTO: UN NUEVO PARADIGMA DE INVESTIGACIÓN DIAGNÓSTICA EN LAS ANOMALÍAS VASCULARES

Autor: _____

Julio César Moreno Alfonso

Especialidad: _____

Cirugía Pediátrica

Centro de trabajo: _____

Hospital Universitario de Navarra (HUN)

Autores colaboradores: _____

*Arredondo Montero J., Ros Briones R.,
Ugarte Mugarza L.C.*

Supervisión clínica: _____

Molina Caballero A.Y.



RESUMEN

La malformación capilar es la anomalía vascular más frecuente y un marcador fenotípico importante en los síndromes de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA. Describimos el caso de un varón de 14 años que presentaba una malformación capilar en región lumbar, abdominal y en miembros inferiores, asociando sobrecrecimiento y dismetría de extremidades inferiores. Ante la sospecha de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA, se realizó una resonancia magnética de cuerpo entero que informó dilataciones venosas en extremidades y una biopsia de tejido afecto identificó la variante patogénica c.353G>A p.(Gly118Asp) en PIK3CA. Esto permitió llegar al diagnóstico de malformación capilar difusa con sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA. Hasta donde tenemos conocimiento, en Navarra, este es el primer caso pediátrico de una anomalía vascular en el que se realiza diagnóstico genético. Esto abre camino a la inmunoterapia y permitiría diferir o evitar intervenciones quirúrgicas de reducción de volumen en este paciente, habitualmente agresivas y mutilantes.

PALABRAS CLAVE

Anomalía vascular, malformación capilar, PIK3CA, sobrecrecimiento, inmunoterapia, genotipo.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones capilares (MC) son anomalías vasculares de bajo flujo que involucran a los capilares dérmicos y vénulas poscapilares. Son las malformaciones vasculares más frecuentes y están presentes hasta en el 2% de los recién nacidos (1). Su presentación clínica es variada y se caracterizan por máculas de diferentes colores, formas y tamaños. Estas lesiones pueden ser localizadas o difusas y generalmente se presentan de manera aislada, aunque pueden ser la principal manifestación de diferentes síndromes (2). Su localización, extensión y patrón cutáneo pueden orientar en la detección de malformaciones subyacentes. Además de las características clínicas, el genotipo de las malformaciones capilares es cada vez más importante gracias a la existencia de tratamientos dirigidos frente a mutaciones específicas. Desafortunadamente, llegar a un diagnóstico molecular puede ser difícil debido a cuestiones embriológicas, relacionadas con la obtención de tejido afecto y la necesidad de tecnología avanzada y personal cualificado (3). Se presenta un paciente con una malformación capilar asociada a sobrecrecimiento en el cual se ha identificado una mutación de novo en PIK-3CA que ha permitido llegar a un diagnóstico certero con la posibilidad de una terapia biológica dirigida, analizando sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 14 años derivado a nuestra consulta por una anomalía vascular no filiada y sobrecrecimiento de miembros inferiores, con sospecha diagnóstica de síndrome de Klippel-Trenaunay. Presentaba una malformación capilar sonrosada en los dos tercios inferiores de la región dorso-lumbar, de bordes definidos con extensión al hemitórax derecho y a la región abdominal izquierda, sin cruzar la línea media anterior (Figura 1). Asimismo, tenía una malformación capilar difusa, que se extendía por la superficie anterior y posterior de ambos miembros inferiores y plantas de los pies, asociando un evidente sobrecrecimiento y asimetría longitudinal de las extremidades inferiores, predominantemente del lado derecho, junto a un signo de la sandalia (sandal gap), macrodactilia y polidactilia postaxial tipo B del pie derecho (Figura 2). El hemitronco derecho y la extremidad superior ipsilateral también presentaban una ligera hipertrofia. En la región cervical posterior presentaba una mácula hipercrómica de 3 cm x 4 cm que sugería un nevus y junto al pezón izquierdo, un nevus verrucoso de 1 cm.

Todas las malformaciones capilares eran congénitas y el paciente refería que habían crecido de manera proporcional al resto del cuerpo, aunque el tamaño de las extremidades había aumentado paulatinamente en los últimos años. El niño no refería dolor ni presentaba déficit neurológico, cognitivo, motor o sensitivo alguno. Sin embargo, la dismetría y el sobrecrecimiento de miembros inferiores limitaba ligeramente la deambulación y el calzado. Se realizó una resonancia magnética toracoabdominal y de extremidades que informó múltiples dilataciones venosas en tronco y miembros inferiores con imágenes ocupacionales en bazo, compatibles con hemangiomas, y la telemetría de extremidades inferiores confirmó una diferencia de longitud de 3,5 cm (Figura 3). No se identificaron malformaciones venosas, linfáticas ni combinadas. Se extirpó el dedo supernumerario identificando una hipertrofia tisular y mediante tecnología de secuenciación masiva (NGS) se estudió el ADN de sangre periférica (A), de tejido afecto sin cultivar (B) y de fibroblastos de tejido afecto cultivados (C). En un 33% de las secuencias de la muestra B y en un 47% de las secuencias de la muestra C se detectó la presencia de la variante c.353G>A p.(Gly118Asp) localizada en el exón 3 del gen PIK3CA (NM_006218.3). En sangre periférica no se identificó dicha mutación. Esta variante fue comprobada mediante amplificación por PCR y secuenciación bidireccional del exón 3 y sus regiones intrónicas adyacentes.

Dado el resultado del estudio molecular, el paciente fue diagnosticado de malformación capilar difusa dentro del espectro de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (en inglés, PROS). Para completar el diagnóstico diferencial con algunos síndromes dentro del PROS que asocian alteraciones encefálicas, se realizó una resonancia craneal que descartó anomalías a este nivel. Actualmente el sobrecrecimiento se encuentra estable, el paciente está en seguimiento multidisciplinar y a la espera de epifisiodesis por la dismetría de miembros inferiores, tras lo cual se valorará la terapia biológica con inhibidores de la vía de señalización PI3K/AKT/m-TOR, ya que ante un eventual empeoramiento de las dilataciones venosas o la hipertrofia, el enfermo se beneficiaría de la inmunoterapia dirigida y/o adyuvancia quirúrgica.

DISCUSIÓN

Las malformaciones vasculares son un grupo heterogéneo de enfermedades clasificadas según el vaso principal involucrado, en malformaciones capilares, venosas, linfáticas o arteriovenosas. A su vez, estas pueden presentarse como combinaciones de las anteriormente mencionadas o más infrecuentemente, asociadas a otras anomalías vasculares o musculoesqueléticas en el contexto de diversos síndromes con fenotipos característicos, en los que constantemente hay sobrecrecimiento y variantes patogénicas en PIK3CA: los PROS (PIK3CA-related overgrowth spectrum) (2,4). Una característica común a todos los síndromes y fenotipos del grupo PROS es la presencia de malformación capilar, en cada uno de ellos con una localización y distribución típica de acuerdo al mosaico genético. En nuestro caso, el paciente presentaba una malformación capilar extensa y difusa que nos alertó para sospechar una anomalía vascular compleja y muy probablemente sindrómica. En este paciente el principal diagnóstico diferencial se estableció con los síndromes PROS, en donde se encuentran el síndrome CLOVES (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, Epidermal Nevi, Scoliosis/Skeletal and Spinal), megalencefalia-malformación capilar (MCAP o M-CM), síndrome CLAPO (Capillary malformation of the lower lip, Lymphatic malformation predominant on the face and neck, Asymmetry, and Partial/generalized Overgrowth), síndrome de Klippel-Trenaunay, entre otros (2).

El síndrome CLOVES se descartó por la ausencia de componente lipomatoso en el sobrecrecimiento y de nevus epidérmico, un criterio diagnóstico obligatorio. La distribución de la malformación capilar nos permitió excluir el síndrome de CLAPO, en donde característicamente se ve afectado el labio inferior (5). En esta misma línea se descartó el síndrome de MCAP, ya que en este la malformación capilar asienta sobre el filtrum y labio superior y asocian retraso cognitivo y polimicrogiria u otras alteraciones cerebrales. Por esta razón, tras identificar la mutación en PIK3CA se realizó la resonancia craneal, que fue normal. Respecto al síndrome de Klippel-Trenaunay, que fue el motivo de derivación del paciente, se descartó ya que el enfermo no presentaba malformación linfática ni venosa y tan solo unas dilataciones vasculares sin componente esponjiforme ni flebectásico.

En este sentido, el fenotipo y las imágenes diagnósticas nos permitieron descartar algunos de los principales diagnósticos diferenciales, pero el diagnóstico definitivo sólo fue posible con el estudio genético. Esto permitió

confirmar que se trataba de un PROS con fenotipo de malformación capilar difusa con sobrecrecimiento y variante patogénica en PIK3CA, lo cual es extremadamente infrecuente ya que característicamente este fenotipo se ha asociado a mutaciones en GNA11 (6). Hasta donde tenemos conocimiento, existen menos de 5 casos descritos en la literatura (6,7). La naturaleza somática del PROS hace que sea un reto llegar a un diagnóstico molecular, ya que son mosaicismos en momentos puntuales de la embriogénesis y no todas las líneas celulares se encuentran afectas, requiriendo métodos de secuenciación profunda que deben ser realizados en el ADN extraído del tejido afecto. En nuestro caso, fue necesario el empleo de tecnología de secuenciación masiva y el estudio del material genético de fibroblastos cultivados, con lo cual se detectaron un 16% más de secuencias patogénicas. Esto refleja la importancia de la toma de biopsias con suficiente tejido afecto. En este paciente el dedo supernumerario presentaba malformación capilar y se encontraba en la extremidad con mayor sobrecrecimiento. La variante c.353G>A p.(Gly118Asp) de PIK3CA detectada en el paciente es una variante de clase V o variante patogénica según los criterios de clasificación de la American College of Medical Genetics y ha sido descrita asociada a síndromes de sobrecrecimiento segmentario relacionados con PIK3CA a través de una sobreactivación de la vía PI3K/AKT/mTOR (8).

El tratamiento de las anomalías vasculares ha cambiado radicalmente durante la última década hacia tendencias más conservadoras, y actualmente la primera línea terapéutica son los fármacos y/o técnicas de radiología intervencionista. Sin embargo, ocasionalmente y especialmente en los síndromes de sobrecrecimiento, suelen ser necesarias las intervenciones quirúrgicas con el objetivo de reducir el volumen de los tejidos blandos, extirpar malformaciones sintomáticas o corregir la dismetría de las extremidades para mejorar la calidad de vida del paciente. Además del uso de presoterapia y rehabilitación linfática, en algunos casos. Recientemente el descubrimiento de las vías patogénicas y las mutaciones implicadas en la fisiopatología de estas entidades ha abierto la puerta a la inmunoterapia (9). Los sujetos con variantes patogénicas de PIK3CA son candidatos a terapia dirigida con medicamentos como el sirolimus, un inhibidor de m-TOR, el miransertib un inhibidor de la vía de señalización AKT o el alpelisib, un inhibidor alfa selectivo de la ruta PI3K (9). Todos estos fármacos han sido ampliamente usados en el tratamiento de otras enfermedades crónicas y neoplasias malignas, y actualmente en los síndromes de sobrecrecimiento, con resultados prometedores y escasos efectos secundarios. En nuestro entorno, el Sirolimus es un medicamento que se encuentra disponible en

presentación oral de fácil administración en la población pediátrica, pudiendo ser dispensado de forma ambulatoria para aquellos pacientes en los que se ha demostrado una variante patogénica, como es nuestro caso. La detección de esta mutación, además de las implicaciones diagnósticas ya referidas, permite el empleo de estas terapias biológicas dirigidas, lo cual evitaría en este paciente la necesidad de cirugías mutilantes y agresivas asociadas a una importante morbimortalidad. Asimismo, este caso abre camino al diagnóstico molecular y el tratamiento personalizado de las anomalías vasculares en Navarra.

CONCLUSIÓN

La malformación capilar es la anomalía vascular más frecuente y un marcador fenotípico importante en los síndromes de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA. Ante la presencia de malformación capilar y sobrecrecimiento debe sospecharse un síndrome dentro del grupo PROS y obtener muestras de tejido afecto para estudio genético, ya que la detección de variantes patogénicas en PIK3CA permitiría la administración de inmunoterapia dirigida con inhibidores PI3K/AKT/mTOR, con la posibilidad de diferir o evitar intervenciones quirúrgicas agresivas que asocian una elevada morbilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romero AM, Echebarría A, Sierrasesúmaga L. Vascular malformations as syndromic markers. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27(1):45–56.
2. Hughes M, Hao M, Luu M. PIK3CA vascular overgrowth syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(4):539–46.
3. Lee MS, Liang MG, Mulliken JB. Diffuse capillary malformation with overgrowth: a clinical subtype of vascular anomalies with hypertrophy. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):589–94.
4. Diociaiuti A, Paolantonio G, Zama M, Alaggio R, Carnevale C, Conforti A, et al. Vascular birthmarks as a clue for complex and syndromic vascular anomalies. *Front Pediatr*. 2021;9:730393.
5. Moreno JC, López JC, Triana PE, San Basilio M. Capillary malformation of the lower lip: CLAPO syndrome. *An Pediatr*. In Press: DOI: 10.1016/j.anpedi.2022.03.005.
6. Goss JA, Konczyk DJ, Smits P, Sudduth CL, Bischoff J, Liang MG, et al. Diffuse capillary malformation with overgrowth contains somatic PIK3CA variants. *Clin Genet*. 2020;97(5):736–40.
7. Cubiró X, Rozas E, Castel P, Roé E, Garcia C, Puig L, et al. Clinical and genetic evaluation of six children with diffuse capillary malformation and undergrowth. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(5):833–8.
8. Orloff MS, He X, Peterson C, Chen F, Chen J-L, Mester JL, et al. Germline PIK3CA and AKT1 mutations in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet*. 2013;92(1):76–80.
9. Douzgou S, Rawson M, Baselga E, Danielpour M, Faivre L, Kashanian A, et al. A standard of care for individuals with PIK3CA-related disorders: An international expert consensus statement. *Clin Genet*. 2022;101(1):32–47.

Figura 1.

A: Malformación capilar extensa en hemiabdomen izquierdo que respeta la línea media (flecha), se percibe un ligero sobrecrecimiento del hemicuerpo derecho y un nevus verrucoso supra-areolar izquierdo (circulo). B-C: La malformación es difusa y se extiende hasta la región dorsolumbar (flecha).



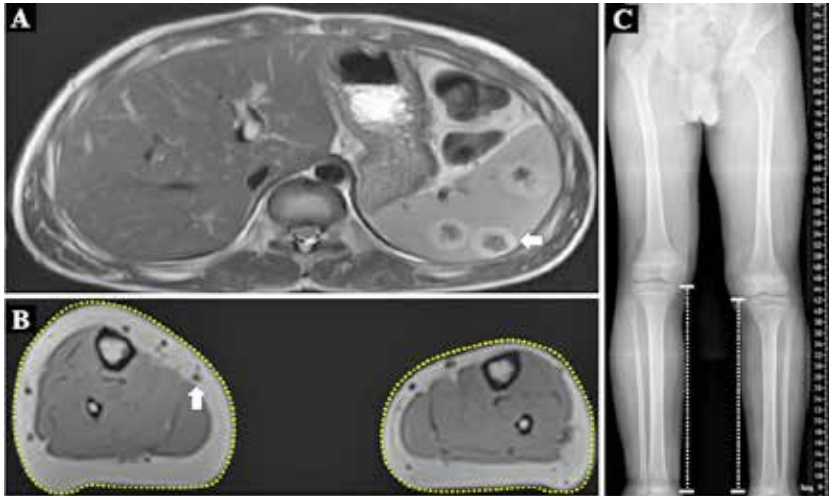
Figura 2.

A: Malformación capilar difusa en cara anterior de miembros inferiores con evidente sobrecrecimiento de predominio derecho y sandal gap izquierdo (flecha). B: Extensión de la malformación capilar en cara posterior de extremidades inferiores. C: Dismetría de miembros inferiores (línea), polidactilia postaxial del pie derecho (*) y macrodactilia en segundo dedo del pie izquierdo (flecha). Nótese la extensión plantar de la malformación capilar.



Figura 3.

A: Resonancia magnética abdominal con lesiones esplénicas hipercaptantes sugestivas de hemangiomas (flecha). B: Resonancia de extremidades inferiores con aumento del volumen de partes blandas y óseas en ambas piernas, especialmente al lado derecho (líneas de puntos) y dilataciones venosas en piernas (flecha). C: Telemetría que confirma dismetría de miembros inferiores (3,5cm).



CIRUGÍA HEPÁTICA EXTREMA: CUANDO LA LESIÓN ES INICIALMENTE IRRESECABLE. LA IMPORTANCIA DE LOS EQUIPOS MULTIDISCIPLINARES

Autor: _____

José Luis Ramírez Cervera

Especialidad: _____

Cirugía General y del Aparato Digestivo

Centro de trabajo: _____

Hospital Universitario Navarra (HUN)

Autores colaboradores: _____

*Hidalgo Gómez de Travededo J.M.,
Piñera Díaz A.*

Supervisión clínica: _____

Sánchez Acedo P.

Agradecimiento especial a *Chocarro Huesa C.*



RESUMEN

Paciente de 26 años con una masa hepática de 13 cm localizada entre la vena suprahepática derecha y la media, que debuta con un sangrado autolimitado. Aún sin diagnóstico histológico la lesión tiene una indicación quirúrgica, pero su localización y tamaño lo impiden. Se establece un diagnóstico de sospecha de hepatocarcinoma fibrolamelar, dado su comportamiento radiológico. Se realizan dos embolizaciones arteriales, disminuyendo su tamaño a la mitad, separándose de las suprahepáticas, pero dilatando la vía biliar intrahepática. Para evitar una colangitis se coloca un catéter interno-externo, drenando la vía biliar, además de una embolización de la porta derecha para aumentar el remanente hepático, que era insuficiente. Gracias a las decisiones tomadas en el comité multidisciplinar, se consigue pasar de una lesión irresecable a una potencialmente resecable. Se realiza una hepatectomía derecha ampliada con resección de vía biliar extrahepática. Finalmente, la anatomía patológica es de adenoma.

PALABRAS CLAVE

Masa hepática, hepatocarcinoma fibrolamelar, adenoma, embolización, cirugía, comité multidisciplinar.

INTRODUCCIÓN

Se presenta un caso clínico de un paciente joven, que debuta con una masa hepática, sospechosa de hepatocarcinoma fibrolamelar de muy complicado abordaje quirúrgico. Lo que queremos plasmar con este caso, es lo importante que es el manejo multidisciplinar de los pacientes. Facultativos de muchas especialidades han participado en este caso. Se ha conseguido, con procedimientos mínimamente invasivos, transformar un tumor irreseccable en un tumor potencialmente reseccable. Además, pese a la sospecha en todo momento de hepatocarcinoma fibrolamelar, Anatomía Patológica (AP) concluyó que se trataba de un adenoma.

El hepatocarcinoma fibrolamelar es un subtipo de hepatocarcinoma (HCC) con características clínicas, biológicas e histopatológicas diferentes del HCC típico. Representa el 0,85 % de todos los tumores hepáticos primarios, aunque constituye el 13,4% en pacientes menores de 40 años. No se asocia con cirrosis, enfermedad hepática crónica ni tiene otros factores de riesgo conocidos. Se caracterizan por ser tumores de gran tamaño en el momento del diagnóstico y por su lento crecimiento. Generalmente la presentación clínica es inespecífica y en más del 90 % de los casos, la alfa-fetoproteína es normal.

Debido a que asientan sobre hígados sanos y en pacientes jóvenes, tiene una alta tasa de reseccabilidad, lo que le confiere un mejor pronóstico que al resto de HCC. La supervivencia de los pacientes reseccados puede alcanzar el 75% a los 5 años. No responden a la quimioterapia convencional, y no existe experiencia con las nuevas terapias moleculares, aunque la sobreexpresión de EGFR y mTOR en estos tumores sugiere una posible vía terapéutica. La cirugía es el pilar actual del tratamiento y sigue siendo la única opción terapéutica potencialmente curativa (1).

Un reto diagnóstico es diferenciarlo del adenoma hepático. El adenoma es una lesión benigna, más habitual en mujeres debido a la toma de anti-conceptivos oral. En hombres es menos frecuente, pero suele estar asociado al consumo de anabolizantes. Suele ser una lesión única, generalmente localizada en el hígado derecho, compuesta por hepatocitos normales, pero desorganizados y sin ductos biliares. Tanto el hepatocarcinoma fibrolamelar como el adenoma hepático pueden alcanzar grandes tamaños y se asientan sobre hígados jóvenes. El comportamiento en las distintas pruebas de imagen es muy similar. Clásicamente la indicación del adenoma era quirúrgica, ahora hay una tendencia más conservadora. No obstante, adenomas de gran tamaño, en varones o con sintomatología asociada, está indicada la cirugía (2).

En ocasiones, la relación de una masa hepática con las estructuras anatómicas o la localización del mismo, impiden realizar una cirugía de exéresis. Este era el caso, pero gracias a distintas técnicas, pudimos pasar de un tumor irreseccable a un tumor reseccable.

CASO CLÍNICO

Paciente de 26 años sin antecedentes de interés. Valorado en Urgencias por dolor epigástrico de 48 h de evolución, vómitos y febrícula. Además refiere coluria y pérdida de peso de unos 5 kg en los últimos meses. A la exploración presenta molestias en hipocondrio derecho a la palpación e ictericia mucosa. La analítica sanguínea muestra: bilirrubina de 7.7 mg/dL a expensas de la indirecta, AST de 700 U/L, ALT de 800 U/L y una proteína C reactiva de 67 mg/L.

Se solicita una Ecografía abdominal donde se visualiza una masa hepática de aproximadamente 12 cm y directamente se solicita una Tomografía Computarizada (TC) urgente. Se confirma la masa hepática, que mide 13x11x10 cm, con signos de sangrado reciente pero sin sangrado activo. Localizada en los segmentos VII, V y parte del IV, entre las venas suprahepáticas (VSH) derecha y media, contactando con ellas en su origen. Caudalmente llega hasta la bifurcación hiliar, cercano a la bifurcación portal. Esta masa presenta una captación periférica en fase arterial y algo más isodensa en fase venosa y tardía, con un área central heterogénea e hipodensa en estas últimas fases. Con este comportamiento radiológico, se establece un diagnóstico de sospecha de hepatocarcinoma fibrolamelar o adenoma. Como variante anatómica, se objetiva una arteria hepática que nace de la arteria mesentérica superior (Figura 1). El paciente es ingresado en Digestivo para estudiar la lesión. Se realiza una Resonancia Magnética (RM) y se establece un diagnóstico de sospecha de hepatocarcinoma fibrolamelar (Figura 2). Se descartó una biopsia por el riesgo de resangrado que presentaba. La alfafeto proteína solicitada durante el ingreso fue normal.

Dado que se trata de una lesión hepática sintomática y que ha presentado un sangrado, está indicada la resección de la lesión, pero su tamaño y localización lo impiden. La lesión está tan cerca de las VSH que resulta imposible disecarlas y seccionarlas con seguridad, siendo imposible la cirugía. Se comenta el caso en el comité multidisciplinar y se decide embolizar la tumoración con el objetivo de evitar un nuevo sangrado y disminuir su tamaño para separarla de las estructuras vasculares. Se cateteriza la arteria hepática, desde la mesentérica superior. Se emboliza con micropartículas

la hepática derecha y una rama más distal de la hepática izquierda, preservándose los segmentos II y III. (Figura 3)

En el TC de control la lesión ha disminuido de tamaño a 10 x 7.4cm. Se realiza además una volumetría hepática y los segmentos I-III suponen el 29 % de la masa hepática, siendo este remanente insuficiente. Con la embolización, la lesión se ha reducido de tamaño pero sigue contactando con el nacimiento de las VSH media y derecha. Su resección exige realizar una hepatectomía derecha ampliada. Precisa pasar y ligar ambas venas en su origen y sigue siendo el acceso complejo por tener delante la masa. Se sigue considerando de dudosa resecabilidad por el difícil acceso a las VSH y el riesgo hemorrágico. Se decide realizar una nueva embolización para reducir aún más el tamaño tumoral, esta vez con radioesferas de Y90. Esta segunda embolización es más selectiva y con poca afectación del parénquima sano.

Tres meses después se realiza un nuevo TC de control, que muestra la lesión en el mismo lugar, actualmente de 7,4x5,9 cm de diámetros (previo de 9,8x7,5 cm). En la actualidad se ha alejado de las VSH, pero contacta y desplaza la vena porta derecha y la arteria hepática. Además se visualiza una leve dilatación de la vía biliar intrahepática izquierda, de nueva aparición. Se presenta en comité una vez más y se decide colocar un drenaje biliar interno-externo, dado la dilatación de vía biliar que presenta el paciente. Además se realiza una embolización portal derecha, para así aumentar el remanente del hígado izquierdo que era del 29%. Se realiza una nueva volumetría hepática tras la embolización portal y se comprueba que el futuro remanente hepático había aumentado al 42%.

Resumiendo: Teníamos una masa hepática inicialmente irresecable que se ha tratado con dos embolizaciones arteriales, consiguiendo una disminución del tamaño y una mayor separación de las venas suprahepáticas. Sin embargo, se ha acercado a la bifurcación portal y comprime la vía biliar (dilata la vía intrahepática izquierda asociando una elevación de bilirrubina). Se ha colocado un drenaje biliar interno-externo. Se ha embolizado la porta derecha, consiguiendo pasar de un volumen de remanente hepático del 29% al 42%, siendo ahora posible su resección. El acceso a las VSH sigue siendo complejo y arriesgado, pero menos que al inicio (Figura 4).

El paciente es intervenido y se objetiva una masa de unos 8 cm que afecta el segmento IV y VIII infiltrando el confluente biliar. Se realiza una hepatectomía derecha ampliada al segmento IV y I. Además, se realiza una resección de la vía biliar extrahepática, seccionando el conducto biliar de los segmentos II-III. Es dado de alta al 9º día postoperatorio, sin ninguna

incidencia relevante en el postoperatorio. El resultado de la AP informa de un adenoma hepático, estableciendo así un diagnóstico definitivo de la lesión.

DISCUSIÓN

Las masas hepáticas suelen ser hallazgos casuales en el transcurso de una prueba de imagen realizada por otro motivo, ya que no suelen generar síntomas. Cuando su tamaño es elevado, los síntomas son inespecíficos, generados por la ocupación de volumen hepático. La analítica puede orientarnos con algún marcador tumoral, pero hay casos en los que los marcadores tumorales son normales, como en el hepatocarcinoma fibrolamelar y las lesiones benignas. La biopsia diagnóstica no es una buena idea por el riesgo de sangrado. El peso del diagnóstico diferencial cae sobre las pruebas de imagen. En el caso de hemangiomas o del hepatocarcinoma sobre hígado cirrótico el diagnóstico es fácil. Pero cuando se trata de otras lesiones sólidas sobre hígado sano, como son el adenoma, la hiperplasia nodular focal y el hepatocarcinoma fibrolamelar es más complicado. Su comportamiento en las pruebas de imagen es muy similar y en muchas ocasiones la cirugía hepática está indicada para reseca la lesión y poder analizarla. En este caso, en todo momento se sospechó de un hepatocarcinoma fibrolamelar, pero vemos como al final la AP concluyó que se trataba de un adenoma.

La cirugía hepática extrema es un concepto que no está claramente definido. Puede estar relacionado con técnicas de resección hepática masiva con un parénquima residual insuficiente o por precisar de resecciones vasculares complejas, como son las VSH. Para esto, tenemos distintas técnicas de embolización que pueden facilitar o incluso permitir una resección que previamente era imposible. Por un lado, la quimioembolización consiste en inyectar partículas (cargadas o no con fármacos) en el pedículo que nutre el tumor y conseguir una necrosis de la lesión por isquemia y por tener una concentración elevada de un fármaco quimioterápico en el tumor (3). Por otro lado, la radioembolización consiste en inyectar radioesferas para conseguir una radiación selectiva intratumoral. Con estas dos técnicas conseguimos disminuir el tamaño de la lesión y alejarla de vasos hepático importantes (4).

Para aumentar el remanente hepático, embolizamos la rama portal de la zona que vamos a reseca con el fin de aumentar el flujo en el futuro remanente hepático y conseguir una hipertrofia hepática de esa zona, evitando

el fracaso hepático tras la cirugía. Gracias a estas técnicas puente, podemos convertir una lesión irresecable en resecable o facilitar mucho una cirugía (5).

Lo más importante de este caso, es el manejo multidisciplinar que se ha realizado. Han participado el servicio de Digestivo, Cirugía General, Radiología, Radiología Intervencionista, Anestesia, Atención Primaria, Oncología, Anatomía Patológica... Todos ellos coordinados por un médico responsable y una enfermera gestora de casos (6). Sin una buena gestión no habría sido posible realizar este proceso en un tiempo record de 7 meses. Es importante la comunicación entre especialidades, realizar comités de tumores cada cierto tiempo y poner siempre al paciente en el centro de nuestras decisiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignas-Chi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Dig Liver Dis.* 2010;42:341-7.
2. Fodor M, Primavesi F, Braunwarth E, Cardini B, Resch T, Bale R, et al. Indications for liver surgery in benign tumors. *Eur Surg.* 2018;50(3):125-31.
3. Facciorusso A, Licinio R, Muscatiello N, Di Leo A, Barone M. Transarterial chemoembolization: Evidences from the literature and applications in hepatocellular carcinoma patients. *World J Hepatol.* 2015;7:2009-19.
4. Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JI. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:464-73.
5. Loffroy R, Favelier S, Chevallier O, Estivalet L, Genson PY. Preoperative portal vein embolization in liver cancer: indications, techniques and outcomes. *Quant Imaging Med Surg.* 2015;5:730-9.
6. Fraile, M. (2015). Enfermeras gestoras de casos; ¿Esa gran desconocida? *Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol.* 2015;42:1-3.

Figura 1 (A, B y C).

Imágenes de TC: Gran masa hepática localizada en segmentos VII, V y parte del IV. Signos de sangrado no activo.

A) Masa localizada entre VSH media y derecha.

B) Masa en contacto con rama portal.

C) Imagen en 3D donde se ve la gran masa y su relación con el resto del hígado.

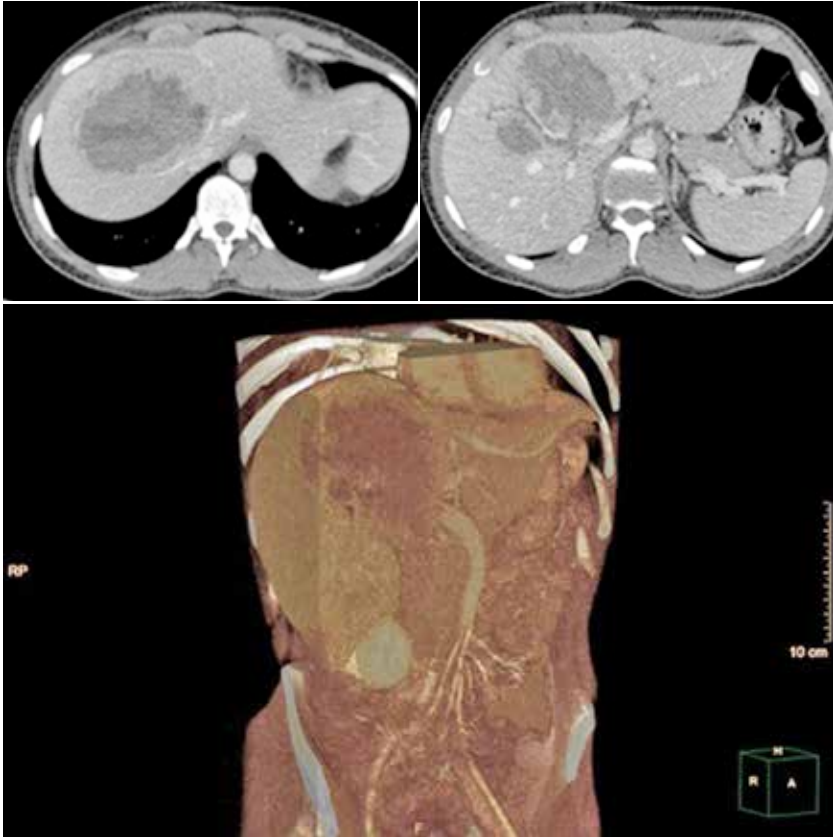


Figura 2 (A y B).

RM: Gran masa hepática localizada en segmentos VII, V y parte del IV. Comportamiento radiológico característico de hepatocarcinoma.

A) T1, imagen hipointensa entre VSH derecha y media.

B) T2, lesión hiperintensa con centro hipointenso.

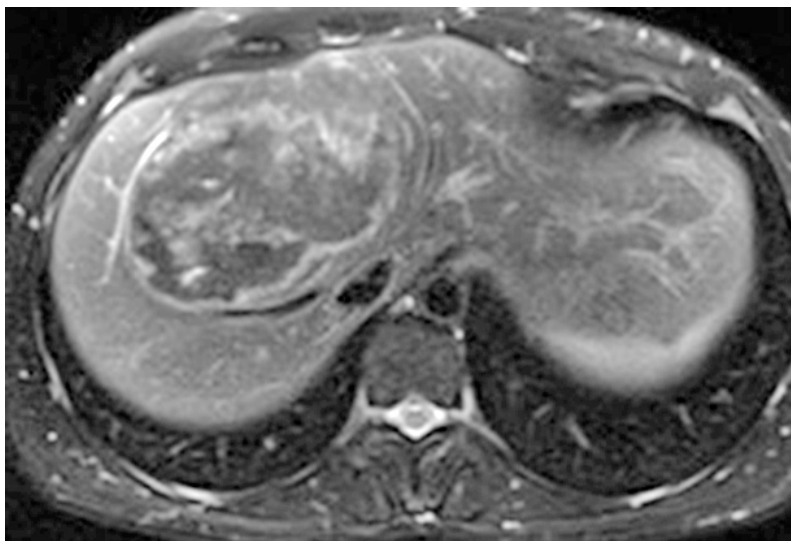
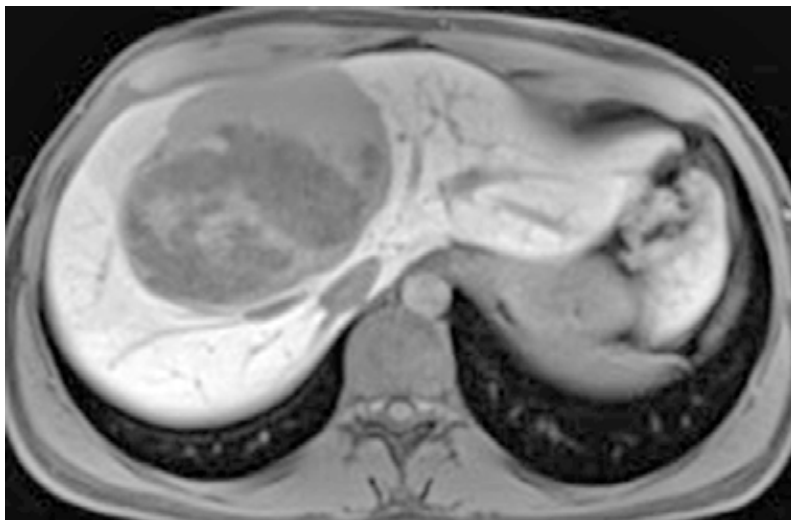


Figura 3.

Angiografía previa a la embolización con micropartículas. A través de la femoral, accedemos a la aorta (Ao). De la aorta accedemos a la arteria mesentérica superior (AMS), de donde sale en este caso la arteria hepática (AH). Se divide en arteria hepática derecha (AHD) y arteria hepática izquierda (AHI). Se emboliza la AHD y una rama distal de la AHI. Vemos cómo ambas ramas dan abundantes ramas que irrigan la lesión.

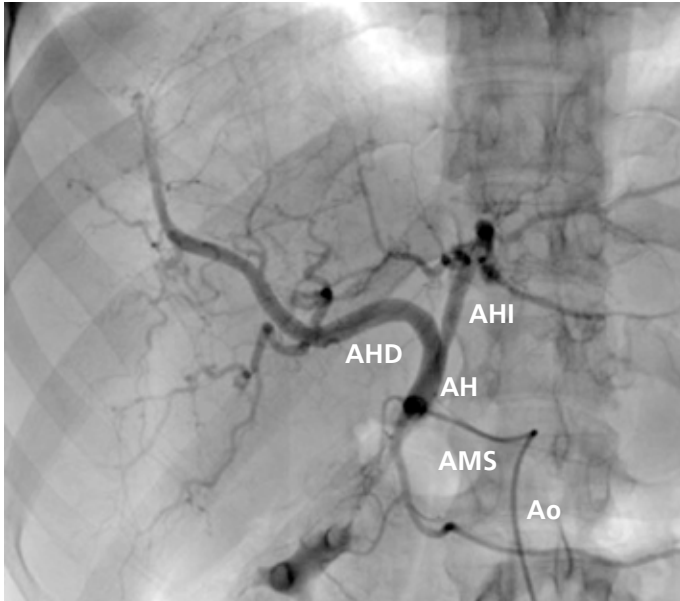


Figura 4.

TC realizado tras las dos embolizaciones arteriales. Vemos cómo la lesión ha disminuido considerablemente de tamaño y ahora está más alejada de las VSH y de la cava. Esto permite la ligadura de las VSH en su confluencia con la cava. Inicialmente no habría sido posible por su cercanía y tamaño.



PRESENTACIÓN ORAL FINALISTAS



POLICONDRITIS RECIDIVANTE Y MIELODISPLASIA EN PACIENTE AFECTO DE SÍNDROME DE VEXAS: UNA NUEVA ENFERMEDAD

Autora: _____

Jorge Illarramendi Esteban

Especialidad: _____

Hematología

Centro de trabajo: _____

Hospital Universitario de Navarra (HUN)

Autores colaboradores: _____

Aldea García de Vicuña A., Gabaldón Limas G.

Supervisión clínica: _____

Gorosquieta Sánchez A.



RESUMEN

Es conocida la relación entre las enfermedades inflamatorias sistémicas, las enfermedades autoinmunes y los síndromes mielodisplásicos. El síndrome de VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic mutation) se describe en 2020 por primera vez, engloba hallazgos autoinflamatorios y mielodisplasia.

Se presenta el primer caso diagnosticado en el laboratorio de Hematología de nuestro hospital. Se trata de un varón de 77 años con antecedentes de varias enfermedades autoinmunes (policondritis recidivante, síndrome de Sjögren, eritema nodoso e hipotiroidismo primario autoinmune) refractario a corticoides. Asimismo, destaca anemia macrocítica arregenerativa no carencial y trombopenia crónica desde 2016.

