

Revista oficial da Sociedade Galega de Medicina Interna (SOGAMI)

DIRECTOR

José López Castro
Servicio de Medicina Interna HCML (Lugo)

DIRECTOR ADJUNTO

Manuel Fernández Muínelo
Servicio de Medicina Interna CHUO (Ourense)

HEREDEROS DEL FUNDADOR DE GALICIA CLÍNICA

Luis Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Herederero del fundador de Galicia Clínica
Mercedes Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Herederera del fundador de Galicia Clínica

COMITÉ EDITORIAL

Gustavo Adolfo Parra Zuluaga MD FACP
Dep. Medicina Interna, Profesor Asociado Universidad Autónoma de Bucaramanga-UNAB (Bucaramanga, Colombia)

Jorge Óscar García Méndez
Dep. Medicina Interna-Infectología (Ciudad de México, México)

María Teresa Alves Pérez
NECOM Universidad de Vigo (Vigo, España)

Emilio José Casariego Vales
S. de Medicina Interna HULA (Lugo, España)

Antonio Javier Chamorro Fernández
S. de Medicina Interna CAUSA (Salamanca, España)

José Antonio Díaz Peromingo
S. de Medicina Interna HCUS (Santiago de Compostela, España)

Javier de la Fuente Aguado
S. de Medicina Interna PÓVISA (Vigo, España)

Juan Antonio Garrido Sanjuán
S. de Medicina Interna CHUF (Ferrol, España)

Carlos González Guitián
S. de Biblioteconomía CHUAC (A Coruña, España)

Fernando Antonio De La Iglesia Martínez
S. de Medicina Interna CHUAC (A Coruña, España)

Miguel Marcos Martín
S. de Medicina Interna CAUSA (Salamanca, España)

Paula Pesqueira Fontán
S. de Medicina Interna Hospital Barbanza (A Coruña, España)

Ramón Rabuñal Rey
Unidad de Enfermedades Infecciosas HULA (Lugo, España)

Hugo Guillermo Ternavasio de la Vega
S. de Medicina Interna CAUSA (Salamanca, España)

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

COMITÉ CIENTÍFICO

Marianne Camargo
Dpto. Internal Medicine Mount Sinai Medical Center (NYC, Estados Unidos)

Luis Barreto Campos
Dep. Medicina Interna (Lisboa, Portugal)

José Luis Díaz Díaz
S. de Medicina Interna CHUAC (A Coruña, España)

Elena Fernández Bouza
S. de Medicina Interna CHUF (Ferrol, España)

María José García Pais
S. de Medicina Interna HULA (Lugo, España)

Arturo González Quintela
S. de Medicina Interna HCUS (Santiago de Compostela, España)

Francisco Luis Lado Lado
S. de Medicina Interna HCUS (Santiago de Compostela, España)

José Masferrer Serra
S. de Medicina Interna HCV (Ourense, España)

Julio Montes Santiago
S. de Medicina Interna. EOXI Vigo (Vigo, España)

Rafael Monte Secades
S. de Medicina Interna HULA (Lugo, España)

José Domingo Pereira Andrade
S. de Medicina Interna CHUAC (A Coruña, España)

Antonio Pose Reino
S. de Medicina Interna HCUS (Santiago de Compostela, España)

Jorge Luis Torres Triana
S. de Medicina Interna CAUSA (Salamanca, España)

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

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano

Incluida en Latindex, IME-Biomedicina del CSIC, Dialnet, Dulcinea, Directory of Open Access Journals, ROAD (Directory of Open Access scholarly Resources), WorldCat, SunCat, Miar, Scilit, CiteFactor y Emerging Source Citation Index (ESCI)

Edita: SOGAMI / ISSN: 0304-4866
Depósito legal: C 3533-2008

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info



Índice

Summary

EDITORIAL

112 Infección invasiva por *Pseudomonas aeruginosa* en Galicia

Invasive infection by Pseudomonas aeruginosa in Galicia

Sousa-Domínguez A, Pérez-Rodríguez MT

ORIGINAL

114 Vigilancia de la resistencia a antibióticos en enfermedad invasiva por *Pseudomonas aeruginosa* en Galicia: 2013-2014

Surveillance of antibiotics resistance producing invasive disease for Pseudomonas aeruginosa in Galicia (Spain): 2013-2014

for Pseudomonas aeruginosa in Galicia (Spain): 2013-2014

Martínez-Lamas L, Paz I, Rodríguez-Conde I, Vasallo FJ, Pallarés MA, García-Garrote F, Losada I, Hervada X

REVISIÓN

120 Trombosis venosa esplácica

Splanchnic venous thrombosis

Pérez González A, Montes Santiago J, Rivera Gallego A

CASOS CLÍNICOS

124 The challenge of leading with multiple and severe gastrointestinal complications in a patient with systemic sclerosis

Batista R, Adelino L, Lopes C, Pimenta MF

127 Metastatic anaplastic oligodendroglioma

Patrão AS, Sequeira I, Jácome M, Maurício J

130 Levothyroxine Absorption Test in the management of a patient with persistent hypothyroidism

Monteiro JA, Ferreira M, Pires M, Fernandes C

133 Miller Fisher Syndrome - A Case Report

Pires M, Monteiro J, Chan S, Pinto L

135 Síndrome de distress respiratorio agudo asociado a eritrodermia psoriásica

Acute respiratory distress syndrome associated with erythrodermic psoriasis

Ameneiros-Lago E, Fernández-Fernández FJ, Rosende-Maceiras L

137 Multiple hematoma in young patient with sickle cell disease

Gordinho A, Rosado S, Soares A, Antunes M

139 Portal vein thrombosis as presenting feature of localized gastric adenocarcinoma

Freitas Gonçalves F, Aguiar Almeida P, França M

IMÁGENES EN MEDICINA

144 Slight hypodensities of the subcortical white matter

Freitas AR, Ribeiro H

145 A rare cause of dyspnea

Guedes L, Martins C

146 Takotsubo cardiomyopathy

Brito A, Dias P

UN RINCÓN PARA LA HISTORIA

147 Pioneras de la medicina en Galicia: las hermanas Fernández de la Vega y Olimpia Valencia

Medicine pioneers in Galicia: the sisters Fernández de la Vega and Olimpia Valencia

González Vázquez L, Gómez Fuentes M

Infección invasiva por *Pseudomonas aeruginosa* en Galicia

Invasive infection by Pseudomonas aeruginosa in Galicia

Adrián Sousa-Domínguez, María Teresa Pérez-Rodríguez

Unidad de Infecciosas. Servicio de Medicina Interna

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Fundación Biomédica Galicia-Sur

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno nosocomial muy frecuente, con múltiples factores de virulencia y versatilidad, y con capacidad para producir infecciones graves muy diversas. En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de infecciones nosocomiales producidas por este microorganismo, siendo muchas de las cepas multirresistentes (MDR) o extremadamente resistentes (XDR)¹.

Además, *P. aeruginosa* constituye, según el informe EPINE 2017², el tercer microorganismo más frecuentemente aislado en infecciones comunitarias (por detrás de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*). Estas infecciones habitualmente se producen en pacientes con un estrecho contacto con la asistencia sanitaria y uso frecuente de antibióticos (fibrosis quística, pacientes onco-hematológicos bajo tratamiento quimioterápico).

En este número de la revista Martínez-Lamas et al.³ analizan 357 aislamientos de *P. aeruginosa* en infecciones invasivas (únicamente muestras de sangre y LCR) recogidos durante los años 2013 y 2014 para mostrar los patrones de resistencia de este patógeno en Galicia. Esto nos permite realizar un análisis de en qué punto nos encontramos con respecto al resto de España y cómo han evolucionado las tasas de resistencia antibiótica desde los años 2013-2014 hasta la actualidad.

En el trabajo de Martínez-Lamas et al. se observaba una elevada resistencia a carbapenemes (22.1%), superior a la observada en España en 2013 (17.6%), aunque similar a los datos que nos aporta el ECDC en 2016 en nuestro país (21.4%)^{2,3}.

Comparando los datos de este trabajo con los datos más recientes de los que disponemos en España de 2016, también se observa una mayor tasa de resistencia a quinolonas (28.7% vs 23%), ceftazidima (17.1% vs 10.2%) y sobre todo en piperacilina/tazobactam que es prácticamente el doble en Galicia (18% vs 9.4%) que en España. La tasa de cepas multirresistentes (resistencia a 3 o más grupos de antimicrobianos) se mantiene en cifras similares al nivel europeo (12.4% vs 14%). Sin embargo, como también comentan los autores, el análisis de cepas procedentes de infecciones invasivas ha podido infraestimar este dato, ya que muchas de las cepas MDR o XDR, suelen proceder de muestras respiratorias o urinarias. Un hecho interesante que se señala en este trabajo es el porcentaje elevado de resistencia a colistina en nuestra comunidad (4.4%), si lo comparamos al nivel de Europa o del resto de España (cerca del 2%)^{5,6}. La facilidad de *P. aeruginosa* a desarrollar resistencia a los antimicrobianos se ha relacionado con varios factores (gran tamaño y versatilidad de su genoma, facilidad para constituirse en reservorios ambientales que pueden ser el nicho para cepas portadoras de genes de resistencia potencialmente transmisibles), aunque uno de los más reconocidos es el uso de antibióticos⁷. Aunque el trabajo de Martínez-Lamas et al. no aporta datos sobre consumo de antimicrobianos en cada centro o sobre el origen nosocomial o comunitario de la infección, es plausible que las diferencias observadas en los patrones de sensibilidad de los diferentes hospitales gallegos puedan explicarse por un diferente consumo de

“P. aeruginosa constituye, según el informe EPINE 2017, el tercer microorganismo más frecuentemente aislado en infecciones comunitarias (por detrás de Escherichia coli y Staphylococcus aureus)”

determinados antimicrobianos en cada centro.

En la última década cada vez es más evidente la necesidad de la puesta en marcha de medidas que tengan como objetivo un uso adecuado y racional de los antibióticos. Una de las más conocidas es la creación e implementación de programas de optimización de antimicrobianos (programas PROA). En los últimos años la evidencia sobre el impacto clínico y en la resistencia antibiótica de este tipo de intervenciones es cada vez mayor. Estos programas han demostrado su eficacia en la reducción del consumo de antibióticos y lo que es más importante, se han asociado con una reducción en la incidencia de infecciones invasivas por hongos y bacterias multirresistentes, así como una menor mortalidad por este tipo de infecciones⁸.

Teniendo en cuenta los resultados presentados en el trabajo publicado en este número sobre resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, la situación de Galicia, con respecto al resto de España y Europa, es cuanto menos preocupante. En base a la evidencia disponible, la lucha contra las bacterias multirresistentes constituye una prioridad en salud. Para ello es imprescindible un abordaje multidisciplinar. Se requiere de un trabajo integrado y colaborativo entre los diferentes profesionales que abordan en su día a día el diagnóstico, tratamiento o prevención de las infecciones, como son las Unidades de Enfermedades Infecciosas, Microbiología, Farmacia, Medicina Preventiva y Unidades de Críticos/Reanimación.

Bibliografía

1. Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P et al. Pseudomonas aeruginosa: resistance and therapeutic options at the turn of the new millenium. ClinMicrobiolInfec2007. 13:560-578.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. EPINE-Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals, ECDC, 2016-2017.
3. Martínez-Lamas L, Paz I, Rodríguez-Conde I, et al. Vigilancia de la resistencia a antibióticos en enfermedad invasiva por Pseudomonas aeruginosa en Galicia: 2013-2014. Gal Clin 2018.
4. The European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)-2013. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>.
5. The European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)-2016. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2016.pdf>.
6. Del Barrio-Tofiño E, López-Causapé C, Cabot G et al. Genomics and susceptibility profiles of extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa isolates from Spain. AntimicrobAgentsChemother2017. 61:11; e01589-17.
7. Buhl M, Peter S, Willmann M. Prevalence and risk factors associated with colonization and infection of extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa: a systematic review. Expert Rev Anti Infec Ther 2015; 13(9): 1159-1170.
8. Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro MV et al. Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. ClinInfectDis. 2017. 29;65(12): 1992-1999.

Vigilancia de la resistencia a antibióticos en enfermedad invasiva por *Pseudomonas aeruginosa* en Galicia: 2013-2014

Surveillance of antibiotics resistance producing invasive disease for Pseudomonas aeruginosa in Galicia (Spain): 2013-2014

Lucía Martínez-Lamas¹, Isabel Paz², Irene Rodríguez-Conde³, Francisco José Vasallo¹, M.^a Ángeles Pallarés⁴, Fernando García-Garrote⁵, Isabel Losada⁶, Xurxo Hervada⁶

¹Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. ²Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. ³Servicio de Microbiología. POVISA. Vigo. ⁴Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. ⁵Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo. ⁶Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia. Grupo de trabajo para el estudio de la resistencias a antibióticos en Galicia.

