

EDITOR JEFE

Dra. Cristina Macía Rodríguez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Ribera Salud-Juan Cardona (Ferrol, España)

EDITORES ASOCIADOS

Dr. Ignacio Novo Veleiro
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Javier Moreno Díaz
Director Médico, Hospital Real Nuestra Señora de Gracia (Zaragoza, España)

EDITOR TÉCNICO

Dra Lucía Barrera López
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

COMITÉ EDITORIAL

Dra. María Teresa Alves Pérez
Grupo de Neurocomunicación, Universidad de Vigo (Vigo, España)

Dr. Javier de la Fuente Aguado
Servicio de Medicina Interna Hospital PUVISA-Grupo Ribera Salud (Vigo, España)

Dr. José Antonio Díaz Peromingo
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Jorge Óscar García Méndez
Departamento Medicina Interna-Infectología, Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) (Ciudad de México, México)

Dr. Juan Antonio Garrido Sanjuán
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (Ferrol, España)

Dr. José Miguel García Bruñén
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España)

Dra Alba García Villafraña
Servicio de Medicina Interna, Hospital Ribera Salud Juan Cardona (Ferrol, España)

Dr. Carlos González Guitián
Servicio de Bibliotecología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. Alfredo Guillén del Castillo
Servicio de Medicina Interna, Hospital de Vall d'Hebron de Barcelona (Barcelona, España)

Dr. Manuel Lorenzo López Reboiro
Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Monforte (Monforte de Lemos, España)

Dr. Cándido Muñoz Muñoz
Servicio de Reumatología, University College London Hospital (London, England)

Dr. Lucía Ordieres Ortega
Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid, España)

Dr. Gustavo Adolfo Parra Zuluaga
Departamento Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga-UNAB (Bucaramanga, Colombia)

Dr. Emilio Manuel Páez Guillán
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Roberto Leandro Parodi
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Provincial del Centenario y Cátedra de Medicina Interna, Universidad Nacional de Rosario (Santa Fe, Argentina)

Dr. José Manuel Porcel
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Arnau de Vilanova y Profesor de Medicina de la Universidad de Lleida (Lleida, España)

Dr. Silvio Ragozzino
Servicio de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología, Hospital Universitario de Basilea (Basilea, Suiza)

Dr. Ramón Rabañal Rey
Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. Pascual Rubén Valdez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Vélez Sarsfield y Profesor de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y Universidad Nacional de La Matanza (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Dr. Juan Torres Macho
Director médico, Hospital Infanta Cristina (Madrid, España)

COMITÉ CIENTÍFICO

Dr. Luis Barreto Campos
Servicio de Medicina Interna, Universidad Nova de Lisboa (Lisboa, Portugal)

Dra. Marianne Camargo
Servicio de Medicina Interna, Mount Sinai Medical Center (NYC, Estados Unidos)

Dr. Emilio José Casariego Vales
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. Fernando Antonio De La Iglesia Martínez
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. José Luis Díaz Díaz
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. Pierpaolo Di Micco
Servicio de Medicina Interna, Ospedale Buon Consiglio Fatebenefratelli (Napoles, Italia)

Dra. Rita García Martínez
Departamento de Medicina, Universidad CEU San Pablo (Madrid, España)

Dra Marina García Macía
Grupo de Neuroenergética y Metabolismo, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Universidad de Salamanca (Salamanca, España)

Dr. Francisco Javier García Sánchez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Quirón-Salud (Toledo, España)

Dr. Arturo González Quintela
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y Catedrático de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dra. Laura González Vázquez
Servicio de Medicina Interna, Hospital PUVISA-Grupo Ribera Salud (Vigo, España)

Dr. José López Castro
Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Monforte (Monforte de Lemos, España)

Dr. Miguel Marcos Martín
Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Salamanca, España)

Dr. José Masferrer Serra
Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de Valdeorras (O Barco, España)

Dr. Rafael Monte Secades
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. José Domingo Pereira Andrade
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

María Soledad Rodríguez Pecci
Subsecretaría de Procesos Sanitarios en la Municipalidad de Rosario (Santa Fe, Argentina)

Dr. Jorge Luis Torres Triana
Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Salamanca, España)

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano
Edita: SOGAMI / ISSN: 0304-4866

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info



Índice Summary

EDITORIAL

- 2 **Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes neuroquirúrgicos: A call to action!**
Prophylaxis for thromboembolic disease in neurosurgical patients
Gómez L, Díaz JA // <https://doi.org/10.22546/85/1/1269>

- 5 **Neurosifilis: El reto continúa**
Neurosyphilis: the challenge continues
De la Fuente J // <https://doi.org/10.22546/85/1/1271>

ORIGINALES

- 8 **Enfermedad tromboembólica en pacientes ingresados en Neurocirugía: características y manejo de la anticoagulación en un hospital terciario**
Venous thromboembolism in patients admitted to a neurosurgical ward: characteristics and anticoagulation in a tertiary hospital
Alonso A, Barbagelata C, Alonso O, Padín A, Linares D, Piñeiro P // <https://doi.org/10.22546/72/4139>

- 11 **Neurosifilis: Descripción de una serie de casos y revisión de la literatura en España**
Neurosyphilis: Description of a series of cases and review of the literature in Spain
Hernández P, Albares V, Alonso-Sardón M, Velasco-Tirado V, Lorenzo CM, Rodríguez-Alonso B, Muñoz S, Blázquez AM, Pendones J, Muñoz JL, Belhassen-García M // <https://doi.org/10.22546/72/4170>

REVISIÓN

- 17 **Intoxicación por plomo: Revisión narrativa**
Lead poisoning: narrative review
Donaire-Castaños JC, Zurita-Etayo M, Ordieres-Ortega L // <https://doi.org/10.22546/85/1/1252>

CONFERENCIA CLÍNICO-PATOLÓGICA

- 22 **Síndrome general, aortitis, nódulos pulmonares y linfadenopatía: Una manifestación atípica**
Constitutional syndrome, aortitis, pulmonary nodules and lymphadenopathy: An atypical manifestation
Suárez A, Andrade AH // <https://doi.org/10.22546/72/4185>

CASOS CLÍNICOS

- 25 **Coma súbito como forma de presentación de la Endocarditis Infecciosa**
Sudden coma as a presentation of Infective Endocarditis
Magalhães P, Veríssimo R // <https://doi.org/10.22546/72/4041>

- 28 **El desafío de la Enfermedad Granulomatosa Ocular**
Ocular Granulomatous Disease's Challenge
Abreu C, Ferreira M, Marques J, Reis A, Pina S, Martos F // <https://doi.org/10.22546/72/4055>

- 32 **Cuando dos cebras se encuentran: síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil y pinza aorto-mesentérica**
When two zebras meet: hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and superior mesenteric artery syndrome
Besteiro-Balado Y, Rodríguez-Álvarez A, Suárez-Gil R, Piñeiro-Fernández JC // <https://doi.org/10.22546/72/4061>

- 35 **Resonancia magnética precoz en infarto transmural y pericarditis episteno-cárdica con coronariografía normal**
Early MRI on transmural infarction and episteno-cardiac pericarditis with normal coronariography
Chen-Xu J, Coelho R, Dias A, Ferreira N // <https://doi.org/10.22546/72/4067>

IMÁGENES EN MEDICINA

- 38 **Cuando el virus "pintó" una presentación inusual**
When the virus "painted" an unusual presentation
Azevedo M, Silva J // <https://doi.org/10.22546/72/4092>

- 39 **Un hallazgo incidental tardío que podría haber sido un hallazgo fatal tardío**
A late incidental finding that could have been a late fatal finding
González V, Mateos AM // <https://doi.org/10.22546/72/4102>

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes neuroquirúrgicos: A call to action!

Prophylaxis for thromboembolic disease in neurosurgical patients

Lucía Gómez Suárez y José Antonio Díaz Peromingo

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es un grave problema de salud que se estima que afecta a 1 de cada 1000 personas adultas anualmente en el mundo con una mortalidad que varía del 6% en los casos de TVP al 12% en los pacientes con EP durante el mes posterior al diagnóstico. La profilaxis de la ETV ha cambiado drásticamente el panorama de esta patología a nivel hospitalario. Así, estudios epidemiológicos previos mostraban que el 55%-60% de todos los episodios de ETV se producían en el entorno hospitalario o en los 90 días siguientes al alta del hospital. Además, la ETV es responsable del 10% de las muertes hospitalarias por tromboembolismo pulmonar.¹

La ETV, que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), es una complicación frecuente en pacientes hospitalizados y repercute también en el incremento de la estancia hospitalaria, pero también es una causa de morbimortalidad prevenible. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con ETV tienen TVP y el resto EP sola o asociada a TVP. La definición de ETV en el contexto de la hospitalización no solo se refiere a la ocurrida durante la hospitalización en sí sino en los 3 meses siguientes al alta hospitalaria.²

Numerosos estudios han demostrado ya que el uso apropiado de la tromboprofilaxis primaria en pacientes de alto riesgo, hospitalizados por causas médicas o quirúrgicas, es clínicamente eficaz, seguro y coste efectivo en la reducción de los eventos trombóticos venosos. Sin embargo, a pesar de la publicación de ensayos clínicos, estudios post-autorización en vida real o su inclusión en las guías de consenso, la profilaxis de ETV sigue siendo infrutilizada o mal administrada, en términos de dosificación o pauta. La ETV conlleva elevada morbimortalidad y altos costes asociados.^{1,2}

Los pacientes neuroquirúrgicos tienen un alto riesgo de complicaciones trombóticas como la TVP, la EP o el ictus. En concreto, la ETV es una de las mayores comorbilidades asociadas a los pacientes sometidos a una neurocirugía. Así, dentro del grupo de pacientes hospitalizados, éstos tienen uno de los mayores riesgos de ETV³. Con

frecuencia, las manifestaciones clínicas de ETV en estos pacientes son insidiosas, no fácilmente predecibles y con pocos signos de alarma. Así pues, se necesita estar muy atentos a la posibilidad de que aparezca esta complicación asociada en estos pacientes. Con frecuencia, debido al miedo al sangrado en pacientes con cirugía del SNC, la profilaxis se retrasa o no se realiza conllevando un mayor riesgo de ETV, con aumento de la morbilidad y la mortalidad asociadas.³

La clásica tríada de Virchow, que incluye estasis venoso, alteración de la pared vascular y la presencia de un estado hipercoagulante, subyace en el desarrollo de la ETV en los pacientes neuroquirúrgicos. El estasis venoso se afecta por la anestesia y la parálisis que se producen durante la cirugía y el postoperatorio con la terapia hidroelectrolítica. Las transfusiones sanguíneas pueden causar daño vascular aumentando la producción de factor tisular y la hipercoagulabilidad sanguínea. Este último aspecto es más frecuente en los pacientes neuroquirúrgicos con trauma cerebral⁴. Otros factores importantes son la limitación en la movilidad postoperatoria o el retraso en la deambulacion que se produce con frecuencia en estos pacientes, así como el uso de medicación vasopresora, la deshidratación, la presencia de déficits motores pre y/o postquirúrgicos, la edad avanzada, la presencia de cáncer o procedimientos quirúrgicos de larga duración⁵. Se ha estimado que la incidencia de ETV en pacientes neuroquirúrgicos que reciben profilaxis varía entre el 1% y el 5% mientras que se eleva al 13%-50% en aquellos casos en los que no se hace profilaxis de ETV.^{6,7}

Tras una cirugía programada, el tratamiento profiláctico de ETV incluye métodos mecánicos (medias de compresión, dispositivos de compresión neumática o de compresión secuencial intermitente) y farmacológicos, fundamentalmente con heparinas de bajo peso molecular. Aun así, hoy en día, la profilaxis de ETV más adecuada para los pacientes neuroquirúrgicos no está clara.

En el presente número de Galicia Clínica, Alonso *et al.* nos presentan una revisión retrospectiva de 13 pacientes ingresados en Neurocirugía

con diagnóstico de ETV en un período de cinco años con un predominio de varones (77%) y mediana de edad de 66 años. El 61% tenía EP, el 23% TVP y el 15% ambas patologías. En 7 de ellos la ETV se produjo tras la intervención y en 4 se había diagnosticado previamente. La indicación de profilaxis con HBPM antes del procedimiento quirúrgico es muy discutida, reservándose para aquellos pacientes con muy alto riesgo trombótico. En este estudio se realizó solamente en 6 pacientes. Sin embargo, en todos los casos excepto en uno que presentaba riesgo excesivo de sangrado, se inició anticoagulación con HBPM con una mediana de 12 días tras la intervención, en un principio a dosis infraterapéuticas (inferiores a 1.5mg/kg/24h o a 1mg/kg/24h), aumentando progresivamente hasta alcanzar dosis plenas en la práctica totalidad de los casos en las siguientes dos semanas tras la cirugía. No se produjo ninguna complicación hemorrágica. Estos datos apuntan a que la anticoagulación, iniciada precozmente, con dosis crecientes y progresivas de HBPM, es una estrategia eficaz y segura en este subgrupo, si bien se precisan más estudios que refuercen esta opción.⁸

El análisis del Registro RIETE nos ha enseñado que el impacto de la ETV en los pacientes que se someten a una intervención neuroquirúrgica cerebral o espinal es alto. En concreto, durante la primera semana tras detectar la presencia de ETV el mayor peligro es fallecer por una EP. Pasada esta primera semana el mayor riesgo es el sangrado.⁹

Se ha intentado establecer un modelo predictivo de análisis de factores de riesgo de ETV en pacientes sometidos a intervención neuroquirúrgica mostrando que la existencia de un shock séptico como complicación asociada o el retraso en la deambulación, pueden ser factores de riesgo importantes en el desarrollo de ETV en estos pacientes.¹⁰

A pesar de existir una gran cantidad de estudios evaluando la ETV como complicación en pacientes que son sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos, todavía no existe una recomendación clara sobre cuál es la mejor forma de abordar la profilaxis de ETV en pacientes neuro-

quirúrgicos. La profilaxis mecánica tiene la ventaja de su simplicidad y escaso riesgo de complicaciones hemorrágicas asociadas, pero su efectividad, cuando son la única profilaxis que se realiza, en comparación con el placebo, es levemente superior a éste.⁶

Los resultados del metaanálisis realizado por Khan *et al.* basados en estudios de calidad media-alta apoyan el beneficio de la profilaxis farmacológica en la prevención de ETV en pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos tanto craneales como espinales sin un incremento significativo asociado en las complicaciones hemorrágicas tanto mayores como menores. El efecto deletéreo de no hacer quimioprofilaxis en estos pacientes supera a los riesgos hemorrágicos¹⁰. En este sentido apunta el trabajo de Alonso *et al.* publicado en el presente número de Galicia Clínica.

Probablemente, en la evaluación de la mejor estrategia de prevención de ETV en un paciente dado sometido a una intervención neuroquirúrgica, se deba tener en cuenta el tipo y duración de la intervención quirúrgica, la duración de la inmovilización asociada y los factores de riesgo propios de cada paciente. La realización de ensayos clínicos que valoren, en este sentido, la efectividad de las medidas profilácticas farmacológicas (heparinas de bajo peso molecular) y/o mecánicas (medias de compresión o sistemas de compresión neumática), se hace pues necesaria.

REFERENCIAS:

1. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark N, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4:4693-4738.
2. Rethinasamy R, Alias A, Kandasamy R, Raffiq A, Looi MC, Hilda T. Deep Vein Thrombosis and the Neurosurgical Patient. *Malays J Med Sci.* 2019; 26:139-147.
3. Lin P, Wiley JA, Tian L, Li W, Yang Q, Yang H, et al. Low awareness of venous thromboembolism among neurosurgical hospitalized patients: a cross-sectional study. *Thromb J.* 2023; 21:30.
4. Tracy BM, Dunne JR, O'Neal CM, Clayton E. Venous thromboembolism prophylaxis in neurosurgical trauma patients. *J Surg Res.* 2016; 205:221-227.
5. Zhang Z, Cai H, Vleggeert-Lankamp CL. Thromboembolic prophylaxis in neurosurgical practice: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien).* 2023; 165:3119-3135.
6. Rolston JD, Han SJ, Bloch O, Parsa AT. What clinical factors predict the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgical patients? *J Neurosurg.* 2014; 121:908-918.
7. Khaldi A, Helo N, Schneck MJ, O'rigitano TC. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *J Neurosurg.* 2011; 114:40-46.
8. Alonso A, Barbagelata C, Alonso O, Padín A, Llinares D, Piñeiro P. Enfermedad tromboembólica en pacientes ingresados en Neurocirugía: características y manejo de la anticoagulación en un hospital terciario. *Galicía Clin* 2023; 84-4: 8-10.
9. Cote LP, Greenberg S, Caprini JA, Stone J, et al. Outcomes in neurosurgical patients who develop venous thromboembolism: a review of the RIETE registry. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20:772-778.
10. Khan NR, Patel PG, Sharpe JP, Lee SL, Sorenson J. Chemical venous thromboembolism prophylaxis in neurosurgical patients: an updated systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2018; 129:906-915.

Neurosífilis: El reto continúa

Neurosyphilis: the challenge continues

Javier De la Fuente Aguado

Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital Ribera POVISA. Vigo.

Treponema pallidum, subespecie *pallidum* es la bacteria responsable de la sífilis. La forma de transmisión más frecuente es la vía sexual con la lesión inicial, el chancro, localizada en las áreas de la piel y de las mucosas expuestas en las distintas prácticas sexuales con personas infectadas: cavidad oral, área genital y región anal. Desde ahí *T. pallidum* se disemina precoz y rápidamente tanto por vía linfática como hematogena pudiendo alcanzar a otros órganos distantes. Si esta fase inicial pasa desapercibida, no se reconoce o no se trata adecuadamente puede desarrollarse, de 2 a 8 semanas después, la denominada sífilis secundaria con afectación preferente mucocutánea y ganglionar pero con frecuente extensión a otros órganos y sistemas en forma de glomerulonefritis, hepatitis, artritis, sinovitis, uveítis y meningitis aséptica, entre otras. Debido a esta variedad de manifestaciones clínicas la sífilis se ha considerado como la "gran simuladora" y a menudo se incluye en el diagnóstico diferencial de múltiples entidades clínicas.^{1,2}

El sistema nervioso no es inmune a la invasión: en el 30% de los pacientes con sífilis primaria o secundaria precoz se pueden detectar la presencia de espiroquetas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por técnicas de biología molecular.²

La mayoría de la información sobre la neurosífilis proviene de la era pre-penicilina. La invasión inicial, diagnosticada por la presencia de síntomas o por las alteraciones citobioquímicas o la reacción de Wasserman positiva en el líquido cefalorraquídeo (LCR), podía resolverse de forma espontánea o desarrollar una serie de manifestaciones clínicas que se clasificaron en formas tempranas, que aparecían en el primer año, como meningitis aguda con o sin afectación de pares craneales (6%) y las denominadas formas tardías o neurosífilis terciarias: la sífilis meningo-vascular tras 5 a 12 años después de la infección inicial (11%), la sífilis parenquimatosa (demencia parálitica y *tabes dorsalis*) (48%) que acontecía al cabo de 15 a 20 años y el *gumma* del sistema nervioso central (1%) que podía ocurrir hasta 40 años después del chancro.³

Las lesiones histológicas son diferentes en cada una de estas formas clínicas así como las consecuencias y reversibilidad de las devastado-

ras e incluso letales secuelas neuropsiquiátricas. Las formas meníngeas se caracterizan por una inflamación perivascular de linfocitos y células plasmáticas. Las formas meningovasculares (algunos autores prefieren denominar meningo-vasculíticas) por una endarteritis proliferativa que puede conducir a trombosis e infartos en el cerebro o la médula espinal. Las sífilis parenquimatosas por una enfermedad cerebral de vaso pequeño que conduce a una degeneración neuronal y a una desmielinización progresiva. El *gumma* sífilítico como una lesión tumoral debido a una inflamación granulomatosa rodeando el foco de infección.^{4,5}

En la era antibiótica, como pone de manifiesto el artículo de Hernandez *et al.*⁶ publicado en este número de Galicia Clínica, las sífilis parenquimatosas terciarias han disminuido de una forma drástica y en la actualidad la mayor parte de los casos diagnosticados son o neurosífilis asintomáticas o meningitis aséptica, con o sin afectación concomitante de pares craneales. La afectación otológica u oftalmológica, consideradas por la mayoría de los autores como formas neurológicas, son relativamente frecuentes, afectando al 2-3% de los pacientes. También ha de reseñarse que en algunas series hasta el 14% de los ictus en personas jóvenes son debidos a una sífilis meningovascular.^{4,5}

No obstante, en el diagnóstico y manejo de la neurosífilis son varias las cuestiones objeto de debate y controversia.

La primera es que el diagnóstico sigue estando basado en la clínica, las pruebas serológicas y el análisis del LCR, ya que no hay un test lo bastante sensible y específico que pueda considerarse el *gold standard* y que permita un diagnóstico inequívoco. El recuento celular >5 por mL y la proteinorraquia >45 mg/dL en el examen del LCR son pruebas muy sensibles pero muy inespecíficas, mientras que los test reagínicos (recomendado el VDRL) son muy específicos, pero con una sensibilidad baja, inferior al 60%. Las pruebas treponémicas si son negativas tienen un valor predictivo negativo elevado en pacientes de baja sospecha clínica. La PCR anidada tampoco ofrece una rentabilidad diagnóstica superior al VDRL.^{5,7}

La segunda cuestión es cuándo se debe efectuar una punción lumbar (PL). Las directrices de los CDC recomiendan realizar la PL en los siguientes escenarios: a) presencia de síntomas neurológicos, excluyendo las formas oftalmológicas u otológicas aisladas, dado que en éstas más del 40 % al 90%, de los LCR son normales; b) en los casos de sífilis vascular o *gummatosa*; y c) ante la falta de un descenso de cuatro veces en la respuesta serológica o el incremento por cuatro en su titulación, siempre que se excluya la reinfección, tras el tratamiento de una sífilis primaria o latente precoz, sobre todo si han transcurrido más de 12 a 24 meses.⁷

La tercera y quizás el mayor reto es el manejo de la neurosífilis en pacientes asintomáticos. En la era preantibiótica, las alteraciones licuorales suponían un riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas tardías del 30% al 70% comparadas con sólo el 5% de los que tenían un LCR normal.⁸ Sin embargo, en la época actual, el 30% de las sífilis primarias y latentes tienen evidencia de neuroinvasión, cuyo significado clínico sigue siendo incierto, ya que la mayor parte de estos casos son asintomáticos. Además, las dosis antibióticas empleadas en este contexto se consideran inapropiadas para tratar una neurosífilis. Aunque no disponemos de datos a largo plazo sobre el seguimiento de estos pacientes neurológicamente asintomáticos, tampoco se ha detectado ni comunicado ninguna alerta sobre un incremento de las complicaciones neurológicas tardías por ninguno de los sistemas de vigilancia epidemiológica, hecho especialmente relevante dado el auge que la epidemia de la sífilis ha experimentado en las últimas dos décadas a nivel mundial.