Se deriva al paciente desde el servicio de Medicina Interna para estudio de anemia y trombopenia. Dados los antecedentes personales y la clínica de artralgias y fiebre que presenta se decide realizar estudio de médula ósea y genético de cara a filiar síndrome de VEXAS.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de VEXAS, mielodisplasia, vacuolas, tocilizumab.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 77 años de raza caucásica. Entre sus antecedentes personales destacan las siguientes enfermedades del espectro autoinmune: policondritis recidivante, síndrome de Sjögren, eritema nodoso recidivante e hipotiroidismo primario autoinmune.

Otros antecedentes relevantes son: adenocarcinoma de próstata en 2014 en vigilancia activa, anemia macrocítica arregenerativa de larga evolución y trombopenia crónica desde 2016, infección por citomegalovirus en 2017, carcinoma epidermoide frontotemporal derecho que requirió tratamiento con cirugía en 2020 y radioterapia posterior por recidiva.

El paciente recibió tratamiento para el síndrome de Sjögren y del eritema nodoso inicialmente con hidroxicloroquina hasta 2017 con ausencia de respuesta. Ante la mala evolución, añadiéndose cuadro de policondritis recidivante, se inicia tratamiento con metotrexato y prednisona hasta enero de 2022, de nuevo sin mejoría. A partir de enero debido a empeoramiento de la anemia y trombopenia se suspende metotrexato, continuando prednisona en monoterapia.

Es ingresado en Medicina Interna en mayo de 2022 por cuadro de fiebre de origen no filiado acompañado de astenia crónica y artralgias múltiples (especialmente en hombro izquierdo). Se administra ceftriaxona intravenosa con buena evolución del proceso febril. No se aísla ningún microorganismo en estudio microbiológico. En el análisis sanguíneo al ingreso destacan los siguientes valores: Hemoglobina 9,1 g/dL; Volumen Corpuscular Medio 105,5 u³; Leucocitos 8200/L; Neutrófilos 6900/L; Plaquetas 64000/L. En la morfología de sangre periférica se observaban hematías en lágrimas. Se realiza tomografía computarizada toracoabdominal en el que destaca esplenomegalia de 14 cm, quiste hidatídico hepático y múltiples nódulos milimétricos en ambos lóbulos pulmonares inferiores (Figura 1).

Tras el alta en Medicina Interna es derivado a consulta de Hematología para estudio de anemia no carencial no regenerativa, trombopenia, dacriocitos en sangre periférica y esplenomegalia. Refería fiebre de hasta 38,3°C los días previos a la consulta, artralgias en múltiples localizaciones y lumbalgia. En la exploración física no se aprecian visceromegalias ni adenopatías. No otros hallazgos significativos en exploración por aparatos. En análisis sanguíneo: Hemoglobina 9,7 g/dL; Volumen Corpuscular Medio 107 u³; Leucocitos 4300/L; Neutrófilos 1500/L, Monocitos 200/L, Cayados 6%; Metamielocitos 4%; Mielocitos 1%, Plaquetas 104.000/L. Morfología sangre periférica: algún dacriocito aislado. Reticulocitos 2,4%. Filtrado Glomerular

88, Índice de Saturación de la transferrina 56%; Ferritina 852 ug/L; Haptoglobina 301 mg/dL, Lactato deshidrogenasa 157 U/L, Vitamina B12 y folatos normales; Proteína C reactiva normal.

Dados los antecedentes, clínica y hallazgos en pruebas complementarias se plantea diagnóstico diferencial entre: síndrome de VEXAS, mielofibrosis o mielotoxicidad en relación con metotrexato.

Se realiza medulograma, con el diagnóstico de síndrome mielodisplásico con displasia unilínea (megacariocítica) e hipoplasia eritroide. Asimismo, destaca vacuolización en precursores mieloides y eritroide (Figura 2), motivo por el que se solicita estudio molecular en médula ósea dirigido a estudio de mutaciones en el gen UBA1.

En el estudio citogenético en médula ósea mostró un cariotipo normal. Mientras, el estudio molecular mostró la presencia de alteración para el gen UBA1 detectándose la mutación c.122T>C (p.Met41Thr) en el gen UBA1. El gen JAK2V617F no está mutado.

Dados estos hallazgos se diagnostica al paciente de síndrome de VEXAS asociado a síndrome mielodisplásico unilínea (megacariocítica) de riesgo IPPS bajo e IPSS-R bajo. Tras el diagnóstico se inicia tratamiento con tocilizumab intravenoso mensual y eritropoyetina semanal.

Actualmente, cuatro meses tras el inicio del tratamiento, el paciente presenta mejoría de las artralgias y presenta estabilidad de sus patologías autoinmunes de base. Persiste anemia macrocítica y mejoría de la cifra de plaquetas. Hasta la fecha no ha precisado tratamiento específico para el síndrome mielodisplásico.

Ha necesitado ingresar recientemente por una fractura de cadera derecha que requirió intervención quirúrgica por parte de Traumatología en contexto traumatismo por síncope. Además, presenta síndrome febril sin aislamiento microbiológico ni foco filiado que mejora tras tratamiento antibiótico con ceftriaxona y levofloxacino. Destaca al ingreso trombopenia severa con 28000/L plaquetas que tras intervención y resolución de proceso infeccioso remontan hasta 137000/L (Figura 4).

DISCUSIÓN

Es conocida la relación entre las enfermedades inflamatorias sistémicas, las enfermedades autoinmunes y los síndromes mielodisplásicos. Los síndromes mielodisplásicos tienen tendencia a cursar con síntomas y signos de enfermedades sistémicas autoinmunes en 10-30% de los pacientes, que pueden ser hallazgos de laboratorio (anticuerpos antinucleares o un test directo de Coombs positivo), manifestaciones autoinmunes o inflamatorias inespecíficas (fiebre o poliartralgias) o enfermedades autoinmunes (artritis reumatoides, síndrome de Sjögren o síndrome de Sweet). Recientemente, se ha cuestionado si estas manifestaciones conjuntas podrían relacionarse con una patología subyacente. La descripción del síndrome de VEXAS abre un nuevo campo para caracterizar este tipo de patologías (1).

El síndrome de VEXAS se describe en 2020 por primera vez por Beck et al. Esta patología engloba hallazgos autoinflamatorios y mielodisplasia. Su acrónimo VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic mutation) nos ayuda a abordar el diagnóstico de esta patología.

Es común que los pacientes afectados de este síndrome presenten clínica sistémica en diferentes localizaciones. Los más afectados son piel, pulmones, vasos sanguíneos y cartílagos. A nivel hematológico presentan anemia marcrocítica, trombopenia, eventos tromboembólicos e insuficiencia medular que puede evolucionar a una neoplasia hematológica.

Las vacuolas son el hallazgo morfológico característico de esta patología, pudiendo observarse en médula ósea en los precursores mieloides y eritroides. Sin embargo, la presencia de vacuolas es un dato inespecífico que puede observarse en distintas situaciones: intoxicación por alcohol, déficit de zinc o cobre, neoplasias mieloides. Tampoco, se considera una alteración morfológica sugestiva de displasia. Según un reciente estudio retrospectivo publicado por Lacombe et al, la presencia de 10% o más precursores mieloides con más de una vacuola se asocia a síndrome de VEXAS con alta sensibilidad y especificidad (2,3).

Respecto al estudio genético, es necesario confirmar la mutación en UBA1. El gen UBA1 es un gen ligado al X. Por lo tanto, se encuentra en varones, se han descrito casos aislados en mujeres (2,4). Al tratarse de una mutación somática aparece frecuentemente en edades avanzadas. UBA1 codifica la principal enzima activadora de E1 requerida para el inicio de la señal de ubiquitinación celular. Este mecanismo actúa en la degradación de proteínas. Se han descrito tres mutaciones principalmente: c.122T>C (p.Met41Thr)

(la más frecuente), c.121A>G (p.Met41Val) y c.121A>C (p.Met41Leu). La mayoría de pacientes presentan cariotipo normal 46XY (5).

El síndrome de VEXAS tiene una alta morbilidad y mortalidad. El tratamiento no está bien establecido, habiéndose empleado tratamiento inmunosupresor principalmente con escasa respuesta; tienden a ser pacientes corticodependientes, que logran un beneficio temporal asociado a gran toxicidad. La azacitidina utilizada en síndrome mielodisplásicos ha sido empleada también en el síndrome de VEXAS, con escasa mejora de las citopenias. Se ha descrito buenas respuestas a inhibidores de interleucina-6 (tocilizumab y siltuximab) e inhibidores de JAK (ruxolitinib). No se recomienda el uso de inhibidores de interleucina-1 (anakinra) por reacciones cutáneas en la zona de inyección (2,5). La European Bone Marrow Transplantation ha publicado un posicionamiento respecto al uso del trasplante alogénico, siendo considerado en estos pacientes la única opción curativa. Quedan muchas preguntas por resolver en este aspecto ya que hay que determinar qué tipo de pacientes se beneficiarían de trasplante, pese a ello es la terapia más prometedora (7).

No hay grandes series publicadas de pacientes con síndrome de VEXAS. La más amplia es la del grupo francés publicado por GeorGIN-Lavielle et al con 116 pacientes. Los hallazgos más frecuentes descritos son las lesiones cutáneas (83%), fiebre no infecciosa (64%), pérdida de peso (62%), afectación pulmonar (50%), síntomas oculares (39%), policondritis recidivante (36%), tromboembolismo venoso (35%), nódulos linfoides (34%) y artralgias (27%). También, describen la presencia de enfermedad hematológica en un 50% de los pacientes, todos de ellos síndrome mielodisplásico. Destaca que un 21% asociaba una gammapatía monoclonal de significado incierto (8). Esto es relevante ya que se han descrito el síndrome de VEXAS en pacientes con gammapatías (2).

CONCLUSIONES

La heterogeneidad clínica requiere estar alerta ante el hallazgo de estos síntomas para realizar un diagnóstico correcto y precoz. Hay que sospechar el síndrome de VEXAS en varones con enfermedades inflamatorias refractarias y que presenten anemia macrocítica y/o trombopenia. En caso de observarse más de un 10% de células mieloides con al menos una vacuola es necesario solicitar el estudio de la mutación en *UBA1*. Por último, requiere un estrecho trabajo en el diagnóstico y tratamiento entre varios especialistas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hochman MJ, DeZern AE. Myelodysplastic syndrome and autoimmune disorders: two sides of the same coin. *Lancet Haematol.* 2022; 9:e523-34.
2. Grayson C, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. *Blood.* 2021; 137(26):3591-3594.
3. Lacombe V, Prevost M, Bouvier A, Thepót S, Chabrun F, Kosmider O. Vacuoles in neutrophil precursors in VEXAS syndrome: diagnostic performances and threshold. *British Journal of Haematology.* 2021; 195: 276-292.
4. Beck DB, Ferrada MA, Silkora KA, Ombrello AK, Collins JC; Balanda N et. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(27):2628-2638.
5. Huang H, Zhang W, Cai W, Liu J, Wang H, Qin T et al. VEXAS syndrome in myelodysplastic syndrome with autoimmune disorder. *Exp Hematol Oncol.* 2021; 10(1):23.
6. Bourbon E, Heiblig M, Valentin MG, Barba T, Durel CA, Lega JC et al. Therapeutic options in VEXAS syndrome: insights from a retrospective series. *Blood.* 2021 Jul 1; 137(26):3682-3684.
7. Gurnari C, McLornan D. Update on VEXAS and role of allogeneic bone marrow transplant: Considerations on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Aug 8. doi: 10.1038/s41409-022-01774.
8. Georjin-Lavielle S, Terrier B, Guedon AF, Heiblig M, Comont T, Lazaro E. Further characterization of clinical and laboratory features in VEXAS syndrome: large-scale analysis of a multicentre case series of 116 French patients. *Br J Dermatol.* 2022; 186(3):564-574.

AGRADECIMIENTOS

1. Servicio de Genética:

Alberto Valiente, Aránzazu Pérez-Juana del Casal y María Moreno.

2. Servicio de Hematología:

Guillermina Hurtado, Amaya Zabalza, Yolanda Burguete y Marta Pérez.

Figura 1.

Tomografía computarizada toracoabdominal al ingreso. Se aprecia esplenomegalia y quiste hidatídico hepático.

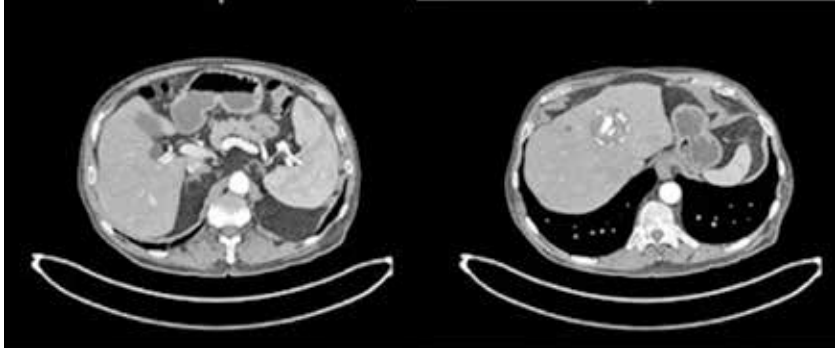


Figura 2.

Se pueden observar el estudio morfológico en médula ósea de este paciente. Destaca vacuolización en precursores eritroides y mieloides. Se acompaña de displasia de serie megacariocítica.

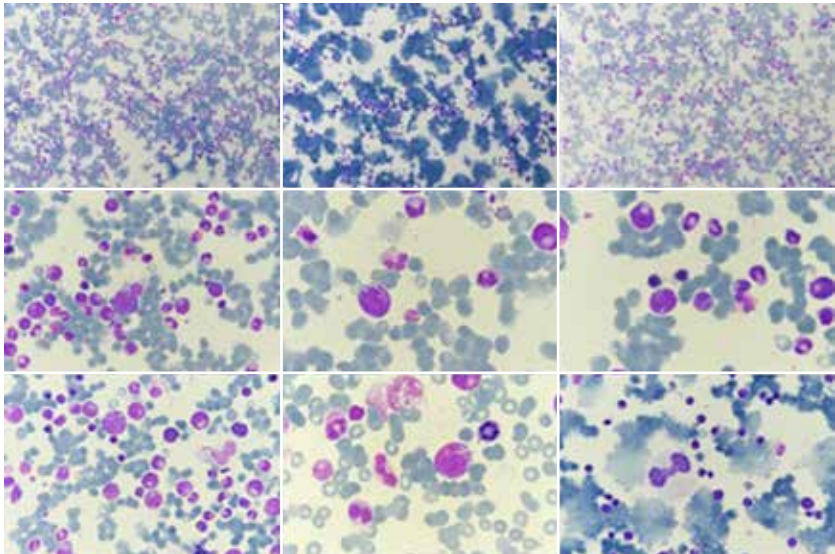


Figura 3.

A) Cariotipo normal.

B) Detección de la mutación en UBA1 mediante técnica de secuenciación por Sanger.

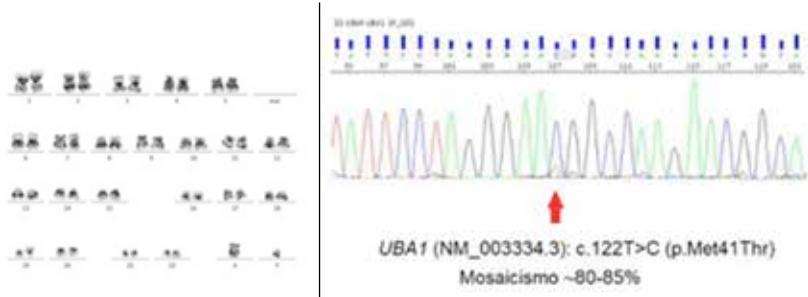
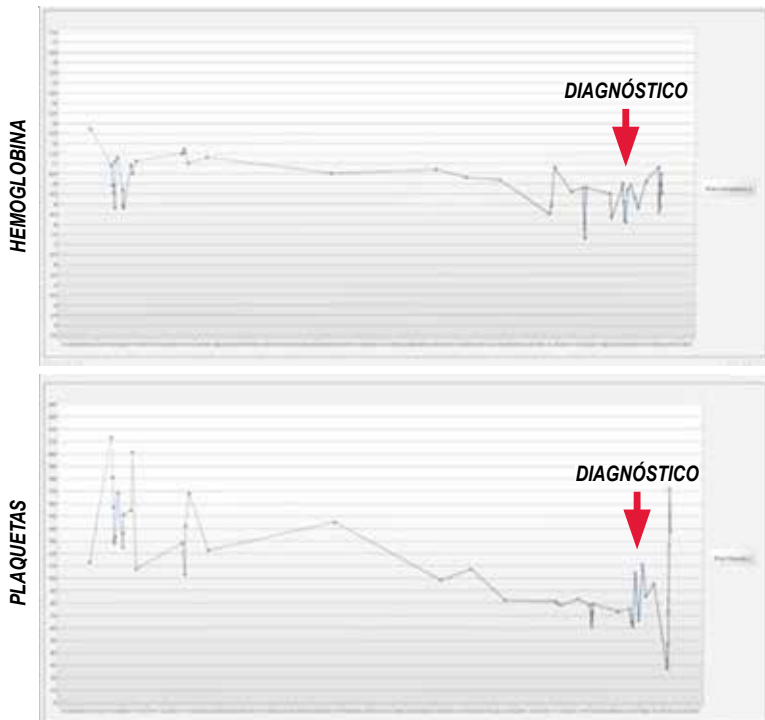


Figura 4.

Evolución de las cifras de hemoglobina y plaquetas desde 2016.



IX Certamen de
Casos Clínicos para
Médicos Internos Residentes

Presentación Oral
Finalista

OSIFICACIONES HETEROTÓPICAS EN CADERA TRAS INMOVILIZACIÓN PROLONGADA EN UCI

Autora: _____

Diana López Equiza

Especialidad: _____

Medicina Física y Rehabilitación

Centro de trabajo: _____

Hospital Universitario de Navarra (HUN)

Autores colaboradores: _____

*Llorenç Piñol Ibarz R., Pozo Alegre J.M.,
Oblare Arevalo S., Oliver Ruiz L.*

Supervisión clínica: _____

Antona G.



RESUMEN

Introducción:

La inmovilización prolongada en pacientes críticos de UCI conlleva muchos riesgos y consecuencias negativas que pueden no ser reversibles, como las osificaciones heterotópicas.

Observación clínica:

Hombre de 71 años ingresado por Neumonía Covid bilateral durante 80 días en la UCI, durante los cuales realizó tratamiento de fisioterapia. Presenta dolor a nivel de caderas y dificultad para la marcha.

RM, julio 2020: polineuropatía vs miopatía del paciente crítico.

Continúa con dolor y cada vez mayor limitación al deambular.

Radiografía simple, septiembre 2020: osificación heterotópica bilateral.

TAC, abril 2021: Calcificación periarticular ambas caderas.

Consulta en Traumatología que decide realizar gammagrafía para valorar actividad antes de decidir intervención quirúrgica

Gammagrafía, noviembre 2021: aumento de la osificación en ambas articulaciones coxofemorales, con extensión hacia región posteroexterna con múltiples focos de hiperactividad en su interior en relación a actividad formativa osteoblástica.

Al tener focos de hiperactividad se decide esperar a que ésta disminuya de cara a plantear cirugía.

Conclusiones:

La osificación heterotópica consiste en crecimiento anormal de hueso en tejido no esquelético y una de sus causas es la inmovilización prolongada. El síntoma principal es la limitación del movimiento, ya que el hueso nuevo suele ser irregular. El diagnóstico se basa en pruebas de imagen, siendo la más sensible la gammagrafía.

Las medidas preventivas son limitadas ya que la causa es desconocida. Tampoco hay un tratamiento estandarizado, pero sí se ha demostrado que la movilización de la articulación sin forzar el recorrido es beneficioso. Se pueden emplear AINEs, pero si el tratamiento conservador fracasa se podría plantear extirpación quirúrgica.

PALABRAS CLAVE

Osificación heterotópica, inmovilización prolongada, encamamiento prolongado, calcificaciones periarticulares, calcificaciones heterotópicas.

CASO CLÍNICO

Paciente de 71 años que acude a consulta de revisión de Rehabilitación por deterioro de su capacidad funcional, refiriendo pérdida de fuerza en extremidades inferiores y dolor mal definido, con diagnóstico probable polineuropatía, parálisis bilateral de ciático poplíteo externo y sarcopenia generalizada, sobre todo a nivel glúteo.

Exploración física: marcha con 2 muletas y ortesis bilateral de “foot up” con flexión de tronco e inestabilidad para los giros. No alteraciones sensitivas evidentes. Rigidez de ambas caderas de grado medio con abducción 10° bilateral y flexión 95° bilateral, con dolor a la flexión 95° bilateral y en rotaciones.

Balance muscular: normal en extremidades superiores y disminuido en inferiores, sobre todo a nivel distal.

Este paciente había estado ingresado en UCI por neumonía COVID desde marzo hasta julio 2020. Previamente era independiente para todas las actividades avanzadas de la vida diaria, deambulaba sin ayudas y caminaba 1 hora diaria. Tras todo el proceso terminó precisando silla de ruedas.

Durante el ingreso en UCI se realiza radiografía simple al referir dolor en caderas [Figura 1].

Por todo esto, se enseña al paciente ejercicios para realizar por sí mismo en domicilio, tanto en decúbito supino como en bipedestación con apoyos. También se prescribe fisioterapia ambulatoria a días alternos para reeducación de la marcha, equilibrio, potenciar la musculatura de extremidades inferiores y movilización pasiva de caderas y tobillos.

En la siguiente revisión el paciente acude con mayor limitación y se cambia el plan de tratamiento para continuar algoritmo establecido en paciente COVID. Se solicita TAC [Figura 2].

El paciente es derivado a Cirugía Ortopédica y Traumatología para valoración quirúrgica y solicita gammagrafía ósea para valoración de intervención quirúrgica.

Gammagrafía, noviembre 2021: En las fases tisular y metabólica se aprecia un aumento de la captación en región femoral a nivel proximal y de forma bilateral, destacando la derecha (proyección posterior). En el SPECT-CT se observa un aumento de la osificación en ambas articulaciones coxofemorales (más en derecha).

Diagnóstico de presunción: Focos de hipercaptación osteoblásticos de alta/moderada intensidad en regiones neocalcificadas en articulaciones coxofemorales. [Figura 3-4].

Se comenta caso con Medicina Nuclear que explica que ante dicha intensa actividad no se debe realizar cirugía hasta que se establezca la actividad metabólica. Se decide seguimiento y citar en 3 meses para repetir gammagrafía y valorar actividad de las calcificaciones.

Introducción:

Se trata de un crecimiento anormal de hueso en tejido no esquelético, incluyendo músculos, tendones u otros tejidos blandos. Crece a una velocidad tres veces superior a la normal articulaciones irregulares y dolorosas.

El hueso ectópico se forma en el tejido blando adyacente a grandes articulaciones y causa dolor, inflamación y limitación de la movilidad.

Etiopatogenia:

Es desconocida, pero se cree que para su formación se requiere la presencia de vías inductoras de señalización, células osteoprogenitoras inducibles y un entorno heterotópico conductor de la osteogénesis (1).

Se cree que tras un daño neurológico se desencadena la liberación sistémica de sustancias como proteínas morfogenéticas óseas, prolactina, factores de crecimiento fibroblástico, factor crecimiento, insulin-like tipo 1... Éstas estimulan a las células madre mesenquimales pluripotenciales en un entorno metabólico de alcalosis, hipoxia tisular y alteraciones de la microvascularización y así se diferencian a osteoblastos.

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) son factores de crecimiento (TGF- β) que regulan la proliferación, diferenciación, apoptosis, movilidad celular y también son capaces de inducir la diferenciación adipogénica y osteogénica. Se ha constatado que la BMP-2 está relacionada con la osificación heterotópica (2).

Se realizó un estudio prospectivo observacional de cohortes en el que se concluyó que los enfermos críticos que presentaban niveles más bajos de BMP-2 y RANKL terminaron desarrollando osificaciones heterotópicas.

La identificación de estos marcadores puede servir para el diagnóstico temprano y establecer un pronóstico de esta patología, sobre todo dado que no hay tratamientos efectivos (2).

Causas:

Se pueden clasificar en primarias y adquiridas. Las primarias son enfermedades hereditarias raras como fibrodisplasia osificante progresiva y la heteroplasia ósea progresiva. Las formas adquiridas pueden ser idiopáticas (menos frecuentes), lesión del SNC (TCE/coma, accidente cerebrovascular,

paraplejía, cuadriplejía), lesión de motoneurona inferior (poliomielitis), lesiones de partes blandas como traumatismos (hematoma muscular, luxación articular) o postquirúrgico (tras prótesis total de cadera, cicatrices quirúrgicas) (3).

Lo más común es que las osificaciones heterotópicas aparezcan tras cirugías a nivel de articulación, hematomas intramusculares, fracturas, TCE, lesiones medulares a nivel distal. La mayoría de los artículos reflejan unas causas en común, pero difieren en otras como el SDRA y hay muchas dudas acerca del encamamiento prolongado si no está asociado a un daño nervioso.

Epidemiología:

Hay gran variabilidad en la incidencia entre poblaciones. Sobre todo en el daño medular (20-30%) y una vez se producen las calcificaciones hay limitación articular significativa en el 35%. En el TCE la incidencia es de 10-20%. Se ha visto que existen determinados factores que facilitan la neoformación ósea en los tejidos blandos: espasticidad, postura de descerebración, daño axonal difuso, inmovilización prolongada o la ventilación respiratoria artificial.

Características y clínica:

Al inicio, las calcificaciones heterotópicas pueden confundirse con celulitis, infección, tromboflebitis, tumor o calcificaciones de partes blandas.

En pacientes con lesión medular, el 90% se producen en caderas pero también en rodillas, codos y hombros. La incidencia es superior en hombres que en mujeres, siendo el grupo de edad más afectado entre los 20 y 30 años, en probable relación al mayor número de casos de lesión del SNC.

La clínica se caracteriza por aparecer entre la semana 3 y la 12 tras el evento desencadenante y consiste en dolor, inflamación, enrojecimiento o calor por rápida aparición de la osificación. También pueden presentar fiebre y limitación articular, ya que el desarrollo del hueso interfiere con el movimiento. Otras complicaciones son el atrapamiento de nervios periféricos, úlceras de presión y daño funcional en las articulaciones si se produce anquilosis.

Se producen calcificaciones heterotópicas en hasta un 5% de pacientes que han estado durante una estancia prolongada en UCI, siendo ésta una gran causa de morbilidad y dolor en los meses posteriores. Sin embargo, no queda claro si el mecanismo causante es la inmovilización o la patología que lleva a UCI, sobre todo daño neurológico (4).

Diagnóstico:

En el diagnóstico, lo primordial es una correcta anamnesis y exploración física.

En una analítica sanguínea el calcio y fósforo sérico presentan valores normales. Mientras que la fosfatasa alcalina sérica, marcador de la actividad osteoblástica, se eleva en fases iniciales. Tras su proceso de maduración vuelve a la normalidad (1) (Tabla 1).

El diagnóstico definitivo es a través de pruebas de imagen: radiografía simple, ecografía, TAC, RMN y sobre todo la gammagrafía ya que es importante de cara al tratamiento quirúrgico comprobar en que estadio se encuentra la actividad osteoformadora.

Prevención:

Es bastante limitada al no haber causa determinada. Pero se basa en tres principios básicos: interrupción de vías señalizadoras inductivas, modificación del entorno conductor de la osteogénesis heterotópica y alteración de células osteoprogenitoras fundamentales en tejidos diana.

Una vez confirmado el diagnóstico se debería comenzar con ejercicios de movilidad pasiva para mantener la función articular del paciente ya que se ha sugerido que manipulaciones más agresivas por el trauma derivado puede promover mayores osificaciones (5).

Tratamiento:

Siempre debe intentarse un tratamiento conservador y si fracasa se recurre a la cirugía.

Se debe intentar interrumpir las vías señalizadoras inductivas:

- Radiación tras las cirugías, aunque su uso no está muy extendido.
- Medicación que actúa sobre las prostaglandinas inflamatorias, éstas son moléculas coestimuladoras potentes que actúan junto a las proteínas morfogenéticas óseas en la inducción de hueso heterotópico. Se ha demostrado que la disminución de niveles de prostaglandinas en tejidos animales aumenta el umbral de las calcificaciones heterotópicas, haciendo que su formación sea más difícil. Así los AINEs son útiles en la prevención de formación de hueso heterotópico tras cirugía mayor de cadera, siendo la indometacina la más útil. También se recomiendan bifosfonatos tan pronto como se vea una elevación de la fosfatasa alcalina y osificaciones por pruebas de imagen, ya que previenen las recurrencias.

El tratamiento quirúrgico consiste en la resección del tejido óseo para preservar la movilidad articular. Las osificaciones heterotópicas son muy recurrentes si se resecan antes de que haya madurado la lesión, es decir, antes de que haya disminuido la actividad osteoblástica. De aquí la utilidad de la gammagrafía y SPECT-CT para ver que la actividad se haya enfriado.

Se considera una osificación madura si la densidad radiológica es similar al hueso cortical y hay una disminución de los niveles de fosfatasa alcalina (5).

La demora quirúrgica genera problemas como la pérdida progresiva de movilidad que puede llevar a anquilosis de la cadera y que tiene relación directa con la degeneración del espacio articular y osteopenia severa que surge en cuello y cabeza femoral, aumentando el riesgo de fractura.

Osificaciones heterotópicas y SARS-CoV-2:

Se ha visto que los pacientes ingresados en UCI que padecieron osificaciones heterotópicas habían precisado ventilación mecánica invasiva.

La etiología también es incierta, se cree que se trata de una combinación entre inmovilización, hipoxia, ventilación mecánica y desórdenes metabólicos.

Los pacientes con SARS-CoV-2 en la fase aguda presentan insuficiencia respiratoria, alteraciones cognitivas, daño del SN, desacondicionamiento, miopatía y neuropatía del enfermo crítico, rigidez articular y dolor. Un 53% de los supervivientes a dicha infección presentan dolor articular por lo que las osificaciones heterotópicas podrían estar infradiagnosticadas.

CONCLUSIONES

Se trata de una patología poco conocida en la cual siempre se deben descartar causas primarias (ACVR1/ ALK2). El no conocer las causas exactas complica su prevención. Debemos sospecharla en pacientes con daño del SNC, encamamiento prolongado..., con clínica inespecífica.

Debería seguirse a pacientes tras ingreso prolongado en UCI por SARS-CoV-2 por si apareciesen osificaciones. No queda clara la relación entre infección por SARS-CoV-2 y osificaciones heterotópicas. Cabe destacar la importancia de fisioterapia preventiva en la inmovilización prolongada y no forzar los rangos de movilidad pasiva para evitar mayor osificación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan FS, Glaser DL, Hebel N, Shore EM. Heterotopic Ossification. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2004 Mar; 12 (2):116–25.
2. Vassiliou AG, Jahaj E, Mastora Z, Karnezis I, Dimopoulou I, Orfanos SE, et al. Prognostic Value of Bone Formation and Resorption Proteins in Heterotopic Ossification in Critically-Ill Patients. A Single-Centre Study. *The Journal of Critical Care Medicine*. 2021 Jan 29; 7(1):37–45.
3. Genêt F, Jourdan C, Schnitzler A, Lautridou C, Guillemot D, Judet T, et al. Troublesome Heterotopic Ossification after Central Nervous System Damage: A Survey of 570 Surgeries. *PLoS One*. 2011 Jan 31; 6(1):e16632.
4. Hudson SJ, Brett SJ. Heterotopic ossification a long-term consequence of prolonged immobility. *Crit Care*. 2006; 10(6):174.
5. Shehab D, Elgazzar AH, Collier BD. Heterotopic ossification. *J Nucl Med*. 2002 Mar; 43(3):346–53.

Tabla 1.
 Características clínicas y de laboratorio de las calcificaciones heterotópicas.

Características clínicas y de laboratorio de las calcificaciones heterotópicas			
Características	Precoces (0-4 semanas)	Intermedias (5-8 semanas)	Tardías (9-12 semanas)
Síntomas	Aumento de dolor, de la inflamación y de la rigidez.	Dolor, inflamación, rigidez.	Disminución del dolor, de la inflamación y de la rigidez.
Signos	Eritema, calor, endurecimiento, dolor, disminución del GMA.	Posterior disminución del GMA.	Disminución del GMA, posible anquilosis.
Nivel de fosfatasa alcalina en suero	Elevado.	Elevado, después se mantiene.	Vuelve a ser normal.
Hallazgos anatopatológicos	Metaplasia mesenquimal.	Diferenciación ósea u osteocartilaginosa.	Hueso.
Gammagrafía ósea	Positiva en fases I-III*.	Positiva en fase III*.	Disminuye en fase III.
Hallazgos radiográficos	Ninguno o inflamación de partes blandas.	Osteogénesis precoz.	Osteogénesis tardía con remodelación.

GMA = grado de movilidad articular.

* Captación positiva del radioisótopo durante las fases vascular precoz y ósea tardía de la prueba.

+ Captación positiva del radioisótopo durante la fase ósea tardía de la prueba.

Figura 1.

Radiografía simple de caderas: osificaciones heterótópicas.



Figura 2.

TAC caderas, abril 2021.

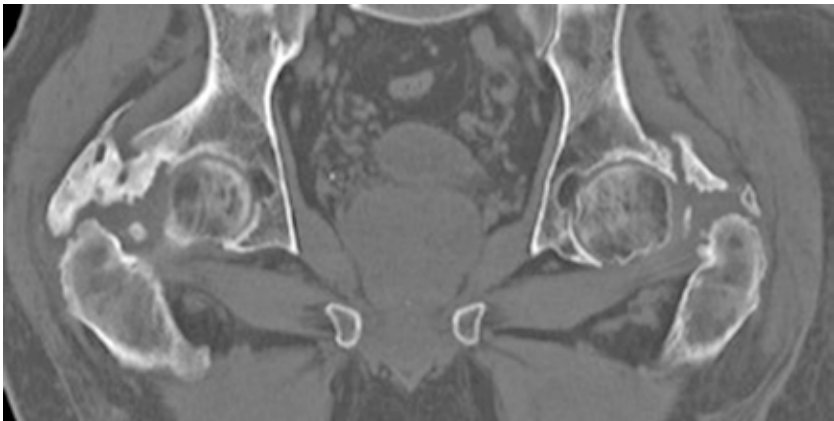
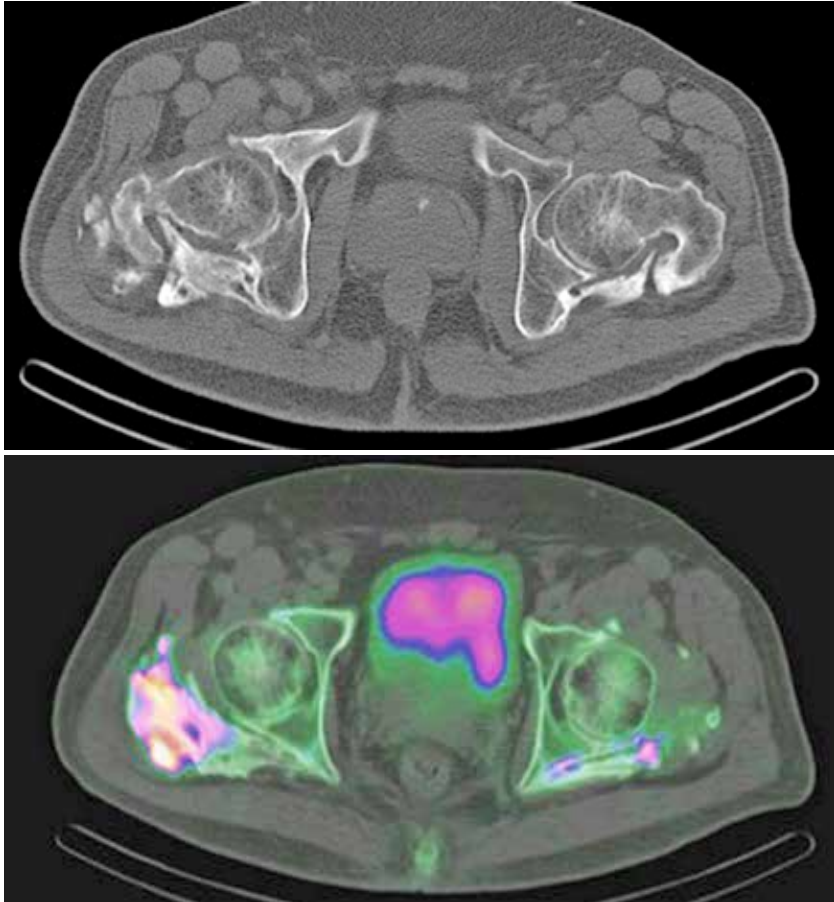


Figura 3 y 4.

Gammagrafía, noviembre 2021: focos de hipercaptación osteoblástica de alta/moderada intensidad



IX Certamen de
Casos Clínicos para
Médicos Internos Residentes

Presentación Oral
Finalista

SHOCK CARDIOGÉNICO SECUNDARIO A CRISIS CATECOLAMINÉRGICA INCIDENTALOMA SUPRARRENAL

Autora: _____

Andoni Presa Orúe

Especialidad: _____

Medicina Intensiva

Centro de trabajo: _____

Hospital Universitario de Navarra (HUN)

Autores colaboradores: _____

*Ares Miró P., Arregui Remón S.,
Llorente Sánchez A., Zabalza Goya A.*



RESUMEN

El feocromocitoma es un tumor de células cromafines secretor de catecolaminas que se localiza típicamente en las glándulas suprarrenales. Este tumor provoca alteraciones cardiovasculares desde casos leves a casos graves, siendo la hipertensión arterial lo más frecuente. La fisiopatología de este tumor se basa en la descarga catecolaminérgica con afectación en órgano diana de forma multisistémica, ocasionando cuadros clínicos muy variados en los cuales la sospecha clínica, diagnóstico y tratamiento precoz son fundamentales para conseguir mejorar la supervivencia de nuestros pacientes. Presentamos un caso clínico en el cual se describe un cuadro de shock cardiogénico grave precisando de terapia con un dispositivo de asistencia mecánica ventricular izquierda, Impella CP, secundario a una miocardiopatía de estrés desencadenada por una crisis catecolaminérgica en un paciente sin comorbilidad previa; con buena evolución clínica tras un diagnóstico y tratamiento precoz dirigido dada la afectación cardiovascular en contexto del incidentaloma suprarrenal objetivado.