Resumen

Introducción. El objetivo de este estudio es conocer la sensibilidad antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa* productora de enfermedad invasiva en Galicia en 2013/2014, en el marco del Estudio de Vigilancia de las Resistencias Antimicrobianas.

Métodos. Se analizaron 357 aislamientos de *P. aeruginosa* en muestras de sangre o LCR en 9 hospitales de Galicia. Las variables fueron: procedencia, datos demográficos, tipo de muestra y sensibilidad antibiótica. Se usaron puntos de corte de CLSI. Para cada antibiótico se analizaron frecuencias, casos/100.000 habitantes, concordancia de la resistencia y diferencias entre hospitales, sexo y edad.

Resultados. El sexo predominante fue el masculino y la no sensibilidad superior en el grupo de 45 a 64 años con diferencias significativas a ciprofloxacino, imipenem, tobramicina y colistina. La no sensibilidad global: piperacilina/tazobactam 18%, ciprofloxacino 28.7%, ceftazidima 17.1%, cefepime 19.7%, imipenem 23.1%, meropenem 22.1%, tobramicina 13.0%; amikacina, 7.3% y colistina 4.4%. Los casos/100.000 habitantes fueron superiores en hombres según aumenta la edad. Sin analizar la colistina, el 57.1% de los aislamientos fueron sensibles a los otros grupos estudiados (piperacilina/tazobactam, quinolonas, ceftazidima, aminoglucósidos, carbapenems), el 19.4% fueron no sensibles a un antibiótico, 12.2% a dos, el 3.7% a tres, el 5.1% a cuatro y el 2.0% a todos los analizados.

Conclusiones. De los antibióticos evaluados, los más activos frente a *P. aeruginosa* fueron amikacina y colistina. Nuestros datos concuerdan con lo observado a nivel nacional, excepto para colistina. Deben evaluarse periódicamente patrones de sensibilidad de *P. aeruginosa* en cada zona y cada hospital para poder valorar las diferentes pautas terapéuticas.

Palabras clave. *Pseudomonas aeruginosa*, no sensibilidad, estudio multicéntrico, Galicia.

Introducción

Pseudomonas aeruginosa es un reconocido patógeno nosocomial de distribución universal. Puede encontrarse en la piel, axilas, nasofaringe y perineo de individuos sanos, que son con frecuencia el origen de la infección nosocomial. Debido a su capacidad de colonización se acantona en el ambiente hospitalario en dispositivos, endoscopios, sistemas de ventilación mecánica y también en estancias y superficies de unidades de críticos y hemodiálisis^{1,2}. Es un microorganismo oportunista que habitualmente causa infecciones graves de elevada morbimortalidad en inmunodeprimidos oncohematológicos, en pacientes ingresados en unidades de

Abstract

Introduction. The aim of this study is to know the antibiotic sensitivity of the *Pseudomonas aeruginosa*, which produces invasive infections in Galicia in 2013/2014, in the framework of the Surveillance Study of Antimicrobial Resistance.

Methods. A total of 357 isolates of *P. aeruginosa* were analyzed in blood or CSF samples from 9 hospitals in Galicia. The variables were: origin, demographic data, sample type and antibiotic sensitivity. CLSI breakpoints were used. For each antibiotic we analyzed frequencies, cases/100.000 inhabitants, concordance of resistance and differences between hospitals, sex and age.

Results. The majority of patients were male gender and the not-sensitives were superior in the 45 to 64 age group with significant differences to ciprofloxacin, imipenem, tobramycin and colistin. The overall not-sensitivity isolates was: piperacillin/tazobactam 18%, ciprofloxacin 28.7%, ceftazidime 17.1%, cefepime 19.7%, imipenem 23.1%, meropenem 22.1%, tobramycin 13.0%, amikacin 7.3% and colistin 4.4%. The cases/100,000 inhabitants were higher in men as age increasing. Without analyzing colistin, the 57.1% of the isolates were sensitive to other antibiotics studied (piperacillin/tazobactam, quinolones, ceftazidime, aminoglycosides, carbapenems), 19.4% were not-susceptible to only one antibiotic, 12.2% to two, 3.7% to three, 5.1% to four and 2.0% to all antibiotics tested.

Conclusions. Of the antibiotics tested, the most susceptible to *P. aeruginosa* were amikacin and colistin. Our data are consistent with the observed ones nationwide except colistin. Sensitivity patterns of *P. aeruginosa* should be periodically evaluated in each area and each hospital in order to assess the different therapeutic regimens.

Key words. *Pseudomonas aeruginosa*, non-sensitivity, multicenter study, Galicia.

críticos, en tratamiento con antibióticos de amplio espectro, en grandes quemados y pacientes con fibrosis quística². Las infecciones nosocomiales que más frecuentemente causa son neumonía, bacteriemia e infección de la herida quirúrgica y de la vía urinaria².

Pseudomonas aeruginosa es resistente a la mayoría de las penicilinas y cefalosporinas (excepto ceftazidima), tetraciclinas, cotrimoxazol y rifampicina. Esta resistencia se debe a la baja permeabilidad de la membrana externa, a la existencia de bombas activas de expulsión y a la producción de enzimas modificadoras, betalactamasas y carbapenemasas. *Pseudomonas aeruginosa* presenta una sensibilidad variable

a piperacilina/tazobactam, ceftazidima, carbapenemas, aminoglucósidos y fluorquinolonas³.

El objetivo de este estudio es conocer la situación global de la sensibilidad antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa* en infecciones invasivas (sangre y LCR) en la comunidad gallega. Para ello se llevó a cabo un análisis sobre la sensibilidad antibiótica de las cepas aisladas durante el bienio 2013-2014. Este estudio está en el marco del Estudio de resistencias a antimicrobianos en Galicia^{4,5} que se inició en 2007 con el estudio de no sensibilidades a tres microorganismos, que se amplió a 5 en 2013/2014, dentro de los cuales está la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*. Además, este estudio va encaminado a cumplir con las directrices que el Plan Nacional de Resistencias (PRAN) indica a las comunidades autónomas, y próximamente (2017) ampliará el estudio de vigilancia a 7 microorganismos.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el que participaron 9 hospitales de Galicia. Esto comprende la casi totalidad de la población gallega, alrededor de 2.700.000 habitantes.

La fuente de información fueron los laboratorios de Microbiología de dichos hospitales, a los que se les solicitó el envío de los datos de sensibilidad de todas las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de sangre y líquido cefalorraquídeo, durante el bienio 2013 y 2014.

Recogida de datos. No se consideraron las cepas aisladas en un mismo paciente con menos de un mes de diferencia entre ellas.

Se solicitó a los centros participantes el envío al servicio de Epidemiología de la Dirección Xeral da Saúde Pública de una serie de datos referentes a la procedencia del paciente, datos demográficos (sexo, edad), tipo de muestra (sangre o LCR), fecha de recogida de la muestra, así como a los resultados de las CMI de los antibióticos analizados y su interpretación. Estos datos fueron introducidos en una base de datos común. Al final del estudio se realizó un informe con los resultados que fue validado por cada centro.

Estudio microbiológico. Los antibióticos testados fueron piperacilina/tazobactam, ciprofloxacino, cefotaxima, ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem, tobramicina, amikacina y colistina. La interpretación de los resultados se realizó siguiendo los criterios del CLSI.

Las pruebas de identificación bioquímica y de sensibilidad antibiótica fueron realizadas con los sistemas automatizados Microscan (Beckman, EEUU), Vitek 2 (Biomérieux, Francia) y BD Phoenix (Becton Dickinson, Bioscience), siguiendo la metodología de trabajo recomendada por los fabricantes, tanto para la identificación como para la lectura de los antibiogramas. La confirmación de algunas resistencias discrepantes se realizó por los métodos que contempla CLSI.

Estudio estadístico. Todos los datos proporcionados por los hospitales fueron registrados, almacenados y procesados en una base de datos con el programa Excel versión 2010. El análisis estadístico se realizó con la aplicación Epidat versiones 3.1 y 4.0.

Se calcularon los porcentajes de no sensibilidad (sensibilidad intermedia y resistente) de *P. aeruginosa* con el intervalo de confianza del 95% (IC95%) a los antibióticos estudiados y se relacionaron con variables demográficas como la edad y sexo de los pacientes y también con los hospitales de procedencia de las cepas. Para determinar la asociación o independencia entre dos variables, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson y se consideró que había diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de $p < 0,05$. Para medir la concordancia de no sensibilidad entre dos antibióticos se utilizó el índice kappa, que se interpretó según los criterios de Altman⁶.

Resultados

Durante los años 2013 y 2014 se notificaron 357 aislamientos de *P. aeruginosa*, 181 en 2013 y 176 en 2014. Las muestras de las que procedieron los aislamientos fueron 1'7% de líquido cefalorraquídeo y 98'3% de sangre. El 66'1% procedían de hombres y el 33'9% de mujeres. Respecto a la edad, la no sensibilidad se incrementa en los mayores (tabla 1). La incidencia (casos/100.000 habitantes) de los aislamientos no sensibles de las infecciones invasoras por *P. aeruginosa* durante el período del estudio, por edad y sexo (tabla 2), de modo que fueron superiores en hombres que en mujeres y a medida que aumenta la edad, excepto para el grupo de 0 a 4 años.

Los resultados de la no sensibilidad en relación con los hospitales estudiados se muestran en la tabla 3.

Piperacilina/tazobactam. La no sensibilidad a piperacilina/tazobactam ($n=300$) fue del 18'0% (IC95%, 13'5%-22'5%), con mayor no sensibilidad en POVISA 38'5% ($p=0'04$) y menor en el CHUAC 9'4% ($p=0'04$) (tabla 3). No hubo diferencias por sexo o edad (tabla 1).

Ciprofloxacino. La no sensibilidad global a ciprofloxacino ($n=356$) fue del 28'7% (IC95%, 23'8%-33'5%) y no hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres y aunque la prueba de tendencia lineal de la edad fue negativa, en el grupo de de 45 a 64 años el porcentaje de no sensibles fue estadísticamente significativo respecto al total (tabla 1).

Cefalosporinas. La no sensibilidad a ceftazidima ($n=357$) fue del 17'1%, (IC 95% 13'04%-21'1%). No existió diferencia significativa respecto al sexo o la edad. En el CHOP, el alto porcentaje de aislamientos no sensibles fue estadísticamente significativo ($p=0'002$) en relación al resto de los hospitales (tabla 3).

La no sensibilidad global de *P. aeruginosa* a cefepime ($n=345$) fue del 19'7% (IC 95% 15'4%-24'05%). No existieron diferencias significativas respecto al sexo o a la edad. Ese porcentaje fue más alto en el hospital en el CHOP y en el Arquitecto Marcide y en el HULA (tabla 3). Existe muy buena concordancia entre los aislamientos no sensibles a cefepime y ceftazidima, índice kappa=0'98 ($p < 0'001$).

Carbapenems. Respecto a la no sensibilidad global a imipenem ($n=347$) fue del 23'1% (IC95%, (IC95%, 18'5%-27'7%). No hubo diferencias significativas en relación al

Tabla 1. Porcentaje de no sensibilidad (n= número de casos analizados) de *P. aeruginosa* por sexo y grupo de edad. Bienio 2013/2014.