Por tanto, en los pacientes asintomáticos el valor que las alteraciones aisladas del LCR tienen para establecer el diagnóstico de neurosífilis, especialmente en ausencia de una prueba reagínica positiva, y a la espera de un test definitivo altamente sensible y específico, debe ser interpretado y manejado de forma diligente y cautelosa.

El cuarto aspecto controvertido es la necesidad de efectuar una punción lumbar a toda persona infectada por el VIH-1 (PVIH), ya que se sugirió que cuando las PVIH tenían recuentos de

linfocitos T CD4 + en sangre periférica inferiores a 350/mcL y con títulos de RPR >1:32 comportaban un mayor riesgo de fracaso terapéutico con las dosis estándar y potencialmente de desarrollar neurosífilis sintomática. Estos estudios fueron realizados en épocas donde los criterios para iniciar la terapia antirretroviral (TAR) así como el propio TAR no eran los mismos que se emplean en la actualidad⁹. Además, hay que tener en cuenta que las PVIH pueden tener alteraciones inespecíficas en LCR como consecuencia de la propia infección por el VIH o por otras coinfecciones. De hecho, en el caso de la celularidad se establece para el diagnóstico de neurosífilis un nivel de corte en 10 células con TAR y de 20 sin TAR, conduciendo en asintomáticos a un sobrediagnóstico de neurosífilis. En este sentido, las directrices de los CDC recomiendan en las PVIH con sífilis que el examen del LCR debería reservarse sólo para aquéllos con un examen neurológico anormal.⁷

El último punto es el tratamiento. En pacientes con neurosífilis sintomática se recomienda la administración de penicilina acuosa, principalmente la penicilina G sódica intravenosa, de 3 a 4 millones de unidades cada 4 horas o en perfusión continua con 18 a 24 millones de unidades diarias durante 10 a 14 días. Regímenes alternativos serían la administración de penicilina procaína o penicilina benzatina de 1,8 a 2,4 millones de unidades asociadas a la administración oral de probenecid cada 6 horas. La ceftriaxona se considera una alternativa a la penicilina intravenosa como ha sido comunicado en un estudio retrospectivo multicéntrico francés recientemente y si se confirman los resultados obtenidos, en el futuro podría desplazar a la penicilina intravenosa, dado que la logística de la administración es más sencilla y acorta la estancia hospitalaria¹⁰. También debería reevaluarse la duración del tratamiento a regímenes más cortos. La respuesta en PVIH no parece diferir de la población general.¹¹

Ha pasado más de medio milenio desde que Durrero retratase el primer caso de sífilis en un joven soldado alemán que contrajo la enfermedad en Italia traída por los conquistadores del nuevo mundo¹². Desde entonces la sífilis, enfermedad intrigante y apasionante, nos sigue retando.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arando Lasagabaster M, Otero Guerra L. Syphilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(6):398-404.
2. Zhou J, Zhang H, Tang K, Liu R and Li J. An Updated Review of Recent Advances in Neurosyphilis. *Front. Med*. 2022; 9:800383.
3. Hamill MM, Ghanem KG, Tuddenham S. State-of-the-Art Review: Neurosyphilis. *Clin Infect Dis*. 2023:ciad437.
4. Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1358-1363.
5. Yang L, Fu Y, Li S, Liu C, Liu D. Analysis of *Treponema pallidum* DNA and CXCL13 in Cerebrospinal Fluid in HIV-Negative Syphilis Patients. *Infect Drug Resist*. 2022;15:7791-7798.
6. Hernández P, Albares V, Alonso-Sardón M, Velasco-Tirado V, Lorenzo CM, Rodríguez-Alonso B, Muñoz S, Blázquez AM, Pendones J, Muñoz JL, Belhassen-García M. Neurosífilis: Descripción de una serie de casos y revisión de la literatura en España. *Galicia Clin*. 2024; 85-1: 11-16.
7. Workowski KA, Bachmann LH. Centers for Disease Control and Prevention's sexually transmitted diseases infection guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022; 74(74Suppl 2):S89-94.
8. Tuddenham S & Ghanem KG. Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies. *Sex Transm Dis*. 2018; 45(3): 147-151.
9. Bordón J, Martínez-Vázquez C, Alvarez M, Miralles C, Ocampo A, de la Fuente-Aguado J, Sopena-Perez Arguelles B. Neurosyphilis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14(10):864-9.
10. Bettuzzi T, Jourdes A, Robineau O, et al. Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(10):1441-1447.
11. Bordón J, Martínez-Vázquez C, de la Fuente-Aguado J, et al. Response to standard syphilis treatment in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(10):729-32.
12. Eisler CT. Who is Dürer's "Syphilitic Man"? *Perspect Biol Med*. 2009;52(1):48-60.

Enfermedad tromboembólica en pacientes ingresados en Neurocirugía: características y manejo de la anticoagulación en un hospital terciario

Venous thromboembolism in patients admitted to a neurosurgical ward: characteristics and anticoagulation in a tertiary hospital

Alicia Alonso Álvarez, Cristina Barbagelata López, Olaya Alonso Juarros, Ana Padín Trigo, Diego Llinares García, Patricia Piñeiro Parga.

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC).

ABSTRACT

Introduction and objectives: The neurosurgical patients have a high risk of venous thromboembolism (VTE). However, the management is complex due to high risk of serious bleeding. We herein analyse characteristics, treatment and outcome of the neurosurgical patients with VTE in our centre.

Methods: Retrospective analysis of medical records from the patients admitted to the Neurosurgery ward and with VTE from 01/01/2017 to 12/31/2021.

Results: From 01/01/2017 to 12/31/2021, 13 patients admitted to Neurosurgery ward were diagnosed of VTE (77% male, median age 66 years-old). Most of them were admitted because of CNS tumour or intracranial bleeding. 61% had pulmonary embolism (PE), 23% deep venous thrombosis (DVT) and 15% both. In 7 out of 13 patients ETV occurred after surgery (median, 13 days after) and 4 has a previous diagnosis of VTE (median, 26 days before). Anticoagulation was initiated a median of 12 days after surgery with low molecular weight heparin (LMWH), in most of the cases with an infra-therapeutic dose which was progressively increased to maximum doses a median of 13 days after surgery. No bleeding complication was recorded. Two patients died due to their previous illness.

Conclusions: The neurosurgical patients have several risk factors for VTE, which is especially difficult to manage due to the high bleeding risk. In our centre most patients received initially infra-therapeutic doses of LMWH, and no bleeding events occurred. More studies are needed to guide anticoagulation in this population.

Keywords: Venous thromboembolism, Pulmonary embolism, Deep venous thrombosis, Intracranial bleeding, Intracranial tumour.

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los pacientes neuroquirúrgicos tienen un elevado riesgo de enfermedad tromboembólica (ETV); sin embargo, su manejo es difícil dado el alto riesgo de sangrado grave. Analizamos características, evolución y tratamiento de los pacientes con ETV en Neurocirugía en nuestro centro.

Material y métodos: Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes ingresados en Neurocirugía entre el 01/01/2017 y el 31/12/2021 con ETV.

Resultados: Entre el 01/01/2017 y el 31/12/2021 13 pacientes ingresados en Neurocirugía recibieron el diagnóstico de ETV (77% varones, mediana de 66 años). La mayoría ingresaron para cirugía de tumor de SNC o hemorragia intracraneal. El 61% tenían tromboembolismo pulmonar (TEP), 23% trombosis venosa profunda (TVP) y 15% ambos. En 7 de los 13 pacientes la ETV se produjo tras la cirugía (mediana, 13 días después), y 4 pacientes el diagnóstico de ETV era previo (mediana, 26 días antes). La anticoagulación se inició una mediana de 12 días tras la cirugía con heparina de bajo peso molecular (HBPM), y en la mayoría a dosis infraterapéutica, que se fue aumentando progresivamente hasta alcanzar dosis plenas una mediana de 13 días tras la intervención. No se registró ninguna complicación hemorrágica. Dos pacientes fallecieron por su enfermedad de base.

Conclusiones: Los pacientes neuroquirúrgicos presentan varios factores de riesgo para ETV, que es particularmente difícil de manejar por el alto riesgo de sangrado. En nuestra muestra la mayoría recibieron inicialmente dosis infraterapéuticas de HBPM sin que se registraran hemorragias. Se precisan más estudios para guiar la anticoagulación en esta población.

Palabras clave: Enfermedad tromboembólica, Tromboembolismo pulmonar, Trombosis venosa profunda, Sangrado intracraneal, Tumor intracraneal.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes ingresados en plantas de Neurocirugía tienen un elevado riesgo de ETV (entre el 22 y el 45% según algunas series)¹. El manejo de la anticoagulación en este grupo es especialmente controvertido dado el alto riesgo de sangrado intracraneal, y no está claramente establecido en las guías de práctica clínica.

No obstante, estudios observacionales apuntan a que el riesgo de muerte es mayor por la propia ETV que por complicaciones hemorrágicas.²

Objetivos

Describir las características y evolución de los pacientes con enfermedad tromboembólica (ETV) ingresados en Neurocirugía en nuestro centro entre 2017 y 2022.

Material y métodos

Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes ingresados en Neurocirugía entre el 01/01/2017 y el 31/12/2021 que tuvieran ETV entre sus diagnósticos codificados. Análisis mediante el programa SPSS IBM Statistics (v.20).

RESULTADOS

Entre el 01/01/2017 y el 31/12/2021, 13 pacientes ingresados en Neurocirugía recibieron el diagnóstico de ETV. 77% (10) eran varones. La mediana de edad se situó en 66 años.

De ellos, un 38.5% (5) ingresaban para cirugía de tumor de SNC (1 glioma, 1 meningioma, 1 metástasis, 1 hemangioblastoma y 1 craneofaringioma); 37.8% (5) por hemorragia intracraneal (2 hemorragias intraparenquimatosas lobares, 1 profunda y 2 subaracnoideas); el 15.4% (2) ingresaron para lavado quirúrgico por infección de herida quirúrgica y 1 paciente ingresó para craniectomía descompresiva. El 61% (8) de los pacientes tenían tromboembolismo pulmonar (TEP), el 23% (3) trombosis venosa profunda (TVP) y el 15% (2) ambos.

En 7 de los 13 pacientes la ETV se produjo posteriormente a la cirugía (mediana, 13 días después); en 4 pacientes el diagnóstico de ETV era previo (mediana, 26 días antes). 2 pacientes no llegaron a precisar cirugía. El 46% (6) de los pacientes recibieron profilaxis de ETV con HBPM antes de la cirugía.

La anticoagulación se inició en todos los casos excepto en uno (paciente ingresado en la UCI por politraumatismo en el que se consideró excesivo el riesgo de anticoagulación), una mediana de 12 días tras la cirugía (mínimo 24h, máximo 36 días). Todos los pacientes se anticoagularon con heparina de bajo peso molecular (HBPM), la mayoría de ellos (11) a dosis infraterapéuticas (inferiores a 1.5mg/kg/24h o a 1mg/kg/24h) que se fue aumentando progresivamente hasta alcanzar dosis terapéuticas en 10 de ellos una mediana de 13 días tras la intervención. Solo en un caso se inició la HBPM directamente a dosis plenas (1mg/kg/12h).

Se colocaron 3 filtros de vena cava inferior. Ninguno de ellos se retiró, en un caso por mal pronóstico vital, en otro por ser un filtro permanente y en otro por trombosis del dispositivo.

No se registró ninguna complicación hemorrágica. En ningún caso se evidenció progresión a EP fatal. A uno de los pacientes con filtro de vena cava inferior se le diagnosticó TVP a los 20 días y otro fue diagnosticado de TEP incidental a los 10 días en TAC de estiaje de neoplasia. Dos pacientes fallecieron, en ambos casos por la enfermedad de base y ninguno por causa de la enfermedad tromboembólica.

DISCUSIÓN

Los pacientes ingresados en plantas de Neurocirugía tienen un elevado riesgo de eventos trombóticos, tanto por la inmovilidad del periodo postoperatorio, la larga duración de la mayoría de las intervenciones, como por las propias patologías que nos podemos encontrar (por ejemplo, los tumores del SNC se encuentran entre las neoplasias más asociadas a ETV). El tratamiento anticoagulante en los días siguientes a la cirugía del SNC es controvertido por la preocupación por el riesgo de hemorragia intracraneal, no existiendo evidencia firme disponible sobre el momento óptimo de inicio de tratamiento ni sobre el riesgo real de sangrado.

La profilaxis con HBPM frente a medias de compresión neumática antes de una intervención neuroquirúrgica es muy discutida; pese a que la mayoría de las series encuentran un efecto beneficioso (modesto, fundamentalmente respecto a TVP y no a mortalidad) y bajo riesgo

de sangrado fatal³, las guías de práctica clínica no lo recomiendan de forma generalizada, reservándola para pacientes de muy alto riesgo trombótico^{4,5}. Siguiendo esta tendencia, sólo 6 de nuestros 13 pacientes habían recibido HBPM a dosis profilácticas antes del evento.

Dentro de las medidas de prevención de ETV se debería incluir el propio conocimiento de los pacientes de esta para promover estrategias como la deambulación precoz y fomentar la autoevaluación de los signos y síntomas de la ETV.⁶

La literatura es aún más escasa en lo que respecta a la anticoagulación tras la trombosis. Las guías de práctica clínica actuales no hacen ninguna recomendación específica respecto a este subgrupo^{7,8}, y la evidencia proviene de series pequeñas con resultados dispares⁹⁻¹³. En la serie de casos más larga publicada hasta la fecha¹³, sin embargo, la mortalidad en la primera semana por el propio evento trombótico superaba a la atribuida a hemorragias graves, particularmente durante la primera semana. De forma similar, en nuestra serie se alcanzaron dosis plenas de anticoagulación en la mayoría de los pacientes menos de dos semanas tras la intervención, y no se produjo ninguna hemorragia intracraneal.

Los filtros de vena cava no se recomiendan de forma generalizada salvo que exista una contraindicación para la anticoagulación⁵. En este sentido, puede ser de especial interés su uso en pacientes seleccionados; en nuestra serie se colocaron 3 de estos dispositivos; uno un filtro no retirable en un paciente con hemorragia intracraneal, y otros dos en pacientes con tumores primarios de SNC con alto riesgo percibido de sangrado por el equipo quirúrgico, en ambos casos antes de la cirugía, ya que la ETV sucedió en el pre-operatorio. Uno de ellos no se retiró por el mal pronóstico del paciente a corto plazo, y otro por trombosis del dispositivo.

CONCLUSIONES

Los pacientes neuroquirúrgicos tienen un elevado riesgo de presentar ETV. La tromboprolifaxis farmacológica no está plenamente extendida por falta de evidencia, no obstante, varias series apuntan a que no aumenta el riesgo de complicaciones³. El tratamiento anticoagulante es particularmente difícil de manejar por el alto riesgo de sangrado. En nuestra muestra, probablemente por este motivo, la mayoría recibieron inicialmente dosis infraterapéuticas de HBPM. A pesar de ello, no se registró ninguna complicación hemorrágica ni progresión a EP fatal. La anticoagulación precoz, con dosis crecientes y progresivas de HBPM parece una estrategia eficaz y segura en este subgrupo de pacientes, si bien se precisan más estudios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

REFERENCIAS

1. Khaldi A, Helo N, Schneck MJ, Origiano TC. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *J Neurosurg.* 2011;114(1):40-46.
2. Cote LP, Greenberg S, Caprini JA, et al. Outcomes in neurosurgical patients who develop venous thromboembolism: a review of the RIETE registry. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(8):772-8.
3. Yepes-Nuñez JJ, Rajasekhar A, Rahman M, et al. Pharmacologic thromboprophylaxis in adult patients undergoing neurosurgical interventions for preventing venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2020 23;4(12):2798-2809.
4. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019;10;3(23):3898-3944.
5. Faraoni D, Comes RF, Geerts W, Wiles MD; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Neurosurgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(2):90-95.
6. Lin P, Wiley JA, Tian L, et al. Low awareness of venous thromboembolism among neurosurgical hospitalized patients: a cross-sectional study. *Thromb J.* 2023;21(1):30.
7. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.
8. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-4738.
9. Cheang MY, Yeo TT, Chou N, Lwin S, Ng ZX. Is anticoagulation for venous thromboembolism safe for Asian elective neurosurgical patients? A single centre study. *ANZ J Surg.* 2019;89(7-8):919-924.
10. De Melo Junior JO, Lodi Campos Melo MA, da Silva Lavradas LA Junior, et al. Therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism after recent brain surgery: Evaluating the risk of intracranial hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;197:106202
11. Nguyen T, Sharma M, Crooks P, et al. Between Scylla and Charybdis: risks of early therapeutic anticoagulation for venous thromboembolism after acute intracranial hemorrhage. *Br J Neurosurg.* 2022;36(2):251-257.
12. Riviere-Cazaux C, Naylor RM, Van Gompel JJ. Ultra-early therapeutic anticoagulation after craniotomy - A single institution experience. *J Clin Neurosci.* 2022;100:46-51.
13. Scheller C, Rachinger J, Strauss C, Alfieri A, Prell J, Koman G. Therapeutic anticoagulation after craniotomies: is the risk for secondary hemorrhage overestimated? *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2014;75(1):2-6.

Neurosífilis: Descripción de una serie de casos y revisión de la literatura en España

Neurosyphilis: Description of a series of cases and review of the literature in Spain

Paula Hernández Calvo¹, Vega Albares Vicente², Montserrat Alonso-Sardón³, Virginia Velasco-Tirado⁴, Catalina del Mar Lorenzo Mateos⁵, Beatriz Rodríguez-Alonso⁶, Santiago Muñoz Criado⁷, Ana María Blázquez de Castro⁷, Josué Pendones Ulerio⁷, Juan Luis Muñoz Bellido⁸, Moncef Belhassen-García⁹

¹ Servicio de Microbiología y Parasitología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Salamanca.

² Universidad de Salamanca. Salamanca.

³ Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Salamanca (CIETUS). Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca. Salamanca.

⁴ Servicio de Dermatología. CAUSA. CIETUS. IBSAL. Salamanca.

⁵ Servicio de Medicina Interna. CAUSA. Salamanca.

⁶ Servicio de Medicina Interna. CAUSA. CIETUS. IBSAL. Salamanca.

⁷ Servicio de Microbiología y Parasitología. CAUSA. Salamanca.

⁸ Servicio de Microbiología y Parasitología. CAUSA. CIETUS. IBSAL. Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico de la Universidad de Salamanca. CSIC. Universidad de Salamanca. Salamanca.

⁹ Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. CAUSA. CIETUS. IBSAL. Universidad de Salamanca. Salamanca.

ABSTRACT

Introduction: Neurosyphilis occurs at any stage of development. Most cases are asymptomatic, although they may present different symptomatology. Its incidence seems to have increased. Diagnosis requires the study of cerebrospinal fluid (CSF), together with clinical and serological findings. The treatment of choice is still Penicillin G sodium.

Methods: Work in two phases i) review of neurosyphilis cases from the University Hospital of Salamanca (HUS) between 2004 and 2021. ii) Systematic review using the PRISMA method of neurosyphilis series published in Spain from 1990-2021.

Results: 34 HUS patients were analyzed. 85.3% were men with an average age of 53 years. 50% were HIV+. Headache was the most common symptom. In a systematic review, a total of 121 cases were analyzed, of which 92.4% of the patients were men between 35 and 50 years old. Furthermore, 87.1% of the subjects were men who had sex with men and 71.6% were HIV+. The treatment most frequently used in patients was Penicillin G.

Discussion: A change is observed in the clinical pattern, with asymptomatic and early forms becoming more frequent compared to late ones. Half of the patients with suspected neurosyphilis present VDRL positivity in the CSF, the rest of the patients were diagnosed by clinical symptoms and RPR titers. The treatment used coincides with clinical guidelines.

Keywords: Neurosyphilis, *Treponema pallidum*, Human Immunodeficiency Virus (HIV), Spain, Epidemiology.

RESUMEN

Introducción: La neurosífilis se produce en cualquier momento evolutivo. La mayoría de casos son asintomáticos, aunque pueden presentar diferente sintomatología. Su incidencia parece que ha aumentado. El diagnóstico precisa del estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), junto con la clínica y la serología. El tratamiento de elección sigue siendo la Penicilina G sódica.

Métodos: Trabajo en dos fases i) revisión de casos de neurosífilis del Hospital Universitario de Salamanca (HUS) entre 2004 y 2021. ii) Revisión sistemática mediante el método PRISMA de las series de neurosífilis publicadas en España desde 1990-2021.

Resultados: Se analizaron 34 pacientes del HUS. El 85,3% eran hombres con una media de edad de 53 años. El 50% eran VIH+. La cefalea fue el síntoma más frecuente. En revisión sistemática, se analizaron un total de 121 casos, de los cuales un 92,4% de los pacientes eran hombres de entre 35 y 50 años. Además, un 87,1% de los sujetos eran hombres que mantenían sexo con hombres y un 71,6% eran VIH+. El tratamiento empleado con mayor frecuencia en los pacientes fue la Penicilina G.

Discusión: Se observa un cambio en el patrón clínico, siendo cada vez más frecuentes las formas asintomáticas y tempranas respecto a las tardías. La mitad de los pacientes con sospecha de neurosífilis presenta positividad de VDRL en el LCR, en el resto de los pacientes fueron diagnosticados por la clínica y títulos de RPR. El tratamiento empleado coincide con las guías clínicas.

Palabras clave: Neurosífilis, *Treponema pallidum*, Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), España, Epidemiología.

INTRODUCCIÓN

La sífilis es una infección sistémica de curso crónico producida por la bacteria *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, que ha acompañado al hombre durante la historia. Es una de las grandes simuladoras, ya que las manifestaciones clínicas que presenta son amplias e inespecíficas, confundiendo en muchas ocasiones con otras entidades¹. La transmisión habitual es mediante contacto sexual, aunque no se puede olvidar la transmisión vertical². Su importancia ha ido oscilando a lo largo de los siglos, teniendo un descenso considerable tras el

descubrimiento de la penicilina y volviendo a presentar un repunte tras el inicio de la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en 6 millones el número de nuevos casos anuales, con unas tasas de 160 casos por 100.000 varones de entre 15 a 49 años y una tasa de 170 cada 100.000 mujeres³. En España, las tasas de incidencia también han aumentado. En el año 2019 se notificaron 5.822 nuevos casos, lo que supone una tasa de 13,29 casos por 100.000 habitantes,

siendo varones el 88,7% de los casos notificados. La neuroinfección por *T. pallidum* se origina con la invasión del líquido cefalorraquídeo (LCR), que se puede producir durante la primoinfección (días-semanas), por lo que no debería considerarse, en exclusiva, como una manifestación tardía de sífilis⁴. Se puede presentar con diversos síntomas de la esfera psiquiátrico-neurológica, desde pérdidas de memoria y cambios de comportamiento hasta manía, depresión o psicosis. En estadios finales, es frecuente la progresión hacia la demencia, con mayor riesgo de síndromes convulsivos, además de anomalías pupilares e hipotonía facial. Numerosos estudios sugieren que la coinfección con el VIH acelera el curso de la sífilis^{4,5,7}, desarrollándose de forma más precoz y con mayor gravedad meningitis y meningovascularitis, sobre todo en aquellos pacientes con un recuento de linfocitos-T CD4 ≤ 350 células/mL¹. En la era preantibiótica, llegaban a desarrollar neurosífilis aproximadamente el 25% de los pacientes con sífilis⁵. Actualmente, con el uso de la penicilina, las formas de neurosífilis más frecuentes son las tempranas⁶.