PALABRAS CLAVE

Feocromocitoma, catecolaminas, hipertensión arterial, arritmia, shock cardiogénico, dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD), impella CP, Tomografía Axial Computarizada (TAC).

CASO CLÍNICO

Varón de 69 años, vida activa, antecedentes personales de HTA, DM-II (ADO) no insulino dependiente, exfumador. Estudiado en 2018 en Cardiología tras emergencia hipertensiva con angina hemodinámica y daño miocárdico mediante coronariografía (arterias coronarias sin lesiones significativas) y ETT (ecocardiograma transtorácico) con FEVI conservada y datos de cardiopatía hipertensiva.

Cuadro febril de 24 horas de duración con clínica miccional en probable relación a una ITU por lo que se inició tratamiento antibiótico (Norfloxacino). No dolor abdominal, refiere leve dolor lumbar con la micción sin otros signos de alarma, sin antecedentes de cólicos ni litiasis, sin otra sintomatología acompañante.

Acude a urgencias por presentar de forma aguda dolor torácico opresivo precordial asociando diaforesis. A su llegada a urgencias consciente, sin focalidad ni otra clínica neurológica, autonomía respiratoria sin oxigenoterapia SpO₂ 97%, FR 18 rpm. Hemodinámica TA: 166/95 mmHg, FC 130 lpm. T°: 36°C. En el ECG se objetiva ritmo sinusal regular con QRS ancho con morfología de BCRHH (ya descrito en ECG previos) sin otras alteraciones. Se realiza ecoscopia que muestra aquinesia mitad distal de cara anterior, septal, lateral e inferior con motilidad segmentaria infero-lateral conservada, FEVI 35%, resto sin alteraciones.

Ante dichos hallazgos clínicos y ecocardiográficos se decide activar código infarto, trasladando al paciente a sala de hemodinámica donde se realiza cateterismo diagnóstico terapéutico, objetivándose arterias coronarias sin lesiones significativas. Ingreso posterior en la Unidad Coronaria donde presenta cuadro de insuficiencia respiratoria hipoxémica con deterioro hemodinámico, disfunción renal aguda y datos clínico analíticos de sepsis, iniciándose antibioterapia empírica con Piperacilina-tazobactam y Levofloxacino. Se avisa a UCI decidiendo ingreso en dicha unidad.

Ingreso en la UCI en situación de disfunción multiorgánica. Fallo respiratorio hipoxémico multifactorial inflamatorio y congestivo en contexto de edema agudo de pulmón que requiere de soporte inicial con OAF y VMNI, a pesar de lo cual el paciente presenta mala evolución con necesidad de intubación orotraqueal y conexión a VMI (ventilación mecánica invasiva). Hemodinámica inicial con tendencia HTA persistente, a pesar de antihipertensivos endovenosos a altas dosis, marcada disautonomía (Figura 1), hiperdinamia con taquicardia supraventricular intranodal-vía accesoria refractaria a tratamiento farmacológico y eléctrico con inestabilidad

hemodinámica; no presenta nuevos datos de daño miocárdico analítico y eléctrico con pico de biomarcadores de daño miocárdico (CK 362 U/L, Tpl 5439.5 pg/mL, BNP 2541 pg/mL). Progresivo deterioro hemodinámico, empeoramiento cardiológico evolucionando a shock cardiogénico con deterioro en la disfunción ventricular severa (FEVI 10-15%), insuficiencia mitral moderada funcional secundaria a miocardiopatía dilatada no isquémica idiopática sin otras alteraciones; precisa de soporte vasopresor e inotrópico a dosis medias altas, a pesar de lo cual continúa el progresivo empeoramiento global con datos clínico analíticos de hipoperfusión sistémicos con acidosis metabólica hiperlactacidémica severa (lactato >120 mg/dL), empeoramiento de función renal (AKI estadio III KDIGO oligúrico) y hepática de origen multifactorial. Dada la situación global se inicia soporte con TCRR (técnicas continuas de reemplazo renal), ampliacobertura antibiótica con Meropenem, Ciprofloxacino, Linezolid con cultivos iniciales negativos. Descompensación hiperglucémica e hipertiroidismo subclínico. Se realiza una TAC toracoabdominal donde se descarta TEP y se objetiva consolidaciones parenquimatosas en ambos lóbulos inferiores sugestivo de focos inflamatorios infecciosos, descompensación hídrica y líquido pleural bilateral leve; además de nódulo suprarrenal derecho de 37 mm, indeterminado.

Situación de shock cardiogénico (SCAI-D) severo con fallo respiratorio grave, DSVI severa secundaria a MCD no isquémica no filiada en contexto de estrés vs catecolaminérgica refractario a tratamiento con el soporte inicial farmacológico por lo que se decide inicio de soporte mecánico con Impella CP (dispositivo de asistencia ventricular izquierda-LVAD). Ajuste de tratamiento antihipertensivo y antiarrítmico dado el incidentaloma en la TAC abdominal. Tras 72 horas de terapia con dicho soporte presenta mejoría progresiva de la función cardíaca y respiratoria con resolución de las otras disfunciones orgánicas. Retirada del Impella CP sin complicaciones precisando durante 24 horas de tratamiento con Levosimendán con posterior normalización de la función cardíaca, precisando de anticoagulación sistémica con HNF sin datos de disfunción hematológica. Destete progresivo de soporte multiorgánico con retirada precoz de las TCRR tras la normalización de la función renal y congestión sistémica, destete convencional de la VMI con extubación y consolidación de la autonomía respiratoria, retirada de la antibioterapia tras completar ciclo de ésta con normalización de biomarcadores inflamatorio infecciosos y microbiología negativa. Se completa estudio donde se evidencia catecolaminas aumentadas en orina (Metanefrinas 4220 ug/24h, Normetanefrinas 5502 ug/24h) y en plasma con posterior estudio mediante TAC y RM en las cuales se informa de lesión

sospechosa de feocromocitoma. El paciente presenta buena evolución global con alta de UCI, posterior intervención quirúrgica definitiva exitosa mediante la realización de una suprarrenalectomía derecha con diagnóstico anatomopatológico de feocromocitoma.

DISCUSIÓN

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino, originado en las células enterocromafines, secretor de catecolaminas que se localiza típicamente en las glándulas suprarrenales. Es un tumor de baja incidencia con alta mortalidad, más frecuente en varones, en edad pediátrica, siendo el 90% de éstos de origen esporádico y el 10% de los tumores restantes se encuentran asociados a síndromes genéticos de tipo hereditario como la neurofibromatosis, la enfermedad de Von Hippel Lindau y neoplasia endocrina múltiple tipo dos (MEN2). Presenta clínica muy variada, denominado “el gran simulador”, siendo lo más frecuente las alteraciones cardiovasculares desde casos leves a casos graves, entre las cuales destacan la hipertensión arterial, la cefalea, la diaforesis o palpitaciones entre otros. La fisiopatología de este tumor deriva del exceso de producción de catecolaminas producidas a nivel adrenal o extra adrenal (1, 2). Las catecolaminas circulantes estimulan los receptores alfa adrenérgicos y beta adrenérgicos situados en múltiples zonas del organismo provocando una serie de acciones “fisiológicas”. En cuanto a la estimulación de los receptores alfa, provoca una vasoconstricción intensa en los vasos sanguíneos, aumento de la contractilidad cardíaca, gluconeogénesis, glucogenolisis y disminución de la peristalsis intestinal, y en cuanto a la estimulación de los receptores beta genera un aumento del inotropismo y cronotropismo entre otros. Situaciones de “estrés” como infecciones, cirugías, tóxicos/fármacos,... (Tabla 1) son causas frecuentes de inicio de la producción excesiva de catecolaminas con activación de éstas. El diagnóstico se basa en un estudio bioquímico adecuado dirigido y pruebas complementarias de imagen. Niveles elevados de cuatro veces del rango de referencia de metanefrinas plasmáticas y urinarias fraccionadas (metanefrina, normetanefrina) presenta una probabilidad cercana al 100% de padecer esta condición; niveles elevados de Cromogranina A se encuentran elevados en el 80% de los casos en pacientes con feocromocitoma (3); la TAC abominopélvico se considera como la prueba inicial estándar con una sensibilidad del 85% a nivel adrenal y 90% a nivel extra adrenal, siendo la RM mejor opción en pacientes con enfermedad metastásica (1, 3, 4).

El tratamiento requiere un manejo farmacológico apropiado de la tensión arterial y control de la frecuencia cardíaca, previo a la resección quirúrgica del tumor, recomendando la adrenalectomía parcial o mínimamente invasiva como la mejor opción para pacientes seleccionados (1,2,3,4) (Figura 4).

Por otro lado, definimos el Shock Cardiogénico como aquel estado de disoxia e hipoperfusión tisular en el cual el corazón no tiene la capacidad de mantener un gasto cardíaco adecuado para suplir las demandas metabólicas tisulares. Se debe a una marcada disfunción sistólica y diastólica, caída del volumen-latido, presión sistólica menor de 80 mmHg, presión de llenado ventricular y presión capilar pulmonar elevadas y un índice cardíaco menor de 1.8 L/min/m². Esta disminución de flujo sanguíneo efectivo se manifiesta clínicamente con disfunción multiorgánica siendo el cerebro, el pulmón, los riñones y las vísceras esplánicas los órganos con mayor afectación (8, 9). Su incidencia varía de un 2%-20% con una mortalidad muy elevada variando de un 50%-80% (9).

Múltiples causas conducen al shock cardiogénico, siendo el infarto agudo de miocardio la causa más frecuente (9, 10). El diagnóstico y tratamiento precoz requiere de una adecuada evaluación clínico analítica, estudios de imagen mediante radiografía de tórax y ecocardiograma. Para el manejo terapéutico adecuado se requiere de una monitorización hemodinámica avanzada, resucitación inicial con medidas de soporte general, terapia farmacológica específica, incluso dispositivos de asistencia mecánica y técnicas de revascularización percutánea y/o quirúrgica en contexto de la gravedad del cuadro (7, 8, 9).

Exponemos una presentación clínica de un feocromocitoma con rápida evolución tórpida, con un inicio de clínica leve compatible con angina hemodinámica que evoluciona rápidamente hacia un fallo respiratorio agudo hipoxémico congestivo grave y disfunción multiorgánica secundaria al shock cardiogénico producido como consecuencia de la descarga catecolaminérgica, originando una miocardiopatía dilatada aguda por estrés no isquémica tras confirmar en el cateterismo la ausencia de lesión coronaria.

El feocromocitoma es una patología con elevada mortalidad (1, 3, 7), por lo que el reconocimiento y el diagnóstico precoz ha sido clave para conseguir una evolución satisfactoria para nuestro paciente. El manejo terapéutico inicial está condicionado por la disautonomía e hiperdinamia de difícil control, con hipertensión arterial y taquiarritmia supraventricular refractaria a tratamiento médico y eléctrico (1, 7), lo cual se reconoce como una de las posibles manifestaciones clínicas más frecuentes de éstos pacientes (1,

5, 6), perpetuando así la inestabilidad hemodinámica con la que ingresó y acentuando la miocardiopatía, disfunción ventricular e hipoxemia. Se realizó manejo precoz e inicial del shock cardiogénico en el cual incluye el uso de ventilación mecánica, inotrópico y vasopresores (9, 10). Tras estas medidas de resucitación inicial se profundizó sobre una búsqueda activa de la etiología del shock. Se realizó una TAC toracoabdominal en el cual se objetiva como hallazgo a nivel abdominal un nódulo suprarrenal derecho de 37mm (Figura 3). Tras dicha estabilización inicial se decide realización de nuevo de una angiografía coronaria sin objetivar lesión coronaria de nuevo, descartando afectación embólica transitoria o vasoespasmo coronario producido por dicha entidad (5, 6); decidiendo la implantación e inicio terapéutico con Impella CP percutáneo femoral dada la ausencia de mejoría con el tratamiento farmacológico a dosis elevadas evolucionando a un shock cardiogénico refractario (SCAI-D) (Figura 2).

Se han publicado recientemente varios estudios y protocolos de manejo con LVAD-Impella CP (bomba transaórtica de flujo microaxial) (9, 10) (Tabla 2) que, en nuestro caso, fue satisfactorio con muy buena evolución clínica consiguiendo una adecuada descarga ventricular izquierda con resolución de la hipoxemia congestiva, mejoría de la disfunción ventricular y resolución de la disfunción multiorgánica. Tras 72 horas de terapia con el Impella CP se procedió a la retirada de éste sin complicaciones, con necesidad durante 24 horas de terapia con Levosimendán con objetivo ionodilatador (9) y posterior normalización de la FEVI y estructura miocárdica; resolución del fallo respiratorio con destete exitoso de la ventilación mecánica con autonomía respiratoria, y adecuada normalización del resto de disfunciones orgánicas. Tras objetivarse el incidentaloma suprarrenal asociando una clínica compatible con un posible tumor neuroendocrino, se optimizó y se guió la estrategia terapéutica en vistas a dicho hallazgo (Figura 4); se retiraron fármacos implicados en reacciones adversas y precipitantes de crisis catecolaminérgicas, se aumentó la expansión volémica y se llevó a cabo un manejo estricto de control hemodinámico; realizándose un antagonismo de los receptores alfa (Fenoxibenzamina y Doxazosina), antagonismo de los canales del calcio y posterior inicio de beta bloqueadores cardioselectivos (1, 2, 7); aportando una mejoría significativa en cuanto a la estabilización hemodinámica con el beneficio de la reducción en la postcarga y esfuerzo miocárdico (1, 2, 3, 4, 7).

El diagnóstico definitivo del feocromocitoma se obtuvo, además de por la imagen de la TAC sugestiva, mediante los niveles elevados superior a cuatro veces el rango de normalidad de metanefrinas urinarias y

plasmáticas fraccionadas, así como niveles elevados de Cromogranina A (1, 3, 4). Finalmente, el paciente fue intervenido de forma diferida tras estabilización global realizándose una suprarrenalectomía derecha (1, 7) con diagnóstico anatomopatológico de Feocromocitoma pT2 de comportamiento biológico agresivo (Score de PASS 8) con buena evolución clínica global (1, 2).

El objetivo de esta revisión es dar a conocer los signos y síntomas sugestivos en pacientes con feocromocitoma, la importancia de adquirir la alta sospecha clínica y el reconocimiento precoz de dicha entidad etiológica con el objetivo de adecuar las medidas preventivas diagnóstico-terapéuticas para evitar las complicaciones mortales que se pueden presentar como las arritmias cardíacas, edema pulmonar o cuadros de extrema gravedad como la miocardiopatía de estrés complicada con shock cardiogénico y así mejorar la supervivencia de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jacques, W. Lenders, M. et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2014, 99(6): 1915-1942.
2. Mamilla, D. Katherine, A. Brofferio, A. et al. Postoperative Management in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancers (Basel)*. Jul 2019, 11(7): 936.
3. Mora, V. The hemodynamic challenge: pheochromocytoma and anesthetic management. *Revista Médica Sinergia*. Vol 5 (3), Marzo 2020, e393.
4. Ramachandran, R. Rewari, V. Current perioperative management of pheochromocytomas. *Indian. J. Urol.* 2017, 33, 19-25.
5. Prejbisz, A. Lenders, JW. Eisenhofer, G. Januszewicz, A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens*. 2011; 29:2049-2060.
6. Zelinka, T. Petrák, O. et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2012; 44:379-384.
7. Pacak K. Manejo preoperatorio del paciente con feocromocitoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:4069-79.
8. Kapur, NK. Kanwar, M. Sinha, S. et al. Criteria for defining stages of cardiogenic shock severity. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul, 80 (3): 185-198.
9. Vahdatpour, C. Collins, D. et al. Cardiogenic Shock. *Journal of the American Heart Association*. October 21, 2022.
10. Van Diepen, S, Katz, JN. et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 136:e232–e268.

Figura 1.

Disautonomía hemodinámica. Una de las principales y más frecuentes manifestaciones clínicas característica del feocromocitoma. Se objetiva en la curva verde de monitorización de tensión arterial continua la gran variabilidad de cifras tensionales.

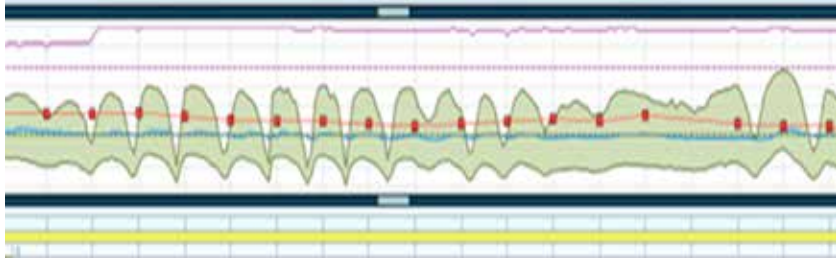
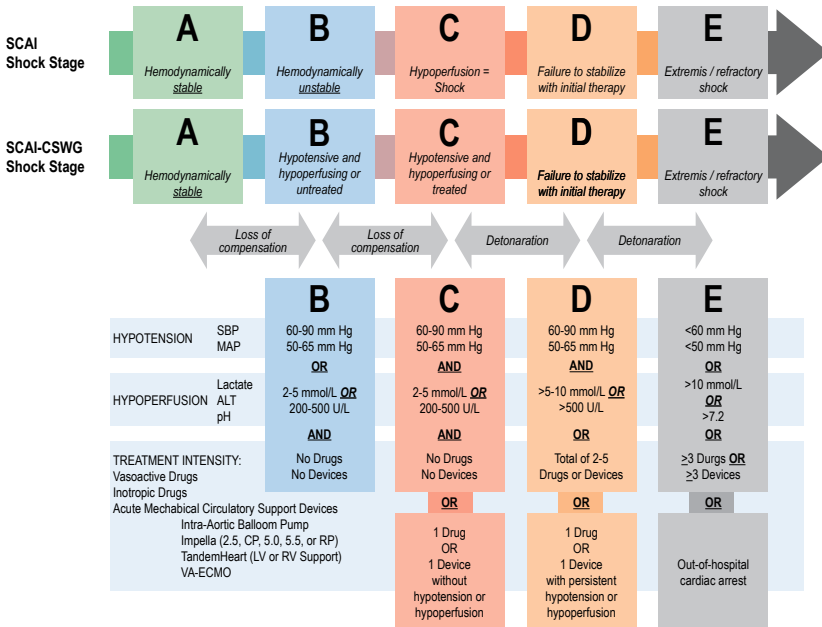


Figura 2.

Criterios de definición, clasificación y manejo terapéutico del Shock Cardiogénico (8).

CENTRAL ILLUSTRATION Clinical Variables and Parameters to Define Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Stages



Kapur NK, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;30(3): 185-198

Figura 3.

Imagen de incidentaloma suprarrenal derecho en la TAC abdominal.



Figura 4.

Algoritmo propuesto para el tratamiento preoperatorio de pacientes con feocromocitoma/paraganglioma (7).

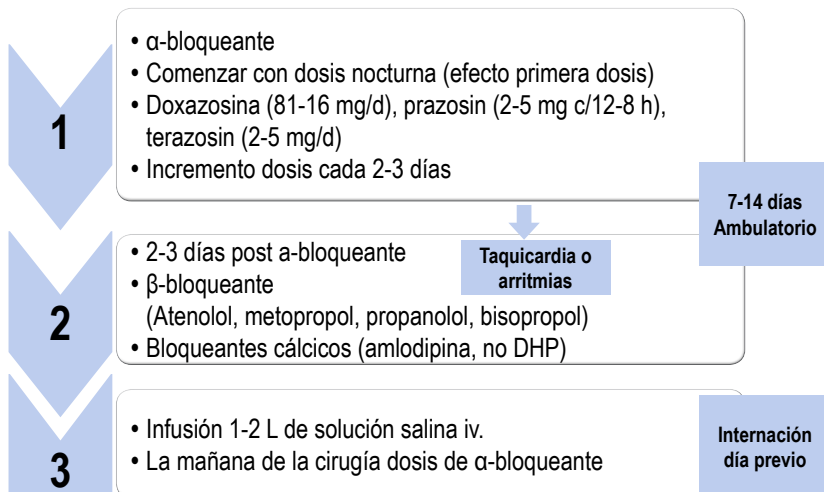


Tabla 1.

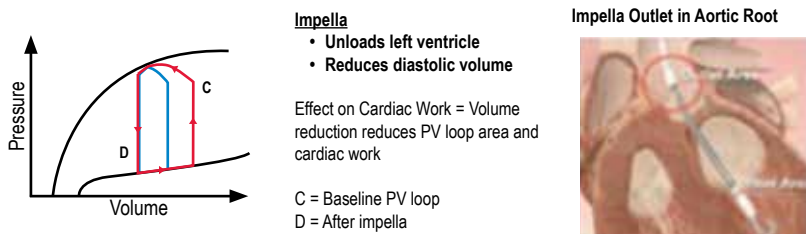
Fármacos que están implicados en reacciones adversas en pacientes con femocromocitoma y que pueden desencadenar crisis (1).

Class of Drugs	Examples
Dopamine D2 recepto antagonists (including some antiemetic agents and antipsychotics)	Metoclopramide, sulpiride, amisuloride, tiapride, chlorpromazine, prochlorperazine, droperidol
β -Adrenergic receptor blockers ^a Sympathomimetics	Propranolol, sotalol, timolol, nadolol, labetalol Pphedrine, pseucoephedrina, fenfluramine, methyphenidate, phentermine, dexamfetamine Morphine, pethidine, tramadol Amitriptyline, mipramine
Opioid analgesics	
Norepinephrina reuptake inhibitors (including tricyclic antirepressants)	Parosetine, fluoxetine
Serotonin reuptake inhibitors (rarrley reported)	Tranlycypromine, moclobemide, phenelzine
Monoamine oxidase inhibitors	Dexamethasone, prednisone, hydrocortisone
Corticosteroids	betamethasone ACTH glucagon
Reptides	Succinylcholine, tubocurarine, atracurium
Neuromuccular blocking agents	

^a Although most case reports on β -adrenergic receptor blockckers pertain to nonselective blockers, se ective β_1 -blockers may also presipitate a crisis because at higher doses they may lose β_1 -selectivity

Tabla 2.

Impella CP (LVAD). Bomba transaórtica de flujo microaxial. Flujo sanguíneo anterógrado desde el inlet (intraventricular) hacia el outlet normposicionado en aorta ascendente craneal a la válvula aórtica.



Impella

- Unloads left ventricle
- Reduces diastolic volume

Effect on Cardiac Work = Volume reduction reduces PV loop area and cardiac work

C = Baseline PV loop
 D = After impella

Impella Outlet in Aortic Root



PRESENTACIÓN PÓSTER SELECCIONADOS



ATRESIA ESOFÁGICA TIPO III, DXTROCARDIA Y ARCO AÓRTICO IZQUIERDO: IMPLICACIONES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS DE UN COMPLEJO MALFORMATIVO EXCEPCIONAL

Autor: _____

Javier Arredondo Montero

Especialidad: _____

Cirugía Pediátrica

Centro de trabajo: _____

Hospital Universitario de Navarra (HUN)

Autores colaboradores: _____

Moreno Alfonso J.C., Ros Briones R., Ugarte L.

Supervisión clínica: _____

Molina Caballero A.Y.



RESUMEN

La asociación entre atresia esofágica y otras anomalías congénitas es conocida. En algunas ocasiones, los pacientes pueden presentar conjunciones de anomalías anatómicas no descritas previamente que constituyen un reto diagnóstico y terapéutico.

Caso clínico:

Paciente pretérmino de 35 semanas con diagnóstico prenatal de isomerismo izquierdo y polihidramnios. El estudio postnatal confirmó el diagnóstico de dextrocardia, arco aórtico izquierdo y atresia esofágica tipo III. Se decidió la corrección quirúrgica mediante toracotomía posterolateral derecha. La evolución fue favorable.

Conclusiones:

El abordaje por toracotomía posterolateral derecha es factible y seguro en estos pacientes. Un adecuado estudio anatómico de la disposición del corazón y los grandes vasos es esencial antes de decidir el abordaje quirúrgico para la corrección de la atresia esofágica.

PALABRAS CLAVE

Atresia esofágica; toracotomía derecha; dextrocardia; arco aórtico izquierdo; fistula traqueoesofágica.

INTRODUCCIÓN

La atresia esofágica (AE) es una malformación congénita cuyo origen radica en un fallo en el desarrollo y posterior separación de la estructura precursora común de la tráquea y del esófago en humanos, lo que condiciona una ausencia de continuidad en la luz esofágica (1). La incidencia de AE es de 1 caso por cada 3000-4500 recién nacidos vivos (2). Aunque la AE se ha relacionado con alteraciones genéticas específicas y con una mayor edad materna (2), hoy en día se considera una patología de etiología desconocida y de probable carácter multifactorial. Existen 5 tipos de AE claramente definidos, siendo el más frecuente el denominado tipo III (según la clasificación de Ladd) o tipo C (según la clasificación de Gross). Este subtipo, caracterizado por la presencia de un bolsón esofágico proximal atrésico y un bolsón esofágico distal que se encuentra conectado a la tráquea (formando una fístula traqueoesofágica), representa más del 80% de los casos de AE reportados en la literatura científica. La asociación entre AE y otras anomalías congénitas es bien conocida, siendo el ejemplo más ilustrativo el complejo malformativo VACTERL (acrónimo inglés para sintetizar las principales alteraciones propias de este síndrome: alteraciones vertebrales, atresia anal, malformaciones cardíacas, anomalías traqueales, atresia esofágica, anomalías renales y afectación de las extremidades) (2). Sin embargo, en algunas ocasiones los pacientes pueden presentar conjunciones de anomalías no descritas previamente que constituyen un reto diagnóstico y terapéutico. El diagnóstico de AE es clínico y radiológico, siendo de especial relevancia para la planificación preoperatoria el ecocardiograma. Dado que el tratamiento de esta entidad, que es quirúrgico, se realiza mediante toracotomía (o toracoscopia), es esencial conocer la disposición de los grandes vasos y la presencia de potenciales variaciones anatómicas vasculares para decidir el abordaje quirúrgico más seguro.

CASO CLÍNICO

Niña nacida pretérmino (35 semanas de edad gestacional), con diagnóstico prenatal de isomerismo izquierdo (con agenesia de vena cava inferior y persistencia de vena cava superior izquierda), polihidramnios y sospecha de atresia intestinal.

Al nacer presentó dificultad respiratoria inmediata, por lo que se inició soporte respiratorio no invasivo con presión positiva. Se colocó una sonda nasogástrica y se realizó una radiografía de tórax, que mostró la sonda enrollada en la parte superior del esófago y una adecuada aireación del resto del paquete intestinal. También se confirmó la presencia de la dextrocardia (Figura 1). Se realizó una ecografía abdominal, una ecografía transfontanelar y una ecocardiografía, confirmándose las alteraciones descritas prenatalmente e identificándose un hígado centralizado y un arco aórtico izquierdo. Se completó el estudio con un tránsito esofagogastroduodenal (TEGD) que confirmó la presencia de un bolsón esofágico atrésico a nivel del cuerpo vertebral T2. Ante la sospecha de atresia esofágica tipo III, se indicó la corrección quirúrgica.

Se optó por un abordaje mediante toracotomía posterolateral derecha. Se accedió al mediastino rechazando el corazón y se realizó un cierre de la fístula traqueoesofágica y una anastomosis esofágica primaria termino-terminal (Figura 2). En el 7º día postoperatorio, un TEGD mostró la presencia de una fístula anastomótica filiforme que se manejó de forma conservadora, confirmándose su resolución en el 12º día postoperatorio. La paciente evolucionó favorablemente y actualmente está de alta y en seguimiento evolutivo.

DISCUSIÓN

La disposición más habitual del arco aórtico en el ser humano es izquierda, con una incidencia de arco aórtico derecho (AAD) de en torno al 5% en los pacientes con AE (3). En el caso de documentarse un AAD, se consideran aceptables ambos abordajes quirúrgicos, siendo el abordaje mediante toracotomía izquierda conceptualmente más sencillo por la ausencia de cayado aórtico a dicho nivel. Aunque la evidencia es limitada, revisiones recientes sugieren que debe primarse el abordaje izquierdo dada la mayor tasa de complicaciones en los pacientes en los que inicialmente se realiza un abordaje derecho y posteriormente se convierte a un abordaje izquierdo (4).

En relación con la dextrocardia, es una condición congénita en la que el corazón se localiza en el lado derecho del tórax. El origen embriológico de esta alteración anatómica, aunque no está claramente dilucidado, parece estar relacionado con el bucle cardíaco que se produce tras la formación del tubo cardíaco. Este bucle determina la posición ventricular en relación con las aurículas. Un fallo en la migración de este bucle condiciona la aparición de la dextrocardia. La dextrocardia puede estar asociada o no a la transposición de los grandes vasos (5,6). Por último, la asociación de atresia esofágica con defectos de lateralidad (entre los que se incluye la dextrocardia) es excepcional, existiendo casos aislados reportados en la literatura científica (7).

La literatura sobre la presentación clínica concomitante de dextrocardia y atresia esofágica es escasa. En una publicación reciente, un paciente con atresia esofágica tipo III, dextrocardia y complejo VACTERL fue abordado mediante una toracoscopia derecha (8). Los autores informaron de una dificultad técnica debido a la falta de espacio en la cavidad secundaria a la dextrocardia, pero el procedimiento fue exitoso y la evolución del paciente fue favorable. En otro caso publicado previamente, un paciente diagnosticado de atresia esofágica tipo III y dextrocardia fue abordado a través de una toracotomía posterolateral derecha, aunque ese caso el paciente presentaba adicionalmente una agenesis pulmonar unilateral. En este caso, el anestesista inició soporte inotrópico intravascular mediante una perfusión de dopamina para mantener un rendimiento cardíaco adecuado durante la retracción cardíaca. Como detalle quirúrgico de relevancia, los autores reportaron que cada pocos minutos y a discreción del anestesista, liberaban la presión sobre el corazón para permitir la recuperación cardíaca (9). Por último, otro grupo de trabajo reportó recientemente el caso de una atresia esofágica asociada a un Situs Inversus Totalis en la que el paciente fue abordado mediante una toracotomía izquierda (10). El caso aquí descrito constituyó un reto quirúrgico, dado que la paciente tenía un arco aórtico izquierdo y dextrocardia. Tras una cuidadosa evaluación, se eligió el acceso a través de una toracotomía derecha, ya que se consideró que sería técnicamente más sencillo abordar el hemitórax en el que no se encontraba el arco aórtico para realizar el procedimiento.

CONCLUSIONES

Dado que las anomalías en la disposición del corazón y los grandes vasos pueden estar asociadas a la atresia traqueoesofágica, es esencial una caracterización radiológica exhaustiva de estos pacientes antes de decidir el enfoque quirúrgico adecuado. Basándonos en nuestra revisión de la literatura existente y en nuestra experiencia clínica, creemos que lo que debe guiar la decisión con respecto a una toracotomía derecha o izquierda en pacientes con dextrocardia asociada es la posición del arco aórtico. La experiencia quirúrgica del equipo y el estado hemodinámico y respiratorio del paciente son también factores esenciales a considerar en esta decisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fausett SR, Klingensmith J. Compartmentalization of the foregut tube: developmental origins of the trachea and esophagus. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2012 Mar-Apr; 1(2):184-202. doi: 10.1002/wdev.12.
2. Baldwin D, Yadav D. Esophageal Atresia. 2022 May 8. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
3. Lal DR, Gadepalli SK, Downard CD, Minneci PC, Knezevich M, Chelius TH et al. Midwest Pediatric Surgery Consortium. Infants with esophageal atresia and right aortic arch: Characteristics and outcomes from the Midwest Pediatric Surgery Consortium. *J Pediatr Surg.* 2019 Apr; 54(4):688-692. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.002.
4. Mentessidou A, Avgerinos I, Avgerinos N, Skandalakis PN, Mirilas P. Right or left thoracotomy for esophageal atresia and right aortic arch? Systematic review and surgicoanatomic justification. *J Pediatr Surg.* 2018 Nov; 53(11):2128-2135. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.06.015.
5. Perloff JK. The cardiac malpositions. *Am J Cardiol.* 2011 Nov 01; 108(9):1352-61.
6. De la Cruz MV, Anselmi G, Munos-Castellanos L, Nadal-Ginard B, Munoz-Armas S. Systematization and embryological and anatomical study of mirror-image dextrocardias, dextroversions, and laevoversions. *Br Heart J.* 1971 Nov; 33(6):841-53.
7. Lin AE, Krikov S, Riehle-Colarusso T, Frías JL, Belmont J, Anderka M et al. National Birth Defects Prevention Study. Laterality defects in the national birth defects prevention study (1998-2007): birth prevalence and descriptive epidemiology. *Am J Med Genet A.* 2014 Oct; 164 A(10):2581-91. doi: 10.1002/ajmg.a.36695.
8. Harumatsu T, Kaji T, Nagano A, Matsui M, Murakami M, Sugita K et al. Successful thoracoscopic treatment for tracheoesophageal fistula and esophageal atresia of communicating bronchopulmonary foregut malformation group IB with dextrocardia: a case report of VACTERL association. *Surg Case Rep.* 2021 Jan 6; 7 (1):11. doi: 10.1186/s40792-020-01099-y.
9. Rentea RM, Oyetunji TA, Erkmann J, Knowlton JQ, Hendrickson RJ. Review of surgical and anesthetic management for esophageal atresia with tracheoesophageal fistula, unilateral pulmonary agenesis and dextrocardia. *Pediatr Surg Int.* 2017 Jul; 33 (7):817-821. doi: 10.1007/s00383-017-4090-7.
10. Barman S, Mandal KC, Shukla RM, Mukhopadhyay B. Esophageal atresia with tracheoesophageal fistula associated with situs inversus totalis. *Indian J Surg.* 2014 Jun; 76(3):239-40. doi: 10.1007/s12262-013-0967-4.

Figura 1.

Radiografías de tórax anteroposterior y lateral. Se observa la presencia de dextrocardia (*). Aireación normal de la cámara gástrica y del paquete intestinal visible (cabeza de flecha). A nivel torácico (T2) se observa el bucle de la sonda nasogástrica (flecha).

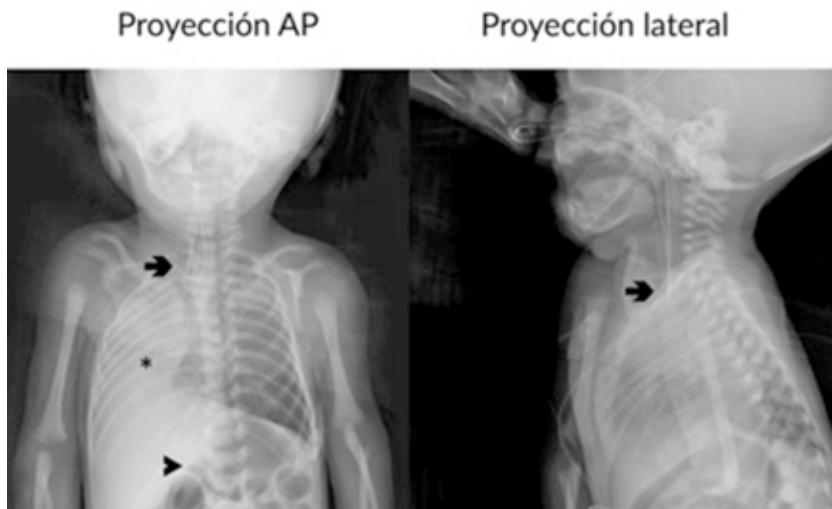


Figura 2.

Fotografía intraoperatoria. A: Tras la toracotomía, se observa la presencia del corazón en el centro del campo quirúrgico (asterisco). B Referencia de la fístula traqueo-esofágica con cinta de silicona (flecha blanca).

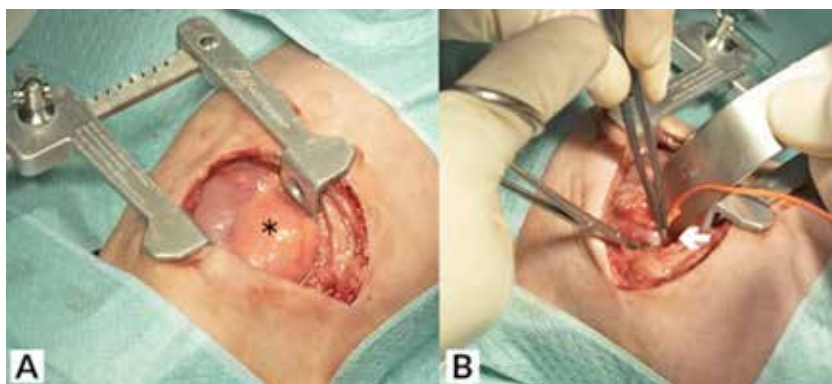
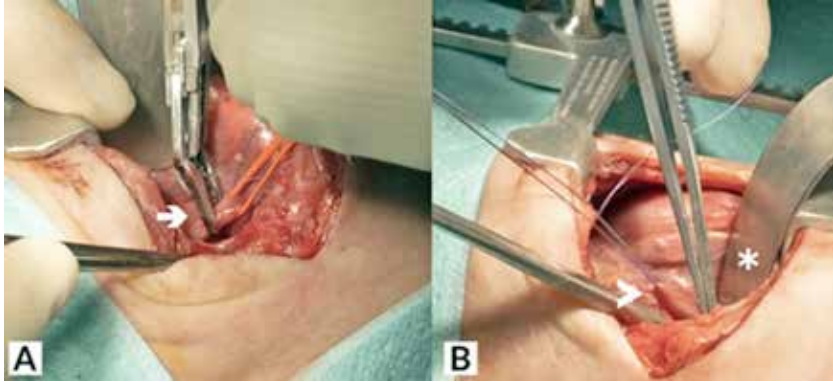


Figura 3.

Fotografía intraoperatoria. A: Clipaje fistula traqueoesofágica (flecha blanca). B: bolsón esofágico inferior, traccionado mediante una sutura (cabeza de flecha blanca). Obsérvese la presencia del retractor, que desplaza el corazón (asterisco).



EL PAPEL DE LA CIRUGÍA PLÁSTICA RECONSTRUCTIVA EN EL MANEJO QUIRÚRGICO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME: A PROPÓSITO DE UN CASO

Autor: _____

Iñigo Arroyo Pérez

Especialidad: _____

Cirugía Plástica, Estética y Reparadora

Centro de trabajo: _____

Clínica Universidad de Navarra (CUN)

Autora colaboradora: _____

Corral Alonso P.

Supervisión clínica: _____

Aubá Guedea C.