2013/2014	Piperacilina/tazobactam	ciprofloxacino	ceftazidima	cefepime	imipenem	meropenem	tobramicina	amikacina	colistina
SEXO									
Hombre (n=236)	17'0 (n=200)	26'0 (n=235)	16'9 (n=236)	21'6 (n=227)	23'1 (n=229)	21'8 (n=220)	10'4 (n=230)	4'7 (n=211)	4'7 (n=193)
Mujer (n=121)	20'0 (n=100)	33'9 (n=121)	17'4 (n=121)	16'1 (n=118)	22'9 (n=118)	22'7 (n=110)	18'3 (n=115)	12'4 (n=105) (p=0'01)	4'0 (n=100)
TOTAL	18'0 (n=300)	28'7 (n=355)	17'1 (n=357)	19'7 (n=345)	23'1 (n=347)	22'1 (n=330)	13'0 (n=345)	7'3 (n=316)	4'4 (n=293)
2013/2014	Piperacilina/tazobactam	ciprofloxacino	ceftazidima	cefepime	imipenem	meropenem	tobramicina	amikacina	colistina
GRUPO EDAD (AÑOS)									
0 a 4 (n=2)	50 (n=2)	50'0 (n=2)	50'0 (n=2)	50'0 (n=2)	50'0 (n=2)	50'0 (n=2)	50'0 (n=2)	100 (n=1)	0'0 (n=2)
5 a 14 (n=1)	0'0 (n=1)	0'0 (n=1)	0'0 (n=1)	0'0 (n=1)	0'0 (n=1)	0'0 (n=1)	0 (n=1)	0'0 (n=1)	0'0 (n=1)
15 a 44 (n=29)	15'0 (n=20)	28'6 (n=28)	24'1 (n=29)	24'1 (n=29)	35'7 (n=28)	33'3 (n=27)	18'5 (n=27)	0'0 (n=27)	0'0 (n=24)
45 a 64 (n=74)	24'2 (n=62)	44'6 (n=74) (p<0'001)	21'6 (n=74)	23'9 (n=71)	39'7 (n=73) (p<0'001)	37'1 (n=70)	23'9 (n=71) (p=0'002)	9'7 (n=62)	9'5 (n=63) (p=0'02)
65 a 74 (n=96)	15'9 (n=82)	21'9 (n=96)	17'7 (n=96)	17'8 (n=90)	16'0 (n=94)	13'5 (n=89)	9'7 (n=93)	11'6 (n=86)	3'9 (n=77)
≥75 (n=154)	16'5 (n=133)	25'3 (n=154)	13 (n=154)	17'8 (n=152)	16'9 (n=148)	17'19 (n=140)	8'7 (n=150)	4'3 (n=139)	3'2 (n=126)
TOTAL	18'0 (n=300)	28'7 (n=355)	17'1 (n=356)	19'7 (n=345)	23'1 (n=346)	22'1 (n=329)	13'0 (n=344)	7'3 (n=316)	4'4 (n=293)

Test estadístico: chi-cuadrado de Pearson. Significación estadística p<0'05

sexo. Según la edad, la no sensibilidad en el grupo de 45 a 64 años fue superior en relación al resto, y esa diferencia fue estadísticamente significativa (tabla 2).

Se estudió la no sensibilidad a meropenem (n=329) y fue del 22'1% (IC95%, 17'5%-26'9%). No se encontraron diferencias significativas respecto al sexo. Como en el otro carbapenem estudiado, imipenem, la no sensibilidad fue superior en el grupo de 45 a 64 años (tabla 1). La concordancia de la no sensibilidad de imipenem y meropenem fue buena, índice kappa=0'74 (p<0'001). También se calculó la concordancia entre la no sensibilidad entre imipenem y ciprofloxacino, dando como resultado una concordancia débil (Kappa=0'36).

Aminoglucósidos. El 13'0% (IC 95%, 9'3%-16'7%) de los aislamientos (n=345) fueron no sensibles a tobramicina con diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (tabla 1). En el grupo de 45 a 64 Años hubo un porcentaje de aislamientos no sensibles mayor que el global

con diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los grupos de edad (tabla 1). Según los hospitales destaca el alto porcentaje de cepas no sensibles en el CHOP 43'9% (p<0'001), que supone el doble del porcentaje de resistencia global (tabla 3).

En relación a la amikacina (n=316) el 7'3% (IC95%, 4'25%-10'3%) fue resistente. Fue más frecuente en hombres (p=0'01). No hubo diferencias según el hospital de procedencia de los aislamientos.

Colistina. El porcentaje de aislamientos no sensibles a colistina fue del 4'4% (IC 95% 1'9%-6'7%). Solo hubo dos aislamientos clasificados como resistentes, ambos en el CHUO. Hubo 11 aislamientos con sensibilidad intermedia, 4 de ellos en el CHUAC, con diferencia significativa en relación al resto (p=0'01). No hubo diferencias en relación al sexo, pero sí en cuanto a la edad (tabla 1).

Tabla 2. Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *P. aeruginosa* 2013 a 2014.

2013/2014	Piperacilina/tazobactam	ciprofloxacino	ceftazidima	cefepime	imipenem	meropenem	tobramicina	amikacina	colistina
0 a 4	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'0
5 a 14	0'0	0'0	0'0	0'0	0'0	0'0	0'0	0'0	0'0
15 a 44	0'3	0'8	0'7	0'7	1'0	0'9	0'5	0'0	0'0
45 a 64	2'0	4'3	2'1	2'2	3'9	3'4	2'2	0'8	0'8
65 a 74	4'3	7'0	5'7	5'3	5'0	4'0	3'0	3'3	1'0
≥75	6'3	11'1	5'7	7'8	7'1	7'1	3'7	1'7	1'1
Hombre	2'6	4'6	3'0	3'7	4'0	3'6	1'8	0'75	0'7
Mujer	1'4	2'9	1'5	1'3	1'9	1'8	1'5	0'9	0'3

Tabla 3. Porcentaje de no sensibilidad (n=número de casos analizados) de *P. aeruginosa* por hospital. Bienio 2013/2014.

2013/2014	Piperacilina/tazobactam (n=300)	Ciprofloxacino (n=356)	Ceftazidima (n=357)	Cefepime (n=345)	Imipenem (n=347)	Meropenem (n=330)	Tobramicina (n=345)	Amikacina (n=316)	Colistina (n=293)
HOSPITAL									
CHOP	-	58'5* (n=41)	33'3* (n=42)	31'7* (n=41)	43'9* (n=41)	47'5* (n=40)	40'5* (n=42)	14'3 (n=42)	0'0 (n=40)
CHUO	11'9 (n=42)	38'1 (n=42)	7'1 (n=42)	14'3 (n=42)	11'9 (n=42)	11'9 (n=42)	2'4* (n=42)	2'4 (n=41)	5'7 (2 resistente) (n=35)
CHUAC	9'4* (n=64)	23'4 (n=64)	7'8* (n=64)	14'1 (n=64)	25'4 (n=63)	17'9 (n=56)	3'1* (n=64)	4'7 (n=64)	13'5** (n=52)
CHUS	21'9 (n=64)	18'8 (n=64)	17'2 (n=64)	23'4 (n=64)	21'9 (n=64)	18'8 (n=64)	10'9 (n=64)	4'8 (n=63)	1'6* (n=63)
HCCo	0'0 (n=10)	20'0 (n=10)	0'0 (n=10)	10'0 (n=10)	10'0 (n=10)	25'0 (n=4)	0'0 (n=10)	10'0 (n=10)	25'0 (n=4)
HFE	30'0 (n=20)	35'0 (n=20)	30'0 (n=20)	30 (n=20)	30'0 (n=20)	30'0 (n=20)	10'0 (n=20)	0'0 (n=20)	0'0 (n=20)
CHUVI	20'5 (n=44)	25'5 (n=51)	21'6 (n=51)	18'6 (n=43)	21'6 (n=51)	20'4 (n=49)	15'2 (n=46)	8'3 (n=24)	0'0 (n=43)
HULA	20'9 (n=43)	19'6 (n=51)	13'7 (n=51)	20'8* (n=38)	14'0 (n=43)	16'7 (n=42)	15'6 (n=45)	13'7 (n=51)	8'6 (n=23)
POVISA	38'5* (n=13)	23'1 (n=13)	30'8 (n=13)	0'0 (n=13)	23'1 (n=13)	23'1 (n=13)	16'7 (n=12)	0'0 (n=1)	0'0 (n=13)
TOTAL	18 (n=300)	28'7 (n=356)	17'1 (n=357)	19'7 (n=345)	23'1 (n=347)	22'1 (n=330)	13'0 (n=345)	7'3 (n=316)	4'4 (n=293)

Test estadístico: chi-cuadrado de Pearson. *Significación estadística p<0'05 **cepas con sensibilidad intermedia

Multiresistencia. Comparación EARS-N. Se analizó la multiresistencia de *P. aeruginosa* a antibióticos seleccionados según el criterio del EARS-N. En el 82'4% de los aislamientos constan los datos de la no sensibilidad a los 5 antibióticos analizados por el EARS-N. Los resultados obtenidos se compararon con los del EARS-N del año 2013 (tabla 4).

Discusión

En este trabajo se presentan por primera vez los datos para toda Galicia sobre el nivel de no sensibilidad de los aislamientos de *P. aeruginosa* frente a un grupo de antimicrobianos activos para este microorganismo. Este estudio multicéntrico muestra resultados representativos de toda la Comunidad Autónoma. El escaso número de aislamientos en relación con el alto número de hospitales participantes puede ser atribuido porque solo se estudiaron muestras invasivas de sangre y LCR, y estas infecciones suelen ser más frecuentes a nivel respiratorio o urinario.

P. aeruginosa es intrínsecamente resistente a un gran número de antimicrobianos. Así mismo, la resistencia a los antimicrobianos anti-pseudomónicos es común en Europa con porcentajes de resistencia mayores del 10% para la mayoría de ellos, excepto en el grupo de las polimixinas que todavía mantienen un 2% de resistencia. En los últimos años se ha puesto de manifiesto un incremento significativo en la no sensibilidad a carbapenems en España y a nivel europeo, junto con un descenso de la misma en el grupo de fluoroquinolonas y aminoglucósidos (4%)⁷.

De los antibióticos evaluados en el estudio, los más activos frente a *P. aeruginosa* fueron amikacina y colistina, cuya resistencia se objetivó por debajo del 10%. La resistencia a ceftazidima y piperacilina/tazobactam aunque superior al 10% todavía mantiene porcentajes aceptables para el tra-

tamiento empírico de las infecciones por este tipo de microorganismo, a pesar haber sido antibióticos ampliamente utilizados para su tratamiento. En nuestra área se constata un elevado porcentaje de resistencia a carbapenems con un valor cercano al 23%, con bajos porcentajes de resistencia a aminoglucósidos (tobramicina 13'0%, 7'3% colistina), probablemente relacionados con las precauciones en su uso a fin de reducir la toxicidad renal⁸. La resistencia a quinolonas es elevada con porcentajes cercanos al 30%, lo que corrobora el posible ascenso de la misma y posterior estabilización en nuestro país durante los últimos años, probablemente sea reflejo del uso extendido a nivel comunitario^{9,10}. En general, la exposición a cualquier anti-pseudomónico se relaciona con la inducción de resistencia, aunque este efecto es mayor en fluoroquinolonas y carbapenems^{11,12,13}, lo que concuerda con los elevados porcentajes de resistencia obtenidos para ambos en nuestra comunidad autónoma.

Casal *et al*⁴, en un estudio que reportaba la evolución de las resistencias de *P. aeruginosa* en España con aislamientos procedentes de muestras principalmente no invasivas, en el período 2005 a 2010, indicaba tendencia de la resistencia estable, con menor resistencia en tobramicina y meropenem y mayor en gentamicina, ciprofloxacino y cefepima. Estudios recientes, muestran tasas de resistencia a uno o dos antimicrobianos que alcanzan el 24% con porcentajes de multiresistencia y resistencia extrema de 33% y 10%, respectivamente. No obstante las tasas de multiresistencia (resistencia a tres o más grupos de antimicrobianos) y resistencia extrema son inferiores en nuestro estudio que las observadas a nivel nacional¹⁵. Sin embargo se encuentran cercanas al nivel europeo (12,4%)⁷. En nuestra comunidad, en comparación con los informes de la Red de Vigilancia Europea (EARS-N 2013) el porcentaje de sensibilidad a todos los fármacos incluidos en el estudio fue

Sensibilidad combinada de *P. aeruginosa* a diferentes antibióticos y su comparación con el EARS-N 2013

		EARS-N 2013	
no sensibilidad única		19,4	13,6
	ceftazidima	0	0,8
	quinolonas	10,5	4,1
	carbapenemes	6,1	4,9
	Piperacilina/tazobactam	1	1,6
	aminoglucósidos	1,7	2,2
no sensibilidad doble		12,2	7,6
	quinolonas+aminoglucósidos	2,4	2,2
	Piperacilina/tazobactam+ceftazidima	4,8	2,0
	quinolonas+carbapenemes	3,4	1,3
	aminoglucósidos+carbapenemes	0,3	0,5
	Piperacilina/tazobactam+carbapenemes	1	0,5
	Piperacilina/tazobactam+quinolonas	0	0,3
	ceftazidima+carbapenemes	0,3	0,2
	quinolonas+ceftazidima	0,3	0,2
	Piperacilina/tazobactam+aminoglucosidos	0	0,2
	ceftazidima+aminoglucosidos	0	0,1
no sensibilidad triple		3,7	5,4
	quinolonas+aminoglucósidos+carbapenemes	0,3	1,8
	Piperacilina/tazobactam+ceftazidima+carbapenemes	2,4	0,9
	Piperacilina/tazobactam+quinolonas+aminoglucósidos	0	0,8
	Piperacilina/tazobactam+quinolonas+ceftazidima	0,3	0,5
	Piperacilina/tazobactam+quinolonas+carbapenemes	0,7	0,3
	quinolonas+ceftazidima+aminoglucosidos	0	0,3
	quinolonas+ceftazidima+carbapenemes	0	0,3
	piperacilina+carbapenemes+aminoglucosidos	0	0,2
	Piperacilina/tazobactam+ceftazidima+aminoglucosidos	0	0,2
	ceftazidima+aminoglucosidos+carbapenemes	0	0,1
no sensibilidad cuádruple		5,1	4,3
	Piperacilina/tazobactam+quinolonas+aminoglucósidos+carbap	0,7	1,3
	quinolonas+ceftazidima+aminoglucósidos+carbapenemes	0,3	1,2
	ceftazidima+quinolonas+piperacilina/tazobactam+aminoglucósi	1,4	0,9
	Piperacilina/tazobactam+fluorquinolonas+ceftazidima+carbape	2,7	0,7
resistentes a todos		2,0	4,6

inferior (57,1% vs. 64,5%), la panresistencia (resistencia a todos los fármacos excepto a la colistina) inferior en casi un 2%, al igual que la no sensibilidad triple. No obstante, la no sensibilidad única, doble y cuádruple superó a la obtenida en el estudio europeo, siendo el incremento especialmente relevante en el caso de la no sensibilidad única y doble.