Para el diagnóstico de neurosífilis son fundamentales la clínica, las pruebas serológicas y los análisis del LCR. Para poder conocer la afectación del SNC es necesario realizar un examen del LCR, en el que encontraremos pleocitosis (>5 leucocitos/ μ L), aumento de la concentración de proteínas (>45 mg/dL) y/o reactividad en pruebas microbiológicas. Se distinguen dos tipos de pruebas serológicas para el diagnóstico de sífilis: las reagínicas o no treponémicas, muy sensibles, pero no totalmente específicas, (prueba de investigación de laboratorio de enfermedad venérea (VDRL), prueba reagina plasmática rápida (RPR) y las treponémicas (prueba de aglutinación de partículas para el *Treponema pallidum* (TPPA), absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) IgG EIA). No todas las pruebas son igualmente aptas para el diagnóstico de neurosífilis, ya que las pruebas reagínicas, que de manera habitual son extremadamente sensibles, pueden ser falsamente negativas en casos de neurosífilis. El diagnóstico de neurosífilis, una vez se tiene la sospecha clínica, se confirma por tanto con la reactividad de pruebas microbiológicas como el VDRL, considerándose ésta específica de neurosífilis. Sin embargo, por lo referido anteriormente un resultado no reactivo no descarta el diagnóstico, ya que puede presentarse como un falso negativo hasta en el 70% de los pacientes con neurosífilis. En pacientes con sospecha de neurosífilis sin infección por el VIH y con VDRL en LCR no reactivo, un recuento de linfocitos $> 5/\mu$ L o una concentración de proteínas > 45 mg/dL son diagnósticos de neuroinfección. Otros marcadores típicos son la pleocitosis y la proteinorraquia, aunque no son específicos de la neurosífilis.

En la actualidad, las técnicas de biología molecular pueden ser una herramienta útil para el diagnóstico en sífilis primaria y secundaria, si bien no todos los tipos de muestra se comportan igual, y en el caso de la neurosífilis, y debido a la baja sensibilidad de la reacción en cadena de la polimerasa en el líquido cefalorraquídeo, no se recomiendan.

El tratamiento habitual es la Penicilina G cristalina acuosa 18-24 millones UI/24h intravenosa (i.v.), con administración de 3-4 millones UI/4h o infusión continua i.v., durante 10-14 días⁶. Debido al aumento de la incidencia de sífilis en los últimos años y a que las manifestaciones clínicas de la neurosífilis son inespecíficas y similares a otros cuadros, lo que retrasa el diagnóstico, consideremos fundamental conocer el estado de esta infección en las diferentes áreas geográficas de España, así como conocer las características clínico-epidemiológicas

de los mismos. El objetivo de este estudio es, primero, analizar los casos de nuestro centro hospitalario y, en segundo lugar, realizar una revisión sistemática de las series de neurosífilis publicadas en nuestro país para evaluar el patrón clínico-epidemiológico y su evolución a lo largo de los años.

MÉTODOS

Este trabajo se divide en dos partes:

1. Estudio retrospectivo de los casos con diagnóstico de neurosífilis del Hospital Universitario de Salamanca entre 2004 y 2021.
2. Revisión sistemática de las series de casos y/o series de neurosífilis publicadas en España siguiendo la metodología PRISMA del año 2020.⁷

En primer lugar, para realizar el estudio retrospectivo de los casos con diagnóstico de neurosífilis del Hospital Universitario de Salamanca se llevó a cabo un análisis clínico y epidemiológico de los pacientes que habían tenido un resultado positivo en la prueba del VDRL en el líquido cefalorraquídeo. Se recogieron los siguientes ítems: sexo, fecha de nacimiento, área de residencia, actividad laboral, fecha de realización de la punción lumbar y diagnóstico final del proceso diagnóstico. También se recogieron los antecedentes personales de los pacientes, si tenían diagnóstico de sífilis previa, en caso afirmativo, fecha de su diagnóstico y si fue correctamente tratada, antecedentes de estudio sugerente de neurosífilis previo, y en caso afirmativo el número de especialidades por las que pasó, número de enfermedades crónicas, tratamientos crónicos, si se encuentran en un estado de inmunosupresión y el motivo de esta. En las pruebas complementarias, se analizaron las pruebas diagnósticas de sífilis y neurosífilis, estudios microbiológicos de coinfección con VIH, hepatitis B y hepatitis C (VIH Ag-Ac, HBsAg, HBsAc, HBcAc, anti-VHC) y enfermedades pasadas (anticuerpos frente a citomegalovirus, *Toxoplasma spp* y virus de Epstein-Barr), las características del LCR y las pruebas de imagen, en caso de haberse realizado. Por último, si se realizó un tratamiento adecuado y las características de éste, la respuesta al mismo, y el seguimiento posterior en caso de haberse realizado.

En segundo lugar, para realizar la revisión sistemática de los casos de neurosífilis publicados en España, se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos: Medline, PubMed, Web of Science y Cochrane. Se incluyeron aquellas revisiones de casos de pacientes diagnosticados de neurosífilis en hospitales de España publicadas desde 1990 hasta la actualidad, como se muestra en la tabla 2. La última consulta se realizó el 31 de mayo de 2022. Los estudios tenían que tener recogidos al menos 3 datos de los siguientes: sexo, edad, relaciones sexuales, serología de VIH, Carga VIH, linfocitos CD4, sintomatología y VDRL en LCR. Se excluyeron aquellos artículos duplicados y no elegibles. Además, se realizó una búsqueda del resto de revisiones bibliográficas publicadas en el resto del mundo, para así realizar una comparación con nuestro país, encontrándose únicamente resultados en países asiáticos y latinoamericanos.

RESULTADOS

La revisión de casos que llevamos a cabo en el Hospital Universitario de Salamanca entre 2004 y 2021 arrojó los siguientes resultados: se

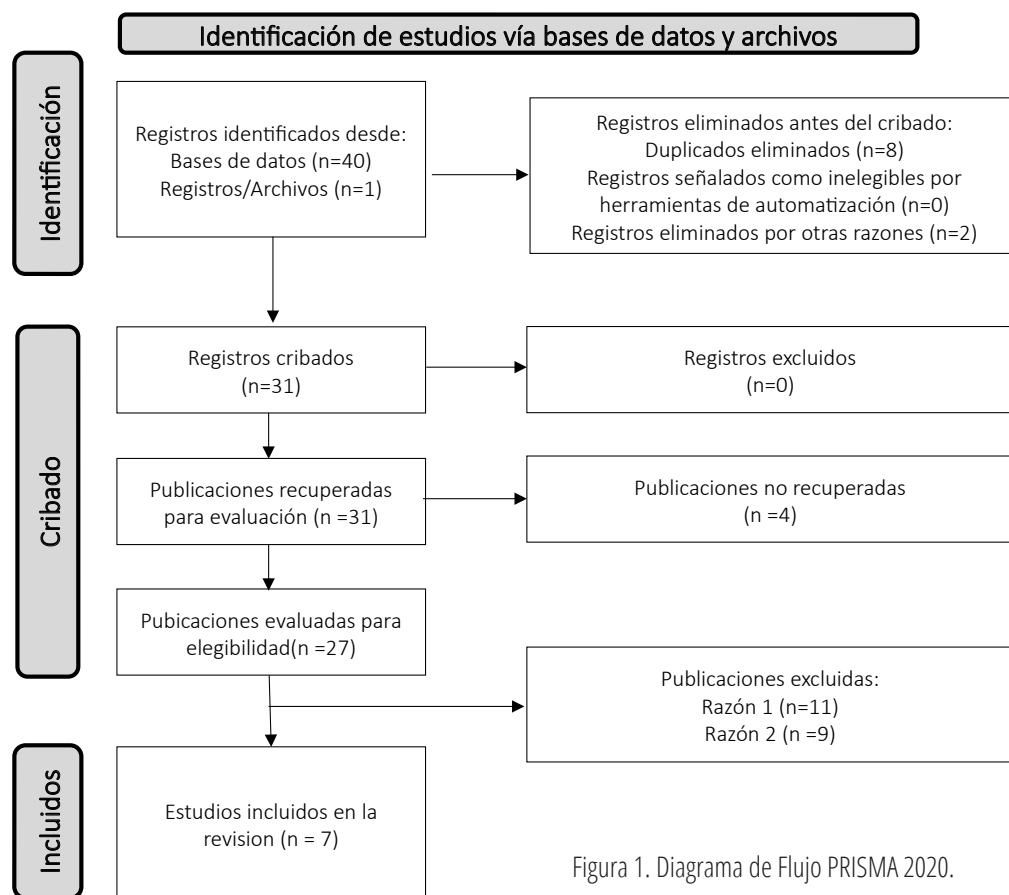


Figura 1. Diagrama de Flujo PRISMA 2020.

solicitó estudio de neurolúes a 308 pacientes diagnosticados de sífilis. Se diagnosticó de neurosífilis a un total de 34 pacientes, todos ellos con enzimmoinmunoanálisis (EIA) positivo en LCR. Las características de los pacientes se recogen en la Tabla 1. La edad de estos pacientes oscilaba entre 24 y 70 años, con una mediana de edad de 53 años. El 85,3% de los pacientes fueron varones. El 50% de los mismos en los que se conocía si padecían VIH presentaron una coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), siendo más habitual esta coinfección en los hombres (94,2%). Las coinfecciones en el momento del diagnóstico de neurolúes con el virus de la hepatitis C (VHC) fueron del 8,8%, en cambio no existió ninguna coinfección con el virus de la hepatitis B (VHB) aunque el 44,1% presentaron anticuerpos positivos (HBcAc). En cuanto a las infecciones pasadas un 8,8% había tenido toxoplasmosis, un 64,7% infección por el virus de Epstein-Barr y un 70,6% infección por citomegalovirus. En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico de sífilis y neurosífilis fue simultáneo. Solo 2 pacientes (5,9%) habían sido diagnosticados de sífilis previamente. Uno de ellos había sido correctamente tratado, y del otro no se pudo obtener esta información. El 31,6% de los pacientes no presentaban síntomas neurológicos al diagnóstico. De los sintomáticos, la cefalea fue el síntoma más frecuente (84,6%), seguido de confusión (15,4%) y alteraciones de la memoria (7,7%). Todos los pacientes presentaron EIA en suero positivo. Sobre las características del LCR, lo más destacable es que no presentaba alteraciones en 8 pacientes y era patológico en 18. En el resto de casos no se realizó o bien no está recogido en la historia clínica. De los 18 pacientes con alteraciones en el LCR, 10 de ellos presentaban proteinorraquia aislada, 5 proteinorraquia y pleocitosis y 3 pleocitosis aislada; 14 de estos 18 pacientes eran VIH+. Respecto a las pruebas de imagen, se realizó una Tomografía Com-

putarizada cerebral (TC) al 67,6% de los pacientes, obteniéndose un resultado patológico en el 8,7% de los realizados (atrofia supra e infratentorial y un quiste aracnoideo). En cambio, la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral se realizó a 5 pacientes, siendo patológicas 3 RMN de las realizadas (quiste aracnoideo y alteraciones en 3 focos inespecíficos). Estas pruebas nos ayudan a conocer la afectación neurológica de los pacientes, así como la evolución de la enfermedad.

Con respecto al tratamiento conocemos datos de 24 pacientes. En estos, la Penicilina G sódica, 24 millones de unidades/24 h durante 14 días fue la empleada en el 70,8% de los casos. Además, en el 95,8% de éstos la respuesta clínica al tratamiento fue adecuada.

Se realizó seguimiento a 30 (88,2%) pacientes, observándose una disminución de los títulos a una cuarta parte en el 56,67% de los analizados. De los 13 que no se obtuvo una disminución de los títulos 8 (61,54%) son VIH. Nuestro estudio no muestra una recuperación más lenta de los niveles RPR en suero en los pacientes VIH positivos. El seguimiento en nuestro centro se realizó mediante títulos RPR en suero, no realizándose ninguna punción lumbar de seguimiento. Ningún paciente falleció por la neurolúes.

En cuanto a la revisión sistemática llevada a cabo de las series de casos de neurosífilis publicadas en España, la búsqueda arrojó un total de 41 trabajos. De todos ellos se seleccionaron un total de 7 artículos (Figura 1). Todos los artículos incluidos en nuestra revisión fueron estudios descriptivos retrospectivos (Tabla 2). Se revisaron un total de 121 casos de pacientes con neurosífilis (Tabla 3). La mayoría de los pacientes eran hombres (92,4%). De los pacientes estudiados la ma-

Características de los pacientes	N
Edad, mediana DE, años	53,12
Sexo (varón)	85,3%
Antecedente de lúes	5,9%
Factores de riesgo	
VIH	50%
VHC	8,8%
Corticoesteroides	8,8%
Neoplasias	2,9%
Enfermedad inflamatoria intestinal	2,9%
Enfermedad tuberculosa latente	2,9%
Principales manifestaciones clínicas	
Asintomático	26,4%
Tabes dorsal	0%
Cefalea	84,6%
Confusión	15,4%
Alteraciones de la memoria	7,7%
Afectación Ocular	5,9%
Cardiaca (HTA, insuficiencia cardiaca, estenosis aórtica)	8,8%
Fiebre	2,9%
Diagnóstico	
Serológico (EIA y RPR en LCR)	100% y 88,2%
Radiológico (TC o RM patológico)	14,6%
Tratamiento y respuesta	
Penicilina	70,8%
Tratamiento desconocido	29,2%
Respuesta favorable	95,8%

Tabla 1. Principales características clínico-epidemiológicas de los pacientes con neurosífilis del Hospital Universitario de Salamanca.

DE: desviación estándar.
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
 VHC: virus de la hepatitis C.
 HTA: hipertensión arterial.
 EIA: enzimoimmunoensayo.
 RPR: reagina plasmática rápida.
 LCR: líquido cefalorraquídeo.
 TC: tomografía computarizada.
 RM: resonancia magnética.

Tabla 2. Estudios incluidos en la revisión sistemática

Artículo	Nivel de evidencia	Lugar estudio	Período de revisión
Menaya Macías RG, <i>et al.</i> ⁸	III	Badajoz	1990-2014
Fustà-Novell X, <i>et al.</i> ⁹	III	Barcelona	2012-2016
Hernández Betancor MA, <i>et al.</i> ¹⁰	III	Gran Canaria	2007-2015
Villar-Quiles RN, Porta-Etessam J, <i>et al.</i> ¹¹	III	Madrid	2008-2015
Gállego-Lezáun C, <i>et al.</i> ¹²	III	Palma de Mallorca	2005-2013
Ibáñez de Gauna López de Robles A, <i>et al.</i> ¹³	III	Vitoria	2009-2012
Albares Vicente V, <i>et al.</i>	III	Salamanca	2007-2021

Tabla 3. Principales características clínico-epidemiológicas de las series españolas de neurosífilis.

Artículo	Menaya Macías RG, et al. (8)	Fustà-Novell X, et al. (9)	Hernández Betancor MA, et al. (10)	Villar-Quiles RN, et al. (11)	Gállego-Lezáun C, et al. (12)	Ibáñez de Gauna López de Robles A, et al. (13)	Albares Vicente V, et al.
Nº de casos neurosífilis	13	1	33	28	7	5	34
Hombres	12	1	33	25	7	4	29
Edad media	SD	36	SD	53	SD	4 > 65 años 1 < 35 años	45
Relaciones sexuales	10 HSH	1 HSH	SD	SD	5 HSH	5 HSH	SD
VIH	7	1	25	14	5	4	17
Carga VIH	SD	1.350.000	SD	SD	SD	SD	SD
CD4	SD	250	SD	Asint: 404,8 ± 268,95 Sint: 100,75 ± 24,17	422	SD	SD
Asintomáticos	11	0	SD	11	SD	2	6
Afectación ocular	2	1	SD	6	SD	0	2
Síntomas neuróticos	3	1	SD	6	SD	3	11
VDRL + en LCR	SD	1	SD	14	SD	5	30
Tratamiento	SD	Penicilina G acuosa 24MU iv 15 días.	Bencilpenicilina acuosa iv. +/- ceftriaxona En alérgicos doxiciclina.	Penicilina G en dosis de 12 a 24MU/día al menos 10 días	SD	Penicilina G acuosa 2.4MU iv 15 días.	Penicilina G en dosis de 25MU/día 14 días.

SD: Sin Datos; HSH: Hombres que tienen sexo con hombres; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; CD4: linfocitos CD4; VDRL: ;LCR: líquido cefalorraquídeo; MU: millones de unidades; iv: intravenosa; Asint: asintomático; Sint: sintomático.

yor incidencia de esta infección se encontraba en el rango de edad comprendido entre 35 y 50 años. Un 87,1% de los sujetos eran hombres que mantenían sexo con hombres (HSH) y un 71,6% estaban infectados por VIH. En cuanto a la sintomatología producida por esta enfermedad un 24,8% de los pacientes se encontraban asintomáticos. El resto de los pacientes presentaban síntomas neurológicos característicos (sífilis meníngea, meningovascular, parálisis general progresiva y tabes dorsal).

En cuanto a la afectación ocular entendida como la presencia de uveítis anterior, intermedia, posterior o panuveítis, epiescleritis/escleritis, queratitis, vitritis, coriorretinitis, neuropatía óptica, neurorretinitis o gomas en el nervio óptico no explicables por otra etiología, un 38,8% de los pacientes presentaron alguna de estas manifestaciones. Por último, la positividad de la prueba de VDRL en líquido cefalorraquídeo fue de un 84,5% mientras que el resto de los pacientes fueron diagnosticados por FTA-ABS y clínica neurológica compatible. El tratamiento empleado con mayor frecuencia en los pacientes fue la Penicilina G cristalina acuosa 18-24 millones U/día i.v. Por último, los artículos revisados en nuestro estudio, no describen ni la mortalidad ni las recidivas.

DISCUSIÓN

Presentamos los resultados de las series de neurosífilis publicadas en nuestro país en los últimos años. Resulta llamativo el escaso número de publicaciones, a pesar de que se trata de una patología grave, en el contexto de un aumento de incidencia de la sífilis^{14,15,16}. De hecho, la incidencia de neurosífilis es difícil de cuantificar, ya que no disponemos de un sistema de vigilancia sistemático ni específico para la misma. Pero sí que se ha podido observar un cambio en el patrón de presentación clínica, siendo cada vez más frecuentes las formas tempranas y asintomáticas y menos frecuentes las tardías.

El perfil predominante de los pacientes con neurosífilis en España, pese a la diversidad de áreas geográficas, es de varones jóvenes de entre 35 y 50 años con coinfección por el VIH. Predominan los pacientes asintomáticos, con un 46,2%, seguidos de aquellos que presentan sintomatología neurológica (36,9%), especialmente los que presentan sífilis meníngea, siendo sus principales manifestaciones cefalea, náuseas, vómitos y rigidez de nuca, crisis convulsivas, confusión-delirio, afasia, hidrocefalia o arteritis de pequeños vasos.

En nuestro estudio, el perfil predominante de nuestros pacientes con neurosífilis se asimila a los descritos en la literatura disponible, siendo éste de varones jóvenes de entre 35 y 54 años con coinfección por el VIH, algo mayor a la media de edad de los pacientes con sífilis en España. Asimismo, el 50% de los pacientes presentaban coinfección con el VIH. Este porcentaje algo menor a los encontrados se sitúa en el margen inferior del intervalo observados en las series de neurosífilis españolas más recientes, ya que dos series se sitúan en cifras similares (50%¹¹, 53,9%⁸) mientras otras dos se sitúan en cifras netamente superiores (75,8%¹⁰, 80%¹³). En correlación con la bibliografía más reciente, en nuestro estudio es más común la presentación asintomática y como neurosífilis temprana, siendo el síntoma más comúnmente presentado la cefalea. Nuestra serie incluye dos casos de neurosífilis ocular, ninguno de ellos VIH+, una presentación menos frecuente que en el resto de series españolas. En nuestra serie todos los pacientes presentaron una prueba treponémica en suero positiva y la mitad presentaron títulos mayores o iguales a 1/32 en la prueba no treponémica. A pesar de que en el 95,8% la respuesta clínica al tratamiento es favorable, únicamente el 56,7% de los pacientes reflejaron una disminución de los títulos. Nuestro estudio no demuestra una recuperación más lenta de los niveles RPR en suero en los pacientes VIH positivos. El seguimiento, por tanto, a pesar de las recomendaciones de realización de punción lumbar a los 6 meses del tratamiento, en nuestro caso se realizó únicamente con el seguimiento de los títulos RPR en suero. En la literatura disponible se observa que el descenso de los títulos de RPR 4 veces por debajo del basal se relaciona con una posterior normalización de la celularidad del LCR. En nuestra serie la totalidad de los pacientes presentan positividad en el enzimoanálisis para VIH. Además, los títulos de RPR en el líquido cefalorraquídeo fueron positivos en la práctica totalidad de los casos (85,3%), al igual que en otras series publicadas en España^{9,11,13}. En las restantes el diagnóstico se realizó por la positividad del RPR^{8,10,12}. Todos los pacientes de las series analizadas son tratados con penicilina en diferentes presentaciones. En las series recogidas no se suele realizar un análisis posterior del LCR, a pesar de las recomendaciones de las guías. Por último, encontramos 111 casos de neurosífilis en series de países asiáticos y latinoamericanos: Chile¹⁷, Perú¹⁸, Colombia¹⁹ e Indonesia²⁰. Si las comparamos con las series españolas, encontramos similitudes en cuanto al sexo, con predominio de varones (91,5%), aunque la media de edad fue superior y la tasa de coinfección VIH (66,6%) fue algo inferior en los pacientes de otros países. La diferencia más llamativa radica en la mayor prevalencia de afectación neurológica fuera de España (88,2%), que podría explicarse por un acceso al sistema sanitario más deficitario, lo que conlleva un importante retraso diagnóstico. La afectación ocular fue menor que en nuestro país (10,5%) y la positividad de VDRL en LCR (84,8%) similar a la encontrada en España

En conclusión, los pacientes diagnosticados de neurosífilis en los últimos 15 años en nuestro centro son fundamentalmente varones VIH positivo entre 35 y 54 años, con un perfil similar a las series españolas. La presentación clínica más común fue la neurosífilis temprana y la presentación asintomática. Debido al impacto de esta entidad consideramos que sería deseable un sistema de recogida y vigilancia de casos de neurosífilis, ya que la gran mayoría de los casos diagnosticados en nuestro país están correctamente recogidos y no se realiza un seguimiento adecuado.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

REFERENCIAS

- Carrada-Bravo T. Síndromes neuropsiquiátricos causados por *Treponema pallidum*. *Rev Chil Neuro-psiquiatr*. 2015;53(3):175-186.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis and congenital syphilis in Europe – A review of epidemiological trends (2007–2018) and options for response. Stockholm: ECDC; 2019.
- World Health Organization. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2018. Geneva: WHO; 2018.
- Lukeheart SA. Sífilis. En: Kasper D, Fauci A, Stephen H, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20 ed. México: McGraw Hill; 2018. p. 1279-1286.
- Galindo J, Mier JF, Miranda CA, Rivas JC. Neurosífilis: un problema antiguo que no pierde actualidad. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2017;46 (Suppl 1):69–76.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. En: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:n71.
- Menaya Macías RG, Rodríguez Vidigal FF, Muñoz-Sanz A. Neurosífilis, ¿un problema emergente? *Med Clin (Barc)*. 2017;148(1):46-7.
- Fustà-Novell X, Morgado-Carrasco D, Barreiro-Capurro A, Manzardo C, Alsina-Gibert M, Miembros del Grupo de Trabajo de Infecciones de Transmisión Sexual del Hospital Clínic de Barcelona, et al. Sífilis maligna, una presentación de sífilis a tener en cuenta. *Actas Dermosifiliogr* 2019;110(3):232-7.
- Hernández Betancor MA. Sífilis en el área sur de Gran Canaria (análisis de 5 años). Epidemiología, diagnóstico y prevención. Tesis doctoral. Las Palmas de Gran Canaria: Universidad de Las Palmas de Gran Canaria; 2015. <http://hdl.handle.net/10553/18433>
- Villar-Quiles RN, Porta-Etessam J. Neurosífilis en el siglo XXI: estudio descriptivo en un hospital terciario de Madrid. *Rev Neurol*. 2016; 63(09): 393-402.
- Gállego-Lezáun C, Arrizabalaga Asenjo M, González-Moreno J, Ferullo I, Teslev A, Fernández-Vaca V, et al. Sífilis en hombres que tienen sexo con hombres: una alarma para la detección de infección por VIH. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(9):740-5.
- Ibáñez de Gauna López de Robles, S, Cantera Sáez de Argandoña, P, Tarabini Castellani, L, Garro Núñez, J, Cabrejas Ugartondo, et al. Neurosífilis: análisis de un periodo de 5 años. *Rev Clin Esp*. 2013;213(Espec Congr):175.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis and congenital syphilis in Europe – A review of epidemiological trends (2007–2018) and options for response. Stockholm: ECDC; 2019.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Syphilis. En: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
- Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis B y C. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 2019. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III/ Plan Nacional sobre el Sida, Dirección General de Salud Pública; 2021.
- Rivera Enzo, Codjambassis Ludwig, Cabello Francisco. Neurosífilis: estudio de 19 casos en Valparaíso, Chile. *Rev. chil. neuro-psiquiatr*; 40(3): 253-257.
- De la Cruz W. Incidencia, características clínicas y tratamiento de la neurosífilis en el Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión", Callao, Perú. 1997-2007 [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2008.
- Uribe CS, Arana A, Borrego C, Cornejo W. Estudio clínico y serológico de 22 pacientes con sífilis del sistema nervioso central. *Acta Med Colomb* 1985; 10: 125-9.
- O. Wibisono, I. Idrus, K. Djawad, Sífilis maligna: revisión sistemática de los casos publicados entre los años 2014-2018, *Actas Dermo-Sifiliográficas*, Volume 112, Issue 8, Pages 725-734, 2021.