RESUMEN

Mujer de 38 años, diagnosticada de glioblastoma, que acude a nuestro Centro para cirugía de rescate tras recidiva tumoral e infección de herida quirúrgica. Se llevó a cabo en agosto de 2021 refrescamiento de la herida quirúrgica, resección de la recidiva tumoral y cierre mediante colgajo de rotación de galea. Tras recibir radioterapia externa y quimioterapia, en mayo de 2022, se evidencia nuevamente progresión tumoral asociada a deterioro clínico, por lo que nuevamente acude a nuestro Centro para resección tumoral y reconstrucción del defecto resultante de partes blandas mediante colgajo libre de músculo dorsal ancho y cobertura con injerto de piel parcial, dada la imposibilidad de cierre mediante colgajos locales por antecedentes de radioterapia e infección de la herida quirúrgica y osteomielitis. El postoperatorio resultó satisfactorio, pudiendo remitir a la paciente a su centro de referencia para continuar tratamiento sistémico adyuvante.

PALABRAS CLAVE

Glioblastoma, progresión tumoral, colgajo, colgajo libre, anastomosis vascular.

INTRODUCCIÓN

El glioblastoma es el tumor primario del sistema nervioso central más frecuente, uno de los más agresivos y para el cual no disponemos de tratamiento curativo actualmente (1). Dentro de los factores pronósticos más importantes de cara a frenar la progresión de la enfermedad se encuentra la cirugía de resección tumoral completa (1). En los últimos años, debido al aumento en la supervivencia de estos tumores que reciben tratamiento (media de 15 meses), la incidencia de recidivas con indicación quirúrgica por el aceptable estado de autonomía de los pacientes ha ido en aumento (1). Esto supone la reintervención sobre un tejido no solo intervenido previamente con la fibrosis tisular consecuente, sino también muy probablemente dañado por la radioterapia y que, en ocasiones, asocia antecedentes de infección de partes blandas (1,2). Es por ello por lo que el aporte de tejido sano, por medio de la realización de colgajos locales o en ocasiones la transferencia microvascular de un colgajo libre resulta crucial de cara a asegurar un adecuado cierre de la herida quirúrgica para poder completar el tratamiento sistémico adyuvante con radioterapia y quimioterapia (1,2).

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente mujer de 38 años que es remitida a nuestro Centro, en agosto de 2021, procedente de otra institución sanitaria. El 18/02/2021 fue intervenida en su centro de referencia para resección de lesión ocupante de espacio temporal derecho tras episodio de crisis epiléptica, estableciéndose el diagnóstico de Glioblastoma grado IV de la OMS 2016, no asociado a mutación de IDH1 ni IDH2. Cuatro semanas después de la cirugía es nuevamente intervenida por dehiscencia de herida quirúrgica, aislándose *P. aeruginosa* con mala evolución de la herida, no pudiendo iniciar adyuvancia con radio-quimioterapia.

En agosto de 2021 es remitida a nuestro Centro tras objetivarse signos de progresión tumoral en RMN cerebral de control de mayo de 2021. Tras ser valorada, el 23/08/2021 se realizó intervención quirúrgica por parte de los departamentos de Neurocirugía y Cirugía Plástica para refrescamiento de la herida, ampliación de craneotomía circular y retirada de hueso afecto, resección de la recidiva tumoral y realización de colgajo de rotación de galea como cierre por primera intención, aislándose *P. aeruginosa* y *Cutibacterium acnés*. Preciso de reintervención al mes para refrescamiento del borde superior del colgajo de galea por dehiscencia, descartándose

coleciones flogóticas y fistula de líquido cefalorraquídeo, procediéndose al cierre directo mediante ampliación del colgajo de galea.

Con un adecuado cierre de la herida quirúrgica, nuevamente acude a su centro de referencia para recibir radioterapia externa (60 Gy en 25 fracciones) y tratamiento quimioterápico con Temozolomida/Fotemustina, hasta que en junio de 2022 acude nuevamente a nuestro Centro para ser valorada para posible reintervención quirúrgica por recidiva en contexto de progresión clínico-radiológica evidenciada en RMN de control del 16/05/2022.

El 20/06/2022 se realizó resección de la recidiva tumoral por parte de Neurocirugía y reconstrucción del defecto de partes blandas resultante a nivel parieto-temporal derecho por parte del departamento de Cirugía Plástica. Dados los antecedentes de radioterapia e infección local, la piel de alrededor de la herida mostraba un aspecto atrófico, con lo que en esta ocasión no resultaba adecuado el cierre mediante colgajos locales, por lo que se diseña colgajo libre de músculo dorsal ancho derecho de 16x10 cm basado en su pedículo principal (vasos toracodorsales), dada así la posibilidad de transferir tejido abundante sano bien vascularizado, a su largo pedículo vascular y a la baja morbilidad en zona donante. Se marcan límites del colgajo a nivel del borde inferior de la escápula, línea media de espalda a nivel de las seis últimas vertebrae torácicas hasta la cresta iliaca, y borde anterior mediante el trazado de una línea oblicua desde el punto medio de la cresta iliaca a la axila (Figura 1). Se lleva a cabo la transferencia del colgajo a región temporo-parietal derecha y se realiza anastomosis vascular a vasos faciales previamente identificados con Doppler dado que, tras la disección de la arteria temporal superficial, también identificada previamente con Doppler, observamos bajo calibre de dicho vaso (Figura 2). Tras el "inset" y remodelado del colgajo al defecto en cuero cabelludo, una vez refrescado el tejido atrófico, se lleva a cabo la cobertura del colgajo muscular mediante injerto de piel de espesor parcial (IPEP) procedente de la cara anterolateral de muslo derecho. Se monitoriza el colgajo en el postoperatorio inmediato y durante el ingreso evaluando la permeabilidad de la anastomosis vascular mediante Doppler, objetivándose adecuado flujo. Asimismo, a la semana de la intervención se aprecia adecuado prendimiento del IPEP.

El postoperatorio tras la cirugía resulta satisfactorio, con buena cobertura del defecto tras la resección tumoral, pudiendo remitir a la paciente de nuevo a su centro de referencia para recibir tratamiento sistémico adyuvante (Figura 3).

DISCUSIÓN

A la hora de plantear la reconstrucción en defectos en cuero cabelludo y la bóveda craneal, no es raro, especialmente en reconstrucciones asociadas a procesos oncológicos, que coexistan defectos óseos y de tejidos blandos (2,3). En relación con la literatura al respecto, existe controversia en cuanto a la reconstrucción llevada a cabo tanto para la bóveda craneal como para las partes blandas, esto es, el cuero cabelludo (SCALP). La craneoplastia puede llevarse a cabo con materiales aloplásticos tales como el metil-metacrilato o el titanio, o por materiales autólogos como los injertos de hueso, los cuales a diferencia de los materiales aloplásticos se integran y reducen el riesgo de infección (3). Sin embargo, para defectos importantes de bóveda craneal como el de nuestra paciente los injertos óseos no suelen ser suficientes dado el escaso material donante existente, lo cual precisaría de material aloplástico (2,3).

Existen revisiones de series de pacientes las cuales abogan por llevar a cabo únicamente reconstrucción de partes blandas sin craneoplastia asociada, especialmente cuando existen antecedentes de radioterapia o de infección de partes blandas (4,5,6). No obstante, hay autores que plantean la reconstrucción simultánea de bóveda craneal y partes blandas en casos seleccionados, especialmente en aquellos pacientes que no hayan recibido radioterapia pre ni postoperatoria (2). La paciente del caso había recibido radioterapia en su centro de referencia antes la última cirugía (6 Gy en 25 fracciones), además de haber precisado de dos intervenciones previas a la radioterapia por dehiscencia de la herida quirúrgica asociada a infección de partes blandas y osteomielitis por *P. aeruginosa* y *Cutibacterium acnés*, con lo que el planteamiento tras la última recidiva tumoral fue la resección de ésta y la reconstrucción inmediata de partes blandas aportando tejido sano bien vascularizado mediante la transferencia microvascular de colgajo libre de músculo dorsal ancho sin craneoplastia tras el cierre de la duramadre y refuerzo de la misma con parches de fibrinógeno/trombina.

Clásicamente se ha planteado la reconstrucción de defectos en cuero cabelludo, especialmente en casos de defectos extensos o con antecedentes de radioterapia o infección, mediante la transferencia microvascular de colgajos libres de músculo dorsal ancho, músculo recto abdominal o epiplón (3), siempre teniendo en cuenta no obstante la escalera reconstructiva y la complejidad asociada a cada procedimiento, aplicada a pacientes donde la cirugía de resección tumoral asocia una morbilidad no desdeñable. Para defectos de hasta 3 centímetros de diámetro el cierre

directo es una opción válida, y entre los 3 cm y el 30% del cuero cabelludo, la realización de colgajos locales, como la reconstrucción mediante colgajo de rotación de galea que se planteó en la primera reintervención llevada a cabo en nuestro Centro, resulta una opción adecuada (3). Hay que destacar que desde el punto de vista técnico dicho colgajo se elevó mediante una disección en el plano avascular subgaleal por encima del pericráneo, además de practicar incisiones relajantes de galea, permitiendo así un mayor avance del colgajo restando tensión.

Volviendo a la reconstrucción con el colgajo libre de músculo dorsal ancho, hay que destacar que éste permite la transferencia de tejido suficiente, baja morbilidad en la zona donante con respecto al colgajo de recto abdominal o de epiplón, además de permitir la reconstrucción diferida de la bóveda craneal en un segundo tiempo si fuera preciso (7). Por otro lado, su largo pedículo vascular permite mayor flexibilidad a la hora de realizar la anastomosis, pudiendo llegar a vasos del cuello (3,7). En nuestro caso, inicialmente se disecaron arteria y vena temporal superficiales para anastomosis vascular con el pedículo del colgajo (arteria y vena toracodorsales) por cercanía con la zona receptora, pero dado el escaso calibre de dichos vasos durante la disección procedimos a esqueletizar arteria y vena faciales, tunelizando el pedículo del colgajo a nivel preauricular, lo cual pudo llevarse a cabo gracias a la adecuada longitud del pedículo. Asimismo, el colgajo de músculo dorsal ancho puede transferirse con isla cutánea, pero en nuestro caso optamos por la transferencia muscular aislada y cobertura con IPEP en el mismo tiempo, para permitir un mejor resultado estético, evitando así una reconstrucción voluminosa (Figura 3).

La adecuada reconstrucción de las partes blandas mediante la transferencia de un colgajo muscular bien vascularizado, permitiendo así el cierre de una herida quirúrgica la cual presentaba antecedentes de infección y de radioterapia, aporta a la paciente la oportunidad de recibir terapia sistémica adyuvante con Bevacizumab, pudiendo continuar el tratamiento para su enfermedad.

CONCLUSIONES

La cobertura de defectos en bóveda craneal y cuero cabelludo mediante la transferencia microvascular de un colgajo libre muscular aporta una buena vascularización a la zona problema permitiendo una adecuada cicatrización, especialmente en aquellos casos con antecedentes de radioterapia o infección de partes blandas/osteomielitis, aspecto clave para recibir adyuvancia con radioterapia y quimioterapia, permitiendo completar así los tres pilares del tratamiento del glioblastoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(10):1985–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0275>
2. Chao AH, Yu P, Skoracki RJ, Demonte F, Hanasono MM. Microsurgical reconstruction of composite scalp and calvarial defects in patients with cancer: a 10-year experience. *Head Neck.* 2012; 34(12):1759–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22331614/>
3. Pannucci C. Reconstrucción del cuero cabelludo y la bóveda craneal. En Brown DL, Borschel GH, Levi B. *Manual Michigan de cirugía plástica.* 2ª ed. Philadelphia. Wolters Kluwer Health España; 2015. p. 223-229.
4. Afifi A, Djohan RS, Hammert W, Papay FA, Barnett AE, Zins JE. Lessons learned reconstructing complex scalp defects using free flaps and a cranioplasty in one stage. *J Craniofac Surg* 2010; 21:1205–1209.
5. Chang K-P, Lai C-H, Chang C-H, Lin C-L, Lai C-S, Lin S-D. Free flap options for reconstruction of complicated scalp and calvarial defects: report of a series of cases and literature review. *Microsurgery.* 2010; 30(1):13–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19774627/>
6. Wang HT, Erdmann D, Olbrich KC, Friedman AH, Levin LS, Zenn MR. Free flap reconstruction of the scalp and calvaria of major neurosurgical resections in cancer patients: lessons learned closing large, difficult wounds of the dura and skull. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 119(3):865–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17312489/>
7. Hierner R, van Loon J, Goffin J, van Calenbergh F. Free latissimus dorsi flap transfer for subtotal scalp and cranium defect reconstruction: report of 7 cases. *Microsurgery.* 2007; 27(5):425–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17596862/>

Figura 1.

Diseño intraoperatorio del colgajo de músculo dorsal ancho sin isla cutánea. Se marcan bordes superior e ínfero-lateral del colgajo. Se marca diseño a seguir para esqueletización del pedículo vascular basado en la arteria toracodorsal (rama de la subescapular).



Figura 2.

Diseño intraoperatorio para la esqueletización de arteria temporal superficial previa localización del vaso con Doppler.



Figura 3.

Resultado al mes de la intervención tras la reconstrucción del defecto óseo y de partes blandas a nivel parieto-temporal derecho mediante la transferencia microvascular de colgajo libre de músculo de dorsal ancho y cobertura con injerto de piel de espesor parcial (IPEP) procedente de cara anterolateral de muslo derecho, basado en su pedículo principal (arteria y vena toracodorsales), anastomosadas a arteria y vena faciales.



SÍNDROME DE MILLER FISHER: UNA RARA PATOLOGÍA INMUNOMEDIADA QUE IMITA SÍNDROMES TRONCOENCEFÁLICOS

Autor: _____

Christian Alejandro Espinoza Vines

Especialidad: _____

Neurología

Centro de trabajo: _____

Clínica Universidad de Navarra (CUN)

Autores colaboradores: _____

*Villino Boquete R.A., Gimeno Rodríguez M.M.,
Riverol M.*



RESUMEN

Objetivos:

Descripción de una variante poco frecuente de Síndrome de Guillain Barré, que cursa con diplopía binocular, ataxia y polineuritis craneal.

Materiales y métodos:

Paciente de 52 años que presenta de forma aguda diplopía binocular, ptosis palpebral e hipoestesia hemifacial izquierdas, acompañada de marcha atáxica. Tres días después del debut asocia arreflexia en miembros superiores e inferiores y paresia de sexto nervio craneal bilateral. En resonancia magnética cerebral se descartan anomalías estructurales, signos de isquemia. El estudio de anticuerpos antigangliósidos reportó positividad de anti GQ1b, anti GT1a. En electromiograma y velocidades de conducción se observó un patrón compatible con polineuropatía sensitivo motora desmielinizante incipiente. Recibió tratamiento con inmunoglobulinas durante cinco días con mejoría de la sintomatología.

Conclusión:

Nuestro caso reporta la importancia de establecer un adecuado diagnóstico diferencial con patologías de etiología vascular, infecciosa e inmunomediada que cursan con síndromes troncoencefálicos.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Miller Fisher, anticuerpos anti-GQ1b, ataxiavascular.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Guillain Barré (SGB) es una enfermedad autoinmune que afecta al sistema nervioso periférico. Es la forma más común de neuropatía aguda, con una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100.000 personas (1). Los antecedentes infecciosos por agentes como el *Campylobacter jejuni* y *Haemophilus influenzae* son los más comúnmente asociados al SGB.

El síndrome de Miller Fisher (SMF) es una variante rara del SGB caracterizada por alteración de los movimientos oculares (oftalmoplejía), coordinación anormal (ataxia), y pérdida de los reflejos tendinosos (arreflexia) (2). Ocasionalmente, la oftalmoplejía puede estar ausente. Los pacientes con SMF pueden tener pupilas tónicas bilaterales, ptosis, parálisis bulbar y facial. El SMF no causa debilidad en las extremidades ni en los músculos respiratorios. Suele ser una enfermedad autolimitada con buen pronóstico. El período medio entre el inicio de los síntomas neurológicos y la desaparición de la ataxia y oftalmoplejía es entre 4 y 12 semanas (3).

Ocasionalmente, existe un síndrome de superposición SMF-SGB que puede dar lugar a debilidad en las extremidades; además el compromiso troncocefálico, que ocurre en la encefalitis de Bickerstaff, se produce en el 50% de los pacientes con SMF dentro de los 7 primeros días de inicio de la enfermedad (3).

CASO CLÍNICO

Varón de 52 años que presentó de forma aguda diplopía binocular acompañada de inestabilidad de la marcha.

Refiere como antecedente una infección viral respiratoria, tres semanas antes de comenzar con los síntomas. No describió otros antecedentes personales o familiares de importancia. No tomaba medicación habitualmente.

La exploración neurológica no mostró alteración de las funciones cognitivas. El paciente inicialmente presentó diplopía binocular en el plano horizontal, con predominio hacia la izquierda y con la visión lejana; asociaba nistagmus con la mirada hacia la izquierda. Presentó ptosis palpebral e hipoestesia hemifacial izquierdas, con reflejo corneal ipsilateral disminuido. No se evidenció paresia facial ni déficit motor o sensitivo en las extremidades. Los reflejos de estiramiento muscular inicialmente estaban conservados en miembros superiores e inferiores. El reflejo cutáneo plantar fue flexor bilateralmente. La marcha era atáxica y tenía incapacidad para realizar la maniobra de tándem.

Al tercer día del ingreso asoció limitación de la abducción de los movimientos oculares en plano horizontal, por paresia del sexto nervio craneal bilateral. Presentó hiporreflexia en extremidades superiores y arreflexia en extremidades inferiores. Además, dismetría en maniobra dedo nariz izquierda, con empeoramiento de sintomatología inicial. Test de fatigabilidad negativo.

Pruebas complementarias:

El estudio de TAC y AngioTAC cerebral no reportaron hallazgos significativos. En el estudio de resonancia magnética cerebral contrastada se identificó seno cavernoso izquierdo asimétrico con aumento de tamaño.

El estudio sanguíneo no reportó alteraciones; con valores de TSH 1,06, folato 9,16 ng/mL, vitamina B12 1118 pg/mL, IgA 227 mg/dL (400mg/dL). Las serologías en sangre de VIH, VDRL, virus Epstein Barr, *Borrelia burgdorferi*, virus varicela zoster, virus herpes tipo 1 y 2 negativas. Los anticuerpos anti TPO y antitiroglobulina fueron negativos en sangre, al igual que los anticuerpos antineuropilo.

En el estudio de líquido cefalorraquídeo no se observaron alteraciones significativas con valores de glucosa de 61 mg/dL, proteínas 44,6 mg/dL, 1 célula, albúmina 25,8 mg/dL. Posteriormente los cultivos bacteriológico, virológico y micológico resultaron negativos. Las serologías de *Brucella*, *Borrelia burgdorferi* y la determinación mediante técnica de reacción en cadena de polimerasa de bacterias y virus neurótrofos negativos.

Los potenciales somatosensoriales eran desestructurados en miembros inferiores, y normales en extremidades superiores; mientras que el electromiograma y velocidades de conducción reportaron anomalías compatibles con polineuropatía sensitivo motora desmielinizante incipiente.

Se examinaron anticuerpos contra gangliósidos en el suero y líquido cefalorraquídeo. El paciente solo fue positivo para anticuerpos anti GT1a y anti GQ1b (IgG) tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo. Los anticuerpos anti GAD 65 fueron negativos.

Tratamiento:

Tras descartar etiología isquémica del caso presentado, se realizó punción lumbar en la que se descartó etiología infecciosa. De acuerdo con resultados de los estudios neurofisiológicos se inició tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa a dosis de 0,4g/kg durante cinco días.

Egreso y seguimiento:

Tras tres semanas de finalizar el tratamiento, el paciente presentó mejoría de la oftalmoparesia y del trastorno de la marcha. Mejorando tanto la base de sustentación como el componente atáxico. Persistió con diplopía residual en menor intensidad de predominio en ojo izquierdo. Actualmente es independiente para sus actividades y se mantiene en seguimiento por consulta.

DISCUSIÓN

Descrito por primera vez en 1984 por Phillips y Anderson, el síndrome de Miller Fisher es una variante rara del síndrome de Guillain-Barré y representa entre el 1-5% de todos los casos en el oeste país, pero el 15-25% de todos los casos en Asia. Con una edad media de inicio de 43,6 años, el síndrome de Miller-Fisher afecta a varones dos veces más frecuentemente que a las mujeres anualmente (4).

Se cree que el síndrome de Miller Fisher es el resultado de una anomalía respuesta autoinmune aguda a una infección anterior. Numerosos agentes infecciosos se han asociado con la enfermedad, entre los que destacan *Campylobacter jejuni* y *Haemophilus influenzae* como los agentes antecedentes infecciosos más comunes, seguidos por *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, Citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus de la varicela-zoster (VZV) y parvovirus (5).

Aunque la presentación puede variar, en la mayoría de los casos lo hace como una parestesia distal asociada a disfunción de los nervios craneales. La tríada clásica de arreflexia, ataxia y oftalmoplejía no se observa en todos los pacientes y depende del curso y duración de la enfermedad (6).

La presencia autoanticuerpos contra IgG-GQ1b en el líquido cefalorraquídeo están fuertemente asociados con el síndrome de Miller-Fisher; deben obtenerse para ayudar a descartar o confirmar el diagnóstico. Esta asociación ha sido confirmada por numerosos estudios; más del 90% de los pacientes con síndrome de Miller-Fisher, tiene positividad para estos anticuerpos (5). Otros anticuerpos frecuentemente asociados a esta variante incluyen el Anti GT1a.

Existen formas incompletas del síndrome de Miller Fisher, que incluyen neuropatía atáxica, que se puede diagnosticar en ausencia de oftalmoplejía y oftalmoparesia aguda y que pueden ocurrir en ausencia de ataxia. La polineuritis cranialis puede ser un subtipo separado, que se encuentra en la

interfaz entre el síndrome de Miller Fisher y el síndrome de Guillain-Barré (7). Por la especificidad de los anticuerpos anti-GQ1b se relacionó la sintomatología con esta variante rara de SGB.

La administración de inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis son actualmente el estándar de tratamiento para el síndrome de Miller-Fisher. Después del tratamiento, la mortalidad es inferior al 5%, pero la recurrencia de la enfermedad puede ocurrir entre el 5-10% de los casos (4).

CONCLUSIONES

Presentamos el caso de un paciente con antecedente de infección respiratoria que presentó de forma aguda diplopía binocular, ptosis palpebral e hipoestesia hemifacial izquierdas, acompañada de marcha atáxica, que posteriormente asoció arreflexia en miembros superiores e inferiores y paresia del sexto nervio craneal bilateral. Considerando el debut inicial atípico, probablemente por haber sido diagnosticado en una etapa incipiente, el interés del caso reside en la cronología de la sintomatología, además del amplio espectro de patología que se deben considerar dentro del diferencial, descartando las causas vasculares inicialmente dentro del abordaje diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dang YL, Bryson A. Miller-Fisher Syndrome and Guillain-Barre Syndrome overlap syndrome in a patient post Oxford-AstraZeneca SARS-CoV-2 vaccination. *BMJ Case Rep.* 2021;14(11):1–3.
2. Sheikh KA. Guillain-Barré Syndrome [Internet]. 2020. Available from: <http://journals.lww.com/continuum>
3. Guillain-Barre syndrome Straight to the point of care. 2022.
4. Truong J, Conley J, Ashurst J. Miller-Fisher Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2020;4(4):653–5.
5. Spyromitrou-Xioufi P, Ntoulis G, Ladomenou F, Niotakis G, Tritou I, Vlachaki G. Miller Fisher Syndrome Triggered by Infections: A Review of the Literature and a Case Report. *J Child Neurol.* 2021;36(9):785–94.
6. London ZN. A Structured Approach to the Diagnosis of Peripheral Nervous System Disorders [Internet]. 2020. Available from: <http://journals.lww.com/continuum>
7. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(5):E601–5.

PERFORACIÓN DUODENAL RECURRENTE COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE GASTRINOMA

Autora: _____

Nuria Blanco Asensio

Especialidad: _____

Cirugía General y del Aparato Digestivo

Centro de trabajo: _____

Clínica Universidad de Navarra (CUN)

Autores colaboradores: _____

*Almeida Vargas A., Aliseda Jover D., Sabatella L.,
Zozaya Larequi G.*



RESUMEN

Se presenta el caso de un varón de 44 años que ingresa para tratamiento quirúrgico urgente por perforación duodenal. Refería antecedentes de diarrea crónica y dos perforaciones duodenales previas sin causa conocida. El diagnóstico fue de síndrome de Zollinger-Ellison por un gastrinoma duodenal. Este caso demuestra como la perforación duodenal puede ser una forma de presentación de tumores neuroendocrinos y como su correcto diagnóstico y tratamiento tienen un impacto directo en la supervivencia de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE

Perforación duodenal, tumor neuroendocrino, gastrinoma, síndrome de Zollinger-Ellison, laparotomía exploradora, gastrina.

CASO CLÍNICO

Varón de 44 años, sin enfermedades conocidas, con antecedentes de diarrea crónica y dos perforaciones intestinales espontáneas sin causa aparente.

Antecedentes personales:

No alergias medicamentosas, ambientales ni alimentarias conocidas. No fumador y no consumidor de alcohol de manera habitual.

Cirugías previas: laparotomía exploradora en marzo 2021 y mayo de 2022 por peritonitis secundaria a perforaciones intestinales espontáneas en ángulo de Treitz.

Sin antecedentes familiares de interés.

Sin medicación habitual.

Historia digestiva:

Paciente que, desde hacía al menos 6 años, presentaba diarrea crónica con 5-6 deposiciones al día sin productos patológicos. Con el inicio de la diarrea perdió 8 kg de peso, manteniendo en la actualidad un peso estable. Fue estudiado previamente en otros centros, aportando analíticas generales (incluido perfil tiroideo) sin alteraciones, anticuerpos antitransglutaminasa negativos, calprotectina fecal normal y *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori*, coprocultivo y coproparasitario negativos. La última colonoscopia se efectuó en 2019, siendo macroscópicamente normal y con biopsias también normales. Permaneció estable hasta que, en marzo de 2021, requirió ingreso hospitalario e intervención quirúrgica urgente por perforación intestinal en el ángulo de Treitz. Le realizaron una resonancia magnética intestinal para valoración de posible enfermedad inflamatoria intestinal en la que no se observaron signos radiológicos compatibles con dicha entidad. Continuando con el estudio, el 3 mayo de 2022 se realizó gastroscopia en la que llamaba la atención la presencia de pliegues engrosados en cuerpo gástrico con mucosa eritematosa y aspecto en empedrado, con biopsias sin hallazgos relevantes. El 19 de mayo de 2022 acudió de nuevo a Urgencias en su centro de referencia por dolor abdominal. Con el diagnóstico de perforación recurrente en yeyuno proximal y sin causa clara, fue intervenido de urgencia.

Historia actual:

El día 10 de junio acudió a consulta en el departamento de Digestivo de nuestro Centro para una segunda opinión. Se administró cápsula

endoscópica sin hallazgos relevantes. Tras iniciar la ingesta de alimentos comenzó con dolor abdominal agudo (VAS 8- 9/10), malestar general, náuseas y vómitos alimenticios. Se procedió a realizar analítica que demostró una proteína C reactiva elevada, con deterioro de la función renal (creatinina 1,4) e hipopotasemia, sin leucocitosis. Se efectuó TC de abdomen que describía un marcado engrosamiento de la pared de asas de intestino delgado, sugestivo de enteropatía, y de los pliegues gástricos junto con pólipos múltiples. Se decidió ingreso hospitalario para monitorización y completar el estudio.

A las 24 horas, comenzó con empeoramiento del estado general y del dolor abdominal, asociando hipotensión refractaria a fluidoterapia intensiva y acidosis metabólica con hiperlactacidemia, precisando de soporte vasoactivo en la Unidad de Cuidados Intensivos. Un nuevo TC abdominal describió una imagen compatible con perforación en la pared dorsal de la transición entre la tercera y cuarta porción duodenales. Se indicó intervención quirúrgica urgente realizándose laparotomía exploradora, objetivando peritonitis biliar y perforación duodenal a nivel del ángulo de Treitz de unos 2 cm de diámetro. Se procedió al cierre primario sin incidencias. Durante la intervención, se recogió una muestra de la pared duodenal para estudio anatomopatológico cuyo resultado fue de cambios inflamatorios inespecíficos de la mucosa duodenal. El día 15 de junio fue trasladado a planta de hospitalización convencional. El diagnóstico diferencial incluyó la enteropatía lúpica, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enteritis por Citomegalovirus y otras causas infecciosas, el síndrome de Zollinger-Ellison o el linfoma intestinal. Se solicitó estudio de autoinmunidad, coprocultivo, coproparasitario y carga viral de Citomegalovirus que resultaron negativos. Ante la sospecha de síndrome de Zollinger-Ellison, se inició perfusión continua de pantoprazol. Se solicitaron niveles de gastrina y cromogranina A que resultaron elevados. El paciente presentó una buena evolución clínica y analítica, decidiéndose alta hospitalaria el 23 de junio en condiciones de estabilidad con seguimiento ambulatorio y tratamiento con IBP. El 27 de junio, se efectuó PET/TC 68 Ga-DOTATOC para la búsqueda de un posible tumor neuroendocrino, identificándose un foco de captación con sobreexpresión de receptores de somatostatina, de localización intraluminal en la 3^a/4^a porción duodenal, así como dos lesiones sugestivas de afectación ganglionar locorregional, sin evidencia de enfermedad metastásica. Se decidió de forma multidisciplinar el tratamiento quirúrgico. Se realizó resección de 3^a-4^a porción duodenal con reconstrucción mediante anastomosis duodenoeyunal. El paciente presentó una buena evolución postoperatoria con

normalización posterior de los niveles de gastrina. El diagnóstico anatomo-patológico fue de tumor neuroendocrino bien diferenciado (pT1N1Mx).

El 14 de septiembre el paciente acudió a revisión refiriendo encontrarse bien y habiendo presentado una buena evolución postoperatoria, sin dolor abdominal, con buena tolerancia oral y ritmo intestinal normalizado.

DISCUSIÓN

Este caso clínico ilustra el proceso diagnóstico y terapéutico de una perforación duodenal como consecuencia de un gastrinoma. Las perforaciones intestinales constituyen una urgencia quirúrgica con una elevada morbimortalidad. Si no se trata, la peritonitis secundaria a la fuga de contenido intestinal conduce a un fallo multiorgánico y a la muerte por sepsis, siendo el diagnóstico precoz decisivo para el pronóstico (1-3). Se han descrito varias causas de perforación intestinal, por ejemplo, iatrogénicas, traumáticas, infecciosas, o asociadas a enfermedades inflamatorias, a procesos neoplásicos o a divertículos. Una causa poco frecuente es el síndrome de Zollinger-Ellison (3-7).

El síndrome de Zollinger-Ellison es una entidad que se caracteriza por la presencia de úlceras pépticas resistentes al tratamiento convencional, que aparecen por la hipersecreción ectópica de gastrina. Dicha hiperproducción proviene de tumores conocidos como gastrinomas, que estimula la secreción de ácido gástrico y la proliferación de las células parietales y enterocromafines de la pared gástrica. Este síndrome puede presentarse de forma esporádica o asociarse al síndrome de neoplasia neuroendocrina múltiple de tipo 1. La incidencia anual de los gastrinomas es de 0,5-2 por millón de habitantes, la mayoría de los pacientes tienen entre 20 y 50 años, siendo más frecuente en los hombres (8). La diarrea es la forma de presentación más común y se describe hasta en el 80% de los casos. Otros síntomas incluyen el dolor epigástrico, el reflujo gastroesofágico, las náuseas, la desnutrición y la pérdida de peso. Debido a la naturaleza inespecífica de estos síntomas el diagnóstico suele ser tardío (4,8).

Por lo general, los gastrinomas son tumores pequeños (< 1 cm de diámetro) que suelen localizarse en el páncreas (45%) o en el duodeno (15-20%) (4,5,8). El diagnóstico se realiza mediante la determinación de las concentraciones séricas de gastrina (> 72 pmol/L)(8). Ante la sospecha de un síndrome de Zollinger-Ellison, debe descartarse previamente la infección por *Helicobacter pylori*, ya que también suele provocar ulceración péptica y exceso en la producción de gastrina (4,5,8). El interés particular de este caso

radica en la complejidad de su diagnóstico diferencial, ya que el síndrome de Zollinger-Ellison no es una causa frecuente de perforación duodenal.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico, el siguiente paso es la localización del gastrinoma, teniendo en cuenta que hasta el 50% presentan metástasis (8). El TC abdominal o la gammagrafía de receptores de somatostatina permiten identificar tanto el tumor primario como la enfermedad metastásica. En nuestro caso, empleamos el PET/TC 68 Ga-DOTATOC. Se trata de una técnica recientemente incorporada en el estudio de este tipo de tumores que ha demostrado, en análisis ya publicados, que detecta significativamente más lesiones que otras pruebas de imagen, especialmente si están situadas en el intestino (9).

El tratamiento se basa en la resección quirúrgica (4,5,8). Como puente al tratamiento quirúrgico es necesaria la supresión de la secreción ácida siendo los inhibidores de la bomba de protones los fármacos de elección, aunque en pacientes no respondedores pueden emplearse inyecciones subcutáneas de octreotide (8). En aquellos pacientes no susceptibles al tratamiento quirúrgico podrán emplearse agentes análogos de la somatostatina. Los pacientes en los que se logra resear el tumor primario tienen una supervivencia del 60% al 100% a los 10 años; sin embargo, cuando el tumor es metastásico o no es posible su resección, la supervivencia a cinco años es de solo el 40% (4,8).

CONCLUSIONES

La perforación duodenal es una urgencia quirúrgica con elevada morbilidad y mortalidad. Es decisivo que el diagnóstico y el tratamiento sean precoces pues su demora repercute directamente en la supervivencia de los pacientes. El síndrome de Zollinger-Ellison secundario a gastrinomas es una causa infrecuente de perforación de úlceras pépticas. En aquellos pacientes con perforaciones duodenales, especialmente si son recurrentes, habrá que tener en cuenta dicha entidad a la hora de establecer un diagnóstico diferencial y no olvidar que el manejo de estos pacientes no termina con la resolución del proceso agudo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Langell JT, Mulvihill SJ. Gastrointestinal Perforation and the Acute Abdomen. Vol. 92, *Medical Clinics of North America*. 2008. p. 599–625.
2. Zafar MH, Zaka Ur Rehman TA, Khan MS, Ahmed S, Shariff A. The Impact of Delayed Surgical Care on Patient Outcomes With Alimentary Tract Perforation: Insight From a Low-Middle Income Country. *Cureus*. 2022 Aug 2.
3. Shahid MH, Khan FI, Askri Z, Asad A, Alam MA, Ali D, et al. One Year of Experience Managing Peritonitis Secondary to Gastrointestinal Perforation at a Tertiary Care Hospital: A Retrospective Analysis. *Cureus*. 2022 Apr 9.
4. Anderson B, Sweetser S. Gastrointestinal: Zollinger–Ellison Syndrome: A rare cause of chronic diarrhea and abdominal pain. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2017 Jul 1; 32(7):1281.
5. di Buono G, Bonventre G, Badalamenti G, Buscemi S, Romano G, Agrusa A. Duodenal perforation as presentation of gastric neuroendocrine tumour: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020 Jan 1; 77:S105–8.
6. Onken F, Senne M, Königsrainer A, Wichmann D. Classification und Treatment Algorithm of Small Bowel Perforations Based on a Ten-Year Retrospective Analysis. *J Clin Med*. 2022 Sep 28; 11(19):5748.
7. Waisberg J, Bromberg SH, Franco MI, de Godoy AC. Spontaneous perforation of the small intestine. *Int Surg*. 1997 Oct; 82(4).
8. Rossi RE, Elvevi A, Citterio D, Coppa J, Invernizzi P, Mazzaferro V, et al. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. Vol. 27, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2021. p. 5890–907.
9. Plaza López PJ, Suarez Pinera M, Mestre Fusco A, Domenech Brasero B, Pifarré Muntané P, Rivera Codias E. Clinical impact of Ga68-DOTATOC PET/CT on neuroendocrine tumors. A preliminary experience. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020 Dec 1; 67(10):636–42.

Figura 1.

TAC Abdominal con contraste intravenoso. Fase portal. Se observa, señalado con una flecha, discontinuidad de la pared duodenal compatible con perforación. Asimismo se observa abundante ascitis y angioedema de asas.



Figura 2.

Estudio PET/TC con Galio68 DOTATOC. Se demuestra foco de hipercaptación de receptores de somatostatina entre la tercera y cuarta porción duodenal, compatible con tumor neuroendocrino.

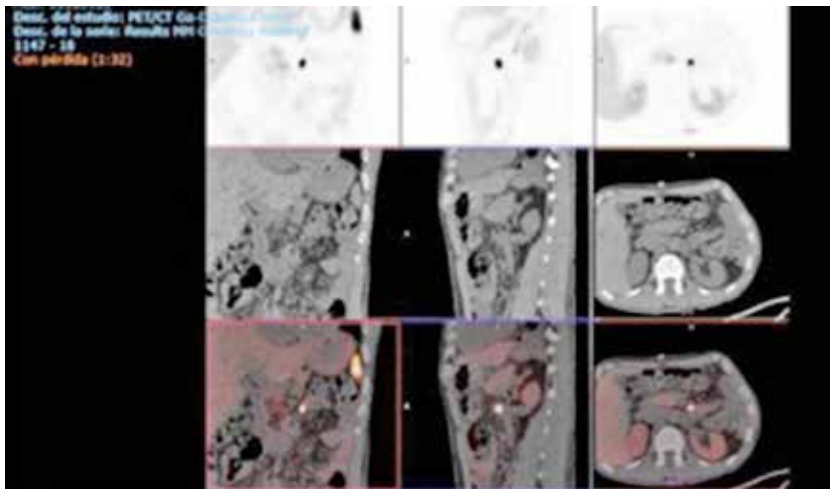


Figura 3.

Imagen intraoperatoria de la perforación duodenal, señalada con las manos del cirujano.



**LAS APARIENCIAS
ENGAÑAN:
SÍNDROME DEL VARÓN
46 XX.
A PROPÓSITO DE UN
CASO**

Autora: _____

Henar Casal De Andrés

Especialidad: _____

Endocrinología y Nutrición

Centro de trabajo: _____

Clínica Universidad de Navarra (CUN)

Autores colaboradores: _____

*Chumbiauca Vela E., Robles García E.,
Silva Froján C.*



RESUMEN

Introducción:

El síndrome del varón 46 XX es una causa infrecuente de azoospermia con incidencia de 1 caso por cada 20,000 nacidos vivos masculinos. Se trata de un trastorno en la diferenciación sexual (TDS) en el que el sexo cromosómico, el fenotipo y las gónadas no corresponden, por lo que no es una causa común de sospecha de azoospermia.