A pesar de la correlación observada entre los aislamientos no sensibles a ceftazidima y cefepime, así como la buena concordancia entre los carbapenems estudiados, la inferencia de los resultados no es posible dado que en ambos casos pueden generarse fenotipos de resistencia selectivos frente a alguno de ellos^{16,17}.

Dado el creciente problema derivado de la multiresistencia en *P. aeruginosa*, se ha incrementado el uso de colistina para el tratamiento de las infecciones causadas por estas cepas. Las causas de la resistencia a colistina todavía no están totalmente aclaradas y en su mayoría son el resultado de mecanismos adaptativos y por tanto reversibles con la suspensión del tratamiento¹⁸.

Sorprendentemente, en nuestra comunidad la tasa de no sensibilidad a colistina es del 4,4%, siendo una cifra elevada en comparación con los niveles europeos (2%)⁷, y con los resultados del estudio de Cagot et al¹⁵, que como nosotros estudia las resistencias de *P. aeruginosa* en muestras de sangre, y que reportan una resistencia a colistina del 3% utilizando los puntos de corte con los criterios de EUCAST. En nuestro estudio tan sólo dos aislamientos se consideraron resistentes, los otros tuvieron sensibilidad intermedia resaltando que las pruebas de sensibilidad a colistina sólo se evaluaron en 293 de 357 aislamientos estudiados.

Este estudio presenta las limitaciones de los estudios retrospectivos, con mayor riesgo de sesgos de selección e información. Además, no ha sido posible diferenciar si los aislados correspondían a infecciones nosocomiales o fueron adquiridos previamente al ingreso del paciente. En general, como se ha demostrado en estudios previos los aislamientos de *P. aeruginosa* nosocomiales son más resistentes a antibióticos anti-pseudomónicos, que los comunitarios, aunque

los niveles de resistencia en los aislamientos comunitarios son también destacables¹⁹. Por otro lado no se dispone de datos sobre los mecanismos moleculares implicados en la resistencia de nuestros aislamientos.

El análisis de los factores de riesgo para la aparición de multiresistencia en *P. aeruginosa* es muy complejo, dada la diversidad de mecanismos implicados y la variabilidad de las bases genéticas que los sustentan, asociándose la presencia de *Pseudomonas* multiresistente a un tipo de paciente o enfermedades concretas (fibrosis quística, institucionalización entre otras)²⁰. Probablemente, esta sea la causa del incremento de resistencia con la edad observado en nuestros aislamientos, ya que son los pacientes de edad avanzada los que más frecuentemente presentan alguno de estos factores de riesgo y esto está en relación con el espectro de población de nuestra comunidad en la cual la población tiende al envejecimiento. En nuestro caso, las diferencias encontradas entre los distintos hospitales se pueden explicar por el distinto uso de los antibióticos en cada centro, por las variaciones geográficas de los mecanismos de resistencia de *P. aeruginosa*, las diferencias que existen entre los hospitales en relación con la edad y características demográficas de la población atendida, así como de los tipos de procesos asistenciales y pacientes ingresados en cada uno de los hospitales. El elevado porcentaje de resistencias presentado en el CHOP en relación al resto de los hospitales es debido a un brote que se produjo a lo largo del año 2014 y al escaso tamaño muestral.

Estas diferencias avalan la importancia de realizar estudios de los patrones de sensibilidad de *P. aeruginosa* en cada zona, incluso de cada hospital en particular, y hacerlo periódicamente, para poder valorar las diferentes pautas terapéuticas posibles. Esto está en el marco que promulga el PRAN, y a partir de estos resultados se podrían realizar guías clínicas para orientar sobre el manejo de este tipo de infecciones. Es muy importante vigilar la resistencia a colistina, dado a la elevada tasa de no sensibilidad en nuestra área, en relación con otros estudios publicados.

Bibliografía

1. Blondel-Hill E, Henry DA, Speert DP. *Pseudomonas*. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of Clinical Microbiology. 9th Edition, ASM Press, Washington DC. 2007; p. 734-748.
2. D'Agata E. *Pseudomonas aeruginosa* and other *Pseudomonas* species. En: Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th Edition, Churchill-Livingstone. ELSEVIER. 2015; p. 2518-2531.
3. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. Enferm. Infecc. Microbiol Clin 2010; 28(10):426-436.

4. Treviño M, Losada I, Pallarés MA, Vassallo FJ, Coira A, Fernández-Pérez B et al. Vigilancia de la resistencia a los antibióticos en *Staphylococcus aureus* en Galicia: 2007-2012 Rev Esp Quimioter 2015; 28(6): 289-294.
5. Treviño M, Losada I, Fernández-Pérez B, Coira A, Peña-Rodríguez MF, Hervada X et al. Vigilancia de la sensibilidad a antimicrobianos de *Escherichia coli* productor de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia. Rev Esp Quimioter 2016; 29(2): 86-90.
6. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. New York. Chapman and Hall, 1991.
7. The European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)—2014. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>.
8. Asencio MA, Huertas M, Carranza R, Franco M, Castellanos J, Barberá JR et al. Tendencia de sensibilidad de los patógenos bacterianos más frecuentemente aislados en el Hospital General La Mancha Centro durante el periodo 2010-2012. Rev Esp Quimioter 2014; 27(4): 261-8.
9. Sanchez-Romero I, Cercenado E, Cuevas O, García-Escribano N, García-Martínez J, Bouza E et al. Evolution of the antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Spain: second national study (2003). Rev Esp Quimioter 2007; 20(2): 222-9.
10. Gasink LB, Fishman NO, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Fluoroquinolone-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Assessment of Risk Factors and Clinical Impact. Am J Med 2006; 119(6):526.e19-25.
11. Riu M, Avrain L, Carbone S, El Garch F, Pirnay J-P, De Vos D et al. Increase of efflux-mediated resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during antibiotic treatment in patients suffering from nosocomial pneumonia. Int J Antimicrob Agents 2016; 47(1): 77-83.
12. Livermore DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. J Antimicrob Chemother 2001; 47(3): 247-50.
13. Livermore DM. "Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare?" Clin Infect Dis 2002; 34(5): 634-40.
14. Casal MM, Causse M, Rodríguez-López F, Casal M. Resistencia antimicrobiana en aislados clínicos de *P. aeruginosa*. Rev Esp Quimioter 2012; 25(1): 37-41
15. Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Tubau F, Macía MD, Rodríguez C, Moya B et al. Overexpression of AmpC and efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from bloodstream infections: prevalence and impact on resistance in a Spanish multi-center study. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(5): 906-11.
16. Pragasam Ak, Raghavivedha M, Anandan S, Veeraraghavan B. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* with discrepant carbapenem susceptibility profile. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2016; 15: 12.
17. Peña C, Suárez C, Tubau F, Juan C, Moya B, Domínguez MA et al. Nosocomial outbreak of a non-cefepime-susceptible ceftazidime-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* strain overexpressing MexXY-OprM and producing an integron-borne PSE-1 beta-lactamase. J Clin Microbiol 2009; 47(8): 2381-7.
18. Lee JY, Park YK, Chung ES, Na IY, Ko KS. Evolved resistance to colistin and its loss due to genetic reversion in *Pseudomonas aeruginosa*. Sci Rep 2016; 6: 25543.
19. McGregor JC, Bearden DT, Townes JM, Sharp SE, Gorman PN, Elman MR et al. Comparison of antibiograms developed for inpatients and primary care outpatients. Diagn Microbiol Infect Dis 2013; 76(1): 73-9.
20. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(1): 43-8.

Grupo de trabajo de estudio de resistencias a antibioticos en Galicia

Gema Barbeito. Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

M.ª Fernanda Peña. Servicio de Microbiología. Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol.

M.ª Begoña Fernández-Pérez. Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

Gael Naveira. Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

Elisabeth Prieto. Servicio de Microbiología. Hospital da Costa. Burela.

Agradecimientos. Nuestro agradecimiento a la Sociedad Galega de Microbiología (SOGAMIC) y a la Dirección Xeral de Saúde Pública (DXSP) por respaldar este proyecto.

Conflicto de intereses. Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Trombosis venosa esplácnica

Splanchnic venous thrombosis

Alexandre Pérez González, Julio Montes Santiago, Alberto Rivera Gallego

Servicio de Medicina Interna. Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (EOXI. Vigo).

Introducción

La trombosis venosa esplácnica (TVE) es una expresión de la enfermedad tromboembólica venosa, que comprende la trombosis de las venas suprahepáticas (Síndrome de Budd-Chiari o SBC), la trombosis venosa portal (TP), la trombosis de la vena mesentérica (TVM) y la trombosis de la vena esplénica (TVe).

La TVE es una entidad poco frecuente cuya incidencia estimada se sitúa en torno a los 5 casos por 10.000 habitantes, aunque es posible su infraestimación, dado que la detección incidental de la misma no es extraña. Las diversas formas clínicas de TVE presentan una fisiopatología, presentación clínica y pronóstico variable. La TP constituye la entidad más frecuente del grupo y se asocia en gran número de casos a la hepatopatía crónica. La Tve puede aparecer de manera aislada, especialmente en procesos infecciosos o inflamatorios del área hepatobiliar. La TVM en un importante número de casos se asocia a infarto intestinal, presentando una morbimortalidad elevada. Finalmente, el SBC se relaciona íntimamente con los procesos de hipercoagulabilidad y los síndromes mieloproliferativos.

Factores etiológicos

Todos los componentes de la TVE tienen en común la aparición de una trombosis venosa a nivel abdominal, pero los factores de riesgo, tanto locales como sistémicos, difieren en gran medida (Tabla 1). Ocurre lo mismo con el pronóstico y con el tratamiento.

La TP es la entidad más frecuente. Su factor de riesgo mejor conocido es la cirrosis. Hasta un 20% de estos enfermos presentan en algún momento una TP. Las neoplasias abdominales, particularmente las derivadas del sistema hepatobiliar, constituyen otro factor de riesgo característico.

En el SBC se identifica una causa subyacente hasta en el 80% de casos. En una gran parte se halla algún tipo de síndrome mieloproliferativo crónico (SMP) (policitemia vera, trombocitemia esencial). Este puede estar enmascarado por la presencia de esplenomegalia, que reduce los niveles séricos de hemoglobina y/o plaquetas, dificultando su diagnóstico. Entre un 26% y un 59% de pacientes estudiados se encuentran mutaciones en la tirosín-kinasa JAK2 (V617F), incluso en ausencia de SMP definido. Otras causas de SBC se relacionan con neoplasias que ejercen presión o invasión de las venas suprahepáticas (el más frecuente el hepatocarcinoma). Los anticonceptivos orales, el embarazo y los procesos inflamatorios abdominales constituyen otras causas frecuentes de SBC.

La Tve y TP aparecen conjuntamente frecuentemente, asociándose a neoplasias del área hepatobiliar a un mal pronóstico. La Tve aislada es menos común, pero puede darse en el seno de pancreatitis, tanto aguda como crónica, debido a factores inflamatorios locales. Hasta un 11% de los pacientes con pancreatitis crónica pueden desarrollar Tve. Algunos casos pueden presentar hipertensión portal y sangrado digestivo.