Intoxicación por plomo: Revisión narrativa

Lead poisoning: narrative review

Juan Carlos Donaire-Castaños¹, María Zurita-Etayo¹, Lucía Ordieres-Ortega¹⁻³.

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

² Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

³ Instituto de Investigación Gregorio Marañón. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

ABSTRACT

Lead poisoning is considered a public health problem worldwide due to the ubiquity of this metal and its wide distribution. Millions of people are at risk of suffering from lead poisoning; therefore, it is important to preventive and monitoring plans.

Several studies have shown that even low blood concentrations of lead can produce deleterious health effects, depending on the duration of exposure. Lead poisoning can produce multisystemic involvement, so it is necessary to perform an exhaustive study in those patients with significant concentrations of this metal and to perform a chelating treatment in those who need it.

Keywords: Lead, poisoning, exposure.

RESUMEN

La intoxicación por plomo es considerada un problema de salud pública a nivel mundial dada la ubicuidad del metal y su amplia distribución. Son millones de personas la que se encuentran en riesgo de sufrir intoxicación por plomo; por lo tanto, es importante la realización de planes de prevención y seguimiento poblacional.

Amplios estudios han demostrado que incluso bajas concentraciones de plomo en sangre pueden producir efectos deletéreos en la salud, en función de la duración de dicha exposición. La intoxicación por plomo puede producir afectación multisistémica, por lo que es necesario realizar un estudio exhaustivo en aquellos pacientes con concentraciones significativas de este metal y realizar un tratamiento quelante en aquellos que sea necesario.

Palabras clave: Plomo, envenenamiento, exposición.

INTRODUCCIÓN

La intoxicación por plomo es un problema de salud pública a nivel mundial. El aumento progresivo en la evidencia disponible acerca de esta afectación, sus síntomas y la gravedad de los mismos en función de las concentraciones y el tiempo de exposición hace que el interés esté creciendo paulatinamente; no sólo para la comunidad médica sino también para las agencias de salud pública.¹

El plomo es un metal de amplia distribución en el ambiente, encontrándose naturalmente en múltiples fuentes como el aire, el suelo y el agua, siendo esta última, el medio más común de intoxicaciones en el hogar. Además, se halla frecuentemente presente en productos de origen industrial, entrañando un importante peligro tanto para el personal que manufactura dichos productos como para el público que los recibe.^{2,3}

La toxicocinética del plomo justifica los efectos perjudiciales de este metal: presenta una gran capacidad de difusión por tejidos blandos, con una especial avidez por los eritrocitos, a los que se une en un 90-95%. La mayoría de los efectos tóxicos del plomo vienen derivados de esta fracción de este metal en el organismo. Por otro lado, los huesos largos con tasas de osteogénesis elevadas son los más afectados, ya que sirven de reservorio. La mínima porción de plomo que circula libre en plasma es excretada en un 65-75% a nivel renal, inalterada, y en un 25% a nivel biliar, aunque podemos determinarlo en sudor, saliva y leche materna²⁶. A nivel toxicodinámico, intercede con múltiples sistemas metabólicos. Por ejemplo, actúa en el metabolismo óseo como agonista competitivo con el calcio. Además, interviene en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), promoviendo estrés oxidativo que induce daño en múltiples estructuras celulares. Éste es también el mecanismo principal de daño en el sistema nervioso central. Asimismo, posee una alta capacidad de interacción con

grupos moleculares de un gran número de proteínas, siendo capaz de inhibir enzimas esenciales para el organismo como las implicadas en la formación del grupo *hemo*, la *calmodulina* y múltiples proteínas reguladoras de la transcripción génica.⁴

Tanto la creciente frecuencia de la intoxicación por plomo como la gravedad de su sintomatología ponen de manifiesto la necesidad de profundizar en la epidemiología, las manifestaciones clínicas, los tratamientos y las acciones de carácter preventivo disponibles en la actualidad.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE a través de los términos *lead*, *poisoning*, *toxicity*, *exposure* y filtrando por los resultados publicados en español y en inglés en los últimos 30 años. Los artículos fueron escogidos en función de la relevancia del texto completo a discreción de los autores que participaron en la redacción del artículo.

REVISIÓN

Epidemiología

La contabilización observacional de casos por intoxicación por plomo en adultos presenta varias complicaciones.

La incidencia reportada según la evidencia actual probablemente se encuentre muy infraestimada, porque se basa en su mayoría en estudios con tamaños muestrales pequeños. Además, aquellos con po-

blaciones mayores no abarcan toda la población expuesta a este metal. Un ejemplo son los estudios de vigilancia estadounidenses como el programa ABLES²⁷ (*Adult Blood Lead Epidemiology System*). En este sistema, no todos los organismos estatales participan, no todas las empresas realizan determinaciones de plomo en sangre a sus empleados según las regulaciones legales y la mayoría de pacientes sin exposición laboral no son testados de manera sistemática.

Además, los límites considerados normales de plomo en sangre han variado durante los años. Previo a 2008, se contabilizaban únicamente los casos con concentraciones de plomo superiores a los 25 microgramos por decilitro. En 2009, se modificó el límite a 10 microgramos por decilitro⁵. Desde 2016, los estudios de vigilancia incluyen a todos aquellos pacientes con niveles de más de 5 microgramos por decilitro de plomo en sangre, debido a la evidencia de daño orgánico con concentraciones menores a los 10 microgramos por decilitro establecidas previamente como límite.²⁸

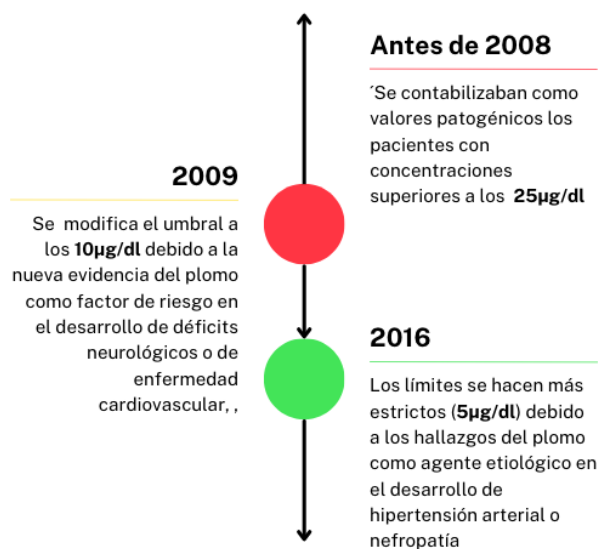


Figura 1. Evolución temporal de los límites permitidos de plomo en sangre.

Por último, la mayoría de estudios han sido conducidos en poblaciones pediátricas debido a su mayor incidencia con respecto a casos en adultos: 1 de cada 3 niños a nivel mundial (más de 800 millones globalmente), se encuentran en riesgo de presentar niveles superiores a los 5 microgramos por decilitro, fundamentalmente debido a las prácticas propias del desarrollo pediátrico como la actividad mano-boca⁶. Además, los niños presentan una mayor probabilidad de sufrir daño orgánico secundario debido al estado de crecimiento y neurodesarrollo en el que se encuentran.^{2,7}

Las agencias públicas estadounidenses calculan que más de 3 millones de trabajadores se encuentran en riesgo⁸. Según el ya mencionado programa ABLES²⁷, en la población estadounidense durante el año 2013, la prevalencia de pacientes con concentraciones superiores a los 10 microgramos por decilitro alcanzó los 20,4 adultos por cada 100.000 trabajadores. Además, este estudio señala la relevancia de la exposición laboral en la actualidad: de los 5.491 adultos (14,0 adultos por cada 100.000 pacientes expuestos a causas ocupacionales o no ocupacionales) que presentaron concentraciones superiores a los 25 microgramos por decilitro (utilizaron un punto de corte más laxo por

la mayor proporción de pacientes con datos individuales precisos), 4.547 adultos presentaron una fuente de plomo demostrable, siendo un 93,7% de causa laboral. Los organismos aportaron el sector profesional en 2.313 de estos pacientes. De este último grupo, la mayoría de los pacientes seleccionados pertenecían a sectores industriales: destacando que 1.227 de ellos (53,1%) dependían de la industria de fabricación de baterías. Del mismo modo y en menor grado, se vio afectado personal laboral de la construcción, en especial aquellos con manejo de pinturas; servicios de descontaminación y reciclaje; servicios de reparación eléctrica, mecánica o automotriz; trabajadores de emplazamientos deportivos; y minería de plomo u otros metales.^{2,5}

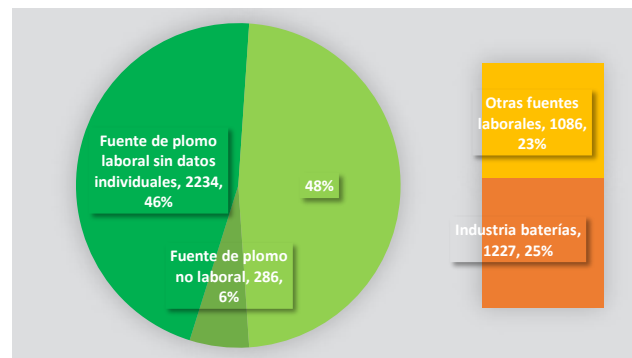


Figura 2. Proporción de adultos afectados por fuentes laborales y no laborales.

Todo ello impide por tanto el desarrollo de políticas precisas de prevención, especialmente, cuando el tratamiento principal de la intoxicación por plomo es la localización y control de las fuentes de este metal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) aporta una cifra inexacta, pero aproximada, del alcance de esta entidad: alrededor de 900.000 muertes por efectos a largo plazo y 21,7 millones de años de vida ajustados por discapacidad en 2019.

Clínica

Las manifestaciones secundarias a la intoxicación por plomo se pueden presentar tanto de forma aguda como crónica, en función de la dosis y el tiempo de exposición. A su vez, se puede presentar de manera sintomática y asintomática, denominándose al conjunto de señales subclínicas *marcadores biológicos*, que se consideran expresión de un proceso continuo de intoxicación⁸. La dosis de exposición se define según la concentración de plomo hallada en sangre, y se expresa en microgramos por decilitro (Blood Lead Levels (*BLLs*)). La semivida de eliminación del plomo en sangre es de 40 días, por lo que *BLLs* son una medida de exposición a corto plazo⁵. Algunos autores⁹ realizan otra división según el tiempo de exposición necesario para la aparición de la distinta sintomatología, diferenciando así entre afectación a corto y largo plazo según si la clínica aparece en el primer año de exposición.

Afectación por órganos en intoxicación por plomo

Signos y síntomas digestivos:

El tracto gastrointestinal es la principal vía de absorción y excreción de plomo.

Uno de los signos exploratorios más conocidos es la acumulación en la mucosa gingival, denominado línea de Burton.¹¹

El hígado es el principal tejido blando de almacenaje de plomo. Se puede observar, especialmente en exposiciones superiores al año, una elevación de enzimas hepáticas con cualquier patrón analítico (citólítico, colestásico o mixto). En pacientes con concentraciones por encima de 80 µg/dL en exposiciones a corto plazo o en concentraciones entre 40-80 µg/dL en exposiciones a largo plazo, es frecuente la presentación clínica en forma de episodios de dolor abdominal tipo cólico, con náuseas, vómitos, estreñimiento, meteorismo y anorexia.^{9,10,29}

Signos y síntomas musculoesqueléticos:

El tejido óseo es el reservorio de mayor capacidad en el organismo, hasta el 85% en adultos y 70% en niños. La afectación en niños va ligada a la capacidad de este metal de interferir en el metabolismo de la vitamina D⁴, mecanismo de menor importancia en adultos, y por la actividad osteogénica aumentada que presentan. En adultos, el sistema musculoesquelético cumple un papel etiopatogénico, como almacén tisular; no obstante, pueden observarse síntomas de menor gravedad, como artralgias o mialgias.^{4,9,10}

Signos y síntomas neuropsiquiátricos:

Se produce una acumulación de plomo en el sistema nervioso central con una destrucción secundaria de la astrogliá que conduce a la incapacidad de mantener la homeostasis del tejido nervioso.¹³

La afectación neurológica es variada, pudiendo producir desde sutiles síntomas en las funciones superiores como la percepción visoespacial, la atención, la memoria de reconocimiento y el aprendizaje; pasando por trastornos afectivos hasta encefalopatía grave en intoxicaciones agudas a partir de exposiciones superiores a los 100-120 µg/dL en adultos. La aparición de encefalopatía se fundamenta en el daño directo en sistema nervioso central por pérdida de volumen cerebral o aumento de gliosis cerebral, y puede conducir a discapacidad permanente, demencia o incluso la muerte.

En pacientes con exposición a plomo a largo plazo, también a dosis elevadas (>80 µg/dL) se pueden desarrollar neuropatía motora (siendo la más típica la manifestación de "mano y pie caídos") o, en menor grado, neuropatía sensitivo-motora distal, déficits neurocognitivos mayores y clínica cerebelosa.⁸

En exposiciones moderadas a largo plazo (40-60 µg/dL) podemos encontrar síntomas neuropsiquiátricos, abarcando trastornos conductuales y afectivos como depresión, fobias y agresividad.¹²

El estudio Louis ED *et al.*¹⁴, con un tamaño muestral de 243 pacientes, asoció el temblor esencial (una de las enfermedades neurológicas de mayor prevalencia a nivel mundial, en torno al 1% de la población) con concentraciones de plomo en sangre elevadas; siendo suficiente 3,3 µg/dL para su aparición.

Signos y síntomas hematológicos:

Exposiciones elevadas (>80 µg/dL), tanto agudas como crónicas, se relacionan con defectos de la eritropoyesis y, en menor medida, hemólisis intravascular. Su expresión directa es la aparición de anemia microcítica, bien normocrómica o hipocrómica, que puede venir acompañada de la elevación de la fórmula reticulocitaria.⁸

La acumulación de plomo en los eritrocitos conlleva la disfunción de tres enzimas claves en la formación del grupo hemo-: ácido 5-amino-

levulínico dehidratasa (ALAD), ácido aminolevulínico sintetasa (ALAS) y ferroquelatasa. Las insuficiencias enzimáticas más comúnmente relacionadas con la aparición de anemias secundarias a intoxicación por plomo son: en primer lugar, la disminución de la función de ALAD (hasta del 90% con concentraciones superiores a 55 µg/dL); y, en segundo lugar, el déficit funcional de ferroquelatasa, implicada en la introducción de Fe en el grupo hemo (aumentando las concentraciones de protoporfirina eritrocitaria libre (FEP) y protoporfirina eritrocitaria de zinc (ZPP)).¹⁵

El punteado basófilo (*basophilic stippling*) relacionado con la degradación de ARN eritrocitario, aunque clásicamente relacionado con la intoxicación por plomo, no es específico ni consistente.¹⁵

Riesgo cardiovascular:

BLLs elevadas constituyen en sí mismas un factor de riesgo cardiovascular independiente. En el momento actual, no se conoce el mecanismo etiopatogénico completo, pero se ha descrito la formación de ROS como probable origen de la arterioesclerosis acelerada resultante. Este aumento se ha descrito recientemente incluso para niveles menores de 10 µg/dL.¹⁶

Al riesgo cardiovascular de estos pacientes contribuye el efecto sobre la tensión arterial de la intoxicación por plomo. Como se recoge en la revisión de Kosnett⁹, incluso concentraciones menores de 20 µg/dL pueden presentar efectos hipertensivos. Estudios posteriores afirman que incluso niveles por encima de 6.87 µg/dL ya presentan asociación significativa entre ambas variables.¹⁷

Según la literatura vigente⁹, aumentos de 2 puntos en los niveles en sangre de plomo se relacionan con incrementos entre 1,0-1,25 mmHg en la presión arterial sistólica y de 0,6 mmHg en la presión arterial diastólica¹⁰. Esto traduce que, en exposiciones a largo plazo, una reducción precoz de las concentraciones de plomo en sangre hasta niveles <10 µg/dL podría disminuir de manera significativa la hipertensión asociada a intoxicación por plomo.

Signos y síntomas nefrológicos:

La exposición aguda a plomo puede provocar alteraciones reversibles a nivel proximal tubular, así como fracaso renal prerrenal secundario a vasoconstricción o a depleción de volumen.³⁰

En cuanto a la exposición crónica, puede desarrollarse fibrosis intersticial progresiva caracterizada por proteinuria en rango no nefrótico, si bien se trata de algo infrecuente¹⁸. Son varios los estudios que han investigado la relación entre la concentración sanguínea de plomo y marcadores de fracaso renal encontrándose una correlación lineal en pacientes de edades avanzadas y en pacientes con otras comorbilidades asociadas como hipertensión y *diabetes mellitus*, sin estar clara la relación entre la concentración plasmática de plomo y fracaso renal en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular.^{9,19}

Signos y síntomas de disfunción reproductiva:

La literatura disponible muestra que la exposición a plomo durante el embarazo se relaciona con un aumento de la incidencia de estados hipertensivos del embarazo y complicaciones del mismo, como déficits del desarrollo.

La literatura ha descrito una relación entre las concentraciones de plomo en hueso tibial materno y el peso del feto.

Con todo ello, se puede afirmar que una forma de presentación de importante gravedad a corto plazo es la exposición aguda a plomo. En inhalaciones de grandes cantidades de partículas en el ambiente laboral o la ingestión de residuos de pintura en pacientes pediátricos, se puede producir un cuadro potencialmente letal con varios de los síntomas previamente descritos: desde cólico abdominal o estreñimiento hasta neuropatía periférica, encefalopatía, convulsiones o coma.⁸

DIAGNÓSTICO

La aproximación diagnóstica a la intoxicación por plomo requiere un alto nivel de sospecha. Las manifestaciones clínicas más comunes son muy inespecíficas; por lo tanto, el diagnóstico se basa en la anamnesis, búsqueda de signos y síntomas compatibles e historia de exposición a este metal, con confirmación analítica mediante niveles de plomo en sangre.⁸

La solicitud de la concentración de plomo en sangre viene condicionada por la presencia de clínica y cronología compatibles con una intoxicación aguda. Además, la indicación se extiende a la vigilancia de pacientes con exposición epidemiológica (laboral o de otro tipo) persistente al plomo.⁸

La sensibilidad de la medición de concentraciones de plomo en sangre disminuye en valores bajos (especialmente por debajo de 10 µg/dL) debido a las propiedades farmacocinéticas del plomo y su distribución en los distintos compartimentos celulares. Como respuesta a este problema surgen otras herramientas diagnósticas, destacando entre ellas la valoración con fluorescencia de la concentración de plomo en hueso tibial. Como decíamos previamente, el compartimento óseo es el principal reservorio orgánico de plomo²⁰, por lo que su medición puede ser clave, especialmente en la valoración de pacientes con clínica secundaria a exposiciones bajas y crónicas, como la hipertensión o la anemia.²¹

PREVENCIÓN

Las agencias de salud pública priorizan la exposición al plomo como uno de los problemas de salud pública de mayor relevancia por las implicaciones que presenta. Se enfrentan a varias complicaciones: la ausencia de niveles seguros, la imposibilidad de eliminar completamente los niveles de plomo ambiental y la falta de evidencia sobre el balance riesgo-beneficio de realizar *screening* poblacional sistemático.^{2,3}

Entre los programas de *screening* disponibles, destaca la medición de concentraciones de plomo en sangre en población pediátrica seleccionada: según la Academia Americana de Neurología²², se recomienda la búsqueda activa en lactantes en viviendas de construcción previa a 1950, expuestos a remedios populares con contenido de plomo, sintomatología de deficiencia de hierro o víctimas de maltrato infantil e, incluso, provenientes de familias con bajos recursos. Muchos de estos factores de riesgo se encuentran hoy día en revisión, planteando considerar de alto riesgo los domicilios o centros de enseñanza previos a las regulaciones aprobadas en 1978 y ampliar la edad objetivo hasta los 5 años, cuando todavía es posible encontrar actividad mano-boca.²

En cambio, en paciente adulto, la selección de población en riesgo es más estricta: el cribado poblacional se realiza en centros laborales, midiendo los niveles de plomo ambiental. Según las recomendaciones estadounidenses, con niveles superiores a 30 µg/dL/m³ se aconseja la realización de estudios complementarios y la medición de niveles en sangre al menos cada 6 meses.²³

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de la intoxicación por plomo se basa en la aplicación de medidas preventivas, tratamiento de soporte y, en el caso de clínica secundaria grave y/o niveles elevados en sangre, en la administración de quelantes de plomo.