Caso clínico:

Paciente de 43 años que consulta derivado de Urología por azoospermia y obesidad. En la exploración física se observó atrofia testicular bilateral. La ecografía testicular reveló atrofia bilateral y calcificaciones aisladas con disminución de la vascularización. En la analítica hormonal se detectó un hipogonadismo hipergonadotrófico. Se realizó un cariotipo en sangre periférica con resultado 46 XX en sangre periférica y pérdida del gen SRY en el de hibridación in situ.

Conclusiones:

Se trata de un trastorno poco frecuente de la diferenciación sexual. Ante un paciente con síndrome de varón 46 XX, debemos tener en cuenta las posibles anomalías ligadas al síndrome y así realizar un cribado adecuado para instaurar un tratamiento preciso.

PALABRAS CLAVE

Síndrome del varón 46 XX, diferenciación sexual, hipogonadismo hipergonadotropo.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del desarrollo sexual (TSD) se utilizan como un término general (1) para varias afecciones raras que se caracterizan por una incongruencia del desarrollo sexual cromosómico, gonadal y genital (2).

El síndrome del varón 46 XX, también llamado trastorno testicular del desarrollo sexual 46 XX es parte de los TSD. Es una enfermedad rara que ocurre en aproximadamente en 1:20.000 varones recién nacidos (3). El primer caso fue descrito en 1964 por De la Chapelle (4); desde entonces, se han ido describiendo en la literatura otros casos.

Estos pacientes generalmente tienen genitales externos normales y descubren su patología en la edad adulta por problemas de fertilidad. Las características típicas son: cariotipo 46 XX, fenotipo masculino normal, testículos pequeños, azoospermia e hipogonadismo hipergonadotrópico (5). Los testículos no descendidos, el micropene y el hipospadias son relativamente frecuentes, así como el hallazgo ecográfico de restos residuales de los conductos müllerianos (6).

Lo que suele preservar un fenotipo masculino en estos individuos es translocación del gen Y de la región determinante del sexo (SRY), algo que ocurre en la mayoría de casos, aunque también existen casos con gen SRY negativo (aproximadamente el 10%) (7).

CASO CLÍNICO

Varón de 43 años, procedente de Costa de Marfil, que acude derivado de Urología a nuestra consulta para valoración de azoospermia, lo que le había motivado a consultar en diversas ocasiones desde 2008. Había seguido tratamiento con testosterona intramuscular con mejoría física y en el rendimiento sexual, ganando también masa muscular. También refería trastornos en la erección desde hacía 6-7 años. Además, asociaba astenia los últimos años, con insomnio de conciliación, anhedonia, labilidad emocional y ánimo deprimido. Aumento progresivo de peso.

A la exploración física presenta peso de 104,3 kg, talla de 176 cm, IMC de 33,7 kg/m², obesidad abdominal, desarrollo normal de caracteres sexuales secundarios, incluyendo distribución y densidad de vello corporal normal. La auscultación cardiopulmonar y la palpación abdominal eran normales. Destacaban testes en bolsas escrotales, disminuidos de tamaño, de 6 cc con orquidómetro de Prader (normal en adultos superior a 15cc). Resto de exploración genital normal.

Se realizó una evaluación general que incluyó hemograma y bioquímica básica con niveles de proteínas totales, glucosa, ácido úrico, función renal, perfil lipídico y hepático y PSA. Se halló anemia y discreta disminución del hematocrito, resto sin alteraciones. En el estudio hormonal se detectó un hipogonadismo hipergonadotrópico con elevación de la FSH (29,2 UI/L (normal: 1,5 - 12,4)), así como aumento de LH (18,4 UI/L (normal: 1,7 - 8,6)) y descenso de testosterona total (0,20 ng/mL (normal: 2,49 - 8,36)) y de testosterona libre (2,1 pg/mL (normal: 4,25 - 30,37)).

La ecografía testicular mostró unos testículos simétricos de morfología conservada y disminuidos de tamaño, de unos 2 cm de longitud máxima cada uno, con algunas pequeñas calcificaciones aisladas en su interior, sin nódulos y con vascularización disminuida. No había hidrocele ni varicocele.

Asimismo, se realizó densitometría ósea que fue normal para su edad.

Con estos datos, se llegó al diagnóstico de hipogonadismo primario con expresión clínica de azoospermia y déficit de testosterona, sin causa externa evidente, por lo que se procedió a estudiar el cariotipo en sangre periférica con técnicas de bandas G de alta resolución, en el que se obtuvo una fórmula cromosómica 46XX. El FISH (hibridación fluorescente in situ) fue compatible con ausencia del gen SRY. No se detectó ninguna de las sondas del cromosoma Y mediante técnicas de amplificación génica.

Se inició tratamiento sustitutivo con undecanoato de testosterona (1 g cada 12 semanas), mejorando los síntomas de hipogonadismo y manteniendo niveles normales de testosterona y de LH y FSH cercanos a la normalidad.

DISCUSIÓN

El síndrome del varón XX es un trastorno del desarrollo sexual infrecuente que se diagnostica en la edad adulta en las consultas de infertilidad. El diagnóstico de este síndrome se basa en los hallazgos clínicos, analítica hormonal y pruebas citogenéticas (8).

Estos pacientes padecen de hipogonadismo hipergonadotrofo con genitales masculinos externos, pero con volumen testicular disminuido. También pueden tener otras anomalías como criptorquidia o hipospadias, azoospermia, diversos grados de ginecomastia, crecimiento deficiente del vello facial, disminución de la libido y ánimo depresivo (3).

Los niveles de hemoglobina y la concentración media de hemoglobina corpuscular (MHCM) se pueden encontrar en el límite bajo de la normalidad (dentro de los valores normales de las mujeres), lo que se atribuye a la tendencia a anemia por deficiencia androgénica (7). Asimismo, los niveles

transaminasas en el límite inferior de la normalidad se pueden atribuir al déficit de testosterona (7). Las ecografías abdominales y testiculares nos permiten descartar patologías a esos niveles, valorando la presencia o ausencia de conductos müllerianos, varicocele o hidrocele.

La analítica hormonal normalmente revela hipogonadismo hipergonadotrópico secundario a insuficiencia testicular. El cariotipo muestra la presencia de 44 autosomas y 2 cromosomas X.

Los caracteres secundarios masculinos dependen principalmente, pero no solo, de la presencia de la región determinante del sexo Y (SRY). En el sexo masculino la diferenciación depende principalmente de la presencia del gen SRY. Este gen codifica el llamado factor determinante de la diferenciación masculina (TDF), ubicado en la porción distal del brazo corto del cromosoma Y. Esta región generalmente se aparea con la región homónima del cromosoma X durante la meiosis de las células germinales masculinas (espermatoцитos), efectuando el intercambio de material genético; si este intercambio se extiende más allá de lo normal, dará como resultado un cromosoma X que transporta el gen SRY. Si el espermatozoide portador del cromosoma X con el gen SRY fecunda, se constituirá un embrión 46XX con gen SRY, que pondrá en marcha la diferenciación masculina de la gónada indiferente (2,3,7).

El gen SRY impulsa las gónadas primitivas en la formación de testículos durante el desarrollo embrionario humano temprano, regulando la expresión de SOX 9 en los precursores de células de Sertoli y activando otros genes específicos. Sin embargo, en los últimos años, se han identificado otros genes implicados en el desarrollo sexual y en la cascada de determinación del sexo, como son: SOX9, SOX3, DAX1, WT1, FGF9 y SF1. Estas complicadas interrelaciones moleculares, que se resumen en la Figura 1, dejan ver que, tomar el gen SRY como el único gen diana que determina el sexo, puede no proporcionar suficiente información (3).

En la Figura 1 (g) se muestran algunos de los acontecimientos moleculares que parecen intervenir en la determinación de los testículos y ovarios.

Aproximadamente, el 80-90% de estos pacientes son SRY positivo y el porcentaje restante son SRY negativo (análisis realizados mediante técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) amplificación del gen SRY). Si bien los síntomas clínicos de los pacientes suelen mostrar cierto grado de heterogeneidad, por lo general, el desarrollo de los genitales es normal y los signos de masculinidad son evidentes en pacientes SRY+ (3).

CONCLUSIONES

El TDS llamado varón XX se caracteriza por una discordancia entre el sexo cromosómico (femenino) y el fenotipo y tipo gonadal, que son masculinos. Ante un paciente con síndrome de varón 46 XX, debemos tener en cuenta las posibles anomalías ligadas al síndrome y así realizar un cribado adecuado para instaurar un tratamiento preciso. El examen físico debe incluir la evaluación y palpación de los genitales para detectar criptorquidia, hipospadias, tamaño del pene y ginecomastia. Es importante evaluar la presencia de disfunción eréctil y disminución de la libido.

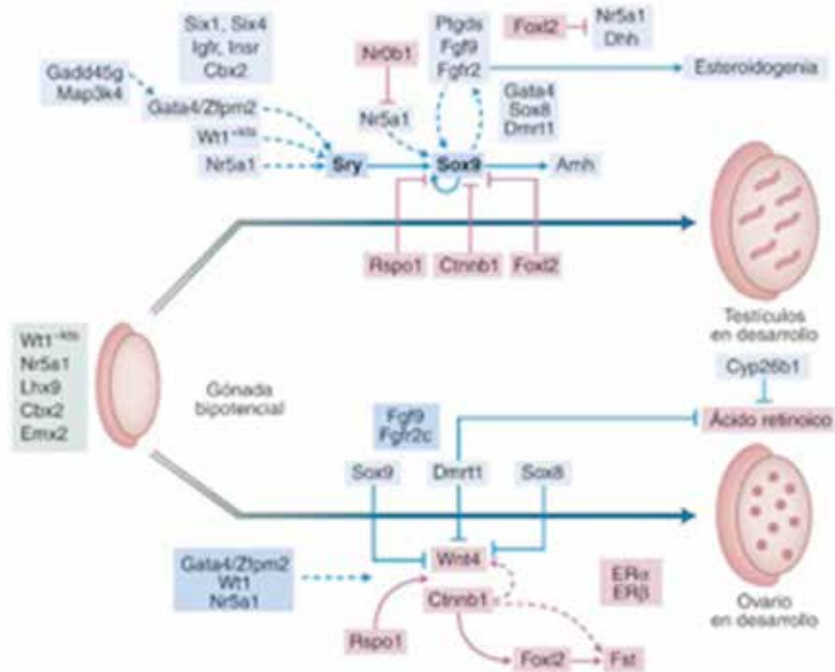
Ante un hipogonadismo hipergonadotropo, el cariotipo es obligado. La tecnología FISH y PCR puede detectar de forma rápida y precisa la información sobre el gen SRY.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nordenström A, Röhle R, Thyen U, Bouvattier C, Slowikowska-Hilczer J, Reisch N, et al. Hormone therapy and patient satisfaction with treatment, in a large cohort of diverse disorders of sex development. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Mar 1; 88(3):397–408.
2. Audí L, Azcona C, Barreiro J, Bermúdez J, Carcavilla A, Castaño L, et al. Anomalías del desarrollo sexual. Desarrollo sexual diferente. *Asoc Española Pediatría*. 2019; 1(1):1–19.
3. Terribile M, Stizzo M, Manfredi C, Quattrone C, Bottone F, Giordano DR, et al. 46,XX testicular disorder of sex development (DSD): A case report and systematic review. *Med*. 2019; 55(7):1–13.
4. de la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, Wennström J. XX SEX CHROMOSOMES IN A HUMAN MALE. FIRST CASE. *Acta Med Scand*. 1964; 175:25–38.
5. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM. XX Testicular Disorders/ Differences of Sex Development. 2003; 46:1993–2022.
6. Tan TT, Khalid BAK. Primary infertility in a phenotypic male with 46XX chromosomal constitution. *Postgrad Med J*. 1993; 69(810):315–7.
7. Susana Sánchez Fuentes, María José Amaya García, Fidel Jesús Enciso Izquierdo SLMC. Síndrome del varón 46 XX. Reporte de un caso. *Endocrinol y Nutr*. 2012; 59(4):275–6.
8. Téllez-Velasco S, Ortiz CGSL, Flores-Soto OE, Cuapio-Padilla P, Salazar-Trujillo JC. 46 XX male syndrome. A case report. *Ginecol Obstet Mex*. 2021 Feb 1; 89(2):176–81.
9. Trastornos del desarrollo sexual - Williams. Tratado de endocrinología.

Figura 1.

Perspectiva general de algunos de los acontecimientos moleculares que parecen intervenir en el desarrollo de la gónada bipotencial, así como en la determinación de los testículos y el desarrollo de los ovarios. Tomado de Williams.



EXPLANTACIÓN MAMARIA ASOCIADA A POSIBLE SÍNDROME ASIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Autor: _____

Ángel Andrés Henares Chavarino

Especialidad: _____

Cirugía Plástica, Estética y Reparadora

Centro de trabajo: _____

Clínica Universidad de Navarra (CUN)

Supervisión clínica: _____

Bazán Álvarez A.L.



RESUMEN

Introducción:

El uso de implantes mamarios de silicona en cirugía estética y reparadora continúa en aumento y, en consecuencia, el interés por sus efectos nocivos. La silicona filtrada puede inducir una respuesta inflamatoria de tipo II y, ocasionalmente, autoinmunidad inducida por adyuvantes (ASIA).

Caso clínico:

Paciente de 35 años que consultó por un cuadro constitucional, disfagia, náuseas y episodios febriles. Se detectó una rotura protésica en mama mediante pruebas de imagen y se diagnosticó ERGE y gastritis a través de biopsias practicadas en EDA. Se decidió realizar una explantación protésica, cuyo resultado fue la desaparición de los síntomas y la mejoría histológica.

Conclusión:

Actualmente no disponemos de una evidencia sólida que relacione directamente el uso de implantes de silicona con efectos adversos sistémicos en la población general. No obstante, podrían desencadenar desórdenes autoinmunitarios en personas genéticamente predispuestas. En estos casos, la explantación mamaria supone el tratamiento de elección.

PALABRAS CLAVE

Síndrome ASIA, enfermedad asociada a implantes mamarios, adyuvantes, efectos adversos, autoinmunidad.

INTRODUCCIÓN

La cirugía plástica más demandada en Navarra es la de mama, según los cirujanos plásticos que ejercen en la Comunidad Foral y que fueron encuestados por la Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética (SECPRE). La demanda de este tipo de intervenciones continúa en aumento, calculando la propia SECPRE un total de más de 16.000 mamoplastias de aumento al año en nuestro país, en cifras pre pandemia. Se debe destacar también su empleo en cirugía reconstructiva de mama.

Si bien se lleva planteando la posibilidad de reacciones adversas sistémicas debidas al uso de implantes de silicona desde 1964, no fue hasta 1979 cuando se notificó el primer caso de enfermedad grave (1). El interés en los efectos nocivos de esta implantación tan extendida ha resurgido en la última década desde la notificación de casos asociados de linfoma anaplásico de células gigantes (BIA-ALCL), tumores desmoides dependientes de la cápsula periprotésica y enfermedades autoinmunes (EAI) (2) recent findings regarding autoimmune/inflammatory syndrome by adjuvants (ASIA).

Inicialmente se optó por la silicona como material conformador de los implantes debido a sus inusuales propiedades reológicas: es ópticamente transparente, inerte y no tóxica para el organismo. No obstante, como ya se ha mencionado, tras su empleo sistemático en pacientes se ha podido poner en evidencia su potencial toxicidad y el desencadenamiento de procesos inflamatorios agudos y crónicos. Además de la exposición a la silicona a través de la rotura protésica, se ha descrito la degradación con el paso del tiempo del material y su difusión gradual a los tejidos (3). Actualmente los implantes de silicona están rellenos de gel de silicona de grado médico altamente cohesivo, reticulado y estable, contenidos en una cubierta de elastómero de silicona, lo que hace que esto sea más difícil, según las casas comerciales, con implantes que cumplen la normativa ISO 14607:2018.

La silicona filtrada puede causar una reacción histiocitaria con formación de células gigantes contra cuerpo extraño, produciendo granulomas -conocidos como siliconomas-, incluso a distancia (4) including breast implants, and since 1964 there has been uncertainty regarding their safety. We did not find in the literature any studies that reported the appearance of a specific immunological disease in patients with silicone breast implants. Furthermore, there are also neither case-control studies nor reports of patients proving that symptoms of autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). Estas células se activan y producen citoquinas, especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno

(RNS). Asimismo, se induce también una producción masiva de IL-17. En definitiva, esto supone una respuesta inflamatoria de tipo II, caracterizada por el incremento de los niveles de IgE e IgG1 y la activación crónica de linfocitos T (5). Se emplaza al lector a la visualización de la Figura 1, que aúna los fenómenos inflamatorios y la cascada de respuesta inmune sucedida tras la exposición tisular a la silicona.

Es en este escenario en el que presentamos un cuadro de probable autoinmunidad inducida por adyuvantes, lo que se conoce como síndrome ASIA, en nuestro caso debido a la exposición a silicona por implante mamario. Existe consenso y se ha justificado que dicho síndrome coincide con lo que tradicionalmente ha sido conocido como enfermedad asociada a los implantes mamarios (6) por lo que será mencionado indistintamente.

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años, natural de Holanda, que acudió a nuestro centro en febrero de 2021 por sufrir un cuadro de astenia progresiva con pérdida significativa de peso, hiporexia secundaria a disfagia de predominio para sólidos y parcialmente para líquidos, náuseas persistentes y vómitos ocasionales, todo ello de un par de meses de evolución. No describía episodios de impactación esofágica. A su vez, la paciente presentaba desde hacía una semana febrícula con alguna medición febril (38°C) y escalofríos de predominio vespertino y nocturno. Finalmente, comentaba dolores en región superoexterna de mama izquierda de más de un año de evolución en forma de "pinchazos", con empeoramiento durante los ciclos menstruales, a los cuales atribuía.

La paciente no presentaba antecedentes médico-quirúrgicos de interés, exceptuando la realización de un aumento mamario en 2009 en plano subpectoral con implantes anatómicos y una apendicectomía en 2020. No era fumadora y no presentaba alergias conocidas.

A la exploración física aparentaba regular estado general. Tanto la auscultación cardíaca, pulmonar y la palpación abdominal eran anodinas. No existían signos de trombosis o edema en miembros inferiores ni había alteraciones a la exploración neurológica. Las mamas no presentaban deformidad evidenciable y la palpación era blanda. En cambio, en axila izquierda, se palpaba una pequeña formación nodular sugestiva de adenopatía. Se solicitó ecografía, en la que se visualizó un siliconoma en axila de pequeño tamaño (10 mm) y desestructuración completa del implante mamario izquierdo con aparente rotura intracapsular (Figura 2).

Se decidió el ingreso hospitalario para estudio del síndrome constitucional y la sintomatología digestiva. Se realizaron una analítica sanguínea, en la que no se apreciaron alteraciones, una TAC toraco-abdominal y una gastroscopia.

En la gastroscopia se observaron imágenes compatibles con gastritis crónica, confirmada por biopsia y descartando la existencia de *H. pylori*, así como mucosa esofágica con cambios compatibles con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Se pautaron esomeprazol y famotidina.

Por otro lado, en la TAC practicada a causa del síndrome constitucional se confirmó la rotura del implante protésico izquierdo (Figura 3), motivo por el cual se planteó su recambio. No obstante, tras exponer la posibilidad de que dicha rotura pudiera estar causando los hallazgos clínicos en base a la literatura conocida y el riesgo teórico, se consensuó con la paciente la opción de llevar a cabo la explantación tanto de la prótesis rota como de la íntegra, buscando poder establecer un hipotético diagnóstico ex juvantibus, así como capsulectomía bilateral y biopsia escisional del siliconoma. En la cirugía se evidenció dicha rotura (Figura 4).

La paciente acudió a revisión en junio de 2021 refiriendo la desaparición de la disfagia, las náuseas/vómitos y la pérdida de peso. Además, en la endoscopia digestiva alta (EDA) de control se tomaron nuevas biopsias, con resultado anatómico-patológico de ligera gastritis crónica inactiva antral no asociada a *H. pylori* y ausencia de datos sugestivos de ERGE. No volvió a tener episodios febriles.

DISCUSIÓN

El síndrome ASIA engloba un conjunto de cuadros similares de autoinmunidad e inflamación que fueron puestos en común y recogidos bajo este epónimo por Shoenfeld en el año 2011 (7). Aglutinó una serie de manifestaciones y condiciones estableciendo los criterios de esta entidad nosológica, la cual puede ser diagnosticada si se cumplen, al menos, dos criterios mayores o uno mayor y dos menores (Tabla 1). En el caso clínico que hemos descrito, la paciente cumple claramente el antecedente de exposición a la silicona por la ruptura protésica y los 12 años portando los implantes. Además, ha mejorado la sintomatología tras la retirada de los mismos. Si bien es cierto que no presenta estrictamente las manifestaciones clínicas "típicas" descritas por Shoenfeld, exceptuando la fiebre, y que la ERGE puede ocasionar gran parte de los problemas descritos, sí que otros autores han

relacionado los síntomas constitucionales, la gastritis y el propio reflujo con la enfermedad (ver Tabla 2) (8). Asimismo, la biopsia de la gastritis crónica no causada por *H. pylori* podría considerarse como probatoria del cuarto criterio.

Por otro lado, la silicona es parte de la estructura de los proteoglicanos, causa que podría explicar la inducción de la respuesta inmune como adyuvante, es decir, como agente inespecífico que estimula el sistema inmune al incrementar su respuesta celular y/o humoral frente a la presencia de un antígeno (4,8)including breast implants, and since 1964 there has been uncertainty regarding their safety. We did not find in the literature any studies that reported the appearance of a specific immunological disease in patients with silicone breast implants. Furthermore, there are also neither case-control studies nor reports of patients proving that symptoms of autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA. La exposición a este adyuvante, junto con factores genéticos como la expresión de los alelos HLA-DRB1 y HLA-DQ en pacientes con ASIA, podría estar relacionado con el desarrollo de la sintomatología autoinmune (9). Además, en lo referente al diagnóstico, se recomienda en estos pacientes solicitar una batería de autoanticuerpos, sobre todo los presentes en el síndrome de Sjögren, que es la enfermedad autoinmune asociada a implantes mamarios más frecuente (4)including breast implants, and since 1964 there has been uncertainty regarding their safety. We did not find in the literature any studies that reported the appearance of a specific immunological disease in patients with silicone breast implants. Furthermore, there are also neither case-control studies nor reports of patients proving that symptoms of autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA.

Como dato anecdótico, la distribución geográfica de los casos reportados en la literatura coincide con la distribución de países con mayor incidencia de EAI, así como con mayor número de esta clase de intervenciones quirúrgicas, lo que sitúa a España en un riesgo intermedio y a los Países Bajos en un riesgo alto (según datos de la FDA).

A día de hoy no existe evidencia sólida en la literatura que demuestre la relación directa de los implantes de silicona con efectos adversos sistémicos, ni en varios meta-análisis efectuados ni en revisiones más extensas llevadas a cabo por el Comité de Seguridad del Instituto de Medicina de los EEUU, que incluyen estudios post autorización (8), en parte explicado por la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego. Sin embargo, no deberíamos despreciar por ello la existencia de múltiples estudios de menor entidad o con un nivel de evidencia más bajo, así como

casos reportados, que sí que alertan sobre ello o, al menos, sobre el posible riesgo, y que van en aumento (5,6,9)we compared one hundred patients with autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA).

En lo que compete al tratamiento, Rohrich et al. (2000) evaluaron a pacientes con casos similares y en las que se decidió la explantación, y mostraron una mejora en la salud subjetiva que era estadísticamente significativa (10). Cohen Tervaert et al. (2022) recomiendan explícitamente la explantación ante el cumplimiento de los criterios de ASIA, basándose en una amplia revisión de la literatura y en series propias (5). En el momento actual una correcta solución para estas pacientes si necesitan o desean preservar cierto aumento sería el empleo de injertos grasos, respaldados por un registro de seguridad válido (8).

CONCLUSIÓN

La enfermedad asociada a los implantes mamarios continúa suponiendo un reto. No queda demostrado en la población general que el uso de implantes mamarios de silicona sea causa directa del síndrome ASIA. No obstante, la colocación de estas prótesis en personas genéticamente predispuestas a los desórdenes autoinmunitarios podría ser un desencadenante de los mismos. Convendría informar a las pacientes de forma clara, honesta y apropiada sobre este hipotético riesgo y las incertidumbres al respecto. Asimismo, en aquellas pacientes en las que se sospeche este síndrome y se cumplan los criterios del mismo, la explantación mamaria pasa por ser la opción terapéutica de elección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uretsky BF, O'Brien JJ, Courtiss EH, Becker MD. Augmentation mammoplasty associated with a severe systemic illness. *Ann Plast Surg.* 1979 Nov;3(5):445-7.
2. Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): A new flame. *Autoimmun Rev.* 2018 Dec;17(12):1259-64.
3. Yu LT, Latorre G, Marotta J, Batich C, Hardt NS. In vitro measurement of silicone bleed from breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 1996 Apr;97(4):756-64.
4. Caravantes-Cortes M-I, Roldan-Valadez E, Zwojewski-Martinez R-D, Salazar-Ruiz S-Y, Carballo-Zarate A-A. Breast Prosthesis Syndrome: Pathophysiology and Management Algorithm. *Aesthetic Plast Surg.* 2020 Oct;44(5):1423-37.
5. Tervaert JWC, Mohazab N, Redmond D, Eeden C Van, Osman M. Expert Review of Clinical Immunology Breast implant illness : scientific evidence of its existence. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(1):15-30. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2010546>
6. Colaris MJL, de Boer M, van der Hulst RR, Cohen Tervaert JW. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res.* 2017 Feb;65(1):120-8.
7. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011 Feb;36(1):4-8.
8. Magnusson MR, Cooter RD, Rakhorst H, McGuire PA, Adams WPJ, Deva AK. Breast Implant Illness: A Way Forward. *Plast Reconstr Surg.* 2019 Mar;143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma):74S-81S.
9. Borba V, Malkova A, Basantsova N, Halpert G, Andreoli L, Tincani A, et al. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules.* 2020;10(10). Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/10/1436>.
10. Rohrich RJ, Kenkel JM, Adams WP, Beran S, Conner WC. A prospective analysis of patients undergoing silicone breast implant explantation. *Plast Reconstr Surg.* 2000 Jun;105(7):2529-43.

Figura 1.

Diagrama de flujo que muestra los fenómenos inflamatorios y la cascada de respuesta inmune a la exposición tisular de la silicona. Extraído de Caravantes-Cortes et al., 2020 (4).

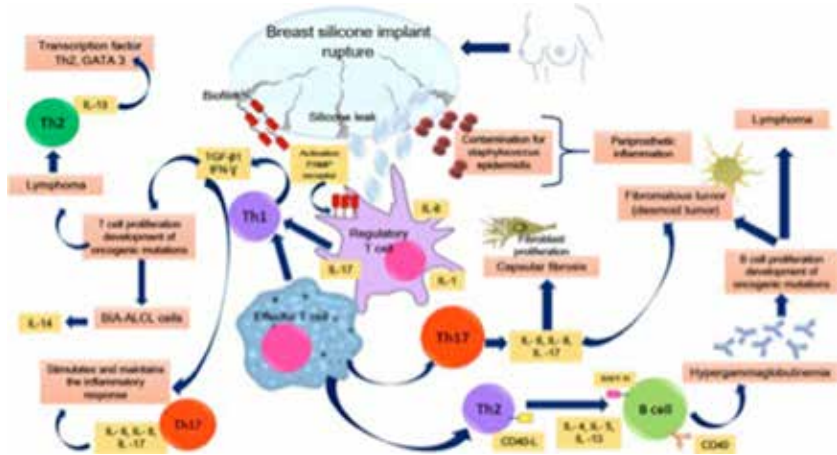


Figura 2.

Imágenes ecográficas de los implantes mamarios que portaba la paciente. En la izquierda, se puede comprobar la integridad de la prótesis. En la derecha, se observa desestructuración del implante con rotura.

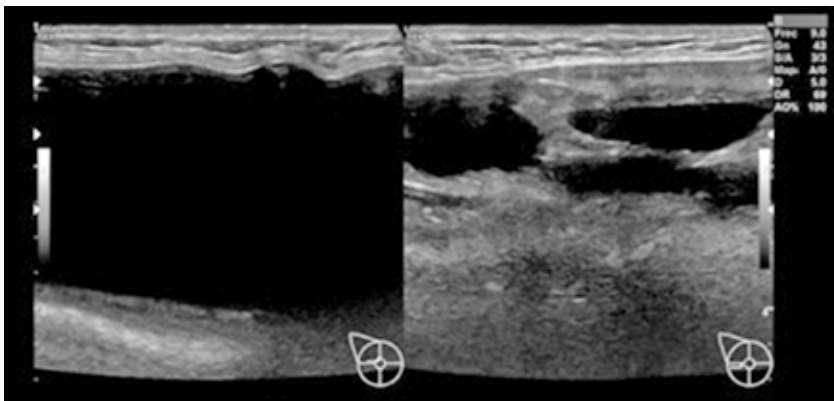


Figura 3.

Imagen de TAC donde se aprecia la integridad de la prótesis derecha, y la rotura y desestructuración de la izquierda.

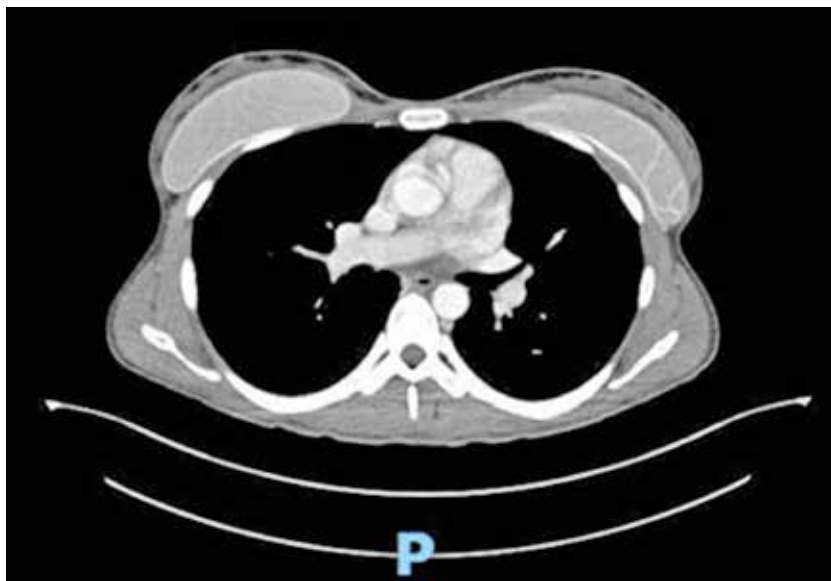


Figura 4.

Dcha: Fotografía preoperatoria de la paciente en la que se puede observar que no existían deformidades aparentes a la exploración física mamaria. Izda: Imagen intraoperatoria en la que se pone de manifiesto la extrusión de silicona de la prótesis a través de la incisión submamaria y la apertura capsular, señal irrevocable de rotura del implante.



Tabla 1.

Criterios de Shoenfeld para orientación en el diagnóstico de síndrome ASIA (7). Los pacientes deberían cumplir, al menos, 2 criterios mayores o 1 criterio mayor más 2 criterios menores.

Criterios mayores
▶ Antecedente de exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicona u otro adyuvante)
▶ Aparición de manifestaciones clínicas “típicas”:
– Mialgia, miositis o debilidad muscular
– Artralgia y/o artritis
– Fatiga crónica, sueño no reparador u otras alteraciones del sueño
– Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas a desmielinización)
– Deterioro cognitivo, pérdida de memoria
– Fiebre, boca seca
▶ La eliminación o retirada del agente inductor ocasiona mejoría
▶ Biopsia típica en órganos afectados
Criterios menores
▶ Aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante sospechoso
▶ Otras manifestaciones clínicas (p. ej. síndrome del intestino irritable)
▶ HLA específicos (p. ej. HLA DRB1 o DQB1)
▶ Evolución a enfermedad autoinmune (p. ej. esclerosis múltiple, esclerosis sistémica)

Tabla 2.

Síntomas y enfermedades sistémicas asociadas con los implantes mamarios de silicona (4,5,7-9).

Aparatos y sistemas	Síntomas o cuadros clínicos
SNC	Alteraciones cognitivas y oníricas, vértigo, cefalea, migraña, tinnitus
Músculo-esquelético	Artralgias, mialgias, parestesias y entumecimiento en miembros, fibromialgia, fatiga crónica, dolor neuropático
Inmunológico	Fenómeno de Raynaud, tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide, esclerodermia, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis múltiple, infecciones recurrentes, fiebre y sudoración nocturnas, fatiga crónica, tiroiditis granulomatosa de DeQuervain, sarcoidosis, dermatomiositis, polimiositis
Gastrointestinal/ genitourinario	Poliuria, ITU, reflujo, gastritis, pérdida de peso, disfunción hepática, síndrome del intestino irritable, sabor metálico, pancreatitis, aftas bucales
Tegumento	Alopecia, sequedad cutánea, rash crónico
Cardiorrespiratorio	Síndrome de taquicardia postural ortostática y otras arritmias, tos

EMBOLISMO MÚLTIPLE DE COLESTEROL: CAUSA INFRECUENTE DE ISQUEMIA INTESTINAL

Autora: _____

Miren Irati Pérez Otermin

Especialidad: _____

Cirugía General y del Aparato Digestivo

Centro de trabajo: _____

Hospital Universitario de Navarra (HUN)

Autores colaboradores: _____

*Talavera Utrera G., Ramírez Cervera J.L.,
Piñera Díaz A.*

Supervisión clínica: _____

Velaz Pardo L.



RESUMEN

Paciente cardiópata y anticoagulado, que presenta una colitis isquémica. En un principio, dada la clínica y los resultados de las pruebas complementarias, orientamos el diagnóstico como una isquemia de pequeño vaso, realizando resección ileocecal. En el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica se informa de una colitis isquémica secundaria a embolismo de colesterol.

El embolismo múltiple por colesterol es una entidad poco frecuente que puede causar isquemia del tracto gastrointestinal, afectando sobre todo al colon. La mayoría de los casos descritos tienen como factores predisponentes intervenciones cardiovasculares o fármacos que alteran la coagulación. Es necesario tener un alto índice de sospecha clínico, ya que las pruebas de imagen no suelen ser muy esclarecedoras. El diagnóstico final es anatomopatológico. El manejo es complejo, orientado a la estabilización del paciente mediante medidas de soporte.

PALABRAS CLAVE

Embolismo múltiple de colesterol, aterosclerosis, colitis isquémica, procedimientos cardiovasculares, anticoagulación.

INTRODUCCIÓN

Anamnesis:

Varón de 60 años que acude a urgencias por dolor abdominal de 6 horas de evolución.

Antecedentes personales:

Hipertensión arterial y dislipemia de años de evolución. SCASEST en octubre de 2021 con isquemia extensa (enfermedad de tronco coronario izquierdo y tres vasos, precisando manejo con balón de contrapulsación intraaórtica) que requirió intervención cardíaca urgente para realización de triple bypass coronario y sustitución de válvula mitral por prótesis mecánica. Postoperatorio tórpido marcado por shock postcardiotomía con 2 episodios de taponamiento cardíaco que precisaron reapertura quirúrgica y soporte mediante ECMO y shock hemorrágico secundario a hematoma retroperitoneal con sangrado activo de arterias lumbares que precisaron embolización y reingreso en UCI. Fibrilación auricular postcirugía. Aneurisma de aorta infrarrenal de 5 cm.

En tratamiento activo con anticoagulación y doble antiagregación.

Historia actual:

Acude al servicio de urgencias por dolor abdominal intenso y generalizado de unas 6 horas de evolución tras vómito de contenido alimentario. No ha presentado más episodios de vómitos tras el inicial, ni sensación nauseosa. Refiere una deposición diarreica, sin sangre ni otros productos patológicos. Además, niega sensación distérmica.

A su llegada, el paciente se encuentra afebril, con hipotensión arterial 81/62 mmHg, frecuencia cardíaca de 104 lpm y saturación de oxígeno de 95 % con FiO₂ 21%.

Se solicita análisis de sangre que objetiva Hb 12,2 g/dL, hematocrito 37,6%, leucocitosis de 17.300 con desviación izquierda, disminución de la actividad de protrombina (29%) e INR 2,44, elevación de urea, alteración de la función renal (previamente conocida), PCR 5 mg/dL y PCT 0,04 ng/mL. La gasometría venosa no presenta alteraciones del equilibrio ácido-base y el lactato está en rango. Se realiza un ECG en el que destaca una fibrilación auricular con 130 lpm siendo el resto normal y una radiografía de tórax sin alteraciones.

A pesar de fluidoterapia persiste la hipotensión arterial, por lo que se decide trasladar al paciente al área de reanimación para intensificar el tratamiento. Se pide nueva gasometría venosa objetivando una caída de dos

puntos de hemoglobina respecto a la previa, por lo que se solicita Angio-TAC abdominal para descartar sangrado activo o posible complicación del aneurisma de aorta abdominal.

El estudio radiológico descarta signos de sangrado activo, pero objetiva un engrosamiento mural circunferencial del ciego, no identificado en estudios previos, que se considera inespecífico.

Tras los hallazgos previamente mencionados se avisa a cirugía general para valoración. A nuestra llegada, el paciente persiste hemodinámicamente inestable. A la exploración, el abdomen es blando, depresible y muy doloroso a la palpación en hemiabdomen derecho con defensa localizada, pero sin signos de irritación peritoneal generalizada.

Se decide administrar media ampolla de petidina y solicitar nueva gasometría venosa, con normalización del valor de Hb 12 mg/dL. Reexploramos al paciente a la media hora constatando mejoría de la exploración abdominal, así como del estado general.

Ante la discordancia clínico-radiológica, se revisa el Angio-TAC de manera conjunta con el servicio de Radiología, apreciando signos de edema submucoso en colon ascendente y ciego compatibles con isquemia crónica segmentaria; así como ausencia de visualización de arterias marginales distales dependientes de la arteria ileocólica (Figura 1).