Dos son los procesos fundamentales en la TVM: inflamatorios (p. je. pancreatitis) e hipoperfusión. Las zonas más frecuentemente afectadas son ileon y yeyuno, siendo poco común la afectación colónica o duodenal. La trombosis ocasiona un incremento retrógrado de la presión venosa, flujo hacia el intersticio, edema tisular incrementando el riesgo de hemorragia, hipovolemia por secuestro y vasoespasmo (insuficiencia vascular e infarto intestinal).

Tabla 1. Agentes etiológicos de la Trombosis venosa esplácnica (TVE).

Estados de hipercoagulabilidad	Enfermedades mieloproliferativas
Mutación del factor V de Leiden	Policitemia vera
Mutación del gen de la protrombina	Trombocitemia esencial
Déficit de proteína C	Mutación de tirosín-kinasa JAK2
Déficit de proteína S	Mutaciones del gen CALR
Hemoglobinuria paroxística nocturna	
Consumo de anticonceptivos orales	Neoplasia
Embarazo	Hepatocarcinoma
	Neoplasias del área hepatobiliar
	Procesos inflamatorios abdominales
	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Pancreatitis aguda

Estados de hipercoagulabilidad

Múltiples causas de alteraciones de la coagulación, tanto congénitas como adquiridas, incrementan el riesgo de TVE. Existe una mayor relación con la SBE y en menor grado, con la TP. Los factores de riesgo más asociados al SBC son la mutación del factor V de Leiden, el déficit de proteína C y la mutación del gen de la protrombina. En la TP, el déficit más encontrado es la

disminución de proteína C, aunque también confieren riesgo la mutación del factor V y la del gen de la protrombina. El papel del déficit de proteína S es mucho más discreto.

Síndromes mieloproliferativos crónicos (SMP)

Los SMP son un conjunto de neoplasias hematológicas manifestadas por la hiperproducción de algún elemento de la serie mieloide. Muchos de estos procesos se asocian a SBC, y en menor grado TP. Los más frecuentes y mejor estudiados son la policitemia vera y la trombocitemia esencial. En estos casos merece especial atención la mutación V617F del gen JAK2. Esta alteración se encuentra presente en muchos pacientes afectados de SMP, sobre todo en la policitemia vera. Sin embargo, existe un apreciable número de pacientes que portan dicha mutación, pero no cumplen criterios definitorios de SMP, en los cuales se ha observado un incremento del riesgo, tanto de SBC, como de TP. También parece existir relación del SMP con mutaciones del gen CALR -que codifica la proteína calreticulina- ya que se detectan hasta en un 80% de los afectados de SMP con JAK2.

Cirrosis hepática

La cirrosis hepática es una patología frecuente en todo el mundo, aunque su causa difiere en relación con factores geográficos y socioeconómicos. Existen diferencias importantes en el papel de la cirrosis entre las diferentes subclases de TVE. En el caso de la TP, la cirrosis supone un importante factor de riesgo. La trombosis de la circulación portal ocasiona un incremento de la presión en este circuito, exacerbando el riesgo de sangrado digestivo, aumentando la cantidad de líquido ascítico y haciendo más probable la aparición de encefalopatía hepática. Además, se ha implicado como factor pronóstico, dificultando o impidiendo el trasplante hepático^{29,30}. En la Tve, cuando se asocia a TP, suele existir una cirrosis hepática subyacente.

La asociación cirrosis y SBC es infrecuente y, cuando se presenta cirrosis, parece más una consecuencia puesto que la trombosis de las venas suprahepáticas, puede ocasionarla a largo plazo⁶.

En el caso de la TVM la asociación es menos frecuente.

Neoplasias

Las neoplasias suponen una causa frecuente de TVE, sobre todo TP y SBC, y en menor medida, Tve y TVM²². Dos son los mecanismos fundamentalmente descritos: en primer lugar por compresión (sobre todo en la SBC) o infiltración/invasión (hepatocarcinoma en la TP¹³ o neoplasias de vías biliares, pancreáticas o gástricas en la TP, Tve o TVM³¹) de los vasos venosos y, en segundo lugar, por alteración de la coagulación³⁰.

Procesos infecciosos e inflamatorios

Dentro de este grupo se encuadran enfermedades de etiología infecciosa (p. ej. ej. colecistitis) y procesos inflamatorios como la pancreatitis aguda y las enfermedades de Behçet³³, inflamatoria intestinal y celíaca^{4,18,34}. Todos presentan una vía fisiopatológica común con un incremento de los factores proin-

flamatorios y procoagulantes. Se relacionan en mayor grado con la TP, Tve y TVM y, en menor, con el SBC. En Asia la esquistosomiasis supone una causa no infrecuente de esta).

Otros factores etiológicos

Recientemente se ha observado que la prevalencia de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es elevada en pacientes con SBC²³. En la HPN la activación del sistema del complemento induce hemólisis, en ocasiones masiva, incrementando el riesgo de trombosis venosa y arterial.

El embarazo y los anticonceptivos orales incrementan el riesgo de SBC, aunque no está claro que aumenten el riesgo de TP o TVM¹⁵. La infección por citomegalovirus es una causa rara de TVE.

Tratamiento

El tratamiento de la TVE es un tema controvertido. No existen ensayos clínicos aleatorizados acerca de la anticoagulación en estos pacientes. Su uso se basa en estudios observacionales, tanto retrospectivos como prospectivos que han proporcionado las bases de las recomendaciones recogidas en las Guías Clínicas (Figura 1). La eficacia del tratamiento anticoagulante, así como su seguridad, parece depender en enorme medida de la causa de la trombosis. La mayor parte de estudios se han centrado en SBC y TP no tumoral (cirróticos y no cirróticos).

Síndrome de Budd Chiari

La eficacia del tratamiento y, por lo tanto el pronóstico, van a depender de la identificación de la causa. Como se recalca previamente, el SBC está íntimamente ligado a los SMP. Algunos trabajos retrospectivos muestran que un inicio precoz de la anticoagulación y del tratamiento de la hemopatía condicionan un pronóstico más favorable²³. La mayor parte de estos pacientes requerirán anticoagulación indefinida.

Los fármacos recomendados son la heparina de bajo peso molecular (HBPM), realizando transición hacia los fármacos con acción antivitaminas K (AVK) a los 5-7 días del inicio del tratamiento. Existe sin embargo riesgo hemorrágico, especialmente en aquellos pacientes con hipertensión portal y varices esofágicas. Por ello, se aconseja un despistaje y tratamiento previo de estos procesos.

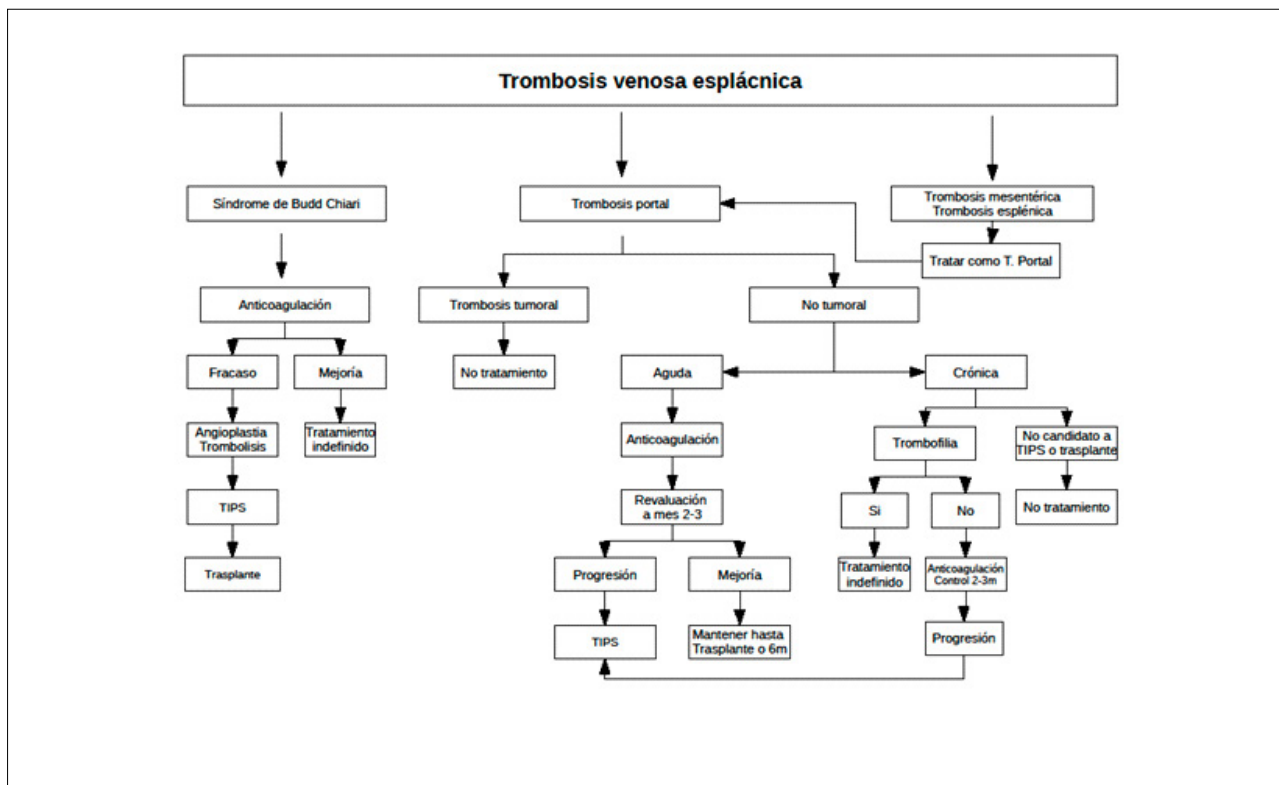
En caso de fracaso de la anticoagulación debe considerarse tratamiento endovascular, bien mediante inoculación local de trombolíticos, bien mediante angioplastia. La recanalización, aunque parcial, favorece un flujo adecuado y disminuye el riesgo de complicaciones a largo plazo.

En caso de fracaso o contraindicación de la angioplastia debe considerarse la derivación venosa o el trasplante hepático. En las últimas décadas ha emergido con fuerza la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS), que presenta menor tasa de complicaciones que las técnicas quirúrgicas y con buenos resultados a corto plazo.

Trombosis venosa portal

El objetivo del tratamiento en la TP es lograr la recanalización de la vena porta. Los estudios indican que un inicio

Figura 1. Algoritmo propuesto para la anticoagulación en la TVE. Elaboración propia a partir de la ref.36 (con permiso).



precoz de la misma podría favorecer un mejor pronóstico y tasa de recanalización.

La gran mayoría de los trabajos se han centrado en la TP no tumoral, en pacientes cirróticos y no cirróticos. En primer lugar, a la hora de instaurar o no un tratamiento debe considerarse si la trombosis es aguda o crónica. En caso de la trombosis aguda no tumoral, parece razonable instaurar tratamiento anticoagulante, con el objetivo de repermeabilizar la porta. Los fármacos más utilizados inicialmente son HBPM. En nuestro centro la tasa de recanalización de la TP no tumoral se situó en torno al 60% (datos no publicados). Tras un periodo de 5-7 días, una parte de pacientes realizaron transición a AVK. El tratamiento se mantendría un total de 2-3 meses, tras lo cual es aconsejable realizar un estudio de imagen de control. En caso de progresión de la trombosis, debe considerarse terapia de derivación (TIPS)⁴². Si el paciente no es candidato a estas técnicas y no se ha producido mejoría de trombosis, parece razonable suspender el tratamiento anticoagulante. Si a los 2-3 meses hay mejoría, debe considerarse prolongar tratamiento anticoagulante, incluso indefinido. Como se ha comentado, es importante realizar el diagnóstico y tratamiento adecuado de las varices esofágicas o gástricas para minimizar los riesgos de complicaciones³⁷.

Si existen perspectivas de trasplante hepático, puede mantenerse el tratamiento hasta la cirugía, para estabilizar o mejorar en lo posible el área de trombosis.

En el caso de trombosis crónica, dependerá de las opciones terapéuticas. Si no es candidato a trasplante, no se aconseja el tratamiento anticoagulante. En caso de expectativa de

trasplante se aconseja anticoagulación por los motivos previamente expuestos, pudiendo realizarse con HBPM o AVK. Apenas existen estudios acerca de la anticoagulación en la trombosis portal tumoral, así como del riesgo hemorrágico, pero la decisión probablemente dependa del pronóstico atribuido a la neoplasia.