El pilar fundamental del tratamiento es la eliminación de cualquier fuente (profesional o no) de plomo. Esta medida suele ser suficiente en caso de exposiciones crónicas a bajas dosis, siendo eficaces, por ejemplo, para conseguir una reducción precoz de las concentraciones sanguíneas. De hecho, alcanzar niveles menores a 10 µg/dL podría disminuir de manera significativa la hipertensión asociada a intoxicación por plomo, como se ha descrito previamente.

En cambio, como recomiendan Kosnett *et al.*⁹, los pacientes con exposiciones a corto plazo y niveles superiores a 100 µg/dL suelen beneficiarse del tratamiento con quelantes. Este subgrupo de pacientes suele presentar una clínica florida que puede progresar a cuadros neurológicos graves. Los pacientes con niveles entre 80-99 µg/dL, presenten o no síntomas, también se pueden beneficiar de este tratamiento. La controversia aumenta en caso de concentraciones menores y la individualización se convierte en la herramienta clave, especialmente en pacientes sintomáticos.⁹

El principal fármaco quelante recomendado es el ácido dimercaptosuccínico (*DMSA* o *succimer*) por su perfil de seguridad y efectividad. Permite tanto la vía oral como intravenosa y su mecanismo de acción se basa en el aumento de excreción urinaria de metales pesados. Aunque la evidencia de su uso es escasa, no hay dudas de su capacidad para la reducción de la neurotoxicidad en casos de intoxicación moderada-grave. Como principal complicación, se puede producir un efecto rebote con aumento de los niveles de plomo, especialmente tras exposiciones a largo plazo. Esto se debe a la redistribución del plomo almacenado en hueso, que se libera tras la disminución de su concentración en tejidos blandos por el *DMSA*.²⁴

De segunda elección podemos encontrar otros quelantes como las sales de calcio de ácido etilendiaminotetraacético (*CaEDTA*) o la *D-Penicilamina*²⁵, que se pueden utilizar en pacientes sin encefalopatía o en intoxicaciones leves-moderadas.²⁴

CONCLUSIÓN

La intoxicación por plomo continúa siendo una patología de elevadas incidencia y prevalencia en la actualidad. La vigilancia epidemiológica de población en riesgo de exposición es la principal herramienta para lograr una disminución de los casos.

Desde 2016, la literatura evidencia como umbral de aparición de manifestaciones clínicas las cifras menores a los 5 µg/dL en sangre; sin

embargo, no hay valores seguros de plomo en el organismo. Cualquier cifra puede suponer un riesgo de afectación de múltiples aparatos y sistemas, destacando su papel en la arterioesclerosis acelerada o en la etiopatogenia de la hipertensión arterial.

Aun así, el mayor riesgo a corto o medio plazo viene ligado a las grandes exposiciones. En este tipo de eventos, es fundamental el alto nivel de sospecha debido a la ausencia de signos clínico-analíticos patognómicos, obligando a un diagnóstico basado en una anamnesis y exploración detalladas: conocer la característica distribución bimodal de población pediátrica y de profesionales en riesgo, como aquellos empleados en la fabricación de baterías; la afectación gastrointestinal inespecífica asociada a alteraciones conductuales y otras manifestaciones neurológicas; algunos signos exploratorios típicos como la línea de Burton; y alteraciones analíticas derivadas de la hemólisis intravascular por el depósito de este metal pesado. El tratamiento clave es la erradicación de cualquier fuente del tóxico; sin embargo, en los casos más agudos es necesaria la asociación de quelantes de metales pesados como DMSA.

Por lo tanto, esta entidad requiere un abordamiento multidisciplinar con la participación de agencias gubernamentales, servicios de salud pública, clínicos y población general para su correcto manejo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. WHO guideline for the clinical management of exposure to lead. Geneva: World Health Organization; 2021. ISB 978-92-4-003704-5.
- Mayans L. Lead poisoning in children. *Am Fam Physician*. 2019;100 (1):24–30.
- Hon KL, Fung CK, Leung AK. Childhood lead poisoning: an overview. *Hong Kong Med J*. 2017;23 (6):616-21.
- Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, Llados F, Diamond G, Sage G et al. Toxicological Profile for Lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta; 2007.
- Alarcon WA. State Adult Blood Lead Epidemiology and Surveillance (ABLES) Program Investigators. Elevated Blood Lead Levels Among Employed Adults - United States, 1994-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;63 (55):59–65.
- UNICEF and Pure Earth. The Toxic Truth [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 30]. Available from: <https://www.unicef.org/reports/toxic-truth-childrens-exposure-to-lead-pollution-2020>.
- Jacobs DE, Brown MJ. Childhood lead poisoning 1970-2022: Charting progress and needed reforms. *J Public Health Manag Pract*. 2023;29 (2):230–40.
- Landrigan PJ, Todd AC. Lead poisoning. *West J Med*. 1994;161 (2):153–9.
- Kosnett MJ, Wedene RP, Rothenberg SJ, Hopkins KL, Materna BL, Schwartz BS et al. Recommendations for medical management of adult lead exposure. *Environ Health Perspect*. 2007;115 (3):463–71.
- Mitra P, Sharma S, Purohit P, Sharma P. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54 (7-8):506-528.
- Pearce JMS. Burton's line in lead poisoning. *Eur Neurol*. 2007;57 (2):118–9.
- Vorvolakos T, Arseniou S, Samakouri M. There is no safe threshold for lead exposure: A literature review. *Psychiatriki*. 2016;27 (3):204–14.
- Shih RA, Glass TA, Bandeen-Roche K, Carlson MC, Bolla KI, Todd AC et al. Environmental lead exposure and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neurology*. 2006;67(9):1556–62.
- Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, Factor-Litvak P, Parides M, Andrews L et al. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect*. 2003;111(14):1707–11.
- Committee on Potential Health Risks from Recurrent Lead Exposure of DOD Firing-Range Personnel, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology, Division on Earth and Life Studies, National Research Council. Potential Health Risks to DOD Firing-Range Personnel from Recurrent Lead Exposure. National Academies Press. 2012.
- Gump BB, Mackenzie JA, Bendinskas K, Morgan R, Dumas AK, Palmer CD et al. Low-level Pb and cardiovascular responses to acute stress in children: the role of cardiac autonomic regulation. *Neurotoxicol Teratol*. 2011;33 (2):212–9.
- Kim MG, Kim YW, Ahn YS. Does low lead exposure affect blood pressure and hypertension? *J Occup Health*. 2020;62 (1):12107.
- Batuman V. Lead nephropathy, gout, and hypertension. *Am J Med Sci*. 1993;305 (4):241–247.
- Campbell JR, Auinger P. The association between blood lead levels and osteoporosis among adults—results from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Environ Health Perspect*. 2007;115 (7):1018–22.
- Hu H, Aro A, Rotnitzky A. Bone lead measured by X-ray fluorescence: Epidemiologic methods. *Environ Health Perspect*. 1995;103:105.
- Barbosa F Jr, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: Advantages, limitations, and future needs. *Environ Health Perspect*. 2005;113 (12):1669–74.
- Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003;60 (3):367–80.
- CDC. Lead (Pb) toxicity: What are US standards of lead levels? [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2023 [Accessed Nov 2023]. Available from: https://www.atsdr.cdc.gov/csem/leadtoxicity/safety_standards.html
- Björklund G, Mutter J, Aaseth J. Metal chelators and neurotoxicity: lead, mercury, and arsenic. *Arch Toxicol*. 2017;91(12):3787–97.
- Paezi M, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, Shadnia S, Zamani N, Chaleshi V, et al. Treatment of adult lead poisoning with D-penicillamine. *Drug Metab Pers Ther*. 2019;34(2).
- Patocka J, Cerný K. Inorganic lead toxicology. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2003;46(2):65-72.
- Adult Blood Lead Epidemiology & Surveillance (ABLES). Department of Health and Human Services. Washington, DC. 2022.
- Holland MG, Cawthon D. Workplace lead exposure. ACOEM position statement. *JOEM*. 2016;58(12):371-74
- Abadin H, Taylor J, Buser M et al. Toxicological Profile for Lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta; 2020. p. 74-75.
- Alende-Sixto MR, Casariego-Vales E. Lead poisoning - a current issue. *Galicia Clin*. 2023;84(3):4–6.

Síndrome general, aortitis, nódulos pulmonares y linfadenopatía: Una manifestación atípica

Constitutional syndrome, aortitis, pulmonary nodules and lymphadenopathy: An atypical manifestation

Adrián Suárez Piñera¹, Ariadna Helena Andrade Piña²

¹ *Servizo de Medicina Interna. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo.*

² *Servizo de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Santiago de Compostela.*

ABSTRACT

We present the case of a man who consulted for general syndrome. In complementary studies, pulmonary nodules, lymphadenopathy and extensive aortitis were observed. The differential diagnosis of a constitutional condition accompanied by pulmonary nodules and lymphadenopathy associated with extensive aortic inflammation is proposed, trying to elucidate whether it is the same clinical entity or the coexistence of two pathologies.

Keyword: General syndrome, pulmonary nodules, lymphadenopathy, aortitis.

RESUMEN

Presentamos el caso de un hombre que consulta por síndrome general. En los estudios complementarios se objetivan nódulos pulmonares, adenopatías y una extensa aortitis. Se plantea el diagnóstico diferencial de un cuadro constitucional acompañado de nódulos pulmonares y adenopatías asociado a una extensa inflamación aórtica, intentando dilucidar si se trata de una misma entidad clínica o la coexistencia de dos patologías.

Palabras clave: Síndrome general, nódulos pulmonares, adenopatías, aortitis.

INTRODUCCIÓN

Varón de 78 años, fumador de 15 cigarrillos/día (IPA 20), con antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, EPOC, flutter auricular, lupus discoide crónico y carcinoma urotelial, que fue tratado 11 años antes de la consulta actual con instilaciones intraventriculares de bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Además, al poco tiempo de iniciar el tratamiento, tuvo una posible osteomielitis aguda externa (residía habitualmente en Madrid y no se disponía de informes médicos). Recibía tratamiento con metformina, simvastatina, omeprazol y fluticasona/vilanterol.

Consultó en el servicio de urgencias por astenia, anorexia, pérdida de 15 kg de peso y alternancia del ritmo intestinal en los últimos 4 meses, sin otra sintomatología acompañante. En la exploración destacaba hábito asténico e IMC de 20.7, el resto fue normal. Los análisis de urgencias mostraron hemoglobina de 11,3 g/dL, creatinina de 1,6 mg/dL y proteína C-reactiva de 24,6 mg/L. En la radiografía de tórax se observaba un engrosamiento hilar derecho. La radiografía de abdomen y el ECG fueron normales. Con todo, se decidió el ingreso en Medicina Interna para continuar los estudios diagnósticos.

Durante la hospitalización se realizaron análisis completos (con glucosa, función renal, iones, urato, perfil hepático y lipídico, ferrocínica, proteinograma, fracciones de inmunoglobulinas, ANA, ANCA, básico de orina y sedimento urinario) que únicamente mostraron hemoglobina 10 g/dL, VSG 114 mm/h, PCR 13,1 mg/L y FR 257 UI/mL, siendo el resto normal. Las pruebas microbiológicas iniciales (serologías para virus hepatotropos, VIH, sífilis, IGRA, urocultivo, hemocultivos de incubación prolongada) fueron negativas, al igual que la sangre oculta en heces. Una TC de tórax, abdomen y pelvis demostró nódulos subpleurales en ambos lóbulos superiores pulmonares, adenopatías supradiaphragmáticas (milimétricas, a nivel mediastínico, subcarinal e hilar bilateral), hepatomegalia y una ectasia aneurismática de 33 mm de la aorta abdominal infrarenal. Se realizó una PET-TC que mostró

actividad hipermetabólica en el trayecto vascular desde la raíz de la aorta hasta las arterias femorales, adenopatías supradiaphragmáticas (supraclaviculares izquierdas, mediastínicas, paratraqueales izquierdas, hiliares bilaterales y retrooculares izquierdas), lesiones de aspecto micronodular en los dos parénquimas pulmonares e hipermetabolismo con áreas de aspecto fibrocatricial en ápex. Por último, se realizó una broncoscopia diagnóstica, con un estudio microbiológico completo que únicamente demostró el aislamiento de 100.000 UFC de *S. maltophilia* en el BAS y un estudio anatómico-patológico (citología del BAL, anatomía patológica de biopsia transbronquial, biopsia por ecoendoscopia sobre conglomerado adenopático subcarinal e inmunohistoquímica del mismo) que fue negativo para malignidad y solo observó celularidad linfocitaria, edema, extravasación hemática y metaplasia escamosa superficial.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como primera aproximación hacemos un diagnóstico sindrómico: tenemos un paciente con síndrome general y hepatomegalia, anemia normocítica de perfil inflamatorio y un deterioro agudo de la función renal asociado a 3 hallazgos relevantes de donde partimos para articular el diagnóstico diferencial: adenopatías, nódulos pulmonares e inflamación de grandes vasos (vasculitis aórtica).

En primer lugar, la presencia de este cuadro con nódulos pulmonares, adenopatías y hepatomegalia en un paciente fumador obliga a sospechar una neoplasia tanto hematológica como de órgano sólido. Además, tiene un antecedente de neoplasia urotelial, en cuyo caso la presencia de una vasculitis de grandes vasos podría explicarse como un fenómeno paraneoplásico que, aunque ha sido descrito, es más habitual que se presente como una vasculitis de pequeño vaso principalmente cutánea. Esto se descarta razonablemente al obtener biop-

sias tanto transbronquial como la biopsia endobronquial de las adenopatías negativas para malignidad, con un inmunofenotipo también negativo para neoplasia hematológica. Otro escenario poco frecuente que hemos de considerado, dada la afectación aórtica, es la enfermedad de Erdheim-Chester, una histiocitosis maligna en la que puede ocurrir una periaortitis asociada a adenopatías y afectación pulmonar. Sin embargo, esta afectación suele ser de un patrón intersticial (no nódulos) y acompañarse de afectación ósea (lesiones osteoescleróticas), cutáneas, u otros órganos como SNC por su afectación multisistémica, que no están presentes en este paciente y la biopsia adenopática no es compatible, por lo que descartamos esta posibilidad.

La siguiente consideración ha sido la etiología infecciosa: en cuadros clínicos con síndrome general y una presentación más larvada y subaguda pensamos en endocarditis infecciosa (EI) subagudas (en este caso causas de EI con hemocultivos negativos), tuberculosis y otras infecciones atípicas. Si bien la EI derecha puede producir nódulos pulmonares y fenómenos inespecíficos autoinmunes (FR positivo), no explicaría la vasculitis de grandes vasos (la vasculitis descrita en la EI es de pequeño o mediano vaso), además tampoco justificaría las adenopatías, no hay presencia de otros fenómenos embólicos y no hay antecedentes de riesgo para una EI derecha, con lo cual, si bien es cierto que en el estudio de este paciente podría incluirse la realización de un ecocardiograma y serologías de algunos gérmenes causantes de EI con cultivo negativo (*Coxiella burnetii*, *Bartonella spp*, *Chlamydia spp*, *Legionella spp*, *Mycoplasma* y *Brucella*), consideramos poco probable esta entidad.

La tuberculosis es una causa probable en el contexto de nódulos pulmonares, adenopatías y hepatomegalia, sin embargo, el BAL y BAS tienen BAAR, cultivos y PCR negativos para *Mycobacterium tuberculosis*, la biopsia de las adenopatías no muestra granulomas necrotizantes ni hay hallazgos de calcificación o necrosis que son habituales en tuberculosis. Por otro lado, el IGRA es negativo que, si bien no lo descarta, no se espera un falso negativo ya que no es un paciente con inmunodepresión conocida. No obstante, pensamos en la posibilidad de otras infecciones por micobacterias no tuberculosas. Nuestro paciente tiene como antecedente haber recibido instilaciones intravesicales de BCG hace 10 años, y aunque la infección sistémica es más frecuente que se presente en los primeros 3 meses, está descrita esta afectación hasta 17 años después de la instilación presentándose entre el 1 a 5% de los pacientes¹. Podría tratarse de una infección sistémica por BCG cuya presentación clínica incluye la afectación pulmonar nodular, adenopatías, hepatomegalia, incluso la presencia de aortitis, aunque bien es cierto que, en los casos revisados en la literatura, la aortitis por micobacterias incluida BCG suele ser focal y producir un aneurisma micótico más que una afectación lineal y difusa que hay en este paciente^{2,3}. Otro aspecto es que el ensayo IGRA puede ser negativo en infección por otras micobacterias no tuberculosas ya que identifica la respuesta inmune celular de antígenos proteicos secretados por *M. tuberculosis* que no se comparte con el BCG. Añadiríamos otras muestras microbiológicas en el estudio de infección sistémica por micobacterias como: micobacterias en orina y la PCR de micobacterias en la muestra del ganglio.

En relación con otros gérmenes atípicos, hemos pensado en la posibilidad de una infección por *Coxiella burnetii*. La fiebre Q aguda podría explicar la afectación pulmonar, adenopatías y la hepatomegalia sin ictericia de este paciente. Sin embargo, la aortitis, que está bien descrita en la fiebre Q, suele ser una forma persistente (crónica) de esta

infección, con lo que habría que sugerir la coexistencia de una fiebre Q aguda con síntomas más típicos de formas persistentes; además esta aortitis suele ser una afectación focal/aneurismática y no extensa y lineal de la aorta. Pese a esto, una explicación podría ser la concomitancia de una fiebre Q con una vasculitis de grandes vasos secundaria al proceso infeccioso como ha sido descrito en algunos casos publicados en la literatura^{4,5}. Sin lugar a duda, solicitaríamos una serología de este germen. Otras causas infecciosas atípicas mucho menos probables, pero que invitan a su discusión por ser causantes de aortitis son: la sífilis, que, en su forma terciaria, además de aortitis puede presentarse con adenopatías y afectación hepática, pero no explicaría la afectación pulmonar, ni se acompaña en este paciente de otros síntomas típicos y la serología es negativa. La brucelosis, causante más bien de una endarteritis focal que podría acompañar adenopatías, nódulos pulmonares y hepatomegalia, pero este caso la ausencia de fiebre y artralgias no apunta esta entidad, tampoco estamos en un entorno epidemiológico muy sugerente, pero su sospecha podría justificar la solicitud de una serología. Y finalmente, la enfermedad de Whipple, a favor de ella, la infección por *Tropheryma whippelii* puede incluir la presencia de adenopatías además de una aortitis extensa inflamatoria, pero no explicaría esta afectación pulmonar (puede producir enfermedad intersticial o derrame pleural). Este paciente tampoco presenta síndrome malabsortivo típico ni afectación articular o de SNC, por lo que consideramos otras opciones mucho más probables.

Por otra parte, está la posibilidad de una enfermedad autoinmune o autoinflamatoria sistémica. En primer lugar, ante esta extensa inflamación vascular aórtica que se capta en grandes vasos en la PET-TC, nuestra primera sospecha ha sido la posibilidad de una vasculitis de grandes vasos, sobre todo de la arteritis de células gigantes (ACG), aunque este paciente no tiene síntomas craneales, esta puede presentarse sólo con síntomas sistémicos del 30 al 70% de los pacientes (un fenotipo más común en jóvenes), no obstante una ACG no explicaría por sí misma el resto de la clínica, sobre todo las adenopatías y nódulos pulmonares.

Otra posibilidad es que no estemos ante una entidad única sino ante la coexistencia o síndrome de superposición (*overlap*) de una ACG asociada a vasculitis-ANCA de pequeño vaso⁶, que podría justificar la asociación de nódulos pulmonares. No obstante, esta posibilidad es menos probable en cuanto la biopsia transbronquial no muestra datos de alveolitis o vasculitis. Nos ayudaría a completar la información la presencia o no de un sedimento "activo", ANCA y la biopsia algún nódulo pulmonar. Es interesante recordar que varias entidades tanto infecciosas como inflamatorias pueden "imitar" a las ACG como hemos descrito con las micobacterias y la *Coxiella*⁷. En última instancia, la sarcoidosis sistémica con afectación pulmonar, adenopatías y hepatomegalia, aunque en principio no explicaría la aortitis, hay casos publicados de vasculitis sarcoide-aortitis (TAK-like) similar a la enfermedad de Takayasu⁸, pero en la biopsia no se evidencian granulomas no necrotizantes y además, tomando en cuenta que la sarcoidosis es una posibilidad de muchos procesos sistémicos como este y que el diagnóstico es de exclusión, consideramos más plausibles otras entidades descritas previamente.

Finalmente, dentro de otras causas misceláneas, hemos distinguido a la enfermedad por IgG4. Pensamos en esta posibilidad por la aortitis, las adenopatías y la afectación pulmonar, sin embargo, no es la presentación habitual de esta rara entidad, el paciente no tiene otra afec-

tación de órganos (pseudotumor, afectación biliopancreática, glandular) y además en inmunofenotipo y la biopsia no son compatibles, por lo que también desechamos esta opción diagnóstica.

Tras discernir sobre todo el diagnóstico diferencial descrito, sugerimos dos posibilidades diagnósticas principales:

1. Una fiebre Q aguda con afectación aórtica o bien asociada a una vasculitis de células gigantes.
2. Una "BCGitis" con afectación aórtica o bien asociada a una vasculitis de células gigantes.

RESOLUCIÓN DEL CASO

Evolución clínica y pruebas realizadas durante el ingreso:

Durante la hospitalización presentó picos febriles diarios de predominio vespertino, entre 38.5-39°C, sin otra clínica acompañante. Varios análisis mostraron las alteraciones descritas previamente sin cambios, tres hemocultivos más y nuevas serologías (*Coxiella burnetii* y *Bartonella henselae*) fueron negativos. Finalmente, se obtuvieron los resultados del estudio para micobacterias en esputo y orina, con el aislamiento en orina de *M. bovis* (variante bacilo de Calmette-Guérin).