Sospechando una isquemia de ciego de pequeño vaso, se realiza intervención quirúrgica urgente hallando engrosamiento de la pared del ciego junto con varias placas eritematosas y la vertiente del meso más cianótica en relación a cambios isquémicos. El resto del colon no presenta alteraciones isquémicas. Se revisa todo el paquete intestinal desde la válvula ileocecal hasta ángulo de Treitz, siendo normal. No se objetiva líquido libre intraabdominal. Se constata buen pulso de arterias ileocólica y cólica derecha, realizando resección ileocólica y anastomosis primaria latero-terminal manual. Se remite espécimen para análisis anatomopatológico.

El paciente presenta una evolución postoperatoria inicial favorable, pero el 8º día postoperatorio comienza con rectorragias e inestabilización hemodinámica. Se realiza colonoscopia, objetivándose una úlcera mucosa distal a la anastomosis sin sangrado activo en la que se colocan tres clips hemostáticos preventivos e ingresa en UCI para control hemodinámico. Tras dos días es dado de alta a planta de hospitalización sin nuevos episodios de rectorragias, con niveles de hemoglobina estables y buena tolerancia a la ingesta oral, por lo que finalmente es dado de alta a domicilio al 14º día postoperatorio.

El diagnóstico histopatológico de la pieza quirúrgica confirma una colitis isquémica secundaria a embolismo de colesterol (Figura 2).

DISCUSIÓN

El embolismo múltiple por colesterol es una entidad poco frecuente, aunque aceptada por la comunidad científica desde que fue descrito por primera vez en 1862 por Panum y corroborado por Flory en 1945. Puede considerarse un tipo de vasculopatía que es producido por el desprendimiento de microcristales de colesterol de las placas ateroscleróticas de la aorta y grandes vasos, ocluyendo arteriolas menores de 200 micras; si bien es verdad, que se han descrito casos en los que el calibre de las arteriolas afectadas es mayor (hasta 950 micras) (1,2).

Los factores de riesgo para la formación de cristales de colesterol son los mismos que los de la aterosclerosis (tabaco, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad), mientras que los factores de riesgo para la embolización de cristales de colesterol son los siguientes: aterosclerosis, manipulación vascular, anticoagulación y fármacos trombolíticos (2).

Respecto a la etiopatogenia, y a pesar de que la embolia de cristales de colesterol (ECC) puede ocurrir de manera espontánea, habitualmente existen factores precipitantes como la manipulación mecánica iatrogénica (cirugía vascular, angiografía, angioplastia) o la toma de fármacos que actúan sobre la coagulación (anticoagulantes y trombolíticos) (1-4).

Por lo tanto, el paciente que presentamos cumple varios de los requisitos descritos; factores de riesgo, intervenciones cardiovasculares previas (bypass coronario, recambio valvular y embolización endovascular por hematoma retroperitoneal) y se encuentra en tratamiento activo con acenocumarol. El intervalo de tiempo entre los procedimientos invasivos y la aparición de la clínica es amplio, pudiendo manifestarse desde días hasta meses después. Además, la forma de presentación de la ECC varía desde formas agudas con instauración precoz de fracaso multiorgánico, formas subagudas o incluso crónicas con episodios de autorresolución (1,2,4). Si bien es verdad que en la mayoría de los casos descritos este periodo se encuentra entorno a los 3 días, en nuestro caso ocurrió a los 5 meses de la primera intervención cardíaca y a los 4 meses tras la embolización del hematoma retroperitoneal. Pudiendo considerar el nuestro como evento tardío respecto a uno de los factores precipitantes, aunque siendo la forma de presentación aguda por el escaso tiempo entre la instauración de la clínica y la gran afectación isquémica objetivada.

El embolismo múltiple por colesterol puede afectar a varios órganos, siendo el más frecuentemente dañado el riñón (31,5%), seguido de la piel (15,5%) y en tercer lugar el tracto gastrointestinal (13,4%) y dentro de este

último, es el colon la localización de mayor afectación (42,3%). Cabe destacar, que la isquemia del tracto gastrointestinal puede pasar desapercibida gracias a la circulación colateral (1,2).

Las manifestaciones de la ECC a nivel renal y cutáneo se encuentran bien documentadas. En cambio, la clínica digestiva y más aún cuando el colon está involucrado, es inespecífica, ya que suele presentarse a modo de dolor abdominal, diarrea y hemorragia gastrointestinal (rectorragias o melenas). Por lo que el diagnóstico diferencial es muy amplio (2-4); infecciones, tumores colorrectales (con el tiempo los cristales de colesterol pueden crear fibrosis e imágenes que simulen tumoraciones), colitis pseudomembranosa (suelen tener antecedentes de antibioterapia de amplio espectro), enfermedad inflamatoria intestinal o isquemia mesentérica no oclusiva, entre otros (2-5).

Para el diagnóstico de esta patología se requiere un alto índice de sospecha, ya que las imágenes radiológicas no suelen ser tan explícitas como en isquemias intestinales por otras causas. Por ello, recientemente se ha demostrado que el compendio de los tres siguientes hallazgos clínicos es relativamente específico para el diagnóstico de este síndrome: factores de riesgo para la ECC, fracaso renal agudo con elevaciones de creatinina mayores al 50% respecto al basal y signos cutáneos de compromiso vascular (livedo reticularis, cianosis de dedos de los pies) o visualización de ateroembolismo retiniano en el fondo de ojo. Los signos mencionados son los que debieran ponernos alerta ante un posible embolismo múltiple de colesterol (1,2).

La confirmación diagnóstica es histopatológica al evidenciar cristales de colesterol en las arteriolas de las vísceras afectadas; aunque las hendiduras de colesterol, signo patognomónico de la ECC, pueden pasar fácilmente por alto por considerarlas erróneamente un artefacto en el lumen de los vasos (1-5).

En la actualidad no existe tratamiento eficaz para el embolismo múltiple por cristales de colesterol; no obstante, el tratamiento farmacológico con iloprost, un análogo de la prostaciclina que tiene acción vasodilatadora y antiagregante plaquetario además de estabilizar el endotelio, puede ser de ayuda. La evidencia actual contraindica el intervencionismo vascular, así como la anticoagulación, ya que podrían desestabilizar aún más la placa de ateroma. En casos seleccionados no es necesaria la resección del tramo intestinal afectado, ya que la circulación colateral suple la irrigación. Aún con todo, la mortalidad es muy alta, entorno al 80% en la mayoría de las series publicadas (1-5).

CONCLUSIONES

El embolismo múltiple por colesterol no es una causa habitual de colitis isquémica; sin embargo, hay que tenerlo en mente, sobre todo en pacientes con procedimientos vasculares recientes o factores de riesgo específicos. Desde el punto de vista clínico, debemos iniciar un tratamiento de soporte intensivo para estabilizar al paciente y conseguir que éste se recupere del evento agudo. Además, hay que tener en cuenta que habitualmente quienes sufren este síndrome son pacientes pluripatológicos con escasa reserva funcional, por lo que una pronta actuación puede ser crucial para salvarles la vida. En nuestro caso, en el momento en el que se produjo la complicación por rectorragia, no se esperó a objetivar una hemoglobina menor de 8 g/dL para comenzar la resucitación con hemoderivados. Indicamos la colonoscopia urgente y solicitamos la valoración del servicio de UCI, ya que con solo la pérdida de 2 puntos de hemoglobina (de 11 g/dL a 9 g/dL) la hemodinámica del paciente se vio afectada. Por ello, insistimos en la importancia de un abordaje multidisciplinar, involucrando a distintas especialidades, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Brao MJ, Mella García I, Rodríguez Martínez E, Bahamonde Calvelo F, Rivas Polo JI, Machuca Santa Cruz J. Isquemia intestinal por émbolos de colesterol. *Rev Esp Enfermedades Dig.* mayo de 2008;100 (5):305-6.
2. Tian M, Matsukuma KE. Cholesterol crystal embolism to the gastrointestinal tract: a catastrophic case. *Autopsy Case Rep.* 2019;9 (2):e2018082.
3. Lim GH, Roslani AC, Pang B, Bih-Shiou CT. Cholesterol Atheroembolism of the Colon can Mimic the Endoscopic Features of Pseudomembranous Colitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* diciembre de 2008; 18 (6):616-8.
4. Sheikh RA, Prindiville TP, Yasmeen S, Ruebner BH. Cholesterol crystal embolization presenting as a colonic pseudotumor: Case report and review. *Gastrointest Endosc.* septiembre de 2001;54 (3):378-81.
5. Imanaka K. Possible close relationship between non-occlusive mesenteric ischemia and cholesterol crystal embolism after cardiovascular surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* diciembre de 2002;22 (6):1032-4.

Figura 1.

Angio-TAC abdominal. Engrosamiento mural segmentario y circunferencial del ciego, con hipodensidad de la submucosa junto con importante edema y congestión. Se aprecia cierto realce conservado de la submucosa, que sugiere cambios isquémicos evolucionados. Se visualiza ateromatosis calcificada de la aorta infrarrenal. Aneurisma de aorta infrarrenal con trombo mural circunferencial. Se observa hematoma retroperitoneal residual que desplaza anteriormente el riñón derecho, sin signos de sangrado activo.

- A, corte axial superior en fase arterial;
- B, corte axial superior en fase portal;
- C, corte axial inferior en fase arterial;
- D, corte axial inferior en fase portal.

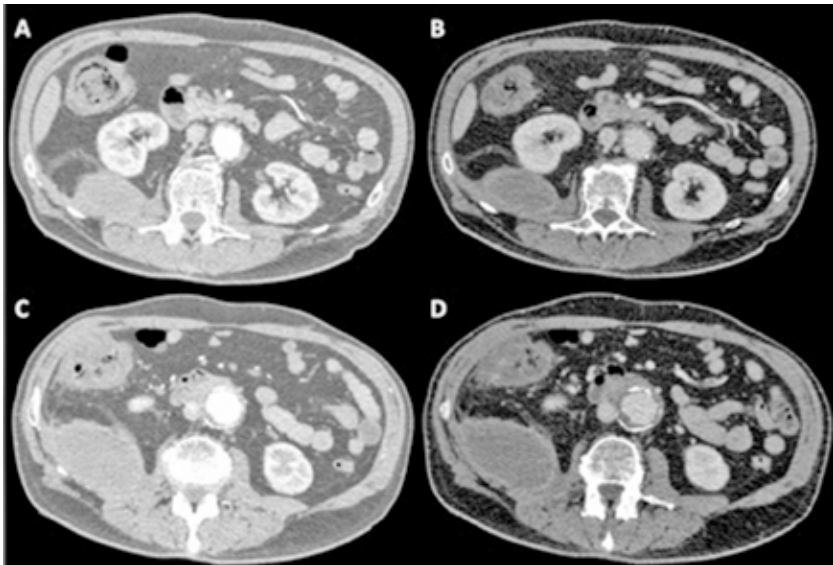
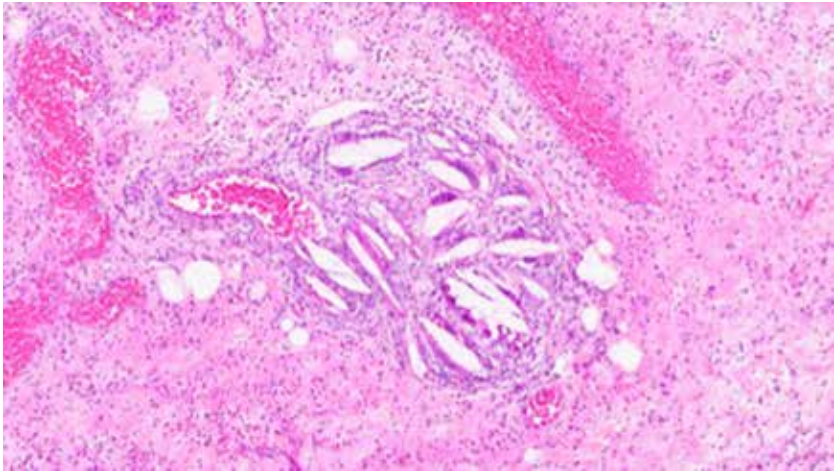


Figura 2.

Espacios vacíos correspondientes a émbolos de cristales de colesterol en los vasos de la submucosa de la pared del ciego.



EL RESURGIR DE LA SÍFILIS. CUIDADO QUE SE ESCONDE

Autora: _____

Beatriz Ramos Lacuey

Especialidad: _____

Pediatría

Centro de trabajo: _____

Hospital Universitario de Navarra (HUN)

Supervisión clínica: _____

Herranz Aguirre M.



RESUMEN

Introducción:

La sífilis está aumentando y se deberá realizar cribado a todas las embarazadas.

Caso clínico:

Lactante de 8 meses en seguimiento por Infectología por madre con serología de lúes tratada. Rinorrea desde el nacimiento con serología a los 2 y 5 meses con RPR negativa y anticuerpos treponémicos positivos. A los 8 meses positividad de RPR y anticuerpos treponémicos, confirmándose infección materna. Comprobando, la última analítica materna era 22 días previos al parto y 7 días antes padeció micoplasma genital. Microbiología indica resultados FN a los 2 y 5 meses de la paciente, producidos por el efecto prozona, tratándose así de sífilis congénita. Estudio de extensión normal y recibió penicilina con resolución de la rinorrea.

Conclusión:

A los 3 meses debe haber descenso de anticuerpos treponémicos en hijos de madres con sífilis tratada. Ante el riesgo de FN, avisar a microbiología para realización de pruebas específicas.

PALABRAS CLAVE

Sífilis congénita, cribado, falsos negativos.

INTRODUCCIÓN

Lactante de 8 meses en seguimiento por Infectología Pediátrica desde el nacimiento por ser hija de madre con serología de sífilis tratada en el primer y tercer trimestre del embarazo. La madre había sido tratada dos años antes del embarazo con tres dosis de penicilina.

Como antecedentes perinatales, es una recién nacida a término (37+5 SEG) con peso adecuado (2470 g) que nace por parto eutócico inducido por preeclampsia grave materna. Dentro de los factores de riesgo infeccioso, únicamente asociaba serología materna de sífilis tratada en primer y tercer trimestre (22 días antes del parto) con RPR negativo (prueba no treponémica) y anticuerpos treponémicos positivos.

La paciente presenta rinorrea desde el nacimiento y es valorada en infectología pediátrica donde se realizan controles serológicos a los 2, 5 y 8 meses. A los 2 y 5 meses se objetiva serología con RPR negativo y anticuerpos treponémicos positivos (16,9 y 17,1 respectivamente). A los 8 meses se objetiva positividad de los anticuerpos no treponémicos (RPR 1/512) con discreto aumento de los treponémicos (19,9). En dicho momento, se realiza estudio serológico a la madre donde se aprecia también positividad de anticuerpos no treponémicos (RPR 1/8) persistiendo los treponémicos y confirmándose así el diagnóstico de sífilis en madre e hija.

Se historia de nuevo a la madre e indica que 15 días previos al parto, presentó una infección de transmisión sexual (ITS), micoplasma, tras relación sexual de riesgo. Se completa estudio a la paciente objetivando analítica de sangre sin alteraciones y punción lumbar normal con PCR, serología de *T. Pallidum* y cultivo negativos. Se realiza estudio de extensión donde se objetiva estudio radiológico (radiografía de tórax y huesos largos), potenciales auditivos, estudio oftalmológico y RM cerebral sin alteraciones. Por todos los datos, se diagnostica a la paciente de sífilis congénita precoz sin neurosífilis y se trata durante 10 días con penicilina G sódica iv (150000 UI/kg/día cada 8 horas). La paciente a las 24 horas de inicio del tratamiento, asocia resolución de la rinorrea. Además, se contacta con infectología de adultos que también realiza tratamiento a la madre con una dosis de penicilina benzatina 2.400.000 UI vía intramuscular. Se comunica el caso a Medicina Preventiva y se rellenan documentos como enfermedad de declaración obligatoria.

Posteriormente, se realizan controles serológicos a la paciente y a su madre objetivando descenso progresivo de los valores de RPR, siendo el último control al año del tratamiento con RPR de 1/8 en la paciente y 1/4 en la madre (Figura 1 y 2).

DISCUSIÓN

La sífilis tiene gran variedad clínica y el diagnóstico puede ser tardío. La incidencia está aumentando (1) y se deberá realizar cribado a todas las embarazadas en primer trimestre, dado que el tratamiento disminuye secuelas a largo plazo y el riesgo de sífilis congénita (2-4).

En el caso clínico, inicialmente se aprecia que las serologías maternas durante el embarazo concuerdan con serología de sífilis tratada, presentando anticuerpos no treponémicos negativos y treponémicos positivos, que estos últimos permanecen positivos (5).

Según las recomendaciones nacionales de la Sociedad Española de Neonatología (seNeo) y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), hay que realizar evaluación inicial a todos los hijos de madres serorreactivas a lúes durante la gestación. En el Hospital Universitario de Navarra (HUN) se realiza seguimiento por parte de infectología pediátrica hasta negativización de la serología.

Los anticuerpos maternos deben ir en descenso, los no treponémicos tendrán que disminuir a los 3 meses y los treponémicos desaparecer antes de los 18 meses (4), por ello, se realizan controles serológicos a los 2, 5 y 8 meses en la paciente. A los 8 meses, concuerda con sífilis congénita (Tabla 1) y se confirma también en dicho momento sífilis activa en la madre con positividad de anticuerpos no treponémicos (RPR 1/8), persistiendo los treponémicos.

Dados los resultados serológicos y la historia de la madre de ITS 15 días antes del parto, es posible que se reinfectara de sífilis y no se detectara en la analítica del tercer trimestre porque se realizó 7 días antes de dicho contacto. Además, se contacta con Microbiología Clínica del HUN para interpretación de las serologías de la paciente ya que presentaba negatividad de pruebas no treponémicas a los 2 y 5 meses. Desde Microbiología indican que ha podido ocurrir un falso negativo por el fenómeno prozona. El efecto prozona ocurre en reacciones antígeno-anticuerpo que, debido a la alta concentración de anticuerpos de la muestra al realizar la reacción de aglutinación, se saturan los sitios de unión con los antígenos y no se observa la reacción dando un resultado negativo (falso negativo). De este modo, será necesario diluir la muestra ante alta sospecha diagnóstica para evitar un resultado falso negativo (6,7).

Atendiendo a lo sucedido en el HUN, se realiza una reunión multidisciplinar entre Ginecología y Obstetricia, Microbiología Clínica e Infectología Pediátrica para actualización del protocolo de sífilis. Se acuerda continuar

con el cribado serológico en todas las embarazadas en el primer trimestre y ante positividad serológica (pruebas treponémicas y/o no treponémicas), se realizará serología en el tercer trimestre y a madre e hijo al nacimiento. Asimismo, se debe realizar seguimiento por Infectología Pediátrica a todos los hijos de madre con serología positiva hasta negativización de anticuerpos treponémicos. En todos los casos, hay que informar a Microbiología Clínica para que sean conocedores del caso y evitar así falsos negativos.

CONCLUSIÓN

Se realizará cribado serológico a todas las embarazadas en primer trimestre de embarazo y tercero si ha sido positiva. Se realizará serologías al recién nacido, que se evaluarán en relación con las serologías maternas. El resultado se considerará alterado cuando los títulos sean 4 veces superiores a los maternos. A los 3 meses, debe haber descenso de anticuerpos no treponémicos en hijos de madres con sífilis tratada y ausencia de treponémicos a los 18 meses. Ante el riesgo de falsos negativos, hay que avisar a microbiología para realización de pruebas específicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. IS_No20-20220517_WEB. INFORME SEMANAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA EN ESPAÑA.
2. Prenatal control of normal pregnancy. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2018 Sep 1; 61(5):510–27.
3. Dolors Salvia M, Álvarez E, Bosch J, Goncá A. Infecciones congénitas Hospital Clínic. Barcelona [Internet]. Available from: www.aeped.es/protocolos/
4. De D, Enfermedad LA. PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE LA SÍFILIS CONGÉNITA.
5. Hospital Universitari Vall d’Hebron. SÍFILIS CONGÉNITA.
6. Appak Ö, Manyasli M, Cengiz MM, Deliloğlu B, Karaoğlu Asrak H, Özlü C, et al. A case of congenital syphilis and prozone phenomenon. *Mikrobiyol Bul*. 2019;53(3):336–42.
7. Moreno Villares JM. Congenital syphilis in a 7-week old baby: Could it be prevented with another protocol? Vol. 70, *Anales de Pediatría*. 2009. p. 189–90.

Tabla 1.
 Serología de sífilis.

NO TREPONÉMICAS	TREPONÉMICAS	INTERPRETACIÓN
NEGATIVO	NEGATIVO	<ul style="list-style-type: none"> Ausencia de sífilis Sífilis muy temprana (clínica presente y aún no se han creado anticuerpos)
POSITIVO	POSITIVO	<ul style="list-style-type: none"> SÍFILIS <ul style="list-style-type: none"> Si no tratamiento → Diagnóstico Si tratamiento → ver títulos
POSITIVO	NEGATIVO	FALSO POSITIVO
NEGATIVO	POSITIVO	<ul style="list-style-type: none"> Sífilis tratada Falso negativo → repetir Reacción prozona

Figura 1.
 Evolución de serología de sífilis en la paciente.

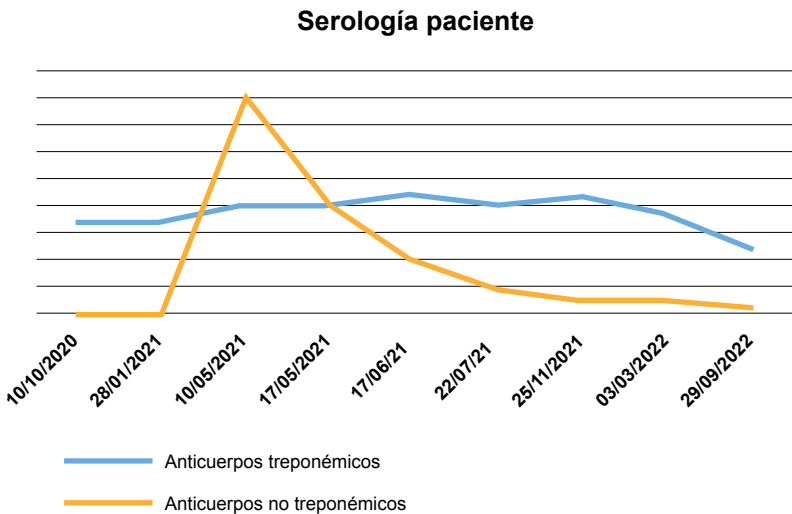
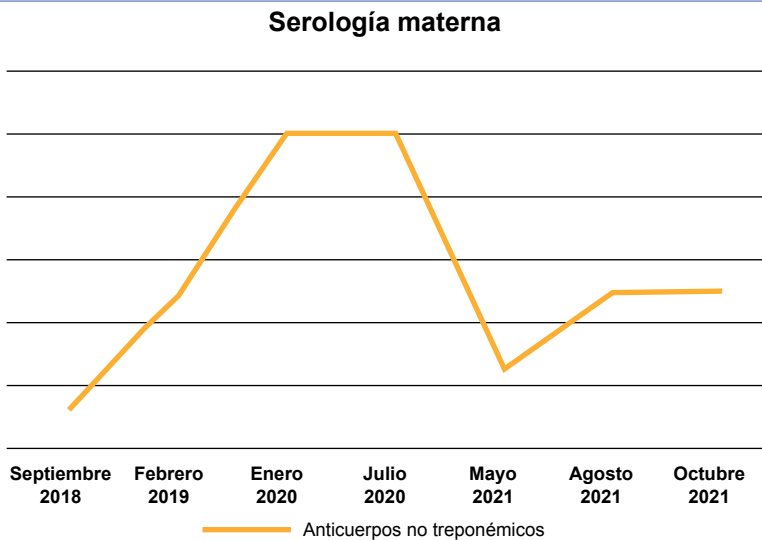


Figura 2.
Evolución de serología de sífilis en la madre.



OBSTRUCCIÓN INTESTINAL ALTA TRAS CIRUGÍA DE CORRECCIÓN DE ESCOLIOSIS EN UNA PACIENTE ADOLESCENTE: UNA PRESENTACIÓN AGUDA DEL SÍNDROME DE LA ARTERIA MESENTÉRICA SUPERIOR

Autora: _____

Raquel Ros Briones

Especialidad: _____

Cirugía Pediátrica

Centro de trabajo: _____

Hospital Universitario de Navarra (HUN)

Autores colaboradores: _____

Arredondo Montero J., Moreno Alfonso J.C.,
Ugarte Mugarza L.C.

Supervisión clínica: _____

Pérez Martínez A.



RESUMEN

El síndrome de la arteria mesentérica superior consiste en una obstrucción intestinal alta, aguda o crónica, debida al pinzamiento de la tercera porción duodenal entre este vaso y la aorta. Esta patología está relacionada con la pérdida de la almohadilla grasa que separa ambas arterias, siendo en pacientes pediátricos la principal causa la rectificación del ángulo aortomesentérico por la cirugía de corrección de la escoliosis.

Presentamos el caso de una adolescente de 13 años que debuta con un cuadro de dolor epigástrico y vómitos postprandiales biliosos tras la corrección de una escoliosis torácica severa. La tomografía computarizada (TC) de abdomen reveló una reducción del ángulo aorto-mesentérico. Tras intentar sin éxito un tratamiento conservador realizamos una cirugía de derivación yeyuno-duodenal que resolvió el cuadro.

En pacientes adolescentes desnutridos que vayan a someterse a cirugía de corrección de escoliosis es necesaria la sospecha diagnóstica de que pueda aparecer esta complicación.

PALABRAS CLAVE

Arteria mesentérica superior, síndrome de Wilkie, escoliosis, obstrucción intestinal.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de la arteria mesentérica superior (AMS), también conocido como síndrome de Wilkie o síndrome de la pinza aorto-mesentérica, consiste en una obstrucción intestinal alta, debida a la compresión de la tercera porción duodenal a su paso entre la AMS y la aorta abdominal (1, 2). Es una entidad poco común, con una incidencia de entre el 0'013%-0'3% en la población general, que puede pasar fácilmente desapercibida y confundirse con otras patologías (3). Se origina por una disminución del espacio entre ambos vasos debido a la falta de una almohadilla grasa suficiente para separarlos, que produce una disminución del ángulo aorto-mesentérico (1-3).

En adultos la causa suele ser una pérdida brusca de peso, mientras que en la edad pediátrica la mayoría de casos se dan tras una cirugía de corrección de escoliosis torácica (1,3,4,5).

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 13 años diagnosticada de escoliosis torácica severa (Figura 1), en tratamiento con corsé de Boston desde hacía 1 año. Debido a la mala evolución, se decidió tratamiento quirúrgico. Previamente a la intervención, la paciente presentaba un IMC de 14.83 (percentil <1), una talla de 1.59 m (percentil 55) y un peso de 37.5 kg (percentil 3).

Fue intervenida, realizándose cirugía de corrección de escoliosis con artrodesis, con buen resultado (Figura 1) y sin complicaciones reseñables durante el procedimiento.

Al tercer día postoperatorio, comenzó a presentar hiporexia, con ingestas muy escasas, y en los siguientes días desarrolló un cuadro progresivo de dolor epigástrico intenso, náuseas y vómitos biliosos sin respuesta al tratamiento médico, por lo que se realizó interconsulta al servicio de Pediatría y se solicitó TC abdominal. En esta exploración se objetivó una marcada dilatación gástrica, con un diámetro craneocaudal de 22 cm, llegando hasta la pelvis mayor (Figura 2) así como de la 1ª y 2ª porción duodenal, hasta la pinza aortomesentérica, donde se observóafilamiento de la 3ª porción duodenal y normalidad de calibre de las asas posteriores de yeyuno y de íleon. Presentaba un ángulo aortomesentérico de 11.6°, con una distancia aortomesentérica de 3.6 mm; ambos valores en rango patológico (Figura 3).

Ante este hallazgo se ingresó a la paciente en planta de hospitalización de Pediatría, a dieta absoluta y con sonda nasogástrica (SNG), obteniendo un débito de 1000 ml de contenido gástrico-bilioso y logrando una mejoría

inmediata de la sintomatología. Tras intentar sin éxito la colocación de una sonda nasoyeyunal para alimentar a la paciente, recurrimos a la nutrición parenteral.

Transcurridos doce días de ingreso con tratamiento conservador sin haber logrado mejoría de la obstrucción duodenal, se decidió intervención por parte de Cirugía Pediátrica. La gran dilatación gástrica que presentaba la paciente impidió una adecuada exposición laparoscópica del campo quirúrgico, motivo por el cual se decidió convertir a cirugía abierta, realizándose una duodenoyeyunostomía laterolateral mecánica transmesocólica, derivando así la zona preestenótica. El procedimiento transcurrió sin incidencias y la evolución durante postoperatorio inmediato fue favorable, logrando la retirada de la SNG y la recuperación de la tolerancia oral. Sin embargo, al duodécimo día postoperatorio, comenzó de nuevo con un cuadro de vómitos biliosos que justificó la realización de un tránsito gastroduodenal, donde se objetivó ausencia de paso de contraste por la anastomosis.

Se reintervino a la paciente, objetivando estenosis subtotal por compresión extrínseca debido a una intensa fibrosis en la ventana mesocólica. Desmontamos la anastomosis previa y construimos una nueva duodenoyeyunostomía, esta vez en Y de Roux en la segunda porción duodenal, pasando el asa ascendida sobre el colon transverso.

Tras la reintervención, la paciente presentó una evolución favorable, con buen estado general y tolerando dieta normal en el momento del alta.

La revisión postoperatoria a los 2 meses mostró una excelente evolución, sin problemas derivados de las intervenciones y habiendo recuperado sus actividades habituales.

DISCUSIÓN

El síndrome de la pinza aortomesentérica es una entidad poco común, descrita por primera vez en 1842 por Rokitansky (6). El cuadro clínico es el propio de una estenosis duodenal extrínseca debido a la presión que ejerce la arteria mesentérica superior sobre la tercera porción duodenal (1). Esta compresión impide el paso del quimo hacia el yeyuno, provocando una dilatación de las primeras porciones duodenales y de la cámara gástrica, además de síntomas como dolor epigástrico, sensación de plenitud postprandial, saciedad precoz y cuando la obstrucción pasa a ser total, vómitos biliosos (1,4).

Tras la cirugía de corrección de la escoliosis, el enderezamiento de la columna vertebral torácica causa un desplazamiento craneal del nacimiento de

la arteria mesentérica superior, lo cual produce una disminución del ángulo aortomesentérico, atrapando así al duodeno entre ambos vasos. Éste fenómeno se puede objetivar tanto en la ecografía como en la TC, que actualmente constituye la técnica de elección para el diagnóstico de esta patología, desplazando a la arteriografía, que es una exploración más invasiva (1). El ángulo normal está comprendido entre los 38° y los 65° y el diagnóstico de síndrome de la pinza aorto-mesentérica se considera cuando este ángulo está por debajo de 25° . Además de este parámetro, también es importante la medición de la distancia entre ambas arterias, estando la normalidad entre 10 y 28 mm (6). La paciente presentaba un ángulo de 11.6° y una distancia de 3.6 mm (Figura 3), ambas medidas en rango patológico.

En lo que respecta al tratamiento, se debe comenzar con un tratamiento conservador con sonda nasogástrica y soporte nutricional. Este soporte nutricional se recomienda que sea por vía enteral a través de una sonda nasoyeyunal, que en nuestro caso no fue posible colocar debido a la distorsión anatómica que producía la gran dilatación gástrica. Por este motivo recurrimos a la nutrición parenteral. La llamativa dilatación gástrica en nuestra paciente, junto con el hecho de presentar un IMC preoperatorio tan bajo, de 14.8, por debajo del percentil 1 para la edad; sugería un cuadro de larga evolución. Al rehistoriar a la paciente, descubrimos que presentaba saciedad precoz y dolor epigástrico postprandial de años de evolución, síntomas que justificarían la desnutrición previa al tratamiento de la escoliosis. Sospechamos, por tanto, que la paciente ya presentaba algún grado de obstrucción duodenal crónica antes de la corrección de la escoliosis; la cual habría provocado ya alteraciones anatómicas (Figura 2).

El objetivo del tratamiento conservador en el síndrome de Wilkie es lograr una ganancia ponderal suficiente para reestablecer la almohadilla grasa entre las arterias y vencer la obstrucción duodenal. Sin embargo, tras doce días de nutrición parenteral, la paciente no presentó mejoría, por lo que optamos por la vía quirúrgica, lo cual resulta frecuente en pacientes con síndrome crónico y con aquellos que se asocian a la corrección de la escoliosis (1,4,5).

Respecto al tratamiento quirúrgico, existen principalmente 3 técnicas: el procedimiento de Strong, la gastroyeyunostomía y la duodenoyeyunostomía (que fue la intervención realizada en nuestro caso). Todas ellas se pueden realizar por vía laparoscópica o laparotomía (1,6).

El procedimiento de Strong, que consiste en la movilización del duodeno de su posición anatómica normal mediante la sección del ligamento de Treitz (1,6), tiene la ventaja de mantener la integridad del intestino,

pero conlleva un porcentaje de fracaso del 25%. La gastroyeyunostomía descomprime el estómago, pero la obstrucción duodenal puede dar lugar a síntomas recurrentes que requieran un segundo procedimiento, como síndromes de asa ciega o ulceración péptica. En general, se acepta que con la duodenoyeyunostomía se obtienen resultados superiores (1,6). Por esa razón se optó por esta técnica.

CONCLUSIÓN

Aunque infrecuente, el síndrome de Wilkie debe considerarse como un posible diagnóstico en adolescentes y adultos jóvenes que presentan una historia de saciedad precoz, vómitos postprandiales persistentes y pérdida de peso; especialmente si el cuadro se produce tras una cirugía de corrección de escoliosis, ya que es una complicación fuertemente asociada a este síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sherry Scovel, Allen Hamdan. Superior mesenteric artery syndrome. En Uptodate, J Thomas Lamont, John F Eidt, Joseph L Mills, Sr (Ed). UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 14 de octubre de 2022).
2. Barsoum MK, Shepherd Roger RFJ, Welch TJ. Patient with both Wilkie syndrome and nutcracker syndrome. *Vasc Med*. 2008; 13(3):247–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18687762/>
3. Shiu JR, Chao HC, Luo CC, Lai MW, Kong MS, Chen SY, et al. Clinical and nutritional outcomes in children with idiopathic superior mesenteric artery syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Aug; 51(2):177–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601910/>
4. Braun S v., Hedden DM, Howard AW. Superior mesenteric artery syndrome following spinal deformity correction. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88(10):2252–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17015604/>
5. Biank V, Werlin S. Superior mesenteric artery syndrome in children: a 20-year experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 May; 42(5):522–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16707974/>
6. Merrett ND, Wilson RB, Cosman P, Biankin A v. Superior mesenteric artery syndrome: diagnosis and treatment strategies. *J Gastrointest Surg*. 2009 Feb; 13(2):287–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18810558/>

Figura 1.

Radiografía simple posteroanterior en la cual se objetiva escoliosis torácica severa (izquierda) y resultado postquirúrgico tras enderezamiento de la columna (derecha).



Figura 2.

Corte coronal de TC abdominal. Se objetiva estómago muy dilatado (22 cm en eje cráneo-caudal), que alcanza la pelvis mayor



Figura 3.

Corte sagital de TC abdominal. Se objetiva un ángulo de 11.6° (aunque parcialmente artefactado por material de osteosíntesis) y una distancia aortomesentérica de 3.6 mm; ambos muy por debajo de la normalidad.



SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE Y MIOCARDIOPATÍA DE TAKOTSUBO EN PACIENTE CON PARAGANGLIOMA CERVICAL

Autora: _____

María Carmen Sala Trull

Especialidad: _____

Anestesiología y Cuidados Intensivos

Centro de trabajo: _____

Clínica Universidad de Navarra (CUN)

Autoras colaboradoras: _____

Luque Peláez M., Escribano Arranz A.

Supervisión clínica: _____

Cara Gilabert C.



RESUMEN

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y la miocardiopatía de estrés tipo Takotsubo son dos entidades incluidas dentro del diagnóstico diferencial en un paciente con alteraciones del nivel de conciencia y hemodinámicas respectivamente. Sin embargo, algunas características y el modo de presentación de ambas patologías se superponen a otras entidades más frecuentes y, en ocasiones, más graves. Por ello, es de vital importancia descartar en primer lugar dichos síndromes antes de llegar al diagnóstico de estas dos entidades.

Exponemos el caso de una paciente que durante su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos presenta sintomatología compatible con un síndrome de PRES y una miocardiopatía Takotsubo. La presencia de los factores de riesgo hipertensión e hiponatremia en contexto de paraganglioma cervical, así como las exploraciones complementarias realizadas, permitieron dirigir el diagnóstico hacia estas entidades.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de encefalopatía posterior reversible, miocardiopatía Takotsubo, hipertensión, hiponatremia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es una entidad neurológica cuya manifestación sintomática es variable, incluyendo alteraciones visuales, cefalea, convulsiones o disminución del nivel de conciencia. Los desencadenantes más frecuentes son hipertensión, preeclampsia o eclampsia, alteraciones hidroelectrolíticas o causas autoinmunes. La fisiopatología es desconocida, siendo la teoría más aceptada la disfunción endotelial por alteración de la autorregulación cerebral, con disrupción de la barrera hematoencefálica y como consecuencia edema vasogénico. El diagnóstico se fundamenta en la resonancia magnética nuclear (RMN), en la que se observan alteraciones de la sustancia blanca sugerentes de edema (1).

Por otra parte, la miocardiopatía Takotsubo se manifiesta como una alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo temporal y reversible. La etiología es desconocida, pero el síndrome de PRES ha sido descrito como causa de esta patología (2).

Tanto el síndrome de PRES como la miocardiopatía Takotsubo presentan características típicas que orientan hacia su diagnóstico permitiendo diferenciarlas de otras entidades similares más frecuentes y graves. Sin embargo, es necesario realizar un adecuado diagnóstico diferencial que permita excluir estas otras entidades.

CASO CLÍNICO

Mujer de 77 años, que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico de hiponatremia hipoosmolar severa con clínica neurológica.

Entre sus antecedentes personales destaca diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina, hipertensión arterial en tratamiento con manidipino y el diagnóstico de un paraganglioma cervical izquierdo no secretor de catecolaminas en 2006. El paraganglioma se trató inicialmente con resección tumoral parcial y radioterapia adyuvante. Posteriormente, presentó una metástasis ósea a nivel de fémur izquierdo por lo que se realizó una resección tumoral con colocación de prótesis total de cadera. Años después, ante progresión de enfermedad a nivel óseo, pulmonar, suprarrenal y ganglionar y tras desestimar la realización de una cirugía radical, la paciente recibió veinticinco fracciones de protonterapia y, posteriormente, se realizó tratamiento con radioterapia externa sobre unas

lesiones metastásicas nuevas en la calota. Durante el ingreso actual, se observó progresión pulmonar, ganglionar y ósea, quedando la paciente pendiente de iniciar primera línea con Sunitinib.