En nuestra experiencia, en la TP tumoral la supervivencia a 6 meses fue <10% (datos no publicados).

Trombosis venosa mesentérica

En líneas generales, en la TVM se aconseja anticoagulación precoz durante unos 2-3 meses, a fin de repermeabilizar el vaso. No existe evidencia de anticoagulación en la trombosis tumoral.

Trombosis venosa esplénica

En el caso de la Tve asociada a TP, se siguen los mismos consejos que en esta última. En el caso de la Tve aislada hay que examinar la causa subyacente. En los cuadros inflamatorios o infecciosos desencadenantes, se debe iniciar anticoagulación, aunque no está claro el plazo exacto. Los estudios varían en tratamientos de 3 o 6 meses. En el caso de SMP o alteraciones de la coagulación ha de ser valorado tratamiento prolongado o incluso indefinido, sin que existan ensayos clínicos al respecto³⁷.

En la Tve tumoral existe la misma incertidumbre que en la TP o la TVM. No hay recomendaciones específicas al respecto, pero parece razonable que la instauración de tratamiento anticoagulante dependa del pronóstico de la neoplasia.

Conclusiones

La TVE es una entidad hasta ahora considerada poco frecuente, pero cuya incidencia parece incrementarse en las últimas décadas, probablemente con la realización de estudios radiológicos altamente sensibles. Comprende un grupo heterogéneo de trombosis, con diferencias causales, clínicas y pronósticas notables.

Ante el diagnóstico de SBC se debe buscar una causa subyacente, especialmente SMP (estudio JAK2) V617F o trastornos de la coagulación. Aunque también HPN y consumo de anticonceptivos u otros productos hormonales.

En el caso de la TP, su relación con la cirrosis está bien definida, pero su tratamiento no está bien establecido. Las Guías Clínicas, basadas en estudios observacionales, aconsejan por lo general anticoagulación. Se propone también anticoagulación cuando la causa de la TP es resoluble o controlable (pancreatitis, infecciones, etc). Más incertidumbre aún subsiste en la TP tumoral. Se necesita más evidencia al respecto para realizar recomendaciones razonables.

En la Tve y la TVM es necesario indagar en su causa. De forma análoga a la TP, se aconseja tratamiento anticoagulante en procesos resolubles o controlables. No existe consenso de tratamiento en las afectaciones tumorales.

Queda todavía por definir el tiempo ideal de anticoagulación en todos los supuestos. Diversos estudios aconsejan 3-6 meses en caso de factores de riesgo transitorios. En pacientes con SMP, portadores de la mutación del factor V, del gen de la protrombina, o portadores de JAK2, debe considerarse anticoagulación indefinida. En la TP en pacientes cirróticos pendientes de trasplante, parece adecuado prolongar la anticoagulación hasta el acto quirúrgico.

Respecto a los fármacos, los mejores estudiados son HBPM, aunque en pacientes sin neoplasia puede plantearse transición hacia AVK. Sólo hay datos anecdóticos del uso de anticoagulantes de acción directa (ACOD). Pero, en caso de decidir tratamiento, este debe ser lo más precoz posible para incrementar las posibilidades de recanalización.

Bibliografía

- Gollin G, Ward B, Meier GH, Sumpio BE, Gusberg RJ. Central splanchnic venous thrombosis. Often unsuspected, usually uncomplicated. *J Clin Gastroenterol.* 1994; 18:109-13.
- Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology.* 1985 89:279-86.
- Cagin YF, Atayan Y, Erdogan MA, Dagtekin F, Colak C. Incidence and clinical presentation of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016; 15:499-503.
- Ahmed M, Aziz MU, Mansoor MA, Anwar S. Vascular complications in cases of acute pancreatitis - CT scan based study. *J Pak Med Assoc.* 2016; 66:977-89.
- Blumberg SN, Maldonado TS. Mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016; 4:501-7.
- Martens P, Nevens F. Budd-Chiari syndrome. *United Eur Gastroenterol J.* 2015; 3:489-500.
- Fimognari FL, Violi F. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Intern Emerg Med.* 2008;3:213-8.
- Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S, Zironi G, Siringo S, Barbara L. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. *Gastroenterology.* 1991;100:160-7.
- Cheung TK, Lai CL, Wong BC, Fung J, Yuen MF. Clinical features, biochemical parameters, and virological profiles of patients with hepatocellular carcinoma in Hong Kong. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24:573-583

- Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso MC, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29:62-7.
- Fama A, Rago A, Gioiosa F, Marzano C, Latagliata R, Mammi C, et al. Budd-Chiari syndrome and splanchnic vein thrombosis: masked myeloproliferative neoplasms and JAK2V617F. *Clin Ter.* 2010;161:169-71.
- Wang H, Sun G, Zhang P, Zhang J, Gui E, Zu M, et al. JAK2 V617F mutation and 46/1 haplotype in Chinese Budd-Chiari syndrome patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:208-14.
- Ren W, Qi X, Yang Z, Han G, Fan D. Prevalence and risk factors of hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 25:830-41.
- Valla D, Le MG, Poynard T, Zucman N, Rueff B, Benhamou JP. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case-control study. *Gastroenterology.* 1986; 90:807-11.
- Khuroo MS, Datta DV. Budd-Chiari syndrome following pregnancy. Report of 16 cases, with roentgenologic, hemodynamic and histologic studies of the hepatic outflow tract. *Am J Med.* 1980; 68:113-21.
- Young ID, Clark RN, Manley PN, Groll A, Simon JB. Response to steroids in Budd-Chiari syndrome caused by idiopathic granulomatous venulitis. *Gastroenterology.* 1988;94:503-7.
- Dedania N, Agrawal N, Winter JM, Koniaris LG, Rosato EL, Sauter PK, et al. Splenic vein thrombosis is associated with an increase in pancreas-specific complications and reduced survival in patients undergoing distal pancreatectomy for pancreatic exocrine cancer. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:1392-8.
- Bernades P, Baetz A, Lévy P, Belghiti J, Menu Y, Fékété F. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. *Dig Dis Sci.* 1992;37:340-6.
- Abu-Daff N, Abu-Daff N, Al-Shahed M. Mesenteric venous thrombosis and factors associated with mortality: a statistical analysis with five-year follow-up. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13:1245-50.
- Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, Petterson TM, Serry RD, Sarr MG, et al. Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s. *J Vasc Surg.* 1994; 20:688-97.
- El Sebay HM, Safan MA, Daoud AA, Tayel SI, Nouh MA, El Shafie S. Association of factor V Leiden, Janus Kinase 2, prothrombin, and MTHFR mutations with primary Budd-Chiari syndrome in Egyptian patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31:235-40.
- De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med.* 2010; 6:487-94.
- Darwish MS, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med.* 2009;151:167-75.
- De Stefano V, Vannucchi AM, Ruggeri M, Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Iurlò A, et al. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: risk factors for recurrences in a cohort of 181 patients. *Blood Cancer J.* 2016; 6:e493.
- Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2013; 162:730-7.
- Smalberg JH, Koehler E, Darwish Murad S, Plessier A, Seijo S, Trebicka J, et al. The JAK2 46/1 haplotype in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Blood.* 2011; 117:3968-73.
- Sekhar M, Patch D, Austen B, Howard J, Hart S. Calreticulin mutations and their importance in splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol.* 2016; 174:158-60.
- Stephen E. Langabeer. CALR mutation analysis is not indicated in patients with splanchnic vein thrombosis without evidence of a myeloproliferative neoplasm: a micro-review. *Ann Gastroenterol.* 2016; 29: 557-8.
- Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Haemost.* 2007;5:642-5.
- Justo D, Finn T, Atzmony L, Guy N, Steinvil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2011; 22:195-9.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64:179-202.
- Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, Dell'Era A, Mandair D, Rifai K, et al. Good longterm outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology* 2013;57:1962-8.
- Sharma S, Texeira A, Texeira P, Elias E, Wilde J, Olliff SP. Pharmacological thrombolysis in Budd Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 2004;40:172-80.
- Tilanus HW. Budd-Chiari syndrome. *Br J Surg.* 1995;82:1023-30.
- García-Pagan JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, et al. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology.* 2008;135:808-15.
- Bañares R, Catalina MV. Tratamiento de la trombosis portal no tumoral en la cirrosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37(Supl. 2):62-7.
- Chung JW, Kim GH, Lee JH, Ok KS, Jang ES, Jeong SH, et al. Safety, efficacy, and response predictors of anticoagulation for the treatment of nonmalignant portal-vein thrombosis in patients with cirrhosis: a propensity score matching analysis. *Clin Mol Hepatol.* 2014;20:384-91.

The challenge of leading with multiple and severe gastrointestinal complications in a patient with systemic sclerosis

Raquel Batista, Lara Adelino, Cristina Lopes, Maria de Fátima Pimenta

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Médio Tejo, Abrantes

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a rare chronic autoimmune-mediated connective tissue disorder. Although the aetiology of the disease remains undetermined, systemic sclerosis is characterized by fibrosis and proliferative vascular lesions of the skin and internal organs. Prevalence of the disease in Europe and USA is estimated at 8-30 per 100.000 people with an annual incidence of 1-2 per 100.000 people¹.

Involvement of the gastrointestinal tract can be found at any form of SSc, but is more frequent in patients with diffuse disease². Gastrointestinal symptoms are seen in 90% of all the patients with SSc, and are the presenting feature of disease in 10% of the individuals. The involvement can extend from the mouth to the anus, with the oesophagus and anorectum most frequently affected. Gastrointestinal involvement is the leading cause of morbidity and the third most common cause of mortality in patients with systemic sclerosis, with cardiopulmonary and renal involvement

being the first and second most common causes, respectively³. Severity of gastrointestinal disease has been shown to be a marker of worse prognosis and mortality in patients with systemic sclerosis^{4,5}. Gastrointestinal disease can be present with esophageal dysmotility, gastroparesis, small bacterial intestinal overgrowth, colonic dysmotility and fecal incontinence. The symptoms have a profound impact on quality of life. Severe gastrointestinal disease is associated with pseudo-obstruction and malabsorption and may result in dependence on enteral or total parenteral nutrition⁶. Given the heterogeneity of symptoms and the complexity related to the management, these patients become routinely a challenge.

Keywords: Systemic sclerosis. Gastrointestinal tract. Dysmotility. Malabsorption.

Palabras clave: Esclerosis sistémica. Tracto gastrointestinal. Dismotilidad. Malabsorción.

Case report

A sixty seven year old female caucasian patient, was admitted to the emergency room for investigation of chronic diarrhea without blood, mucus or pus accompanied by occasional episodes of vomiting with about six month of evolution, that had been worsening in the last days. Her previous medical history included the diagnosis of diffuse systemic sclerosis diagnosed three years ago with pulmonary and cardiac involvement, manifested by interstitial pulmonary fibrosis, cardiac insufficiency with depressed left ventricle contractility and atrial fibrillation. She was medicated with azathioprine and prednisolone 5 mg/day, esomeprazole, calcium, bisoprolol and dabigatran.

At the admission the patient was thin (BMI = 17.9 kg/m²), presented microstomia, diffuse skin thickening of all the body, Raynaud phenomenon, signs of dehydration, abdominal distension, with no abdominal pain on observation. Laboratory tests showed anemia of chronic disease (hemoglobin = 10.6 g/dl, ferritin 266 ug/L, serum iron 21 ug/dL), hypoalbuminemia (1.6 mg/dl) and hyponatremia of 131 mmol/L. Calcium, acid folat, vitamines D and B12 were normal. Stool tests were performed with the presence of many fat droplets. The abdominal x-ray showed some distended small- bowel loops and air- fluid levels. A computerized tomography was performed and showed little pleural and pericardium effusion, ascites and distension of the small-bowel with no mechanical obstacle. The patient was hospitalized for clinical compensation with the probable diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth and intestinal pseudo-obstruction, started endovenous hydration and antimicrobial therapy with metronidazole.

During the first two weeks of hospital admission the patient got worse with increase of the vomiting episodes, abdominal disten-

sion with pain and obstipation in spite of the use of prokinetic and antiemetic therapy. So it was decided to entubate the patient with a nasogastric in order to drain gastric stasis content for abdominal decompression. Unfortunately there was little clinical improvement. In order to better evaluation of the small intestine a MRI enterography was performed and showed significant frank dilatation jejunal ileal diffuse, still maintaining mucous pattern evident jejunal level but with diffuse erasure of the mucosal relief and with colic also distended and water content more notoriously in the right segments and in smaller volumetric amplitude of the left segment (Fig. 1 and 2).