Diagnóstico final y seguimiento ambulatorio:

Con los hallazgos clínicos, el aislamiento de BCG en orina y sus antecedentes personales, habiéndose descartado razonablemente otros procesos, se interpretó el cuadro como una infección diseminada por BCG con afectación posible pulmonar y de grandes vasos (aneurisma micótico)⁹. La BCGitis es un diagnóstico de exclusión, que no requiere aislamiento microbiológico, pero que debe estar apoyado por la respuesta al tratamiento antituberculoso. Nuestro paciente fue tratado con isoniacida, rifampicina y etambutol durante 2 meses e isoniacida más rifampicina hasta completar 6 meses¹⁰, con una respuesta clínica, serológica, microbiológica y de imagen completas, encontrándose asintomático y sin incidencias a los dos años de seguimiento. Además, se realizó un seguimiento estrecho para evaluar el solapamiento de enfermedades sistémicas, como vasculitis u otras infecciones, que pudieran justificar la afectación vascular tan difusa, pero tanto las serologías como las pruebas de imagen descartaron de forma repetida estas hipótesis. El aneurisma micótico es una manifestación muy rara y grave de la enfermedad, existiendo muy pocos casos descritos en la literatura^{11,12}. El tratamiento estándar incluye cirugía abierta y antibioterapia, si bien en este caso se optó por un tratamiento más conservador, al tratarse de un paciente paucisintomático con poco riesgo de rotura aneurismática.^{2,13}

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Pérez-Jacoiste Asín MA, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lumberras C, Tejido Á, San Juan R, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(17):236-54.
2. Coscas R, Arlet JB, Belhomme D, Fabiani JN, Pouchot J. Multiple mycotic aneurysms due to *Mycobacterium bovis* after intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Vasc Surg*. 2009;50(5):1185-90.
3. Wolf YG, Wolf DG, Higginbottom PA, Dilley RB. Infection of a ruptured aortic aneurysm and an aortic graft with bacille Calmette-Guérin after intravesical administration for bladder cancer. *J Vasc Surg*. 1995;22(1):80-4.
4. Baziaka F, Karaiskos I, Galani L, Barmpouti E, Konstantinidis S, Kitas G, et al. Large vessel vasculitis in a patient with acute Q-fever: A case report. *IDCases*. 2014;1(3):56-9.
5. Sarra E, Mylonas CC, Tsekas G, Chochlakis D, Psaroulaki A, Chini M. Giant cell arteritis associated with acute Q fever - A case report. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2022;28(8):1177-9.
6. Coattreney Y, Muller YD, Spoerl D, Lohrinus JA, Seebach JD. Prevalence of large vessel vasculitis in ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2021;41(12):2147-56.
7. Ramon A, Greigert H, Ornetti P, Bonnotte B, Samson M. Mimickers of Large Vessel Giant Cell Arteritis. *J Clin Med*. 2022;11(3):495.
8. Fernandes SR, Singsen BH, Hoffman GS. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30(1):33-46.
9. Gonzalez OY, Musher DM, Brar I, Furgeson S, Boktour MR, Septimus EJ, et al. Spectrum of bacille Calmette-Guérin (BCG) infection after intravesical BCG immunotherapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003;36(2):140-8.
10. Marques M, Vazquez D, Sousa S, Mesquita G, Duarte M, Ferreira R. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection with pulmonary and renal involvement: A rare complication of BCG immunotherapy. A case report and narrative review. *Pulmonology*. 2020;26(6):346-52.
11. Palmier M, Monnot A, Tenière T, Cohen Q, Plissonnier D. Mycotic arterial aneurysm secondary to BCG intravesical instillation: A review. *J Med Vasc*. 2022;47(2):94-105.
12. Kamphuis JT, Buiting AG, Miseré JF, van Berge Henegouwen DP, van Sooling D, Rensma PL. BCG immunotherapy: be cautious of granulomas. Disseminated BCG infection and mycotic aneurysm as late complications of intravesical BCG instillations. *Neth J Med*. 2001;58(2):71-5.
13. Harding GEJ, Lawlor DK. Ruptured mycotic abdominal aortic aneurysm secondary to *Mycobacterium bovis* after intravesical treatment with bacillus Calmette-Guérin. *J Vasc Surg*. 2007;46(1):131-4.

Coma súbito como forma de presentación de la Endocarditis Infecciosa

Sudden coma as a presentation of Infective Endocarditis

Pedro Magalhães, Rafaela Veríssimo

Internal Medicine Department. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho. Porto (Portugal)

ABSTRACT

This case reports an uncommon presentation of Infectious endocarditis following a late hip periprosthetic infection. Patient presented with sudden coma with no abnormal head CT images. Nonconvulsive status epilepticus and central nervous system infection were excluded as well as significant metabolic, electrolyte or hormonal causes of neurological dysfunction. Brain MRI revealed multiple recent small ischemic lesions suggestive of an embolic source. Serial blood cultures, under antibiotics, were negative but transoesophageal echocardiogram revealed a tricuspid valve vegetation along with a thin and mobile atrial septum where patency of the oval foramen could not be ruled out. A diagnosis of infectious endocarditis was established. A sudden coma with no CT changes is, to the best of the authors' knowledge and experience, a rare and previously undescribed presentation. This raises awareness that the diagnosis of brain septic emboli should be considered in the presence of sudden coma without other apparent causes.

Keywords: Infectious endocarditis, sudden coma, brain embolization.

RESUMEN

Este caso describe una presentación infrecuente de endocarditis infecciosa tras una infección periprotésica tardía de cadera. El paciente presentó un coma repentino sin imágenes anormales en la TC craneal. Se excluyeron el estado epiléptico no convulsivo y la infección del sistema nervioso central, así como causas metabólicas, electrolíticas u hormonales significativas de disfunción neurológica. La resonancia magnética cerebral reveló múltiples lesiones isquémicas recientes de pequeño tamaño sugestivas de un origen embólico. Los hemocultivos seriados, bajo antibióticos, fueron negativos, pero el ecocardiograma transoesofágico reveló una vegetación de la válvula tricúspide junto con un tabique auricular delgado y móvil en el que no podía descartarse la permeabilidad del foramen oval. Se estableció el diagnóstico de endocarditis infecciosa. Un coma repentino sin cambios en la TC es, según el conocimiento y la experiencia de los autores, una presentación rara y no descrita previamente. Esto hace pensar que debe considerarse el diagnóstico de émbolo séptico cerebral en presencia de coma súbito sin otras causas aparentes.

Palabras clave: Endocarditis infecciosa, coma súbito, embolización cerebral.

CLINICAL CASE

A 76-year-old, previously autonomous woman, with a history of degenerative arthritis of the hip submitted to left hip replacement surgery was admitted to an orthopaedics inpatient unit for late hip periprosthetic infection, having undergone cleaning and component exchange. *Streptococcus constellatus* was identified in the synovial fluid and ceftriaxone was started. After 23 days, however, due to poor clinical evolution, maintaining purulent drainage of the surgical wound, antibiotics were changed. Patient was started on piperacillin/tazobactam and vancomycin and underwent full removal of prosthetic material. The patient returned after surgery to the ward and was last described in her usual talkative manner, in good mood, with no neurological deficits. During that same night, a fever started with no other changes noted in her medical condition but early in the morning, less than 24 hours after surgery, the patient became unresponsive.

Neurological examination revealed a comatose state. The patient had no verbal response, no opening of eyes and no movement of the arms or legs with physical stimulation, compatible with a Glasgow Coma Score of 3 (E1V1M1), gaze deviation to the left with occasional nystagmus eye movements and bilateral extensor plantar reflex. Despite the severity of the neurological changes, the patient remained hemodynamically stable and without respiratory failure. On further evaluation, a fever of 38°C was present with normal lung and heart auscultation, no audible murmurs and normal abdominal examination.

Immediate brain CT and CT angiography were performed with no visible signs of acute ischemic or haemorrhagic lesions or large vessel occlusion.

Nonconvulsive status epilepticus was initially considered but electroencephalogram analysis revealed a pattern of moderate to severe diffuse encephalopathy, with no epileptiform activity and no focal or regional slowing. Nevertheless, antiseizure medication was started with no change in neurological status.

Lumbar puncture was performed with no signs suggestive of central nervous system infection. Blood analysis revealed moderate anaemia (10,3 g/dL) and elevated C reactive protein (10,4 mg/dL). Leucocyte and platelet counts were normal as well as kidney and thyroid function. No acid base disorders or significant electrolyte imbalances were present. Serial blood cultures were negative.

A brain MRI was ordered that showed multiple millimetre foci of hypersignal T2 FLAIR, most with corresponding water molecules diffusion restriction, without evident enhancement after gadolinium administration, involving multiple brain areas bilaterally, supra and infratentorial, in cortico-subcortical topography but also in the deep white matter, thalamus, splenium of the corpus callosum, the cerebellous hemisphere on the left and the middle cerebellous peduncle on the right (Figure 1).

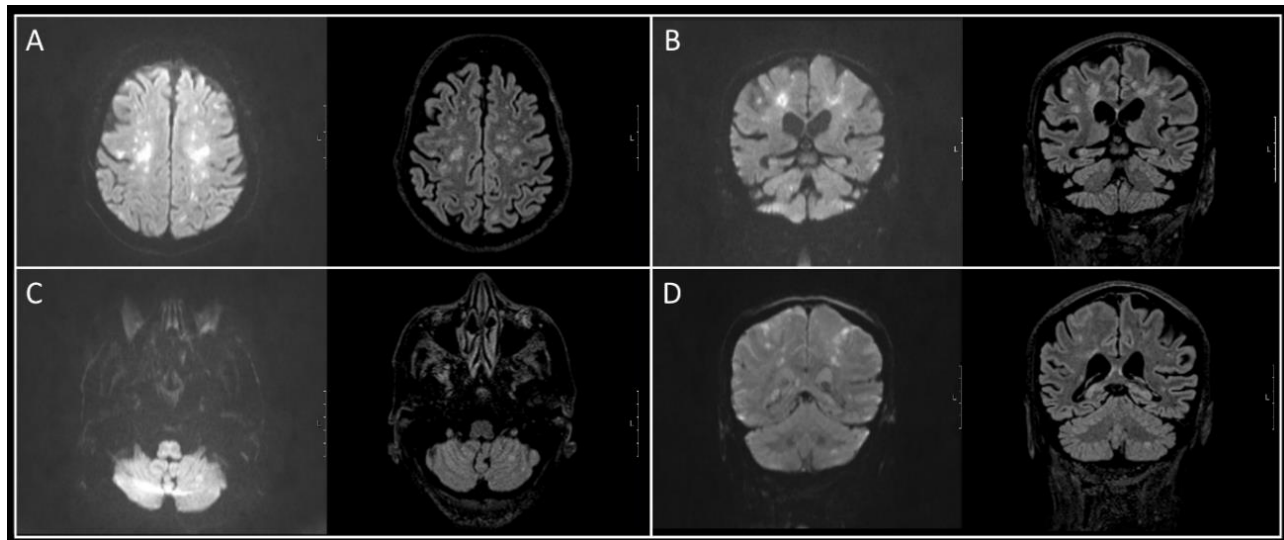


Figure 1. Brain MRI scans (in pairs, DWI to the left and T2-Flair on the right)

The presence of multiple recent small ischemic lesions in various arterial territories (anterior and posterior circulation bilaterally), suggested a proximal embolic source. Despite the absence of heart murmurs or heart failure symptoms, due to presence of fever and a known infectious source, the hypothesis of infective endocarditis (IE) as the origin of emboli was placed. The possibility of a fat embolism syndrome was also considered. This condition, frequently associated with traumatic long bone injuries, usually presents as respiratory symptoms with a typical 24-to-72-hour delay from the injury. Nevertheless, cases have been described after orthopaedic surgery, as well as rare cases of fulminant presentation and predominant cerebral embolization¹⁻³. To differentiate between these two entities a transoesophageal echocardiogram was performed. This revealed a typical image of vegetation, with a mobile mass in the tricuspid valve at the level of the auricular face of the posterior leaflet, attached to the leaflet base, maximum size of 14 mm (Figure 2). The atrial septum was lipomatous, thin and mobile at the level of the oval fossa and patency of the oval foramen could not be ruled out. Thoracic CT scan showed no clear signs of vessel occlusion but areas of attenuation with a mosaic texture were present, suggesting ventilation/perfusion mismatch. No other embolic infarcts were found, including an absence of cutaneous abnormalities and no abdominal organ embolization was apparent on abdomen CT angiography. These findings alongside fever and vascular embolic phenomena, correspond to a possible diagnosis of IE (1 major and 2 minor Duke criteria).⁴

Cardiac surgery was consulted but valve repair surgery was deemed not feasible. Unfortunately, despite a slight improvement in neurological condition with spontaneous eye opening, the patient remained incapable of verbalization, understanding orders, deglutition, and motion of the legs and arms. Antibiotics were suspended, palliative care was consulted and at the time of writing this paper, patient was in end-of-life care.

DISCUSSION

Cerebral territory emboli in IE can occur in the presence of right-left heart shunts, which could not be excluded in this case.⁵ Blood cultures were persistently negative, but the patient was already on antibiotics with the isolated *S. constellatus* identified only in the synovial fluid of the initial hip infection and removed material.

Neurological disease is a relatively common complication of IE manifesting in multiple forms, such as stroke, mycotic aneurysm, brain abscess or cerebral haemorrhage⁶. There is significant clinical variability, however presentation as a sudden coma with no visible changes in brain CT and CT angiography is, to the best of the authors' knowledge and experience, a rare and previously undescribed occurrence. This case report means to raise awareness to the possibility of this atypical and potentially life-threatening complication of IE, and the diagnosis of brain septic emboli should be considered in the presence of sudden coma without other apparent causes.

ETHICAL CONSIDERATIONS

The authors declare that the procedures were followed according to the regulations established by the Clinical Research and Ethics Committee and to the Helsinki Declaration of the World Medical Association updated in 2013.

The authors declare having followed the protocols in use at their working center regarding patients' data publication.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCIAL SUPPORT

None declared.

INFORMED CONSENT

Written patient consent was obtained.

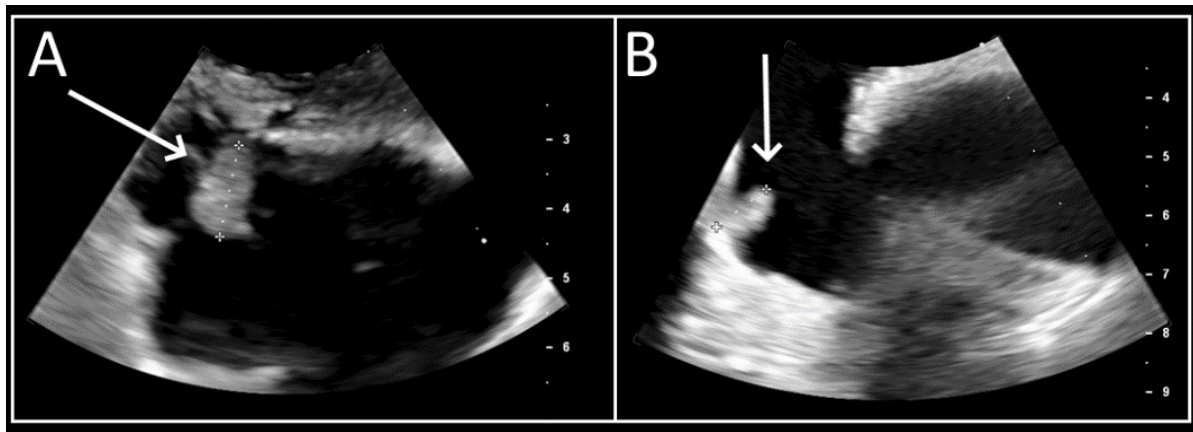


Figure 2. Transoesophageal echocardiogram showing tricuspid valve vegetation.

REFERENCES

1. Al-Shaer DS, Ayoub O, Ahamed NA, et al. Cerebral fat embolism syndrome following total knee replacement causing a devastating neurocognitive sequelae. *Neurosciences (Riyadh)*. 2016; 21: 271–274.
2. Carr JB, Hansen ST. Fulminant fat embolism. *Orthopedics*; 13. Epub ahead of print 1990. DOI: 10.3928/0147-7447-19900201-20.
3. Agganwal R, Pal S, Soni KD, et al. Massive cerebral fat embolism leading to brain death: A rare presentation. *Indian J Crit Care Med*. 2015; 19: 687.
4. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Am J Med*. 1994; 96: 200–209.
5. Nii T, Yoshikawa H, Okabe T, et al. Case Report: Septic pulmonary and systemic embolism in tricuspid endocarditis. *BMJ Case Rep*; 2014. Epub ahead of print 24 November 2014. DOI: 10.1136/BCR-2014-206569.
6. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 325–344.

El desafío de la Enfermedad Granulomatosa Ocular

Ocular Granulomatous Disease's Challenge

Carolina Abreu¹, Marta Ferreira¹, Joana Marques Dias¹, Ana Reis¹, Susana Pina², Fernando Martos Gonçalves¹

¹ Internal Medicine Department. Beatriz Ângelo Hospital. Loures (Portugal)

² Ophthalmology Department. Beatriz Ângelo Hospital. Loures (Portugal)

ABSTRACT

Sarcoidosis and tuberculosis are granulomatous systemic diseases, with many clinical features in common, namely their ocular involvement.

We describe a case of a 50-year-old woman that presented with bilateral parotiditis, sudden painless vision loss, weight loss and anorexia for 2 months, with history of contact with tuberculosis within the past 3 years.

Ophthalmological evaluation revealed bilateral iridocyclitis with granulomatous precipitates, retinal vasculitis and optic disc edema. Angiotensin-converting enzyme (ACE) and lysozyme levels were increased, antinuclear antibodies (ANA) and interferon gamma release assay (IGRA) were positive. Chest computerized tomography (CT) revealed bilateral hilar lymphadenopathy and the bronchoalveolar lavage (BAL) presented lymphocytosis (65%), ratio CD4/CD8 3,14 and was negative for *Mycobacterium tuberculosis*.

Treatment with corticosteroids and antituberculous drugs was initiated, with clinical improvement. The possibility of ocular sarcoidosis, the consequent need to implement immunosuppressors, and the incapacity of excluding tuberculosis, leads to treatment with antituberculous drugs. Relying on diagnostic and treatment challenges, is crucial that these patients have a multidisciplinary management.

Keyword: Ocular sarcoidosis, ocular tuberculosis, ocular inflammation, granulomatous disease.

INTRODUCTION

Sarcoidosis is a systemic inflammatory multiorganic disease characterized by the presence of non-caseating granulomas¹⁻³. Although the physiopathological mechanism is still unknown, it appears to result from a complex immunological process mediated by Th1 and Th17 cellular response^{2,4}. It can affect people of any age, gender or ethnic group, however it is more common in young women, between 20-40's and in afro-americans^{2,3}. Although lung involvement is the most common presentation (up to 90% of the cases), it can affect any organ or system, with eye involvement being reported in about 60% of patients^{2,4}. Parotid involvement can occur in 5–10% of patients, and when is present, it is important to exclude Heerfordt-Waldestrom syndrome, an acute form of sarcoidosis in which enlargement of the parotid or salivary glands, facial nerve paralysis and anterior uveitis are present⁴. Ocular Sarcoidosis (OS) can be the first, and even the only, manifestation of the disease and it can affect any part of the ocular structure, being the granulomatous anterior uveitis the most frequent presentation². It may be acute, often presenting with ocular pain, photophobia and hyperaemia, or chronic with progressive visual loss⁴. Typically, the diagnosis of sarcoidosis involves the iden-

RESUMEN

Sarcoidosis y Tuberculosis son enfermedades sistémicas granulomatosas con muchas características clínicas en común, particularmente la afectación ocular.

Describimos el caso de una mujer de 50 años que presenta parotiditis bilateral, pérdida de campo visual lateral con ausencia de dolor, pérdida de peso y anorexia durante 2 meses y antecedentes de contacto con tuberculosis durante los últimos 3 años.

Evaluaciones oftalmológicas revelaron iridocyclitis bilateral con precipitados granulomatosos, vasculitis retiniana y edema del disco óptico. Enzima de conversión de la angiotensina (ECA) y los niveles de lisozima aumentaron, anticuerpos antinucleares (AAN) y ensayo de liberación de interferón gamma (ELIG) fueron positivos. Tomografía computarizada de tórax (TC) reveló adenopatías hiliares bilaterales y el lavado bronco alveolar (LBA) presentó linfocitosis (65%), la relación CD4/CD8 3,14 y fue negativa para Tuberculosis micobacteriana.

Se inició tratamiento con corticoides y antituberculosos con mejoría clínica. La posibilidad de sarcoidosis ocular, la consiguiente necesidad de implantar inmunosupresores y la imposibilidad de excluir la tuberculosis, lleva a tratamiento con medicamentos antituberculosos. Confiar en los desafíos de diagnóstico y tratamiento es crucial para que estos pacientes tengan un manejo multidisciplinario.

Palabras clave: Sarcoidosis ocular, tuberculosis ocular, inflamación ocular, enfermedad granulomatosa.

tification of non-caseating granulomas in biopsied tissue, however, the biopsy of intraocular tissue carries great risks so, the International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) proposed international criteria for the diagnosis of OS. The criteria combine intraocular clinical signs and systemic non-invasive investigation results classifying the diagnosis of OS in definite, presumed or probable¹ (Box 1). Other causes of granulomatous uveitis must be excluded. The treatment of OS aims to control the inflammatory activity and includes systemic immunosuppressive drugs, like corticosteroids, azathioprine, methotrexate or cyclosporine, and topical agents.²

Tuberculosis (TB) is a systemic chronic infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*, characterized by the formation of granulomas^{5,6}. The World's Health Organization estimates that about a quarter of the world's population is infected with *M. tuberculosis*, being the leading cause of death from a single infection agent worldwide⁷. It affects mainly adults (90%) and there are more cases among men than women. In the majority of cases, the primary infection is in the lungs, but it may spread to distant sites, mainly via lymphatic or haematogenous

Box 1. Revised International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis (OS) (2017)

- I. Other causes of granulomatous uveitis must be ruled out.**
- II. Intraocular clinical signs suggestive of OS.**
1. Mutton-fat keratic precipitates (large and small) and/or iris nodules at pupillary margin (Koeppel) or in stroma (Busacca).
 2. Trabecular meshwork nodules and/or tent-shaped peripheral anterior synechia.
 3. Snowballs/string of pearls vitreous opacities.
 4. Multiple chorioretinal peripheral lesions (active and atrophic).
 5. Nodular and/or segmental periphlebitis (±candle wax drippings) and/or macroaneurysm in an inflamed eye.
 6. Optic disc nodule(s)/granuloma(s) and/or solitary choroidal nodule.
 7. Bilaterality (assessed by ophthalmological examination including ocular imaging showing subclinical inflammation).
- III. Systemic investigation results in suspected OS.**
1. Bilateral hilar lymphadenopathy (BHL) by chest X-ray and/or chest computed CT scan.
 2. Negative tuberculin test or interferon-gamma releasing assays.
 3. Elevated serum ACE.
 4. Elevated serum lysozyme.
 5. Elevated CD4/CD8 ratio (>3.5) in bronchoalveolar lavage fluid.
 6. Abnormal accumulation of gallium-67 scintigraphy or 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging.
 7. Lymphopenia.
 8. Parenchymal lung changes consistent with sarcoidosis, as determined by pulmonologists or radiologists.
- IV. Diagnostic criteria.**
- Definite OS: diagnosis supported by biopsy with compatible uveitis.
 - Presumed OS: diagnosis not supported by biopsy, but BHL present with two intraocular signs.
 - Probable OS: diagnosis not supported by biopsy and BHL absent, but three intraocular signs and two systemic investigations selected from two to eight are present.

Box 2. IOTB diagnosis proposed classification

Confirmed IOTB (both 1 and 2)

1. At least one clinical sign suggestive of IOTB;
2. Microbiological confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) from ocular fluids/tissues.