La paciente acudió a urgencias por deterioro del estado de consciencia, con bradipsiquia, tendencia a la somnolencia, desorientación y debilidad con caída accidental los días previos. En el servicio de Urgencias se solicitó analítica completa y tomografía axial computarizada (TAC) cerebral urgente, en el cual se descartaron signos de sangrado y se objetivó una hipodensidad a nivel occipital izquierdo (Figura 1). En la analítica destacó una hiponatremia severa de 111 mEq/L, hipomagnesemia de 1.5 mg/dL, hipocalcemia de 8 mg/dL e hipopotasemia de 3.2 mEq/mL.

Ante dicho grado de hiponatremia se solicitaron valores de osmolaridad plasmática (233 mOSm/mL) y en orina (370mOSm/mL), así como sodio en orina (96mEq/L) confirmándose el diagnóstico de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) de probable origen paraneoplásico. Se trasladó a la paciente a la UCI para vigilancia neurológica y corrección de natremia con el objetivo de lograr un aumento de 5mEq/L en una hora y de 8mEq/L en 24 horas.

Al ingreso en UCI, destacaba tendencia a la hipertensión con cifras de tensión arterial de 181/74 mmHg, alcanzando niveles de 197/84mmHg. El resto de las constantes vitales eran normales y la paciente no requería oxigenoterapia suplementaria. Neurológicamente, permanecía con la misma clínica que presentaba en urgencias.

Tras tres horas de reposición y vigilancia, la natremia aumentó 1 mEq/L y la paciente presentó un deterioro brusco del nivel de conciencia, con un nivel de Glasgow 7, que requirió intubación orotraqueal urgente. Se solicitó una nueva prueba de imagen, en la que no se observaron cambios con respecto a la previa. Así mismo, se ajustó la reposición de la natremia para lograr los objetivos establecidos previamente. Horas después la paciente sufrió una parada cardiorrespiratoria que requirió maniobras de soporte vital avanzado con 1 mg de adrenalina y compresiones torácicas durante 5 min Durante la reanimación se observó imposibilidad de ventilación a través del tubo endotraqueal, por lo que se procedió a recambiarlo, objetivándose clampaje del mismo a nivel distal. La paciente recuperó ritmo propio y circulación a los 5 min.

El día posterior al ingreso, la paciente permaneció intubada y sedada con propofol y remifentanilo, con monitorización con BIS bilateral. Esa mañana presentó mioclonías en extremidades superiores, por lo que se realizó un electroencefalograma (EEG) que objetivó actividad de fondo

enlentecida con frecuentes ondas lentas delta difusas, descartándose elementos epileptiformes. Así mismo, se solicitó una RMN en la que se observaron focos de restricción al movimiento de agua libre a nivel cortical occipital, bilateral y simétrico, así como en la región parietal derecha (Figura 2). También se realizó una punción lumbar objetivándose en la misma un nivel elevado de proteínas totales (151,4mg/dL), con el resto de valores normales. Un día más tarde, la paciente presentó unas alteraciones visuales del tipo hemianopsia homónima bilateral. Se inició tratamiento con sulfato de magnesio y gluconato cálcico.

En su segundo día de ingreso en UCI, la paciente presentó una fibrilación auricular de novo con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo objetivado con ecografía a pie de cama, por lo que se disminuyó la dosis de vasopresores, se administró fluidoterapia intensiva y se controló el ritmo con amiodarona. En la exploración ecográfica destacó una aquinesia de los segmentos apicales del ventrículo izquierdo e hipercontractilidad de la base. Se inició cardioversión farmacológica con amiodarona y se realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones, que mostró signos de isquemia aguda anterolateral (elevación ST V4-V6 y ondas T negativas V4-V6) (Figura 3), por lo que se inició antiagregación. Así mismo, se solicitaron niveles en plasma de troponinas y pro-BNP, con aumento de los mismos. Ante la situación clínica y para tratar la isquemia miocárdica aguda, se realizó un cateterismo urgente en el que no se observaron lesiones coronarias. Además, se solicitaron catecolaminas en sangre ante la posibilidad de actividad secretora del paraganglioma metastásico.

La paciente permaneció ingresada en UCI durante dos semanas y se dio de alta con normalización del sodio hasta 140 mEq/mL y mejoría neurológica y hemodinámica. En el momento del alta hospitalaria, nueve días después, la paciente presentó una recuperación de la clínica neurológica y de la afectación miocárdica.

DISCUSIÓN

Ante los hallazgos neurológicos y hemodinámicos que presentó nuestra paciente, son varios los diagnósticos diferenciales que deben plantearse.

Por una parte, la historia y el cuadro neurológico presentado por la paciente, plantearon el diagnóstico diferencial entre una encefalopatía metabólica relacionada con los cambios en la natremia, la encefalopatía hipóxico isquémica post-parada y el síndrome PRES.

La hiponatremia severa paraneoplásica y la hipertensión grave que sufrió la paciente, crearon un contexto compatible con el desarrollo del síndrome de PRES (1). Sin embargo, la corrección de sodio y la parada cardiorespiratoria podrían haber dado lugar a un síndrome de desmielinización y a una encefalopatía hipóxico isquémica post-parada respectivamente.

La clínica neurológica inicial era demasiado inespecífica para poder determinar un diagnóstico únicamente con esos datos. Sin embargo, las alteraciones visuales que presentó a los pocos días de ingreso en la UCI fueron muy características del síndrome de PRES (1). Asimismo, la RMN mostró una lesión occipital sugestiva de edema compatible con el síndrome PRES (1). Además, aunque la encefalopatía hipóxico isquémica post-parada también cursa con edema cerebral, asocia borramiento de surcos y una disminución del tamaño de los ventrículos (3) que no se observaron en la paciente. Tampoco se apreciaron lesiones en los ganglios basales ni en la corteza cerebral o sustancia gris subcortical, signos de mal pronóstico en la encefalopatía hipóxico isquémica post-parada (3). La RMN de la paciente tampoco presentó signos de desmielinización que habrían dirigido el diagnóstico hacia un síndrome de desmielinización relacionado con la rápida corrección de los niveles de sodio (4).

Los estudios electroencefalográficos realizados, mostraron una actividad de fondo enlentecida sin actividad epileptiforme. Esto descartó el estatus epiléptico, pero no contribuyó a dirigir el diagnóstico hacia ninguna de las entidades sospechadas debido a su inespecificidad. Sin embargo, el hecho de no presentar un patrón de brote-supresión sí descartó un mal pronóstico neurológico en caso de encefalopatía hipóxico isquémica post-parada (3). El análisis de líquido cefalorraquídeo permitió descartar una posible infección y los elevados niveles de proteínas encontrados dirigieron la sospecha diagnóstica hacia el síndrome de PRES (2).

Habiéndose descartado otras patologías neurológicas graves, el diagnóstico neurológico final fue el síndrome de PRES, ya que la paciente cumplió los criterios diagnósticos de dicha patología. Presentó al menos un

síntoma neurológico agudo, el más característico fueron las alteraciones visuales, al menos un factor de riesgo, hipertensión grave e hiponatremia, y también presentó una prueba de imagen compatible con dicha entidad.

Por otra parte, las alteraciones hemodinámicas presentadas por la paciente plantearon el diagnóstico diferencial entre un infarto agudo de miocardio y una miocardiopatía de estrés tipo Takotsubo. También se planteó la posibilidad de que el paraganglioma fuese secretor de catecolaminas, lo que se descartó en base al bajo nivel de catecolaminas.

Debido a que la paciente se encontraba intubada en el momento de las alteraciones hemodinámicas, no presentó ningún síntoma que ayudase en el diagnóstico diferencial, aunque tanto el infarto agudo de miocardio como la miocardiopatía Takotsubo se manifiestan con dolor precordial (5).

La ecoscopia realizada a la paciente en la UCI mostró una aquinesia de los segmentos apicales del ventrículo izquierdo e hipercontractilidad de la base, disfunción muy característica de la miocardiopatía Takotsubo (5). Por otro lado, las alteraciones electrocardiográficas observadas (elevación ST V4-V6 y ondas T negativas V4-V6) y la elevación tanto de la troponina T (>500ng/L) como del proBNP (>8000pg/mL), fueron compatibles con las dos entidades (5).

Sin embargo, el cateterismo de las arterias coronarias no mostró lesiones significativas, lo que permitió descartar la presencia de infarto agudo de miocardio y dirigir el diagnóstico hacia la miocardiopatía Takotsubo. No obstante, una alteración coronaria significativa no hubiese descartado la miocardiopatía Takotsubo (5).

Finalmente, se pudo realizar el diagnóstico de miocardiopatía Takotsubo y se descartó el infarto agudo de miocardio. Además, el síndrome de PRES podría haber sido el estímulo fisiológico desencadenante de la miocardiopatía Takotsubo (2).

CONCLUSIONES

A la hora de realizar un diagnóstico diferencial es de gran importancia considerar, en primer lugar, aquellas entidades más frecuentes y graves. Una vez descartadas, se debe pensar en patologías más raras que podrían justificar el estado y síntomas del paciente. En el caso presentado, tras descartar patología grave, se realizó el diagnóstico de síndrome de PRES y miocardiopatía Takotsubo y se pudo instaurar el tratamiento adecuado para cada una de ellas. Afortunadamente, tanto el síndrome de PRES como la miocardiopatía Takotsubo son condiciones temporales que, en la mayoría de los casos, se resuelven sin secuelas (1,2), tal y como ocurrió con la paciente presentada.

BIBLIOGRAFÍA

1. G Liman T, Siebert E, Endres M. Posterior reversible encephalopathy síndrome. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2019 [consultado 27 octubre 2022]; 32 (1):25-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866310001025>
2. Omerovic E, Citro R, Bosoone E, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome - a joint scientific statement from the Heart Failure Association Takotsubo Syndrome Study Group and Myocardial Function Working Group of the European Society of Cardiology - Part 2: vascular pathophysiology, gender and sex hormones, genetics, chronic cardiovascular problems and clinical implications. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2022 [consultado 27 octubre 2022]; 24(2):274-286. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34655287/>
3. Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain Injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 [consultado 28 octubre 2022]; 47 (12):1393-1414. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34705079/>
4. Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, et al. Central Pontine Myelinosis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2019 [consultado 27 octubre 2022]; 116(35-36): 600-606. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6804268/>
5. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 [consultado 28 octubre 2022]; 39(22): 2047-2062. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/22/2047/5025411?login=false>

Figura 1.

Tomografía axial computerizada. Hipodensidad de nueva aparición en lóbulo occipital izquierdo. No se identifican signos de sangrado.



Figura 2.

Resonancia magnética secuencia T2 FLAIR. Focos de restricción al movimiento de agua libre a nivel cortical occipital, bilateral y simétrico, así como en la región parietal derecha. Lesiones en calota ósea sin cambios.

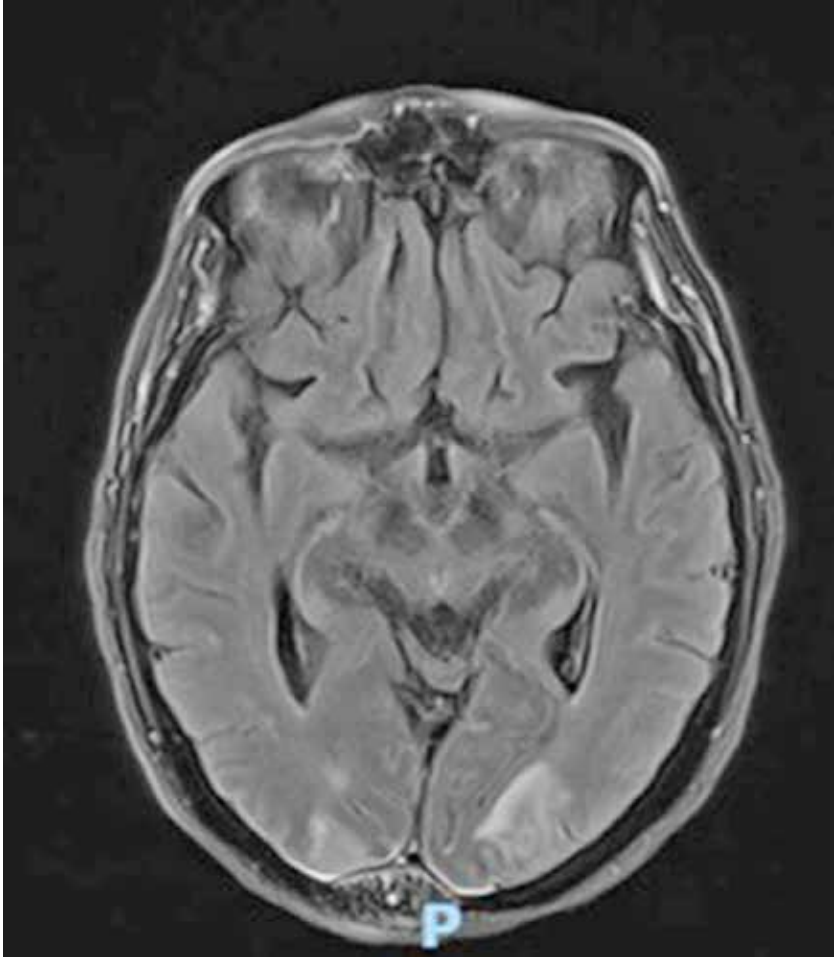


Figura 3.

Electrocardiograma. Isquemia aguda anterolateral (elevación ST V4-V6, ondas T negativas V4-V6).



DESENSIBILIZACIÓN A CARBOPLATINO EN PACIENTE CON HIPERTRIPASEMIA PERSISTENTE EN EL CONTEXTO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Autor: _____

Sergio Sánchez Fernández

Especialidad: _____

Alergología e Inmunología Clínica

Centro de trabajo: _____

Clínica Universidad de Navarra (CUN)

Autoras colaboradoras: _____

Morales-Palacios M.P., Parrado-Gil L.

Supervisión clínica: _____

Goikoetxea M.J.



RESUMEN

Introducción:

La mastocitosis sistémica cursa habitualmente con elevación de triptasa y suele ser una contraindicación para desensibilización con quimioterápicos.

Descripción del caso:

Mujer de 55 años, diagnosticada de adenocarcinoma de ovario metastásico que en el noveno ciclo de quimioterapia, tras iniciar administración de carboplatino, presenta dolor abdominal y mareo. Triptasa en la reacción y basal elevada. Pruebas cutáneas positivas, identificando sensibilización a carboplatino.

Se administra carboplatino mediante desensibilización en 16 pasos, con premedicación, presentando en desensibilizaciones sucesivas síntomas digestivos, cutáneos, sudoración/calor que ceden con antihistamínico y cromoglicato.

Se realizó seguimiento de triptasa, con valores en aumento a medida que progresó la enfermedad oncológica. El estudio de médula ósea fue compatible con síndrome mielodisplásico secundario al tratamiento quimioterápico previamente recibido.

Conclusión:

En este caso, la hipertriptasemia no era indicativa de mastocitosis, sino de una enfermedad hematológica. A pesar de los niveles elevados de triptasa, la paciente toleró 17 ciclos de desensibilización a carboplatino.

PALABRAS CLAVE

Hipertriptasemia, síndrome mielodisplásico, desensibilización a quimioterápicos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años, diagnosticada de adenocarcinoma de ovario metastásico, con antecedentes de hemitiroidectomía izquierda en 2010 por un nódulo tiroideo con diagnóstico de adenoma de Hurthle e intolerancia a AINES, por haber presentado episodios angioedema labial tras toma de ibuprofeno y provocación positiva con ácido acetil salicílico 100 mg.

En junio de 2017 se realizó tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (4 ciclos) por vía intravenosa con carboplatino y paclitaxel y posterior cirugía con buena tolerancia.

En julio de 2017 se administró, con intención adyuvante nuevamente, 4 ciclos de carboplatino, paclitaxel y bevacizumab de mantenimiento y tras evidenciarse progresión, en junio de 2018, comenzó tratamiento con ciclos de cisplatino, gemcitabina y niraparib de mantenimiento, sin presentar incidencias durante y tras la administración.

En julio de 2019, tras nueva progresión, se comienza nuevamente con la administración de carboplatino y paclitaxel, con buena tolerancia durante los primeros 3 ciclos de administración sin asociar reacción. Sin embargo, el día de 16 de agosto, en el cuarto ciclo de tratamiento tras haber recibido la dosis completa de paclitaxel, encontrándose asintomática al inicio de la infusión, pasados 15 minutos de la administración de carboplatino, presentó sensación de dolor abdominal y de mareo, sin asociar otra clínica, hipotensión, ni cambio de las constantes vitales; además, la exploración física fue normal. Se administró por este motivo 5 mg de dexclorfeniramina intravenosa con mejoría total en menos de una hora. Se extrajo triptasa durante la reacción presentada con un valor elevado de 43,20 ug/L (valores normales <11,4 ug/L) y de 44,50 ug/L a las dos horas del inicio de la reacción. También se extrajo el valor de triptasa basal a los 6 días de la reacción, con una cifra de 30,50 ug/L.

Debido a la reacción descrita, se decidió realización de pruebas cutáneas dos semanas después del episodio, con realización de Prick e intradérmicas, que resultaron positivas a carboplatino:

- Prick: carboplatino 10 mg/ml, cisplatino 1 mg/ml, oxaliplatino 5 mg/ml: Negativas con carboplatino, cisplatino, oxaliplatino: Histamina 3 x 4 mm.
- Intradérmicas: carboplatino 1 mg/ml, cisplatino (0,1 mg/ml-1 mg/ml), oxaliplatino (0,5 mg/ml-5 mg/ml): Positivas con carboplatino 1 mg/ml (5 x 20 mm).

Por la clínica presentada, la elevación de triptasa evidenciada en la analítica sanguínea, la positivización de las pruebas cutáneas, y al no existir otra alternativa de tratamiento, se decidió realización de administración de carboplatino mediante pauta de desensibilización en 16 pasos, al considerarse una desensibilización de riesgo alto, con previsión de administración semanal/bisemanal.

Como premedicación específica se administró montelukast 10 mg por vía oral las dos noches previas a la desensibilización, una dosis de cromoglicato de sodio 200 mg oral, el día previo a la realización y ranitidina 50 mg intravenosa además de montelukast 10 mg oral una hora antes del inicio de la desensibilización y de la premedicación indicada por el departamento de Oncología Médica.

Durante la primera administración mediante desensibilización, la paciente presentó epigastralgia y flushing facial al inicio del último paso (16), con resolución del cuadro tras administración de dexclorfeniramina 5 mg por vía intravenosa, y finalizando la desensibilización sin otras incidencias.

Por este motivo, se decidió cambio de premedicación, aumentándose la frecuencia de administración de cromoglicato de sodio 200 mg, a cada 6 horas los 3 días previos a la realización de la desensibilización y también administrándose 5 mg de dexclorfeniramina intravenosa previamente al inicio del paso 13 de la desensibilización. La segunda prueba de desensibilización fue tolerada sin que la paciente asociara sintomatología.

Sin embargo, en algunas de las sucesivas desensibilizaciones, la paciente refirió en el inicio del último paso, epigastralgia, eritema cervicofacial, sudoración profusa y sensación de mareo, con mejoría tras administración 5 mg de dexclorfeniramina intravenosa, 200 mg de cromoglicato oral y 50 mg de ranitidina intravenosa; por este motivo, se decidió administración de 200 mg de cromoglicato sódico cada 4 horas durante la desensibilización, además del indicado en la premedicación.

Por la elevación de los valores de triptasa (superiores a 11,4 ug/L) durante la reacción inicial y del valor de triptasa basal, se realizó seguimiento de dichos niveles, realizándose analíticas periódicas durante los ingresos el día anterior a la realización de las desensibilizaciones con valores de triptasa superiores a 25,50 ug/L y llegándose a observar cifras de hasta 73,1 ug/L.

También las analíticas indicaban pancitopenia: anemia macrocítica (Hb 8,4 g/dL), plaquetopenia ($60000 \times 10^9/L$) y leucopenia ($21000 \times 10^9/L$) con neutropenia, monocitopenia y linfopenia.

Por este motivo y debido a las alteraciones vistas en el hemograma, además del cumplimiento de los criterios del Score REMA, se decidió realizar un estudio de médula ósea.

La biopsia de médula ósea (medulograma) indicaba que la muestra era hipocelular, y por este motivo era muy difícil valorar signos de displasia y realizar un recuento fiable de blastos. Sin embargo, la citometría de la médula ósea indicaba alteraciones fenotípicas compatibles con mielodisplasia: Aumento de células blásticas mieloides (CD34+ CD33+ y CD117+), que representaban el 4.9% de la celularidad total de la muestra y un descenso de precursores B dentro de la población CD34+.

EL análisis molecular (PCR y secuenciación directa) del ADN en sangre periférica para detectar mutaciones puntuales en el exón 17 del gen KIT (D816V) fue negativo, observándose ausencia de mutaciones.

El estudio fue indicativo de síndrome mielodisplásico tipo AREB-2 secundario a tratamiento quimioterápico. Realizándose un ciclo de tratamiento, según esquema FLUGA, con mejoría de los valores descritos en el hemograma y descendiendo las cifras de triptasa de 73,1 ug/L (último valor descrito antes de la realización del tratamiento hematológico) a 23,5 ug/L tras el tratamiento.

Al no cumplirse criterios de mastocitosis sistémica, por la negatividad descrita en la mutación de KIT, y a los hallazgos descritos en la biopsia se diagnosticó a la paciente de un síndrome de activación mastocitaria no monoclonal en el contexto del síndrome mielodisplásico descrito.

DISCUSIÓN

Las reacciones a medicamentos son muy frecuentes y producen importante iatrogenia. Se estima que el 5% de los ingresos hospitalarios están provocados por esta causa.

Las reacciones alérgicas a medicamentos suponen el 15% de las consultas de los servicios de Alergia en España. La edad media de los pacientes es de 41 años y casi 2/3 ocurren en mujeres (62%). Según un estudio alergológico realizado en España en el año 2005, de los pacientes que acuden al alergólogo con sospecha de alergia a medicamentos en el 26,6% se confirma dicha alergia. La incidencia de reacciones a quimioterápicos derivados del platino oscila entre el 5 y 25% dependiendo de las series estudiadas y el tipo de fármaco empleado, siendo del 12-25% a oxaliplatino, 16% a carboplatino, y 5-14% a cisplatino. Habitualmente, los pacientes suelen referir aparición de síntomas en el 6º y 7º ciclo del tratamiento y suelen presentar

sintomatología inmediata (eritema, prurito, náuseas, disnea, hipotensión, clínica bronquial e hipotensión) a los minutos del inicio de la administración. Se ha demostrado reactividad cruzada entre los platinos. Además, determinados factores como la mutación BRCA1/2 se han relacionado con mayor incidencia de reacciones a carboplatino. Las pruebas cutáneas a quimioterápicos ofrecen además una alta sensibilidad y buena especificidad. En el caso descrito, debido a los síntomas presentados, la elevación de triptasa y la positividad de las pruebas cutáneas con el carboplatino, se decidió realización de administración mediante pauta de desensibilización.

La desensibilización es una técnica que induce una tolerancia temporal de un fármaco al que el paciente es alérgico mediante la administración gradual de pequeñas cantidades del medicamento hasta alcanzar la dosis terapéutica. La desensibilización es efectiva para reintroducir un fármaco si la reacción es inmediata (tipo) o tipo IV leve sin afectación sistémica y está contraindicada en reacciones cutáneas tardías severas y en enfermedad del suero. Se realiza siempre que no haya alternativas eficaces o haya necesidad del tratamiento específico administrado. Son fundamentales los servicios de Oncología y Farmacia, así como el personal de Enfermería y, además, se comenta con todos ellos antes de iniciar el procedimiento. Habitualmente la desensibilización se realiza con administración de premedicación específica con ácido acetil salicílico 300 mg y montelukast 10 mg por vía oral (las dos noches previas a la realización del procedimiento) y ácido acetil salicílico 300 mg, montelukast 10 mg y famotidina 40 mg oral (la mañana de la realización de la desensibilización), ya que han demostrado disminuir en número y gravedad las reacciones durante la desensibilización; sin embargo, en nuestro caso evitamos la administración de ácido acetil salicílico 300 mg por el antecedente de hipersensibilidad no inmunológica a AINES descrito en los antecedentes personales. Además, debido a los síntomas presentados, se decidió la administración de cromoglicato oral sódico 200 mg los días previos y durante la desensibilización ya que es un fármaco desensibilizador de membrana mastocitaria, utilizado frecuentemente y con eficacia en casos de síndrome de activación mastocitaria y también se administró 5 mg de dexclorfeniramina intravenosa previo al paso 13 para prevenir reacciones IGE mediadas al carboplatino, evidenciadas durante la administración y por la positividad de las pruebas cutáneas realizadas.

Las desensibilizaciones se suelen realizar mediante administración de la medicación de forma progresiva en 12 pasos, sin embargo, en casos de anafilaxia, positividad de las pruebas cutáneas, cifras elevadas de triptasa, sospecha de patología mastocitaria, toma de beta-bloqueantes, IECAS o

presencia de patología pulmonar o cardiaca grave, al considerarse de alto riesgo, se debe de realizar en 16 pasos; si por el contrario la paciente refiriera síntomas leves y no cumpliera características de riesgo, se podría realizar en 8, 6 o 4 pasos.

En este caso, se evidencian síntomas de liberación de mediadores mastocitarios durante la administración de la quimioterapia como son el flushing, la sudoración, los síntomas digestivos, el eritema facial y el mareo, aunque también en otros casos podemos encontrar un amplio abanico de síntomas cutáneos, bronquiales, respiratorios, digestivos, neuropsiquiátricos y artromusculares, además de episodios de anafilaxia recurrente idiopática y anafilaxia tras picadura de himenópteros.

El score REMA es una herramienta de cribado para intentar predecir clonalidad mastocitaria, mediante la aplicación de un sistema de puntuación, en el que se valora el género de la paciente, los síntomas clínicos y la triptasa sérica basal. Debido a la elevación tan acusada de los valores de triptasa basal en varias analíticas realizadas, se obtuvo una puntuación de REMA 2. Si esta puntuación es ≥ 2 indicará alta probabilidad de clonalidad mastocitaria, mientras que si es < 2 indicará una baja probabilidad de patología clonal.

Debido a obtenerse una puntuación REMA de 2, a las citopenias observadas en el hemograma y a la clínica, se realizó biopsia de médula ósea y estudio de la mutación de KIT para descartar mastocitosis sistémica o un síndrome de activación mastocitaria.

Los resultados de la biopsia y los de la citometría de la médula ósea, en vez de evidenciar agregados mastocitarios o una celularidad predominantemente mastocitaria, describieron células blásticas mieloides (CD34+ CD33+ y CD117+), que representan el 4.9% de la celularidad total de la muestra, lo que junto al hemograma indicaba un síndrome mielodisplásico tipo AREB-2. Los síndromes mielodisplásicos comparten características clínicas y patológicas con la leucemia mielode aguda, pero en esta última el porcentaje de blastos es menor en médula ósea y en sangre periférica.

En muchas ocasiones, las alteraciones observadas en el hemograma (pancitopenia) son efectos producidos tras la administración de varios ciclos de quimioterapia, sin embargo la existencia de citopenias en el hemograma debe hacernos sospechar de neoplasias clonales que surgen de mutaciones en células madre hematopoyéticas y que, en muchos casos, se asocian con la exposición a quimioterapia citotóxica y/o radiación ionizante.

La elevación de triptasa durante la reacción y en las analíticas posteriores, puede deberse a varias patologías como son: anafilaxia, mastocitosis

sistémica, síndromes de activación mastocitaria, alfa triptasemia hereditaria, síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda y síndrome hipereosinofílico, además de en casos de insuficiencia renal crónica severa. La triptasa es el marcador indicativo de degranulación de mastocitos y los niveles medios de triptasa en individuos sanos son de 5 ug/L, muy inferiores a los evidenciados en las analíticas realizadas a la paciente y el límite superior de normalidad de 11,4 ug/L, la triptasa comprende diferentes proteasas α , β , γ y δ , con alguna diferencia en sus propiedades enzimáticas.

Los criterios de diagnóstico de mastocitosis sistémica de la OMS fueron negativos, criterio mayor: ≥ 15 mastocitos en agregados en la médula ósea y criterios menores: mastocitos anómalos en $> 25\%$ de los mastocitos en la médula ósea y/o órganos extracutáneos, expresión anormal de marcadores de clonalidad mastocitaria CD2 y/o CD25, variante patógena de KIT en el codón 816 y triptasa sérica persistentemente > 20 ng/mL. Cumpliéndose solamente un criterio menor, y no cumpliéndose criterios diagnósticos (1 criterio mayor y uno menor o la existencia de tres criterios menores), ya que no se encontraron agregados mastocitarios en médula ósea, la mutación de KIT era negativa y no se encontraron los marcadores CD2 ni CD25.

Los síndromes de activación mastocitaria son un grupo de enfermedades causadas por la degranulación episódica y/o espontánea de los mastocitos, sin observarse agregados de éstos en médula ósea. Para su diagnóstico se deben evidenciar tres criterios: síntomas compatibles con liberación mastocitaria, afectando a dos o más sistemas; elevación de triptasa o prostaglandina E2 en orina; y resolución de los síntomas tras tratamiento antiediadador. Además, se dividen dos tipos: monoclonal, en caso de encontrarse una mutación activadora de c-KIT (D816V); y no monoclonales, en caso de ausencia de la mutación. En este caso encontramos un cuadro similar al síndrome de activación no monoclonal, pero probablemente justificado a una proliferación monoclonal de mieloblastos CD117+ (KIT nativo) con capacidad de producir triptasa.

También existe otra entidad, denominada síndrome de hipertriptasemia familiar hereditaria, por mutación del gen TPSAB1 que codifica la α -triptasa, pero la paciente no refería antecedentes familiares de síntomas de activación mastocitaria.

Esta elevación de triptasa podría ser debida a la secreción de triptasa alfa por parte de los mieloblastos. Los síntomas se manifestaban durante la administración de carboplatino por la alergia IGE mediada, ya que al contacto con el fármaco se producía una liberación de histamina y otros mediadores, que pueden estimular la liberación de alfa triptasa por parte

de los mieloblastos; además, se observaba buena respuesta sintomática a la administración de cromoglicato sódico, fármaco estabilizador de membrana mastocitario.

En algunos estudios se ha observado que varios síndromes mielodisplásicos y la leucemia mieloide aguda con blastos CD 34+ (marcador de blastos) y expresión de KIT (CD 117+), producen triptasa a pesar de no ser mastocitos maduros y no se han observado diferencias en la supervivencia entre pacientes diagnosticados de síndromes mielodisplásicos con valores de triptasa mayores de 15 ug/L respecto a valores menores.

DISCUSIÓN

Gran parte de los pacientes catalogados de alergia a medicamentos, no son alérgicos a dichos fármacos. El Gold estándar para su diagnóstico es la prueba de provocación. Los pacientes con alergia confirmada a fármacos podrían recibir dicho fármaco, mediante desensibilización, proceso que no implica la superación de la alergia. En este caso, la elevación de triptasa no era indicativa de una mastocitosis, sino de una enfermedad hematológica. En pacientes con hipertriptasemia persistente y alteraciones en el hemograma (citopenias), es importante realizar un estudio de detección de neoplasias hematológicas (biopsia medular, etc...). En pacientes con neoplasias hematológicas mieloides es importante vigilar la aparición de síntomas relacionados con mastocitosis. A pesar de los niveles tan elevados de triptasa, la paciente toleró 17 ciclos de desensibilización a carboplatino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sperr W, Stehberger B, Wimazal F, Baghestanian M, Schwartz L, Kundi M et al. Serum Tryptase Measurements in Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Leukemia & Lymphoma*. 2002; 43(5):1097-1105.
2. Sperr W, El-Samahi A, Kundi M, Girschikofsky M, Winkler S, Lutz D et al. Elevated tryptase levels selectively cluster in myeloid neoplasms: a novel diagnostic approach and screen marker in clinical haematology. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009; 39(10):914-923.
3. Valent P, Sperr W, Schwartz L, Horny H. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 114(1):3-11.
4. Sperr W, Horny H, Valent P. Spectrum of Associated Clonal Hematologic Non-Mast Cell Lineage Disorders Occurring in Patients with Systemic Mastocytosis. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2002; 127(2):140-142.
5. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, Cernadas J, Chiriac A, Sahar H, Madrigal-Burgaleta R, Sanchez Sanchez S. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2022 Feb; 77(2):388-403.
6. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs*. 2010; 2010:207084.
7. Castells MC. Drug Hypersensitivity and Desensitizations. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Nov; 37(4):xvii-xviii.
8. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, García-Montero A, Morgado JM, Orfao A, Escribano L. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 157(3):275-80.
9. Lobbes H, Reynaud Q, Mainbourg S, Lega JC, Durieu I, Durupt S. Dosage de la tryptase: un guide d'utilisation pour le clinicien. *Rev Med Interne*. 2020 Nov; 41(11):748-755.
10. Frieri M. Mast Cell Activation Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Jun; 54(3):353-365.

Figura 1.

Presentación del caso, antecedentes, historial de administraciones previas.

- ▶ Mujer de 55 años.
- ▶ Adenocarcinoma de ovario metastásico.
- ▶ Intolerancia a AINES: angiodema labial tras tomar ibuprofeno y provocación.

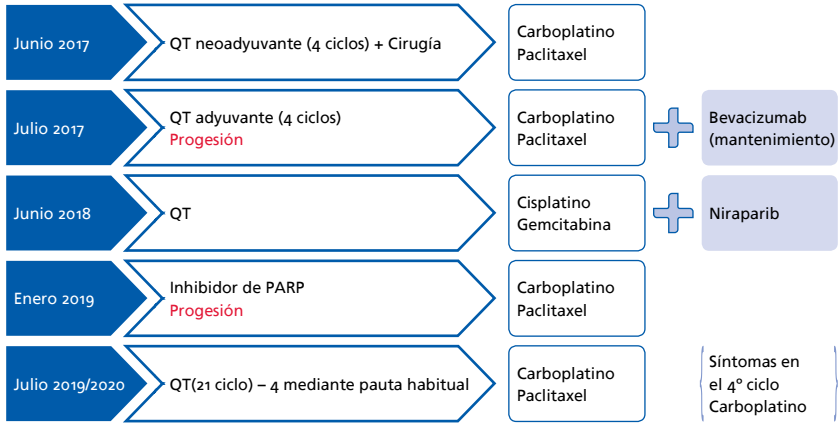


Figura 2.

Valores de triptasa, observándose elevación persistente desde la determinación del valor en la reacción inicial hasta cifras de 73,1 ug/L, posteriormente se aprecia un descenso evidenciado tras realización de tratamiento hematológico con esquema FLUGA.

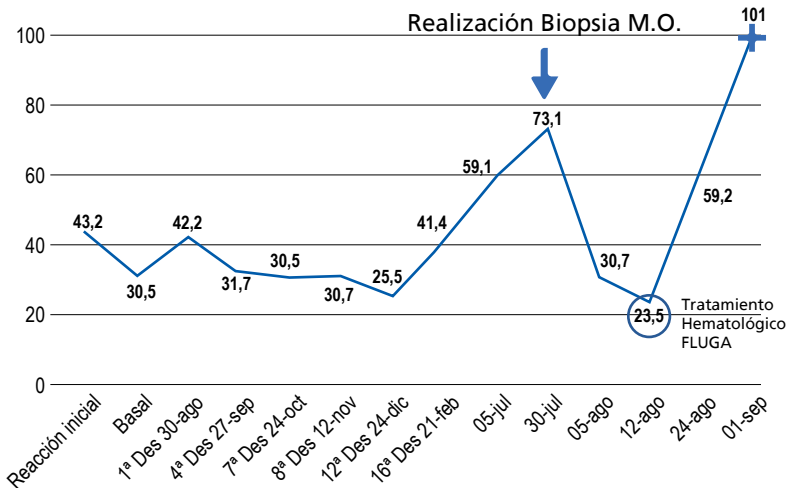


Figura 3.

Células blásticas en un paciente con síndrome mielodisplásico tipo AREB-2, en aspirado de médula ósea.

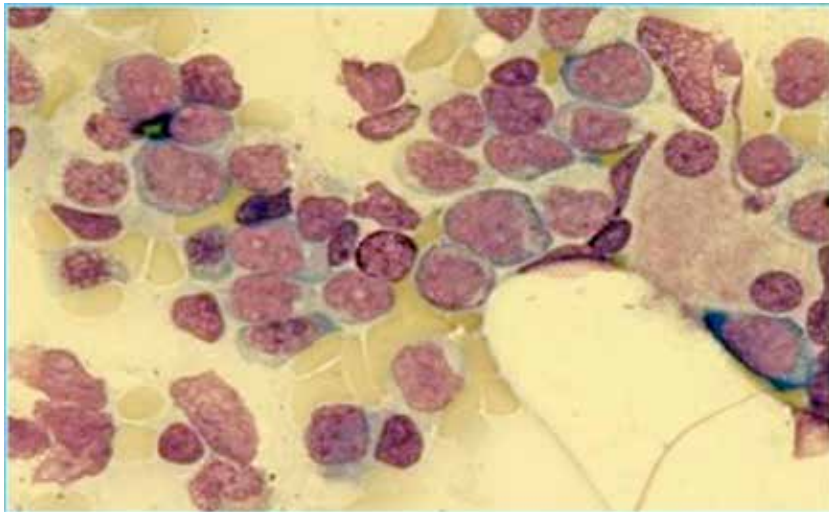


Figura 4.

Algoritmo de sospecha de mastocitosis sin lesión cutánea, basado en puntuación score REMA y valores de triptasa.

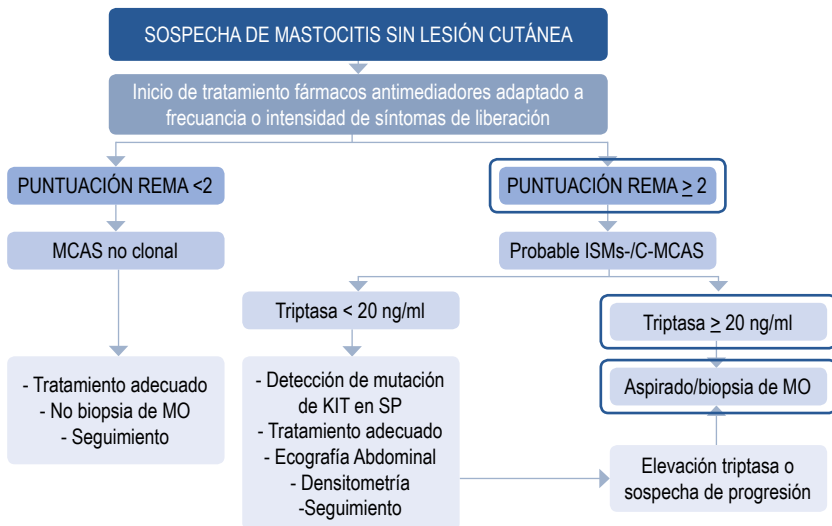


Tabla 1.