Therefore, and after multidisciplinary discussion, it was decided to start rifaxamine, subcutaneous octreotide, and intravenous immunoglobulin therapy. The patient got clinically better for some weeks tolerating oral feeding, but maintaining abdominal discomfort and intermittent diarrhea. Once the significant malnutrition persisted with an unsuccessful enteral feeding at day 40 of hospitalization it was started parenteral feeding. At this time the complaints of pyrosis, worsening of vomiting and sensation of dysphagia were the main issues. We decided to undertake an endoscopy, that showed extensive plaques not detachable and very suggestive of esophageal candidiasis with distal third spared with the performing of biopsies. Beyond this endovenous fluconazol was started with some benefit. Unfortunately, after 64 days of hospitalization and clinical improvement of the gastrointestinal manifestations the patient had a severe urosepsis to *Klebsiella pneumoniae* and died.

Discussion

Whatever the aetiology of the disease, vascular instability is thought to progress to tissue ischaemia, and subsequently

Figure 1. Coronal MRI enterography image of jejunal-ileal and colonic dilatation.

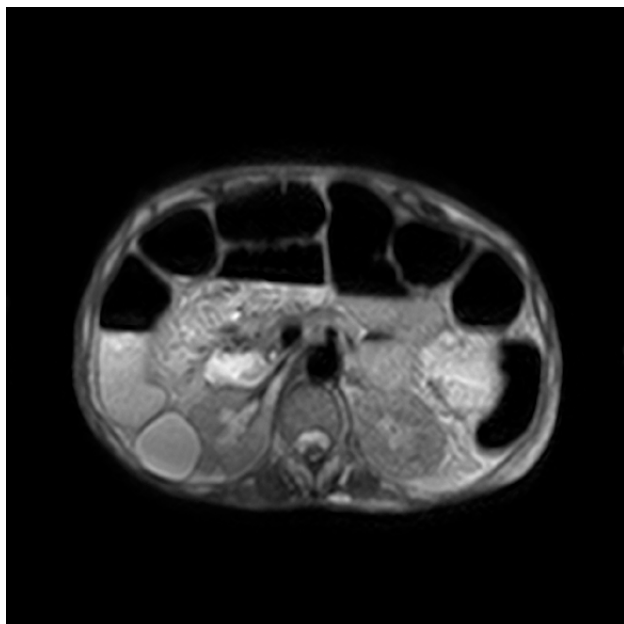
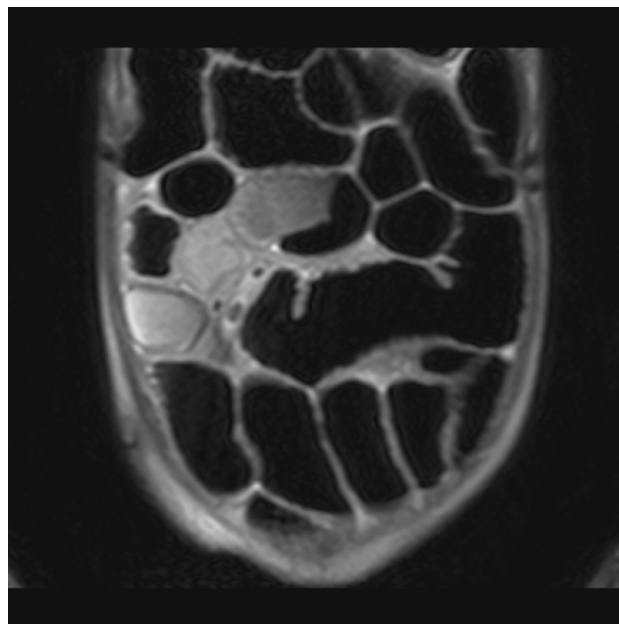


Figure 2. Axial MRI enterography image of jejunal-ileal and colonic dilatation.



alter mucosal immunity and tissue repair. Tissue repair in these patients is characterized by excessive collagen deposition, resulting in fibrotic replacement of the tissue in the skin and internal organs, including the gastrointestinal tract⁷. Gut involvement can progress rapidly, within few years, in diffuse systemic sclerosis, as presented in this case or slowly within decades in case of limited systemic sclerosis.

Delayed gastric emptying is seen in 50% of patients with systemic sclerosis⁸. The functional delay seems to relate to both structural changes and slowing of gastric electrical activity associated with autonomic nerve. The typical gastroparesis symptoms of abdominal bloating, pain, early satiety and vomiting are more commonly reported in diffuse SSc. Disappointing is the lack of efficacy of prokinetic and antiemetic drugs in these patients, once they probably have no effect in advanced SSc when there is already a smooth muscle atrophy⁷. This patient tried different prokinetic and antiemetic drugs with no clinical improvement. Although a consensus guideline on the management of gastroparesis in general suggests the use of the liquid formulation of metoclopramide, there is no specific evidence for gastroparesis in SSc⁹.

The small bowel dysmotility may be seen up to 40 to 90%¹⁰ of the patients and it is associated with small intestine bacterial overgrowth (SIBO) and pseudo-obstruction. The SIBO often presents with prandial distension, nausea, diarrhea and excessive flatulence. Associated with malabsorption of vitamin B12, iron and fat soluble vitamins. The criterion standard for diagnosis is endoscopy with aspiration of proximal jejunal contents with growth of more than 100,000 colony-forming units per millimeter¹¹. The role of jejunal aspiration, an invasive procedure has been largely replaced with the hydrogen breath test⁷. As this test is limited, the alternative is to test SIBO with empirical treatment with broad-spectrum (against

both aerobic and anaerobic strains) to modify the microbiota sufficiently to result in symptomatic improvement, rather than attempting to eradicate the specific strain. These antibiotics include rifaximin, ciprofloxacin and metronidazole, among others⁷. Rifaximin in particular and which we started in our patient, is an attractive option as it does not confer a risk for *Clostridium difficile* infection and has a minimal intestinal absorption¹². The general approach is to treat with one antibiotic for 10-14 days. If symptoms return soon after therapy, a rotating course of antibiotics can be used, where patients are treated for 10-14 days with one antibiotic in one month and then another in the next month, and vice versa¹². Small intestinal dysmotility leading to stasis of intestinal contents and dilation in the absence of a mechanical lesion is referred to as pseudo-obstruction. As no mechanical lesion exists, a critical goal of treatment is to avoid surgery, which by definition cannot be curative. First line therapy for acute pseudo-obstruction is to rehydrate the patient, establish analgesia (preferably avoiding opioids that tend to exacerbate intestinal dysmotility), correction of electrolyte abnormalities and decompress the bowel by nasogastric intubation⁷. Subcutaneous octreotide, a somatostatin analogue, has proved beneficial in several series of patients with SSc with intestinal pseudo-obstruction in terms of improving gut motility and alleviating symptoms¹³. Dosing commences at 50 µg twice a day and can be increased to a maximum of 200 µg per day according to treatment response. In this case the right colon was also committed supporting the extensive gastrointestinal involvement of the case.

Beyond all the gastrointestinal involvement described, the patient was also presented with a candida esophagitis, which occurs as an opportunistic infection in immunocompromised hosts. In these patients besides treatment with immu-

nosuppressive therapy it is also due to the chronic use of proton pump inhibitors and local oesophageal stasis¹⁰.

Malnutrition in patients with SSc is usually multifactorial in origin. Oral food intake is often reduced as result of persistent and debilitating symptoms secondary to gut dysmotility and to SIBO that causes maldigestion and malabsorption of specific nutrients. Due to the insidious onset of the disease and delay of recognition, the problems with nutrition are often present for many months and years¹⁴. If the patients remain malnourished or symptomatic despite medical therapies then it might need to be considered enteral nutrition. If enteral feeding is not practicable or successful and malnutrition continues, consideration of parenteral feeding is appropriate.

Once we were upon a complex case of an advanced diffuse SSc with multiple and severe gastrointestinal complications refractory to all the measures taken, it was started intravenous immunoglobulin therapy. An observational study with SSc patients with refractory inflammatory myopathy showed clinical improvement in various clinical aspects, including gastrointestinal disease. Patients reported improvement in gastrointestinal symptoms, suggesting a possible benefit in a subset of SSc patients with severe and debilitating gastrointestinal disease and which was also reported in this patient¹⁵. This case emphasizes the importance of early and continuous monitoring, via regular clinical assessment of gastrointestinal tract involvement in patients with systemic sclerosis in order to avoid the severe syndromes. Small bowel dysmotility is a difficult task challenging the clinician in many ways. In this case the significant involvement of the gastrointestinal tract was indirectly responsible for the death of the patient.

Bibliography

1. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 43: 596-02.
2. Attar A. Digestive manifestations in systemic sclerosis. *Ann Med Interne*. 2002; 153: 260-4.
3. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehman W, Melchers I, Meurer M, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47:1185-92.
4. Al-Dhaler FF, Pope JE, Quimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 39:269-77.
5. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe- Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:2246-55.
6. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000; 43:2437-44.
7. Emmanuel A. Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13: 461-71.
8. Madsen JL, Hendel L. Gastrointestinal transit times of radiolabeled meal in progressive systemic sclerosis. *Dig Dis Sci*. 1992; 37:1404-08.
9. Verne GN, Eaker EY, Hardy E, Sninsky CA. Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci*. 1995; 40: 1892-901.
10. Savarino E, Mei F, Parodi A, Ghio M, Furnari M, Gentile A, et al. Gastrointestinal motility disorder assessment in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52:1095-100.
11. Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26: 621-9.
12. Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016; 1: 247-56.
13. Nikou GC. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1461-67.
14. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48:36-9.
15. Raja J, Nithyanova SI, Murray CD, Denton CP, Ong VH. Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 115-9.

Metastatic anaplastic oligodendroglioma

Ana Sofia Patrão¹, Inês Sequeira¹, Manuel Jácome², Joaquina Maurício¹

¹Medical Oncology Department, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Porto

²Anatomic Pathology Department, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Porto

³Neurosurgery Department, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil – Porto

Abstract

Metastization from a brain primary tumor is a rare event. The mechanisms of metastization and the best treatment approach are still unknown. Knowledge is, so far, mostly based on case reports.

We report a case of a patient with the diagnosis of an anaplastic oligodendroglioma, presenting, 9 months after the brain surgery, with spinal cord compression and pleural effusion. The patient underwent surgery for decompression and local radiotherapy to D12-L5, 30 Gy, 10 fractions and the histology confirmed metastasis of oligodendroglioma. Cytology of

pleural liquid confirmed the same origin. The patient started temozolomide with good clinical response and stabilization of the disease for 9 months.

This is an uncommon case of bone and pleural metastization of anaplastic oligodendroglioma that had a good response to temozolomide in the metastatic setting.

Keywords: Anaplastic oligodendroglioma. Brain tumors. Metastasis.

Palabras clave: oligodendroglioma anaplásico. Tumores cerebrales. Metástasis.

Introduction

Oligodendroglioma is a rare tumour with an incidence of 0.35/100.000 per year, representing about 4% of the malignant brain primary malignancies¹². Although brain tumours were believed not to be capable of metastasize, there have been throughout the years various case reports showing extracranial metastization of a brain primary^{1,7}. Liwnicz et al, reviewed 116 cases of extraneural metastization of brain tumours. In this review, the most common primary was glioblastoma multiforme (41.4%) followed by medulloblastoma (26.7%) and ependymoma⁷. Oligodendroglioma was reported as the primary in only about 4.2% of the patients⁷. Due to its rarity the diagnosis is commonly difficult and the best treatment approach is currently unknown.

Here we present a rare case of a patient with confirmed metachronous metastization to the bone presenting with spinal cord compression and pleural effusion.

Case Report

We report the case of a patient 58 years old, without relevant past medical or familiar history, presented with headaches and behaviour changes in March 2011. The MRI (magnetic resonance imaging) showed a frontal lesion with 70 mm, suggestive of a glioma (fig. 1). The patient was submitted to a craniotomy with removal of the lesion May 2011.

The final histologic diagnosis was of an anaplastic oligodendroglioma (WHO grade III). Post-surgery he was submitted to whole brain radiotherapy with 60Gy in 30 fractions with IMRT (intensity modulated radiotherapy), that he completed in July 2011.