Probable IOTB (1, 2, and 3 together)

1. At least one clinical sign suggestive of IOTB (and other etiologies excluded)
2. Evidence of chest X-ray consistent with TB infection or clinical evidence of extraocular TB or microbiological confirmation from sputum or extraocular sites
3. At least one of the following:
 - a. Documented exposure to TB
 - b. Immunological evidence of TB infection

Possible IOTB (1, 2, and 3 together) (or 1 and 4)

1. At least one clinical sign suggestive of IOTB (and other etiologies excluded)
2. Chest X-ray not consistent with TB Infection and no clinical evidence of extraocular TB
3. At least one of the following:
 - a. Documented exposure to TB
 - b. Immunological evidence of TB infection
4. Evidence of chest X-ray consistent with TB infection or clinical evidence of extraocular TB but none of the characteristics given in 3

route^{5,6}. The extrapulmonary manifestations occur in about 16 to 27% and are more common in patients over 40 years old, women and HIV co-infection⁶. Ocular involvement is common and it seems to be more important in endemic areas, reaching up to 10% in these places⁸. Parotid involvement is extremely rare, even in countries in which tuberculosis is endemic. Intraocular tuberculosis (IOTB) can occur as a primary infection (when the eye is the primary entry site), secondary to a haematogenous spread or as a hypersensitivity reaction to *M. tuberculosis* antigens from a distant site of infection, in this case, causing inflammation of the eye despite the absence of the bacteria *in locus*^{5,6,8}. The most common ocular manifestation of TB is the uveitis, typically granulomatous, and more commonly posterior (in 35-42% of the cases), but it also can appear as anterior (12-36%) or panuveitis (11-20%).^{6,8}

Like sarcoidosis, the diagnosis of IOTB is challenging, as the gold standard is the demonstration of *M. tuberculosis* in the ocular tissue, which is extremely rare, and it is not present in the hypersensitivity reaction to *M. tuberculosis* antigens from a distant infection^{5,8,9}. Gupta *et al.* suggested a IOTB diagnosis criteria that classifies the disease in confirmed, probable or possible IOTB⁵ (Box 2). The treatment of ocular tuberculosis uses the same quadruple-drug regimen used in the pulmonary TB (isoniazid, rifampin, pyrazinamide and ethambutol) for 2 months, followed by dual therapy (isoniazid and rifampin) for 4 to 10 months.^{8,9}

Being both systemic granulomatous diseases, affecting the eye with similar manifestations, and having major difficulties in the diagnosis and management of these patients, we present a case in which both diseases were part of the differential diagnosis.

CASE REPORT

A 50-year-old woman, born in Angola and living in Portugal for 30 years, presented in the emergency department referring a fifteen-day history of pain and swelling in the parotid zone, bilaterally and painless, and blurred vision in the days before the admission. She also stated weight loss of approximately 10 kilograms and anorexia for about 2 months, with no other symptoms. Her past medical history was significant for arterial hypertension, and exposure to pulmonary tuberculosis 3 years before.

Physical examination at presentation showed bilateral parotid edema with palpable painful, stiff and adherent nodules. The parotid ultrasound was compatible with bilateral parotitis. In the ophthalmological exam, her best corrected visual acuity was 10/10, and presented bilateral anterior uveitis with granulomatous precipitates and tortuosity of retinal vessels. Fluorescein angiography (FA) revealed retinal segmental venous vasculitis and optic disc edema, which was compatible with papillitis, and the indocyanine green angiography showed stromal choroiditis, later confirmed by the optical coherence tomography (OCT) (Figure 1). Initial basic work-up with complete blood count (CBC), C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and urinalysis were within normal limits. The patient was treated with topical tropicamide 10mg/mL, bromofenac 0,5mg/mL and dexamethasone 1mg/mL and referred to the Ocular Inflammation clinic (with the internist and ophthalmologist).

Figure 1

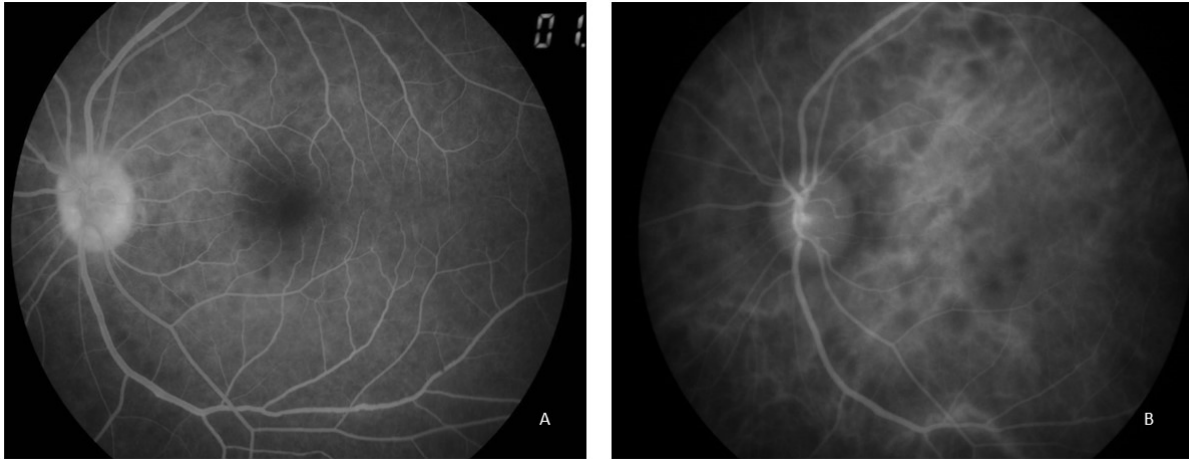


Figure 2

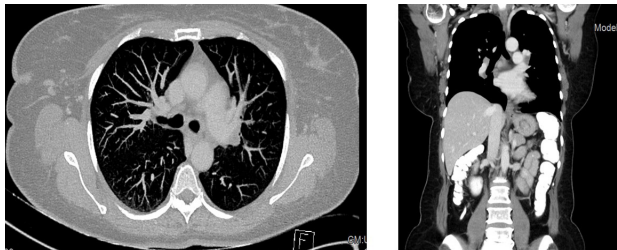
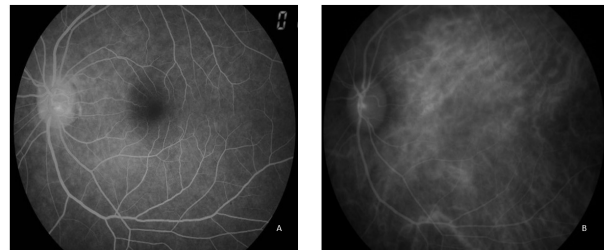


Figure 3



After three weeks, the patient presented an improvement of the ophthalmological manifestations, no longer presenting parotid swelling, however maintaining the granulomatous precipitates and the retinal vasculitis. The laboratory examination showed increased angiotensin-converting enzyme (ACE) levels (98,6 UI/L, reference range 23-57 UI/L) and lysozyme levels (21,5 mg/L, reference range 9.6-17.1 mg/L), as well as positive antinuclear antibodies (ANA) (with a titer >1280) and positive interferon gamma release assay (IGRA). The remaining study was unremarkable, including negative infectious serologies, anti-SSA and SSB antibodies, rheumatoid factor as well as the rest of the autoimmunity tested. Due to the constitutional symptoms, a chest, abdominal and pelvic computerized tomography (CT) was performed, revealing bilateral hilar lymphadenopathy without pulmonary parenchymal abnormalities or any other findings (Figure 2).

Admitting the possible diagnosis of ocular sarcoidosis, treatment with prednisone was initiated and, not being able to exclude an active tuberculosis infection, based on the exposure and presentation, we started antituberculous treatment.

The patient was submitted to a bronchofibroscopy, without any macroscopic abnormalities and a biopsy of an infracarinal node was performed, without granulomas or malignant cells. The bronchoalveolar lavage (BAL) revealed lymphocytosis (65%) with a ratio CD4/CD8 of 3,14. The polymerase chain reaction (PCR) detection for *Mycobacterium tuberculosis* was negative, as well as the cultures on samples from BAL, blood and bronchial aspirate.

The patient was asymptomatic after 9 months of antituberculous drugs and with immunomodulatory treatment with prednisolone

and methotrexate as a steroid-sparing treatment with weight gain and with no parotid alterations. The ophthalmological observation showed an improvement of the retinal vasculitis as well as of the optic disc edema (Figure 3).

DISCUSSION AND CONCLUSION

We have presented a case of a 50-year-old women with bilateral parotiditis, constitutional symptoms and granulomatous panuveitis with retinal venous vasculitis and. The differential diagnosis is broad, however, according to the presented case, we can consider two main causes of granulomatous uveitis: sarcoidosis or tuberculosis.

In this case, the presence of bilateral hilar lymphadenopathy in the chest CT, the high levels of ACE and lysozyme, as well as the lymphocytosis in the BAL with a ratio CD4/CD8 of 3,14 (<4), point to a sarcoidosis diagnosis. According to the IWOS, the presence of bilateral hilar lymphadenopathy and 2 or more intraocular clinical signs (considering segmental periphlebitis, optic disc granulomas and bilaterality), we can assume a presumed ocular sarcoidosis.

However, the history of exposure to TB in the past, as well as the positive IGRA cannot exclude a tuberculosis infection, and, if we apply the IOTB classification proposed by Gupta *et al.*, we can still consider a possible IOTB, since the patient presents one clinical sign suggestive of IOTB (the granulomas), with an x-ray not consistent with TB, but having a documented exposure to TB.

Although the most probable diagnosis is an ocular sarcoidosis, the exposure to TB, the positive IGRA and the constitutional symptoms

could not rule out the presence of tuberculosis, so the patient started antituberculous drugs.

The difficulties underlying the diagnosis of both diseases, relying on different proposed criteria, and the need to define the most probable one, turns the management of these patients a major challenge. The Ocular Inflammation Clinic, shared between Ophthalmology and Internal Medicine, allows not only a multidisciplinary evaluation and management of the disease, but also of the therapy and its complications, which carries great advantages to these patients.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *British Journal of Ophthalmology*. 2019; 103: 1418–1422.
2. Coutinho I, Furtado AB, Santos C, Pina S, Lisboa M, Ferreira I, Grima B, Bernardo M. Sarcoidose ocular: a nossa realidade nos últimos seis anos. *Rev Bras Oftalmol*. 2016; 75: 103–108.
3. Dammacco R, Biswas J, Kivelä TT, Zito FA, Leone P, Mavilio A, Sisto D, Alessio G, Dammacco F. Ocular sarcoidosis: clinical experience and recent pathogenetic and therapeutic advancements. *Int. Ophthalmol*. 2020; 40: 3453–3467.
4. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Internal and Emergency Medicine*. 2018; 13: 325–331.
5. Gupta A, Sharma A, Bansal R, Sharma K. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocular Immunology & Inflammation*. 2015; 23: 7–13.
6. Dalvin LA, Smith WM. Intraocular manifestations of mycobacterium tuberculosis: A review of the literature. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2017; 7: 13–21.
7. World Health Organization, *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva. 2020
8. Teixeira-lobes F, Alfarroba S, Dinis A, Gomes MC, Tavares A. Ocular tuberculosis - A closer look to an increasing reality. *Pulmonology*. 2018; 19: 6–10
9. Figueira L, Fonseca S, Ladeira I, Duarte R. Ocular tuberculosis: Position paper on diagnosis and treatment management. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2017; 23: 31–38.

Cuando dos cebras se encuentran: síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil y pinza aorto-mesentérica

When two zebras meet: hypermobile Ehlers-Danlos syndrome and superior mesenteric artery syndrome.

Yoana Besteiro-Balado, Ana Rodríguez-Álvarez, Roi Suárez-Gil, Juan Carlos Piñeiro-Fernández

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo (España)

ABSTRACT

Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (hEDS) is the most common subtype of EDS, with unknown genetics and frequent diagnostic and therapeutic delay.

We present the case of a 33-year-old woman with chronic and refractory abdominal pain, who since childhood presented with generalised hyperlaxity, recurrent joint symptoms, distal acrocyanosis and migraines. On examination, the patient was noted to have a marfanoid habitus, scoliotic attitude, hyperextension of the skin, joint hyperlaxity and keloid scars.

The differential diagnosis of chronic abdominal pain and joint hyperlaxity was made, and analytical, imaging and genetic tests were requested, all of which were normal, except for periuterine-perivaginal varicose veins. All tests were normal, except for periuterine-perivaginal varicose veins. EDS with secondary functional gastrointestinal disorder was suspected. Given the refractoriness and progressive clinical deterioration with weight loss, an MRI angiography was requested, which showed superior mesenteric artery syndrome (SMA).

She was diagnosed with hEDS and MSA, a rare but described relationship, and multidisciplinary management with conservative treatment was decided, reserving surgery for severe complications.

Keywords: Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome, superior mesenteric artery syndrome, generalized joint hypermobility, chronic pain, functional gastrointestinal disorders.

RESUMEN

El síndrome de Ehlers-Danlos (SEDh) hiper móvil es el subtipo de SED más frecuente, con genética desconocida y un frecuente retraso diagnóstico y terapéutico.

Presentamos el caso de una mujer de 33 años con dolor abdominal crónico y refractario, que desde la infancia presentaba hiperlaxitud generalizada, clínica articular recurrente, acrocianosis distal y migrañas. En la exploración destacaba hábito marfanoide, actitud escoliótica, hiperextensión cutánea, hiperlaxitud articular y cicatrices queloides.

Se realizó el diagnóstico diferencial de dolor abdominal crónico e hiperlaxitud articular, solicitándose pruebas analíticas, de imagen y genética del SED, resultando todo normal, salvo varices periuterinas-perivaginales. Se sospechó un SEDh con trastorno gastrointestinal funcional secundario. Ante la refractariedad y el deterioro clínico progresivo con pérdida ponderal, se solicitó una angio-RM que demostró un síndrome de la arteria mesentérica superior (AMS).

Fue diagnosticada de SEDh y AMS, relación infrecuente pero descrita, decidiéndose manejo multidisciplinar con tratamiento conservador, reservando la cirugía para complicaciones graves.

Palabras clave: Síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil, síndrome de arteria mesentérica superior, hiperlaxitud articular generalizada, dolor crónico, trastorno gastrointestinal funcional.

CASO CLÍNICO Y DISCUSIÓN

Mujer de 33 años con rinoconjuntivitis moderada-persistente, asma leve-intermitente, síndrome de intestino irritable, nevus melano-cíticos intradérmicos, lesión condral rotuliana derecha reintervenida y tendinitis de Quervain. Recibía tratamiento con resincolestiramina, tapentadol, pregabalina y famotidina.

Refería dolor abdominal crónico (de 10 años de evolución, cólico, en flanco derecho, de moderada intensidad, posprandial tardío, de unos 20 minutos de duración, asociado a náuseas, distensión y plenitud abdominal), refractario a analgésicos, coadyuvantes, espasmolíticos, IBP, procinéticos, fisioterapia y osteopatía. Además, desde la infancia presentaba hiperlaxitud articular generalizada (HAG), artalgias en rodillas y muñecas, luxaciones en la articulación temporomandibular derecha, acrocianosis distal y migrañas.

En la exploración física destacaba hábito marfanoide, dolor a palpación profunda en flanco derecho, hiperextensión cutánea de más de 4 cm (cuello, codos y rodillas), cicatriz queloide en la rodilla derecha, HAG (8 de 9 criterios de Beighton) y actitud escoliótica. El resto era normal.

Los análisis mostraban únicamente ferropenia. Se habían realizado pruebas de imagen (ecografía, TC abdominal y RMN pélvica), que demostraron un quiste ovárico derecho de 2,2 cm y venas varicosas periuterinas-perivaginales y endoscópicas (en la gastroscopia, gastritis crónica con actividad inflamatoria leve, *H. pylori* negativo y biopsia duodenal normal; colonoscopia, normal). Se amplió el estudio de dolor abdominal crónico e HAG y solicitándose serologías víricas, estudio de malabsorción (despistaje de enfermedad celíaca, inflamatoria intestinal, *H. pylori* y parásitos) y porfirias, autoinmunidad y genética para Ehlers-Danlos, siendo todo negativo o normal.

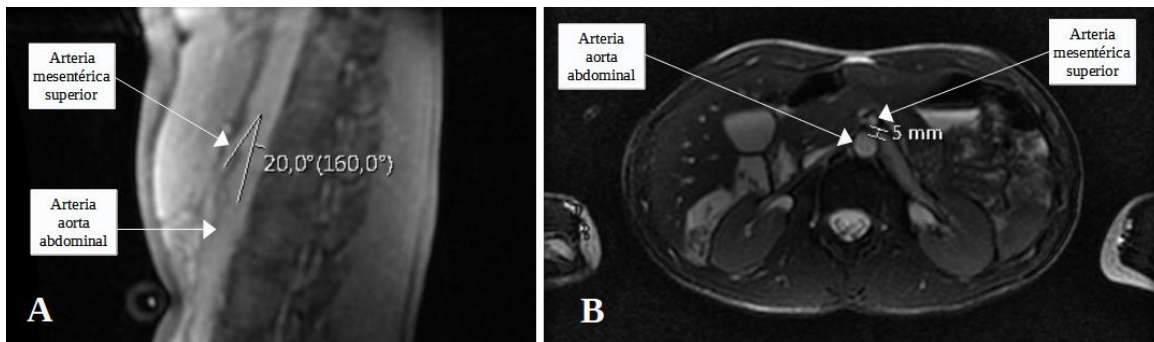


Figura 1. Angio-RMN abdominal.

A) Reconstrucción sagital en la que se objetiva disminución del ángulo aortomesentérico de aproximadamente 20° (normal de 38 a 65 grados).

B) Corte axial que demuestra una disminución de la distancia en el plano axial entre la aorta y la arteria mesentérica superior de 5 mm (normal mayor de 8 mm).

Además, un ecocardiograma evidenció una ligera elongación del aparato subvalvular mitral y una radiografía de columna escoliosis dorsal leve.

Recibió rifaximina, AINES, antidepresivos tricíclicos, IRSN, oxicodona, probióticos, dieta libre de gluten, lactosa y FODMAP. A pesar de ello, los síntomas empeoraron y se asociaron progresivamente diarrea, astenia, fatigabilidad, hiporexia, pérdida ponderal (IMC 17,8 kg/m²), ortostatismo con palpitaciones nocturnas y artralgias generalizadas. Todo ello, conllevó un deterioro físico y psíquico, desnutrición calórica y problemas del sueño. Para descartar una patología vascular o compresiva abdominal, se solicitaron un tránsito gastroduodenal y una angio-RMN abdominal, evidenciándose en la RMN (Figura 1) un síndrome de la arteria mesentérica superior (AMS).

La paciente fue diagnosticada de un síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvil (SEDh) y un AMS. Se decidió un manejo multidisciplinar con la unidad de referencia para enfermedades minoritarias, Endocrinología (soporte nutricional) y Psicología (terapia cognitivo-conductual). A su vez, se desestimó la corrección quirúrgica de la pinza aorto-mesentérica.

DISCUSIÓN

El caso descrito manifiesta la complejidad diagnóstica y terapéutica del SEDh, con una constelación de síntomas progresivos y refractarios que son comunes en la práctica clínica habitual, pero que sumados a HAG, deben hacer sospechar un trastorno del espectro de hiperlaxitud (TEH). Además, se describe su asociación con el AMS, relación infrecuente pero descrita en la literatura.¹

La HAG puede ser un rasgo benigno entre la población general o formar parte de TEH, entre los que se encuentran trastornos hereditarios del tejido conectivo, neuromusculares, genéticos o displasias óseas, que requieren una evaluación y diagnóstico diferencial exhaustivos. El SEDh (que representa un 80-90% de los SED), es el más frecuente². Afecta predominantemente a mujeres jóvenes y es un trastorno de herencia autosómica dominante con penetrancia variable, del que no se conocen los genes ni proteínas implicados². El diagnóstico se basa en los criterios propuestos por Malfait *et al.*³ (previamente en los de Villefranche⁴). Se caracteriza por HAG, clínica músculo-esquelética, cutánea y múltiples manifestaciones sistémicas. Tiene una elevada variabilidad en el espectro, progresión y gravedad,

muchos pacientes no cumplen los criterios estrictos, puede ser indistinguible de un síndrome de hiperlaxitud familiar benigno y solaparse con otras enfermedades.²

Nuestra paciente cumplía los criterios de Beighton de HAG⁵, los criterios de Brighton de síndrome de hiperlaxitud² y, aunque de momento no cumplía todos los criterios de Malfait *et al.*², sí los de Villefranche⁴, que junto con una clínica, exploración y evolución habitualmente descritas en el SEDh² (HAG, dolor crónico progresivo, alteraciones músculo-esqueléticas con luxaciones recurrentes y escoliosis, hiperextensión cutánea, trastornos gastrointestinales funcionales, hábito marfanoide, congestión pélvica crónica, disautonomía con ortostatismo o cefaleas), lo hacen muy probable, una vez descartadas razonablemente otras enfermedades subyacentes.

El dolor crónico es el principal motivo de consulta en el SEDh. Suele tener una evolución insidiosa, superponerse los tipos de dolor, ser refractario, asociado o no a los síntomas músculo-esqueléticos y, en los perfiles más complejos, por desacondicionamiento físico y reacondicionamiento muscular, conduce a síndromes miofasciales, neuropatías, fatiga crónica, depresión o ansiedad, que pueden llevar a diagnósticos erróneos². Por otra parte, los trastornos gastrointestinales funcionales son comunes entre los pacientes con SEDh, produciendo síntomas inexplicables con un diagnóstico diferencial difícil¹. Ocasionalmente, estos trastornos pueden asociarse con síndromes compresivos (SC) como el AMS o el síndrome del cascanueces⁶, por lo que deben sospecharse en pacientes con SEDh y dolor abdominal crónico refractario.¹

El AMS se caracteriza por una disminución del ángulo aorto-mesentérico que produce compresión de la tercera porción duodenal. La clínica que produce puede ser aguda, por obstrucción duodenal, o progresiva, con dolor posprandial, náuseas y saciedad precoz, como nuestra paciente.

Recientemente, se ha publicado un estudio de cohortes que estudia la asociación entre los SC y el SEDh¹. Como relación fisiopatológica entre ambos trastornos se postula, por un lado, que la mayor flexibilidad puede producir inestabilidad de la columna vertebral, dificultad para mantener la posición erecta y alterar la posición anatómica de estructuras vasculares intraabdominales¹; y, por otro, que las pérdidas de peso significativas, como en nuestro caso, producen una pérdida del almohadillado adiposo que en condiciones normales mantiene el ángulo aorto-mesentérica en una posición adecuada⁷.