Esquema de desensibilización en 16 pasos, con administración de carboplatino en 16 pasos, con dosis crecientes: Bolsa A: 0,405 mg en 250 ml. Bolsa B: 4,05 mg en 250 ml. Bolsa C: 40,5 mg en 250 ml. Bolsa D: 405 mg en 250 ml. Cada bolsa contiene 4 pasos con administración en velocidades crecientes en pasos de 15 min El último paso (paso 16) se mantiene la velocidad de administración durante 173 min hasta finalizar

	Concentración		Velocidad de infusión	Tiempo	Dosis en cada paso	Dosis acumulada
	mg	mL	mL/hora	T	mg	mg
1/1000	0,41	250	1	15	0,000405	0,000405
	0,41	250	2	15	0,00081	0,001215
	0,41	250	4	15	0,00162	0,002835
	0,41	250	8	15	0,00324	0,006075
1/100	4,05	250	2	15	0,0081	0,014175
	4,05	250	5	15	0,02025	0,034425
	4,05	250	10	15	0,405	0,074925
	4,05	250	20	15	0,81	0,155925
1/10	40,5	250	5	15	0,2025	0,358425
	40,5	250	10	15	0,405	0,763425
	40,5	250	20	15	0,81	1,573425
	40,5	250	40	15	1,62	3,193425
1/1	405	250	10	15	4,05	7,23735
	405	250	20	15	8,10	15,33735
	405	250	40	15	16,20	31,53735
	405	250	80	173	373,68	405,21735

BOLSA	Volumen (ml)	Dosis (mg)	[] (mg/ml)
A	250	0,405	0,00162
B	250	4,05	0,0162
C	250	40,5	0,162
D	250	405	1,62

Tabla 2.

Diagnóstico diferencial de entidades que presentan cifras elevadas de triptasa

	Mastocitosis sistémica	HAT	SAM1 Monoclonal	SAM1 No Monoclonal
Mutación <i>KIT</i> D816V	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Expresión de CD25 y/o CD2 en mastocitos de médula ósea	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Agregados de mastocitos	Presente	Ausente	<u>Ausente</u>	Ausente
Triptasa basal	Elevada	Elevada/normal	Elevada/normal	Elevada/normal
Metilhistamina/prostaglandina D₂ en orina de 24 horas	Elevada	Normal	Elevada/normal	Elevada/normal
Responde a Cromoglicato	Si	A veces	Si	Si
Urticaria pigmentosa	Puede estar presente	Ausente	Ausente	Ausente

ADENOCARCINOMA DE TIPO ENDOMETRIOIDE RECTAL EN PACIENTE CON HISTERECTOMÍA PREVIA

Autora: _____

María Guadalupe Talavera Utrera

Especialidad: _____

Cirugía General y del Aparato Digestivo

Centro de trabajo: _____

Hospital Universitario de Navarra (HUN)

Autoras colaboradoras: _____

Pérez Otermin M.I., Malo Barriopedro M.E.,
Ruiz Marzo R.

Supervisión clínica: _____

Oteiza Martínez F.



RESUMEN

Mujer de 68 años, con antecedente de histerectomía total, doble aneختomía y linfadenectomía pélvica bilateral en 2004 por hallazgo de adenocarcinoma de endometrio tras resección de pólipos endometriales.

Estudiada en abril de 2021 por rectorragia, se realiza colonoscopia que evidencia tumoración excrecente a 10 cm. de margen anal externo con biopsia compatible con adenocarcinoma bien diferenciado de origen ginecológico. En la RM rectal se estadia como T2 profundo. Se descarta enfermedad metastásica en TC.

Es intervenida realizándose resección anterior baja con escisión parcial de mesorrecto y anastomosis colo-rectal. En el análisis de la pieza quirúrgica se informa de adenocarcinoma de tipo endometriode de probable origen en foco de endometriosis en pared intestinal, con metástasis ganglionares y focos de endometriosis en pared de recto y meso.

Tras valoración en Comité Multidisciplinar, se inicia adyuvancia con radioterapia y quimioterapia.

En controles posteriores no se objetivan signos de recidiva

PALABRAS CLAVE

Adenocarcinoma endometriode, endometriosis, adenocarcinoma colo-rectal

CASO CLÍNICO

Mujer de 68 años diagnosticada en 2004 de adenocarcinoma de endometrio tras realización de histeroscopia quirúrgica y resección de un pólipo (estudio anatomopatológico de la pieza de polipectomía informado como hiperplasia compleja con atipia citológica, con focos de adenocarcinoma bien diferenciado). En el mismo año es intervenida de histerectomía total extrafascial con doble anexectomía y linfadenectomía pélvica bilateral vía laparoscópico-vaginal, confirmándose el diagnóstico anatomopatológico de hiperplasia compleja con atipia citológica, sin tumor residual ni afectación ganglionar tras el estudio de la pieza quirúrgica. La paciente recibió terapia hormonal sustitutiva con estrógenos tras la cirugía.

Es valorada en numerosas ocasiones desde 2005 en consultas externas de Digestivo por dolor abdominal inespecífico en flanco izquierdo y alterancia del ritmo intestinal. Se realizó gastroscopia y colonoscopia en 2005 y 2008 con biopsias normales, así como estudio funcional de reflujo, ecografía y tomografía computarizada (TC) abdominal. Últimas consultas en 2010, 2014 y 2018 por los mismos síntomas, sin realizar estudios por impresión clínica de dolor funcional.

En abril de 2021 consulta a su Médico de Familia por cuadro de rectorragia, dolor abdominal localizado en fosa iliaca izquierda y astenia de dos meses de evolución.

Es remitida de nuevo al servicio de Digestivo y se realiza colonoscopia en la que se observa una lesión vegetante de unos 3 cm, friable y con una amplia base de implantación a 10 cm del margen anal externo; sugestiva de ser un pólipo degenerado (Figura 1). Se toman biopsias y se cursan urgentes, siendo informadas como adenocarcinoma bien diferenciado, con morfología e inmunofenotipo compatibles con origen ginecológico.

Se solicita resonancia magnética (RM) que confirma la existencia de tumoración rectal poliploide a 10 cm del margen anal externo, en la cara anterior del recto, que se estadifica mediante esta técnica de T2 profundo, y que presenta amplio margen de resección circunferencial (23 mm) (Figura 2). Se descartan metástasis viscerales y ganglionares en estudio de extensión por medio de TC.

En junio de 2021 es intervenida, constatándose la lesión en cara anterior del recto superior sin ninguna relación con el cierre vaginal de la cirugía previa; y realizándose resección anterior baja con escisión parcial de mesorrecto y anastomosis colo-rectal. En el análisis de la pieza quirúrgica se demuestra infiltración del recto por adenocarcinoma de tipo endometrioide

(FIGO arquitectural grado 1, atipia citológica grado 2-3) de probable origen en un foco de endometriosis en pared intestinal, con metástasis ganglionares (1/18) y focos de endometriosis en pared de recto y meso (Figura 3).

La paciente es valorada en Comité Multidisciplinar, en el que se decide tratamiento adyuvante con radioterapia pélvica (4500 cGy divididos en 25 ciclos de 180 cGy) y quimioterapia (Carboplatino AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m², cada 21 días por 6 ciclos), finalizando el tratamiento en septiembre y diciembre de 2021, respectivamente.

Se realizan controles posteriores mediante RM rectal y TC abdominopélvico, sin evidencia de signos de recidiva, encontrándose la paciente asintomática en la actualidad.

DISCUSIÓN

En este caso presentamos a una paciente postmenopausica con un adenocarcinoma endometriode primario derivado de un foco de endometriosis en la pared rectal, una entidad clínica muy infrecuente.

La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial en una localización extrauterina. Las ubicaciones más comunes son los ovarios, las trompas de Falopio, el cuello uterino, el intestino delgado y grueso, el tabique rectovaginal y el apéndice. La localización extragonadal ocurre en un 21% de los casos, produciéndose afectación colorrectal en el 5% (1,2).

A nivel mundial, se estima que aproximadamente el 10% de las mujeres en edad fértil tienen endometriosis. Es difícil determinar la prevalencia exacta de endometriosis en la población general, puesto que del 1 al 7% de las pacientes no presentan síntomas. Los síntomas más comunes son dolor pélvico crónico, dismenorrea y subfertilidad (3).

En nuestro caso, el diagnóstico de endometriosis no consta entre los antecedentes de la paciente, lo que podría tener diferentes explicaciones. Una posibilidad es que en este caso la endometriosis cursara como asintomática aunque, como hemos comentado antes, la paciente había sido valorada en numerosas ocasiones por Digestivo por dolor abdominal y era un motivo de consulta muy frecuente en la consulta de su Médico de Familia. El dolor abdomino-pélvico crónico puede ser una manifestación de la endometriosis.

La etiología de la endometriosis en la pared rectal es incierta. Un posible mecanismo es la adhesión y el crecimiento de tejidos endometriales que se depositan en la cavidad peritoneal mediante menstruación retrógrada a través de las trompas de Falopio. Otros posibles mecanismos son la

metaplasia de restos müllerianos en el tabique rectovaginal, la diseminación linfática, vascular o secundaria a la cirugía pélvica (2,3).

Un posible origen del foco de endometriosis en la pared del recto de nuestra paciente podría ser la diseminación de tejido endometrial tras la cirugía ginecológica.

La endometriosis es una enfermedad benigna con un riesgo de transformación maligna del 1% en mujeres premenopáusicas y del 1 al 2,5% en mujeres postmenopáusicas (4). Aproximadamente, el 75% de los casos de malignización se produce en el ovario. La transformación maligna en localización extragonadal es excepcional y de ocurrir, es más frecuente en peritoneo pélvico, tabique rectovaginal, sigma, recto superior y vagina (5). La mayoría de las neoplasias malignas son adenocarcinomas endometrioides, aunque también se han descrito otros tumores como carcinomas de células claras y sarcomas (1).

La endometriosis es una enfermedad dependiente de estrógenos y algunos autores indican que el hiperestrogenismo endógeno o exógeno puede contribuir a la transformación maligna (2,5,6). También sugieren la posibilidad de que el antecedente de cirugía pélvica pudiese estar relacionado con la malignización de la endometriosis, suponiendo la cirugía en sí misma un aumento del riesgo de transformación maligna de la endometriosis (2). Nuestra paciente cuenta con el antecedente de histerectomía total, doble anexectomía y linfadenectomía pélvica bilateral, así como tratamiento con estrógenos tras la cirugía.

Con respecto al tratamiento con estrógenos, algunos autores sostienen que el riesgo de malignización disminuye si se combinan con progestágenos (1,4,5).

Debido a la localización profunda y a la clínica inespecífica de estos tumores, el diagnóstico suele ser difícil. Los síntomas más frecuentes de adenocarcinoma endometrioide en recto o tabique rectovaginal son: dispareunia, disquecia, dolor abdominal o pélvico y rectorragia (2,5). Las principales manifestaciones en nuestro caso fueron la rectorragia y el dolor abdominal en fosa iliaca izquierda, cuadro que plantea un diagnóstico diferencial amplio.

Con respecto a las pruebas de imagen, son de utilidad para la evaluación inicial de la extensión local y afectación a distancia del tumor. Sin embargo, resultan insuficientes para el diagnóstico definitivo, al presentar características similares con otros tumores, en nuestro caso, al cáncer de recto. Cuando se sospecha infiltración del recto, se debe realizar una rectoscopia o una colonoscopia diagnósticas, así como la toma de biopsias (5).

En este caso, el estudio anatomopatológico de la biopsia por colonoscopia reveló el diagnóstico de adenocarcinoma bien diferenciado, con morfología e inmunofenotipo compatibles con origen ginecológico.

En 1925, Sampson describió por primera vez la transformación maligna en pacientes con endometriosis y propuso tres criterios básicos para el diagnóstico de cáncer asociado a endometriosis: que la endometriosis esté vinculada de manera estrecha con el cáncer, que no se identifique otro cáncer primario y que la histología del cáncer sea compatible con un origen endometrial (2,7).

En el caso que presentamos se cumplen los tres criterios de Sampson, lo que nos permite diferenciarlo de una posible recidiva del adenocarcinoma de endometrio por el cual se encontraba histerectomizada. Es importante recordar que en el informe anatomopatológico de la pieza de histerectomía no se objetiva adenocarcinoma de endometrio y solo muestra hiperplasia compleja con atipia citológica. Además, en la pieza quirúrgica tras la resección anterior baja, se demuestra la existencia del foco de endometriosis en la pared del recto. Por estas razones, el diagnóstico diferencial se orienta hacia un adenocarcinoma endometriode primario sobre un foco endometriósico, que no hacia una recidiva de un adenocarcinoma de endometrio (Figura 4).

La tinción inmunohistoquímica (IHQ) es crucial para confirmar el diagnóstico. La tinción con anticuerpos contra receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), citoqueratina-7 (CK7), PAX-8, citoqueratina 20 (CK20) y CDX2 es muy útil para el diagnóstico diferencial del adenocarcinoma endometriode y el adenocarcinoma colorrectal primario. En concreto, la tinción IHC para CK7 y CK20 puede diferenciar el carcinoma rectal endometriode y primario. La mayoría de carcinomas colorrectales son CK20 positivos y CK7 negativos, sin embargo los tumores ginecológicos (incluidos los carcinomas endometrioides) a menudo son CK20 negativos y CK7 positivos. PAX-8 es un marcador específico de origen mülleriano y también se expresa en tumores ginecológicos. Además, el RE se expresa en la mayoría de los adenocarcinomas endometrioides uterinos. Por otro lado, CDX2 se expresa durante el desarrollo intestinal normal (2). Nuestra paciente tenía IHQ positiva para citoqueratina 7 y PAX-8 (expresión difusa), RE (positivos débiles en la zona de menor atipia citológica y negativos en la zona de mayor atipia citológica). Además presenta CDX2 y RP negativos. Otra tinciones que pueden ayudar al diagnóstico diferencial con el carcinoma de células claras es la Napsina, que en nuestro caso es negativa.

En cuanto al tratamiento, actualmente no hay consenso sobre el enfoque terapéutico estándar de las neoplasias malignas asociadas con endometriosis extraovárica y todos los estudios publicados sobre el tema coinciden en la necesidad de individualizar el tratamiento. Sin embargo, parece claro que debe realizarse una resección radical del tumor siempre que sea factible. De forma similar a los tratamientos para el cáncer de endometrio, los regímenes quimioterapéuticos generalmente consisten en combinaciones de platino y taxano. El valor terapéutico de la quimioterapia para el cáncer asociado con endometriosis extragonadal no está claro. La radioterapia se puede realizar después de la cirugía o para el tratamiento de la recurrencia local después de la cirugía primaria y la quimioterapia. Se debe considerar la posibilidad de tratamiento neoadyuvante y terapia hormonal para los tumores con receptores hormonales positivo. El adenocarcinoma endometrioide primario del recto tiene un pronóstico mejor que los tumores endometrioides en otros sitios (1,2,5).

En nuestro caso, se optó por realizar un tratamiento quirúrgico similar al que se habría realizado en un cáncer de recto, seguido de radioterapia y quimioterapia, en un esquema similar al realizado en el cáncer de endometrio. La paciente ha mostrado una evolución favorable hasta la fecha, sin demostrarse recidiva en los controles radiológicos, tanto TC como RM.

CONCLUSIONES

El adenocarcinoma endometrioide primario de recto es un tumor maligno raro que requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico. Debido a que la clínica y las pruebas complementarias son muy inespecíficas, resultan esenciales en el diagnóstico la biopsia quirúrgica y su estudio anatomopatológico. Es fundamental diferenciarlo de los tumores colorrectales para optimizar el manejo y determinar el pronóstico de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petersen VC, Underwood JCE, Wells M, Shepherd NA. Primary endometrioid adenocarcinoma of the large intestine arising in colorectal endometriosis: Carcinoma in colorectal endometriosis. *Histopathology*. febrero de 2002;40(2):171-6.
2. Yang H, Gu JJ, Qi Y, Zhao W, Wang XL. Endometrioid adenocarcinoma of the rectovaginal septum with invasion of the rectum: a case report and review of literature. *World J Surg Oncol*. 4 de diciembre de 2019;17(1):206.
3. Schenken RS. Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. En: Post TedW, editor. UpToDate [Internet]. UpToDate. Waltham, MA.; [citado 12 de octubre de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/endometriosis-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=endometriosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3
4. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. abril de 2004;18(2):349-71.
5. Kobayashi S, Sasaki M, Goto T, Asakage N, Sekine M, Suzuki T, et al. ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA ARISING FROM ENDOMETRIOSIS OF THE RECTOSIGMOID: ENDOMETRIOID ADENOCARCINOMA OF RECTUM. *Dig Endosc*. enero de 2010;22(1):59-63.
6. Lopez N, Grabowski JP, De Santiago J, Zapardiel I. Carcinoma of the recto-vaginal septum. *Comprehensive literature review*. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. mayo de 2016;36(4):450-4.
7. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol*. junio de 1990;75(6):1023-8.

Figura 1.

Colonoscopia. Lesión vegetante de unos 3 cm, con una amplia base de implantación a 10 cm del margen anal externo.

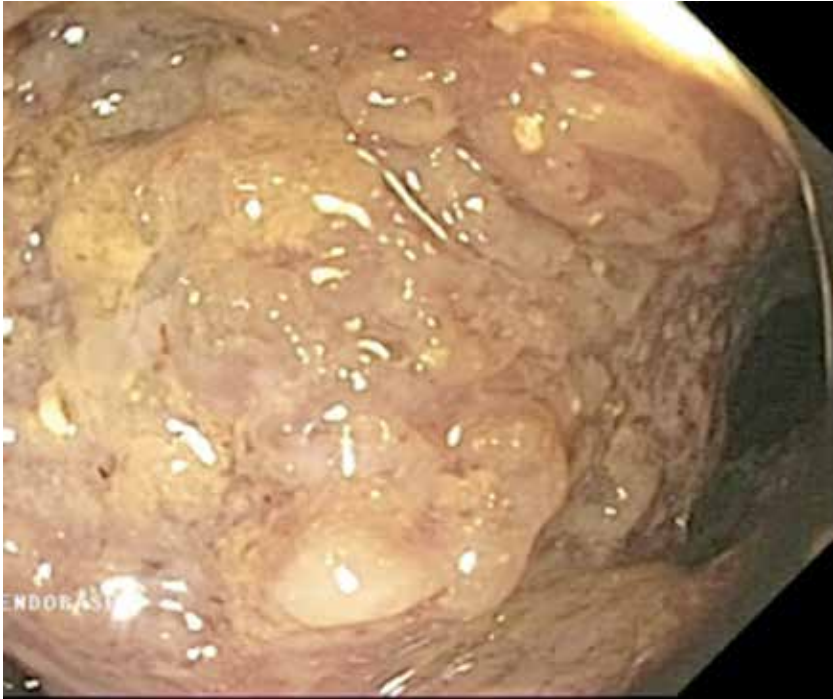


Figura 2.

Resonancia magnética. Tumoración rectal poliploide a 10 cm del margen anal externo, en la cara anterior del recto, que se estadia mediante esta técnica de T2 profundo, y que presenta amplio margen de resección circunferencial (23 mm).



Figura 3.

Estudio anatomopatológico de pieza quirúrgica de resección anterior baja. Arriba a la derecha: zona de transición de mucosa normal a mucosa tumoral. Arriba a la izquierda: zona de infiltración de capa muscular propia. Abajo a la derecha: lesión tumoral. Abajo a la izquierda: tinción PAX-8.

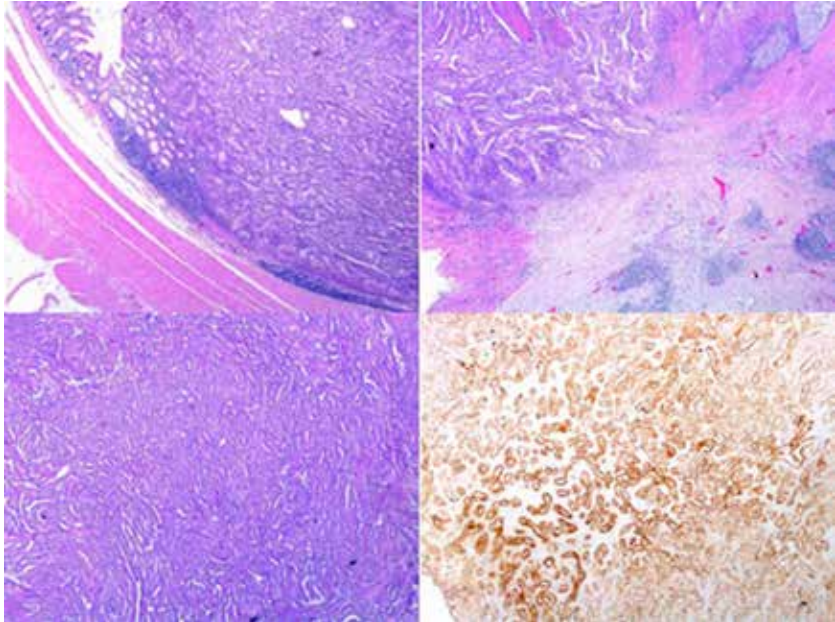
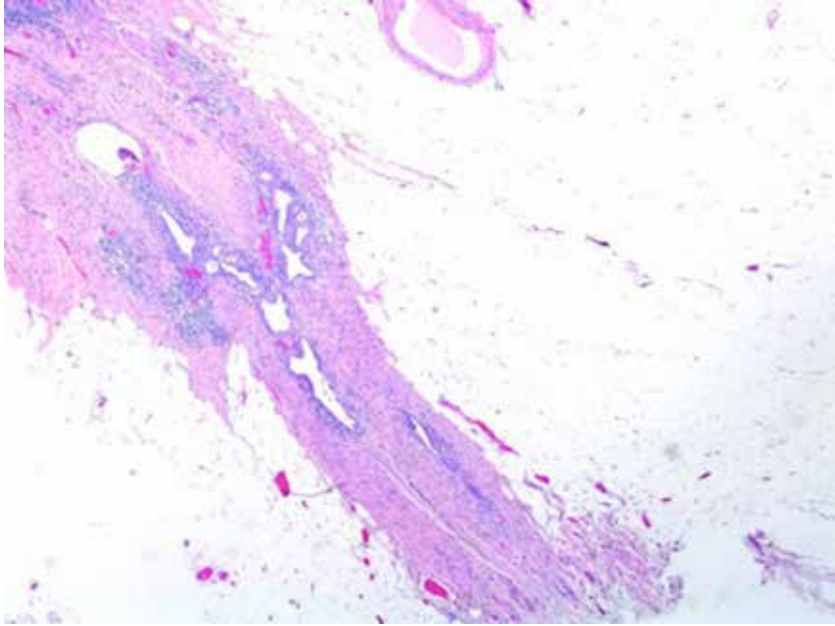


Figura 4.

Foco de endometriosis.



OPTIMIZACIÓN DE LA INYECCIÓN DE TOXINA BOTULÍNICA EN EL DETRUSOR VESICAL DE UN NIÑO CON VEJIGA NEURÓGENA MEDIANTE MARCADO PREVIO CON AZUL DE METILENO

Autora: _____

Leire Cayetana Ugarte Mugarza

Especialidad: _____

Cirugía Pediátrica

Centro de trabajo: _____

Hospital Universitario de Navarra (HUN)

Autoras colaboradoras: _____

Arredondo Montero J., Moreno Alfonso J.C.,
Ros Briones R.

Supervisión clínica: _____

Goñi Orayen C.



RESUMEN

La inyección de toxina botulínica por vía cistoscópica, en el músculo detrusor de los niños con vejiga neurógena refractaria a otros tratamientos, es un tratamiento efectivo.

El procedimiento no es sencillo, ya que estos niños presentan vejigas trabeculadas e irregulares donde es fácil perder las referencias y dejar zonas de pared vesical sin infiltrar, así como repetir dosis de toxina en zonas ya tratadas.

El objetivo es conseguir una adecuada relajación vesical, que permita reducir presiones, mediante un procedimiento sencillo, reproducible y empleando las dosis justas de medicación.

Presentamos el caso del único paciente pediátrico que ha precisado este tratamiento y para el que hemos diseñado un método de inyección, apoyado en un marcado previo de la línea media de la superficie vesical con puntos de referencia de azul de metileno, que aporta precisión, reduce la variabilidad y la dosis total de medicación, con un buen resultado final.

PALABRAS CLAVE

Vejiga neurógena, pediatría, toxina botulínica, cistoscopia.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes afectados de mielomeningocele presentan lesiones neurológicas secundarias graves y son enfermos crónicos de gran complejidad. Uno de los riesgos derivados de su enfermedad son las complicaciones urológicas que pueden derivar en una insuficiencia renal, si no son adecuadamente tratadas y seguidas.

La lesión neurológica en estos niños produce habitualmente una vejiga de baja capacidad, altas presiones y dificultad al vaciado, por una hipertrofia del detrusor y una hipertonía del cuello vesical. El objetivo del tratamiento es obtener una vejiga de tamaño adecuado, que se pueda vaciar con frecuencia y con bajas presiones, de modo que se preserve la función renal y se consiga una continencia socialmente aceptable (1).

Las medidas habituales son el sondaje limpio intermitente para vaciar periódicamente la vejiga y la medicación anticolinérgica para relajar el músculo detrusor y obtener una vejiga de tamaño adecuado y bajas presiones. Pero no siempre esta medicación consigue los resultados esperados y no siempre los efectos secundarios permiten llegar a dosis terapéuticas y efectos satisfactorios.

Es en estos casos donde las inyecciones cistoscópicas de toxina botulínica en el músculo detrusor, respetando la zona del trígono y los meatos ureterales, tienen un papel determinante. Aunque este tratamiento también se ha propuesto para mejorar el comportamiento vesical en pacientes con hipertonía idiopática del detrusor, su práctica está menos extendida (2, 3).

CASO CLÍNICO

Niña de 7 años afecta de una vejiga neurógena secundaria a un mielomeningocele congénito tratado quirúrgicamente en periodo neonatal.

La vejiga presentaba una presión de llenado elevada (comprobada en sucesivas cistomanometrías) con una baja acomodación, que había provocado una incontinencia urinaria inaceptable, ya que a pesar de los repetidos y frecuentes sondajes limpios intermitentes que realizaba desde la lactancia, mantenía fugas permanentes entre los vaciados vesicales que desbordaban compresas y pañales. Además, la hiperpresión vesical había producido un reflujo vesicoureteral izquierdo grado III, con repetidas infecciones urinarias y deterioro progresivo de la función renal. Este cuadro clínico no podía controlarse adecuadamente con la medicación anticolinérgica habitual que

habíamos ensayado (oxibutinina, tolterodina, fesoterodina...) debido a sus efectos secundarios.

Decidimos realizar una infiltración intramuscular del detrusor en varios puntos, mediante cistoscopia, apoyada por un marcado previo con azul de metileno (C₁₆H₁₈ClN₃S) de la línea media de la mucosa de la pared vesical posterior (Figura 1). Tatuando previamente la línea media de la superficie vesical con cinco puntos teñidos con azul de metileno a intervalos de 1 centímetro dispusimos de una referencia visual para, desde ellos, repartir las inyecciones de toxina botulínica a intervalos regulares a derecha e izquierda de cada punto, manteniendo la distancia entre las infiltraciones y asegurando una distribución regular de la medicación.

Este tatuaje inicial nos permitió tener siempre una referencia visual para orientar el resto de los puntos de inyección evitando, tanto dejar áreas vesicales sin tratar como repetir administraciones de toxina en puntos demasiado próximos.

Utilizamos la misma aguja de 22G para infiltrar el azul de metileno y posteriormente, tras lavarla con suero fisiológico, inyectar la toxina.

La paciente precisó tres tratamientos a intervalos de 3 a 6 meses. Un año después de la última cistoscopia terapéutica, mantiene capacidades vesicales adecuadas para su edad, mejora de su continencia (solo fugas nocturnas), con ausencia de fugas diurnas entre sondajes, y resolución del reflujo vesicoureteral.

DISCUSIÓN

Aunque los primeros trabajos sobre esta técnica en niños datan de comienzos de siglo (4), pocos centros tienen una amplia experiencia con esta técnica, ya que cada vez son menos los pacientes nacidos con esta malformación y menos aún los que resultan refractarios al tratamiento médico.

El caso que presentamos es el primero que tratamos en nuestra comunidad con toxina botulínica vesical. Nuestra preocupación, en una niña de tan corta edad y peso, era conseguir un resultado óptimo con las dosis precisas de medicación y esto solo podía conseguirse con mapeo previo de la superficie a inyectar y una administración precisa de la misma. Sin embargo, las vejigas neurógenas en estos pacientes presentan numerosos tractos fibrosos y pseudodivertículos (Figura 2) que dificultan orientar las inyecciones. Además, durante el procedimiento se producen pequeños sangrados en los puntos de infiltración mucosa que enturbian la visión y

enlentecen el procedimiento, ya que es preciso vaciar y lavar la vejiga con frecuencia para recobrar una visión nítida de la superficie vesical. En esas maniobras puede perderse la orientación y favorecer la irregularidad en la distribución de la toxina.

La indicación estaba bien respaldada (5) por la evolución clínica que presentaba la enferma con deterioro renal progresivo y riesgo de necesitar precozmente una cirugía de ampliación vesical (6). Podría llamar la atención la reducida edad de la paciente, pero hay trabajos que enfatizan la necesidad de tratar sin demora a este tipo de pacientes con vejigas neurógenas de alto riesgo y refractarias a anticolinérgicos, ya que conforme empeora la capacidad de vaciado vesical con el paso del tiempo, aumenta el riesgo de fracaso de las inyecciones de toxina botulínica (7).

No se ha descrito previamente esta técnica de marcado previo de la superficie vesical (Figura 1) que consideramos útil para desarrollar posteriormente una distribución eficiente de las punciones de toxina botulínica. Secundariamente este tatuaje previo permitió a nuestros residentes entender mejor el procedimiento y mejorar su técnica cistoscópica (Figura 3).

No es una paciente resuelta definitivamente, ya que el tratamiento probablemente pierda efectividad con el paso del tiempo. Hay autores que han repetido hasta 11 veces la inyección de toxina en el detrusor y el procedimiento sigue siendo efectivo (8).

Siempre podemos intentar volver a ensayar los anticolinérgicos orales, ya que con el crecimiento y la maduración de los niños estos fármacos pueden dejar de producir efectos secundarios inaceptables y resultar de utilidad terapéutica. Apurar las distintas opciones terapéuticas nos permite evitar recurrir a cirugías agresivas y mutilantes como las técnicas de ampliación vesical.

Los niños con vejiga neurógena y secuelas urológicas graves, siguen siendo niños que crecen y cambian. Nuestra misión es ofrecerles tratamientos efectivos, no irreversibles, salvo que no haya otra opción y con el menor coste personal, familiar y social posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sager C, Burek C, Durán V, Corbetta JP, Weller S, Paz E, Bortagaray J, López JC. Toxina botulínica-A en el tratamiento de niños con vejiga neurogénica. *Cir Pediatr.* 2011; 24: 38-43.
2. Al Edwana GM, Mansia HH, Attaa ON, Shaatha MM, Al Adwanb R, Mahafzad W, Aframc KM, Ababnehe O, Al Adwanb D, Muheilan MM. Objective and subjective improvement in children with idiopathic detrusor overactivity after intravesical botulinum toxin injection: A preliminary report. *J Pediatr Surg.* 2019; 54(1): 595-599.
3. Ringoir A, Dhondt B, De Bleser E, Van Laecke E, Everaert K, Groen LA, Hoebeke P, Spinoit AF. Intradetrusor onabotulinum-a toxin injections in children with therapy resistant idiopathic detrusor overactivity. A retrospective study. *J Pediatr Urol.* 2020; 16: 181.e1-181.e8.
4. Leippolda T, Reitzb A, Schurchb B. Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: Current State of the Art. *Eur Urol.* 2003; 44: 165-174.
5. DasGupta R, Feilim AE, Murphy L. Botulinum toxin in paediatric urology: a systematic literature review. *Pediatr Surg Int.* 2009; 25: 19-23.
6. Figueroa V, Romao R, Pippi Salle JL, Koyle MA, Braga LPH, Bagli DJ, Lorenzo AJ. Single-center experience with botulinum toxin endoscopic detrusor injection for the treatment of congenital neuropathic bladder in children: Effect of dose adjustment, multiple injections, and avoidance of reconstructive procedures. *J Pediatr Urol.* 2014; 10: 368-373.
7. Kask M, Rintala R, Taskinen S. Effect of onabotulinumtoxinA treatment on symptoms and urodynamic findings in pediatric neurogenic bladder. *J Pediatr Urol.* 2014; 10: 280-283.
8. Greer T, Abbott J, Breytenbach W, McGuane D, Barker A, Khosa J, Samnakay N. Ten years of experience with intravesical and intrasphincteric onabotulinumtoxin A in children. *J Pediatr Urol.* 2016; 12: 94.e1-94.e6.

Figura 1.

Esquema del mapa de inyección de toxina botulínica en el músculo detrusor vesical, a partir del tatuaje con azul de metileno de los puntos de referencia en la pared posterior de la vejiga.

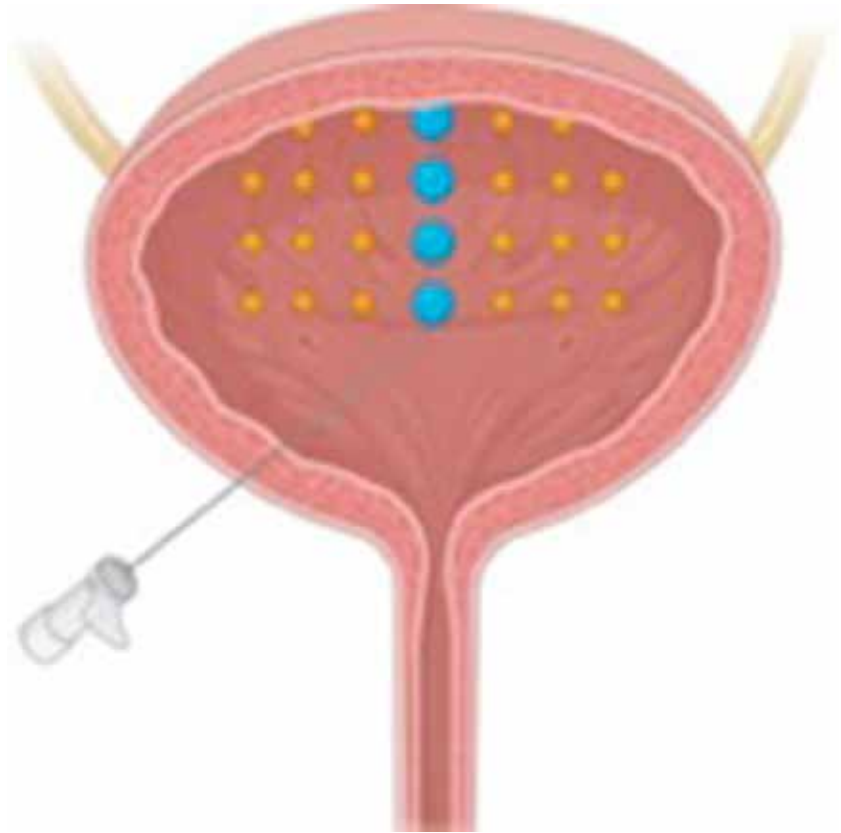


Figura 2.

Aspecto trabeculado con pseudodivertículos de la vejiga neurógena de nuestra paciente.



Figura 3.

Imagen cistoscópica de los puntos de referencia marcados con azul de metileno.







NOMENCLATOR

Aldea García de Vicuña, A.	53
Aliseda Jover, D.	114
Almeida Vargas, A.	114
Antona, G. (Supervisión clínica)	62
Ares Miró, P.	74
Arredondo Montero, J. (Autor)	31-87
Arregui Remón, S.	74
Arroyo Pérez, I. (Autor)	21-96
Aubá Guedea, C.	96
Bazán Álvarez, A.L.	131
Blanco Asensio, N. (Autor)	114
Casal De Andrés, H. (Autora)	123
Chocarro Huesa, C.	41
Chumbiauca Vela, E.	123
Corral Alonso, P.	96
Espinoza Vínces, C.A. (Autor)	107
Gabaldón Limas, G.	53
Gimeno Rodríguez, M.M.	107
Gorosquieta Sánchez, A. (Supervisión clínica)	53
Henares Chavarino, A.A. (Autor)	131
Hidalgo Gómez de Travededo, J.M.	41
Hontanilla Calatayud, B. (Supervisión clínica)	21
Illarramendi Esteban, J. (Autor)	53
Irigoyen Bañegil, C. (Autora)	15
Llorenç Piñol Ibarz, R.	62
Llorente Sánchez, A.	74
López Equiza, D. (Autora)	62
Molina Caballero, A.Y. (Supervisión clínica)	31-87
Moreno Alfonso, J.L. (Autor)	31-87
Oblare Arevalo, S.	62
Oliver Ruiz, L.	62
Pérez Otermin, M. I. (Autora)	143
Piñera Díaz, A.	41-143

Pozo Alegre, J.M.	62
Presa Orúe, A. (Autor)	74
Ramírez Cervera, J.L. (Autor)	41-143
Ramos Lacuey, B. (Autora)	153
Riverol, M.	107
Robles García, E.	123
Ros Briones, R. (Autora)	31-87-161
Ros Magallón, A.	15
Sabatella, L.	114
Sala Trull, M. C. (Autora)	171
Sánchez Acedo, P. (Supervisión clínica)	41
Sánchez Fernández, S. (Autor)	183
Silva Froján, C.	123
Talavera Utrera, M.G. (Autora)	143-197
Ugarte Mugarza, L. C. (Autora)	31-87-209
Velaz Pardo, L. (Supervisión clínica)	143
Vicente Ruiz, M. (Autora)	21
Villino Boquete, R.A.	107
Zabalza Goya, A.	74
Zozaya Larequi, G.	114



COLEGIO OFICIAL DE
Médicos
de Navarra

Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Navarra

Pamplona, 2023



www.colegiomedicos.es