El tratamiento de elección es el soporte nutricional, para lograr una ganancia ponderal mantenida que pueda mejorar los síntomas. El tratamiento quirúrgico, duodenoyeyunostomía laparoscópica, se reserva para casos refractarios y en los pacientes con SEDh se ha visto una mayor tasa de recidivas por la hiperlaxitud de los tejidos.¹

En definitiva, el diagnóstico y manejo de estas enfermedades es complejo y puede conllevar diagnósticos tardíos, retrasos terapéuticos y una atención inadecuada. Por tanto, es vital mantener un alto índice de sospecha y realizar un abordaje multidisciplinar para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sandmann W, Scholbach T, Verginis K. Surgical treatment of abdominal compression syndromes: The significance of hypermobility-related disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2021;187(4):570-578.
2. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, et al. Hypermobility Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):48-69.
3. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8-26.
4. AM Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet.* 1998;77(1):31-37.
5. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis.* 1973;32(5):413-418.
6. Amato ACM, da Silva AEC, Bernal IM, de Oliveira JC, Di Paschoal Almeida Ribeiro M, Schinzari PS, et al. Combined Nutcracker and Ehlers-Danlos Syndromes: A Case Report. *EJVES Vasc Forum.* 2020;47:12-17.
7. Farina R, Iannace FA, Foti PV, Conti A, Ini C, Libra F, et al. A Case of Nutcracker Syndrome Combined with Wilkie Syndrome with Unusual Clinical Presentation. *Am J Case Rep.* 2020;21:e922715.

Resonancia magnética precoz en infarto transmural y pericarditis epistenocárdica con coronariografía normal

Early MRI on transmural infarction and epistenocardic pericarditis with normal coronary angiography

Juliana Chen-Xu¹, Rui Coelho², Adelaide Dias³, Nuno Ferreira³

¹ Internal Medicine Department. Centro Hospitalar de Póvoa de Varzim/Vila do Conde (Portugal)

² Cardiology Department. Centro Hospitalar de Setúbal (Portugal)

³ Cardiology Department. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho (Portugal)

ABSTRACT

A 53-year-old male presented in the emergency room with two hours of intense squeezing retrosternal pain, irradiating to both arms, hyperhidrosis and nausea while resting. On admission, myocardial necrosis markers were in the normal range, EKG demonstrated ST elevation on inferior leads and transthoracic echocardiography showed hypokinesis of mid- and apical segments of inferior wall and inferior septum. The patient was referred to coronary angiography in which it did not demonstrate significant lesions. Therefore, we considered possible revascularized acute infarction after treatment with unfractionated heparin versus coronary vasospasm.

Still, a few hours later, pain relapsed, first without but afterwards with pleuritic characteristics associated with PR depression and maintained ST elevation on EKG, and Troponin T peak value at 36 hours after initial event. He began colchicine and non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain management after suspicion of perimyocarditis.

Cardiac MRI was performed demonstrating recent transmural infarction on distal right coronary artery/posterior descending artery territories including a central area of microvascular obstruction and signs of post-infarction pericarditis.

Hence, the patient probably developed a rapidly established transmural infarction that was revascularized by administration of heparin with the progressing post-infarction pericarditis.

This case shows the predicament of administration of reperfusion agents by allowing the rapid revascularization which is beneficial for the patient but depriving the definite diagnosis from the clinicians. It also demonstrates the importance of cardiac MRI to elucidate and confirm our suspicions.

Keywords: Myocardial infarction, pericarditis, coronary angiography, ventriculography.

CLINICAL CASE

A 53-year-old male presented in the emergency room with two hours of intense squeezing retrosternal pain, irradiating to both arms, hyperhidrosis and nausea while resting. As for vascular risk factors, he was an active smoker.

Initial EKG demonstrated ST elevation on inferior leads and immediately was given 250 mg of acetylsalicylic acid, 5.000 U of unfractionated heparin, morphine, and nitrates.

RESUMEN

Un varón de 53 años acudió a urgencias con dos horas de intenso dolor retroesternal opresivo, irradiado a ambos brazos, hiperhidrosis y náuseas en reposo. En el momento del ingreso los marcadores de necrosis miocárdica estaban en rango normal, el electrocardiograma demostró elevación del ST en derivaciones inferiores y la ecocardiografía transtorácica mostró hipoquinesia de segmentos medios y apicales de pared inferior y septo inferior. El paciente fue remitido a coronariografía en la que no se demostraron lesiones significativas. Por tanto, se consideró posible infarto agudo revascularizado tras tratamiento con heparina no fraccionada frente a vasoespasm coronario.

Aún así, pocas horas después, el dolor recidivó, desarrollando características pleuríticas asociadas a depresión del PR y elevación del ST mantenida en el EKG, y valor pico de Troponina T a las 36 horas del evento inicial. Inició colchicina y antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento del dolor tras sospechar perimiocarditis.

Se realizó una resonancia magnética cardíaca que demostró un infarto transmural reciente en los territorios distales de la arteria coronaria derecha/arteria descendente posterior, incluida una zona central de obstrucción microvascular y signos de pericarditis postinfarto.

Por lo tanto, el paciente probablemente desarrolló un infarto transmural de instauración rápida que se revascularizó mediante la administración de heparina con la pericarditis postinfarto progresiva.

Este caso muestra el predicamento de la administración de agentes de perfusión al permitir la revascularización rápida que es beneficiosa para el paciente pero privando del diagnóstico definitivo a los clínicos. También demuestra la importancia de la RM cardíaca para dilucidar y confirmar nuestras sospechas.

Palabras clave: Infarto de miocardio, pericarditis, angiografía coronaria, ventriculografía.

On admission, myocardial necrosis markers were in the normal range and transthoracic echocardiography showed hypokinesis of mid- and apical segments of inferior wall and inferior septum. Upon this presentation, patient was referred for urgent percutaneous coronary intervention.

However, coronary angiography did not demonstrate significant lesions. Ventriculography was performed and confirmed akinesis of

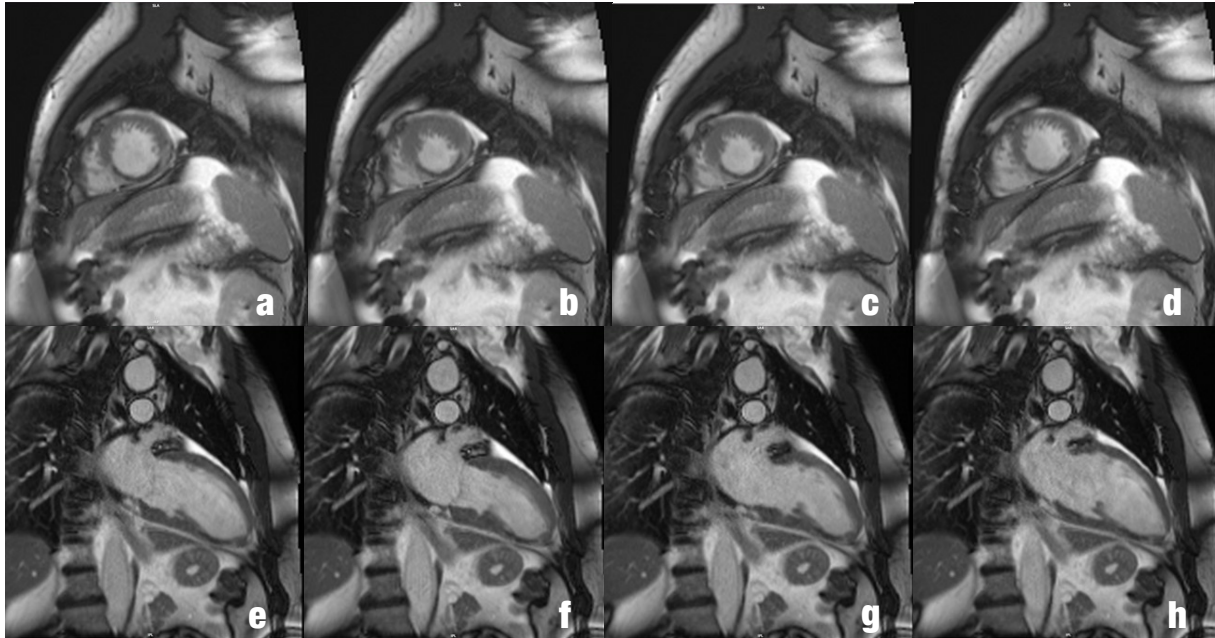


Figure 1. Sequence of short-axis (a-d) and two-chamber long-axis (e-h) cine images demonstrating inferoseptal akinesis and apical inferior wall dyskinesia. A central and subendocardial hyposignal region in the apical and septal segments of the inferior wall, indicating microvascular obstruction.

apical segment of inferior wall with preserved left ventricular systolic function. Aortography excluded aortic dissection. Therefore, we considered possible revascularized acute infarction after treatment with unfractionated heparin versus coronary vasospasm.

A few hours after coronary angiography, pain relapsed, at first without alteration during breathing cycle nor position and sustained ST elevation. We suspected a perimyocarditis instead of MI and administered anti-inflammatory drugs but without total resolution of the complaints.

Less than 24 hours after the initial event, worsened pain recurred with pleuritic characteristics associated with PR depression and maintained ST elevation on EKG, and continuous elevation of cardiac markers with peak values of Myoglobin of 539 ng/mL and Troponin T of 3270 ng/L, 36 hours after clinical onset. He began colchicine and non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain management after suspicion of post-infarction pericarditis. Pain slowly reduced.

Cardiac MRI was performed 24 hours after the initial event demonstrating recent transmural infarction on distal right coronary artery/posterior descending artery territories including a central area of MVO and signs of pericarditis (figures 1-3).

DISCUSSION

STEMI patients account for 25 to 35% of Acute Coronary Syndrome (ACS) and demand rapid reperfusion therapy^{1,2}. It is usually caused by acute occlusion of a coronary artery or its main branch by thrombosis of preexisting coronary atherosclerosis and plaque rupture³. Very often they progress to transmural infarction¹. Despite reinstatement of epicardial arteries, flow may not be adequate, specially within the microcirculation, visualized by cardiac MRI as microvascular obstruction

(MVO)^{3,4,5}. MVO causes persistent or recurrent chest pain with associated ST elevation even after revascularization.¹

Normal coronary angiography does not exclude acute myocardial infarction as they may have angiographically invisible plaques in the culprit vessels that can be seen in coronary computed tomography and ischemic changes seen on cardiac MRI.^{2,6,7}

The absence of a culprit vessel identification can be explained by recanalization, travelling embolus or vasospasm.⁷

Hence, in cases where angiography is not clarifying, cardiac MRI allows characterization, detection of complications and risk stratification for future major cardiac events.^{1,5,8}

According to these findings, we believe that the administration of heparin dissolved the occlusion within the culprit vessel, although the lesion had already progressed and evolved to an established transmural infarction with central core of MVO. Along with this rapidly progressed event, it was associated with an epistenocardic pericarditis complication.

This case shows that prompt administration of anticoagulation before cardiac angiography allows rapid revascularization which is beneficial for the patient but denies the definite diagnosis for the clinicians. It also demonstrates the importance of early cardiac MRI to elucidate and confirm our suspicions.

Hence, in cases where angiography is not clarifying, cardiac MRI allows establishment of final diagnosis, helps detection of complications and further risk stratification for future major cardiac events.^{1,5,8}

Thus, this case shows the importance of performing cardiac MRI in an early phase and, consequently the correct treatment orientation.

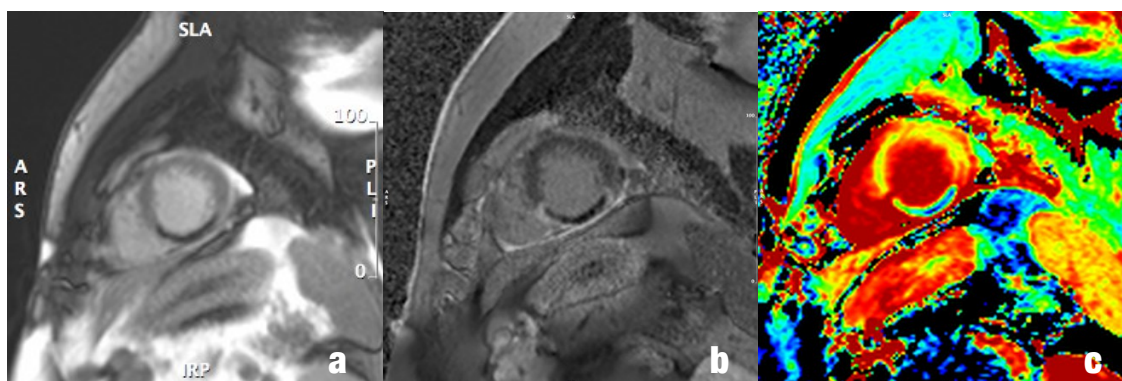


Figure 2. Early (a) and late (b) gadolinium enhancement in short-axis images showing acute transmural infarction in distal inferior and inferoseptal segments with a central and subendocardial core region of low signal intensity, indicating microvascular obstruction. Also, there is evidence of pericardial enhancement adjacent to the infarcted segments, suggestive of pericarditis. T1 mapping images after contrast (c) showing an area of absent contrast uptake in blue (arrow) corroborating the presence of microvascular obstruction.

Many studies have shown the benefit of early cardiac MRI, within the first week after the cardiac event^{1,5,8}. A few parameters detected in cardiac MRI, such as MVO, are associated with worst prognosis and require strict follow-up and rigorous risk factor control.

Therefore, besides individual experience in recognizing certain pathophysiologic events, the right early imaging support orientate us to the right path and allows us to prevent further complications.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

ACKNOWLEDGEMENTS

To Daniel Caeiro (MD) for helping in the revision of the article and guiding the authors throughout the process.

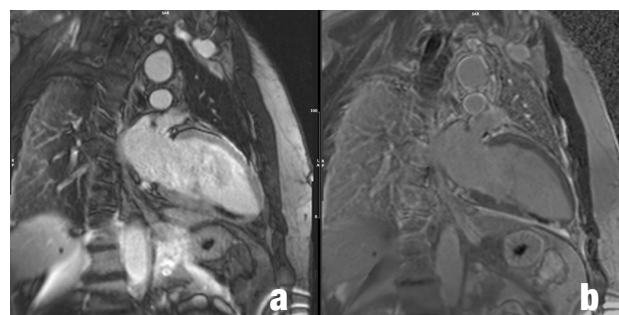


Figure 3. Early (a) and late (b) gadolinium enhancement in two-chamber long-axis images showing acute transmural infarction in the apical inferior segment with an area of microvascular obstruction. On late gadolinium enhancement (b), the hypersignal of pericardial inferior and lateral walls of the left ventricle are compatible for pericarditis.

BIBLIOGRAPHY

1. Broncano J, Bhalla S, Caro P, Hidalgo A, Vargas D, Williamson E, et al. Cardiac MRI in Patients with Acute Chest Pain. *Radiographics*. 2021;41(1):8-31.
2. Tayal B, Freeman P, Ericsson F, Kragholm KH, Andersen NH, Hagedorff A, et al. Characterisation of patients with and without cardiac magnetic resonance imaging abnormalities presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *Acta Cardiol*. 2021;76(7):760-768.
3. Huang Y, Lei D, Chen Z, Xu B. Factors associated with microvascular occlusion in patients with ST elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *J Int Med Res*. 2021;49(6):3000605211024490.
4. Desch S, Eitel I, de Waha S, Fuernau G, Lurz P, Gutberlet M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging parameters as surrogate endpoints in clinical trials of acute myocardial infarction. *Trials*. 2011;12:204.
5. Reindl M, Eitel I, Reinstadler SJ. Role of Cardiac Magnetic Resonance to Improve Risk Prediction Following Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2020;9(4):1041.
6. Díaz-Navarro R, Pepe RV, Silva González D. El rol de la resonancia magnética cardíaca en el diagnóstico diferencial entre miocarditis aguda e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST [Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of acute myocarditis mimicking a myocardial infarction]. *Rev Med Chil*. 2021;149(10):1399-1411.
7. Rajiah P, Desai MY, Kwon D, Flamm SD. MR imaging of myocardial infarction. *Radiographics*. 2013;33(5):1383-1412.
8. Vágó H, Szabó L, Dohy Z, Czibalmos C, Tóth A, Suhai FI, et al. Early cardiac magnetic resonance imaging in troponin-positive acute chest pain and non-obstructed coronary arteries. *Heart*. 2020;106(13):992-1000.

Cuando el virus "pintó" una presentación inusual

When the virus "painted" an unusual presentation

Marta Azevedo Ferreira, Joana Silva Marques

Interne Medicine Department. Hospital Beatriz Ângelo. Loures (Portugal)



An elderly woman in her mid-eighties was admitted to the emergency room with the sudden appearance of purplish lesions. Initially, the lesions appeared on her hands and face and then progressed to her upper and lower limbs, excluding the palms and soles. The patient had tested positive for SARS-CoV-2 nine days prior to admission through a polymerase chain reaction (PCR) test, but she remained asymptomatic throughout, showing no signs of fever, respiratory issues, gastrointestinal problems, or cardiac symptoms. She had not received the COVID-19 vaccine. Laboratory tests revealed mild lymphopenia without anemia or thrombocytopenia. Coagulation tests, blood smear analysis, and protein electrophoresis were normal. Further tests, including blood cultures, viral serologies (HIV, HCV, HBV, EBV, VDRL, and CMV), and autoimmunity markers, all came back negative. Drug-induced purpura was ruled out since there were no recent changes in medication. A chest-abdomen-pelvis CT scan was performed to rule out malignancy, which came back negative as well.

It was determined that the purpura was a complication of COVID-19, and the patient was treated with systemic corticosteroids. She responded excellently to the treatment, and there was no recurrence of the lesions after discontinuing the corticosteroid therapy.

There has been an increasing number of references in the literature regarding dermatological manifestations associated with COVID-19². Various patterns have been described in relation to this pandemic, including pseudo-chilblain, petechiae/purpuric rash, erythema multiforme-like rash, androgenetic alopecia, vesicular eruptions, urticarial

lesions, maculopapular rash, and livedo/necrosis³. The patient in this case exhibited a purpuric pattern associated with vasculitis.

It has been suggested that purpuric lesions, although relatively uncommon, occur more frequently in elderly patients with severe COVID-19³, which was not the case with this patient. Despite its primary respiratory impact, SARS-CoV-2 can also cause significant systemic manifestations, including cutaneous symptoms.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther.* 2020;33(5)
2. Gottlieb M, Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(9):1715–21.
3. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020 Jul;183(1):71–7.

Correspondencia: marta.azevedo.ferreira@hbeatrizangelo.pt

Cómo citar este artículo: Azevedo M, Silva J.

When the virus "painted" an unusual presentation. *Gaceta Clin* 2024; 85-1: 38.

Recibido: 06/03/2023 ; Aceptado: 13/06/2023 // <https://doi.org/10.22546/72/4092>

Un hallazgo incidental tardío que podría haber sido un hallazgo fatal tardío

A late incidental finding that could have been a late fatal finding

Virginia González Hidalgo, Ana María Mateos Díaz

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia. Cáceres.

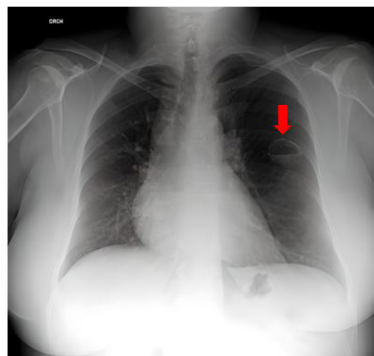


Imagen 1. Radiografía de tórax (proyección postero-anterior) donde se observa lesión de aspecto quístico con nivel hidroaéreo y bordes calcificados en segmento apical de lóbulo inferior izquierdo (flecha).

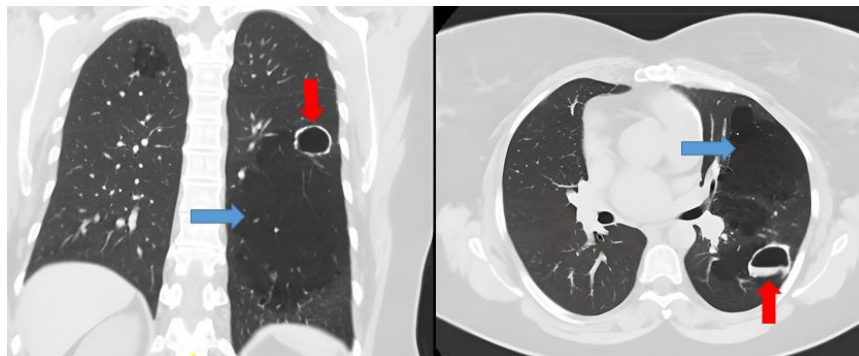


Imagen 2. Cortes coronal (a) y axial (b) de TC donde se observa gran lesión multiquística polilobulada con abundante contenido aéreo (flecha azul) localizada en pulmón izquierdo y cavidad ipsilateral con calcificación periférica asociada a nivel hidroaéreo probablemente por necrosis o sobreinfección (flecha roja).

Mujer de 42 años, intervenida de cardiopatía congénita en la infancia, con cuadro catarral recurrente de evolución tórpida. Se realizó radiografía de tórax donde se observó una lesión quística con bordes calcificados en pulmón izquierdo (Imagen 1). Exploración física anodina. Estudio analítico con hemograma y bioquímica general sin alteraciones; quantiferón y serologías de virus de la hepatitis B y C, citomegalovirus, hidatidosis, virus de Epstein-Barr y virus de la inmunodeficiencia humana negativas. Tomografía computarizada (TC) pulmonar, donde se visualizaron dos extensas masas multiquísticas polilobuladas con contenido aéreo y pobreza vascular compatible con malformación adenomatoidea quística (MAQ) (Imagen 2).

La MAQ es una malformación congénita infrecuente que consiste en la proliferación y dilatación anormal de los bronquiolos y alveolos terminales, con formación de quistes. Su presentación en la edad adulta es infrecuente, y cuando se produce, el diagnóstico es incidental o en el contexto de infecciones respiratorias recurrentes. Otras manifestaciones menos frecuentes son disnea, dolor torácico o neumotórax. El diagnóstico se realiza mediante radiología, inicialmente en radiografía se objetiva una lesión quística (a veces se observan alteraciones relacionadas con sus complicaciones). De elección es el TC, permitiendo establecer el diagnóstico, valorar la extensión, establecer la asociación a otras malformaciones congénitas o a complicaciones. No existe consenso para su manejo, abogándose por tratamiento conservador en casos asintomáticos, realizando controles radiológicos. En caso de precisar tratamiento, de elección es el quirúrgico, aunque en adultos no se han encontrado directrices específicas. El pronóstico depende de la extensión, la presencia de comorbilidades pulmonares o complicaciones.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thimmesch M, Khamis J, Senterre G, Dôme F, Dirix M. L'image du mois. Malformation adénomatoïde kystique congénitale [Congenital cystic adenomatoid malformation]. *Rev Med Liege*. 2021;76(2):69-70.
2. Ortega Zhindón DB, Torres Martínez R, Campos Badillo A. Malformación adenomatoidea quística, reporte de caso y revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax*. 2018;77(1): 34-7.
3. Durán Palacios IC, Rodrigo C. Malformación adenomatoidea quística: presentación tardía en un adulto joven que debuta con neumotórax [Cystic adenomatoid malformation: presenting late in a young adult and debuting with pneumothorax]. *Radiología*. 2015;57(2):176-8

Correspondencia: virginiagonhid@gmail.com

Cómo citar este artículo: González V, Mateos AM.

Un hallazgo incidental tardío que podría haber sido un hallazgo fatal tardío. *Galicia Clin* 2024; 85-1: 39.

Recibido: 26/03/2023; Aceptado: 13/06/2023 // <https://doi.org/10.22546/72/4102>