In December 2012, the patient developed headache and emesis. The MRI was repeated and did not show signs of recurrence. Three months later, he presented sciatic pain and gait claudication. A CT (computed tomography) scan was performed that showed diffuse bone metastasis with a soft tissue mass pressing the spinal cord in L3, L4 and the cauda equina (fig. 2). Subsequently, in March 2013, he underwent surgery for decompression and subtotal excision of

the mass. The histologic results showed metastasis of previous diagnosed oligodendroglioma, with the co-deletion of 1p/19q (fig. 3). The repeated MRI persisted without signs of cerebral recurrence. Staging PET-CT (positron emission tomography-CT) scan showed a bilateral pleural effusion, bone lesions without significant captation and mediastinal lymph nodes. The cytology of the pleural effusion showed the presence of glial cells. After surgery, radiotherapy to D12-L5 was delivered with 30 Gy/10 fractions with 3DRT. In June 2013, post-surgery and radiotherapy, his performance status was ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2 and described uncontrolled pain. He started paliative temozolomide 150 mg/m² from D1-D5 with improvement of the clinical status and stabilization of the disease. In April 2014, after 10 cycles of treatment there was clinical progression with re-accumulation of the pleural effusion and temozolomide was suspended. He died 3 months later.

Discussion

The event of metastization of primary brain malignancies is a rare event. Smith et al, described an incidence of 0.4% in 8000 patients analysed¹⁴.

The reasons for this low incidence of metastasis are unclear. Initial theories reported as possible contributor factors: the presence of blood brain barrier, difficulty of neural cells to grow outside the central nervous system (CNS), the absence of lymphatic vessels in the brain tissue, the thin walled veins easily collapsed by tumour growth, and the relative short survival not allowing time for the metastatic process^{5,6}. Another theory is that the brain environment is not hostile enough to give a selective advantage to metastatic clones. As the brain has a relative low quantity of connective tissue, cells are not selected based on their capacity of invasion⁵.

There have been proposed three main pathways for metastization: local invasion, seeding through hematogeneous or lymphatic pathways or through the cerebrospinal fluid (CSF) pathways². Even though the cerebral tissue does not have

Figure 1. Initial MRI showing an expansive cortico-subcortical frontal lesion.

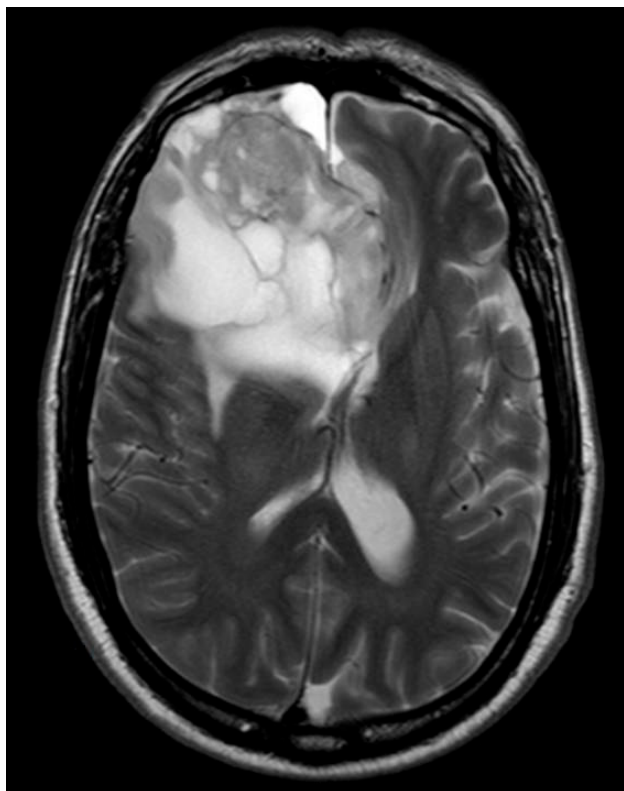


Figure 2. Spinal MRI showing bone metastasis and signs of a soft tissue mass causing cord compression in L3, L4 and cauda equine.



lymphatics once coverage membranes are compromised the lymphatic spread becomes possible⁵. It has been also postulated that surgery could open the vascular channels by leading to seeding. It is also possible that the proliferation of capillaries as part of the reparative process give access to metastization⁵. Multiples craniotomies, the presence of shunt and long survival are indeed identified risk factors for metastization⁹. Eventhough, most patients seem to metastatize after surgery, it is unlikely surgery is the main contributive factor, as if so, the incidence of metastasis would be significantly higher.

If metastization from brain primary is uncommon, metastization from oligodendroglioma is extremelly rare. Li et al, 2014, reviewed the metastized oligodendroglioma cases to date and have iddentified 61 cases, 35 male (54.1%) and 17 (27.9) female, with a median age of 40 years. The most frequent metastatic site was bone and bone marrow (n=47; 42.7%), followed by lymph nodes (n=22, 20%). Pleural metastasis were found in 4 patients (3.6%). The overall survival was 38 months (3-288 months)⁶.

Zustovich and co-workers, explained this predilection for the bone might be related to the Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM) that is expressed in both glioma cells and osteoblasts and might promote NCAM-NCAM connections¹⁵.

The presence of oligodendroglioma cells in the CSF was present in up to 14 % of the patients, but the metastization was a rare event³. Ozisik and co-workers, identified 16 patients in the literature with symptomatic spinal metastization¹³.

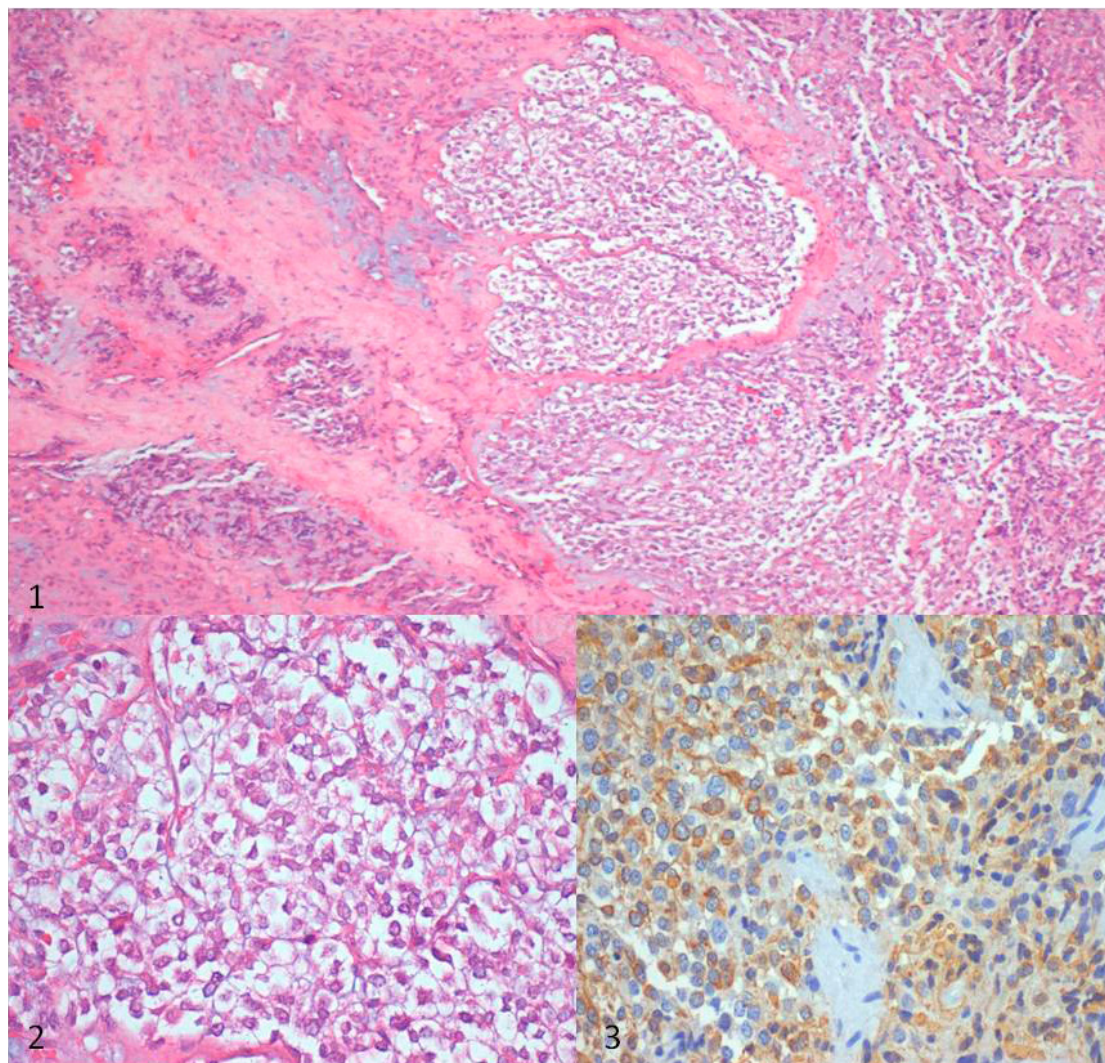
Our patient was diagnosed with metastasis after 9 months after resection of the primary tumour and had an overall survival of 17 months post-diagnosis of metastasis which is inferior to the median reported in Li and co-workers, however the population was quite heterogeneous⁶. As the patient presented with both pleural and diffuse spinal metastasis the hematogenous dissemination was probably the cause, even though invasion of CSF can not be excluded.

The best treatment in the case of metastasis is still unknown. Our patient was treated with temozolomide 10 cycles with stabilization of the disease and significant improvement of the pain and clinical status.

Maloney and co-workers, describe a case of another patient with bone metastasis with similar response. Temozolamide might be a good treatment not only for local recurrence but also in the rare event of metastatic disease¹⁰.

Molecularly there have been some attempts to iddentify particular alterations that can predispose to metastasis. The codeletion of 1p/19q has been related with more incidence of metastasis which may be related with the long survival associated with this deletion¹¹. In the WHO 2016 revision the codeletion of 1p/19q has been incorporated in the definition of oligodendroglioma this relation might be outdated⁸. In our patient, the codeletion of 1p19q was found in the metastasis which is a strong indicator of the oligodendroglioma origin. Giordana and co-workers described a molecular analysis of a brain metastasis from oligodendroglioma identified the presence of a deletion on CDKN2A that leads to lack of p16 which could be important

Figure 3. (1) Histology of the spinal cord metastasis Hematoxylin & eosin, 100x ampliation; (2) Histology of the spinal cord metastasis Hematoxylin & eosin, 400x ampliation; (3) Immunohistochemistry for Glial fibrillary acid protein (GFAP).



in the processe of metastization⁴. There has also been postulated that PTEN loss might also make patients more prone to extracranial metastization, but the data are still insufficient¹⁵. In conclusion, metastization in oligodendroglioma patients is a rare event and the diagnosis and best management are still unclear. It is important to be aware of the possibility of metastization and investigate symptomatic patients. Further investigation is needed to identify clinical and molecular biomarkers that can predict a metastatic pattern of disease. Temozolamide might be useful to control disease and symptoms also in this situations.

References

- Bailey P, Cushing P: A classification of the tumors of the glioma group on histogenetic basis with correlated study of prognosis. Philadelphia J.B. Lippincott: 1926. p. 175.
- Carlsen JG, Tietze A, Lassen YA, Rosendal F: Paraplegia due to drop metastases from anaplastic oligodendroglioma. *British Journal of Neurosurgery* 26(1): 94-95, 2012
- Engelhard HH. Current diagnosis and treatment of oligodendroglioma. *Neurosurg Focus*. 12(2): 1-7, 2002.
- Giordana MT, Ghimentì C, Leonardo E, Balteri I, Ludicell M, Duó D: Molecular genetic study of a metastatic oligodendroglioma. *J Neurooncol* 66(3): 265-71, 2004.
- Kim JG, Park CO, Hyun KD, Ha YS: Spinal Epidural Metastasis of Cerebral Oligodendroglioma. *Yonsei Medical Journal* 44:340-346, 2003.
- Li G, Zhang Z, Zhang J, Jin T, Liang H, Gong L, Cui G, Yang H, He S, Zhang Y, Gao G: Occipital anaplastic oligodendroglioma with multiple organ metastases after a short clinical course: a case report and literature review. *Diagnostic Pathology* 9:17, 2014.
- Liwnicz BH, Rubinstein LJ: The pathways of extraneural spread in metastasizing glioma. A report of three cases and critical review of the literature. *Hum Pathol* 10: 453-67, 1979.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 31(6):803-202016.
- Macdonald DR, O'Brien RA, Gilbert JJ, Cairncross JG: Metastatic anaplastic oligodendroglioma. *Neurology* 39: 1593-1596, 1989.
- Maloney PR, Yamaki VN, Kumar R, Johnson D, Hunt C, Jentoft ME, Clarke M: Osteosclerosis secondary to metastatic oligodendroglioma. *Rare tumours* 9: 6837, 2017.
- Noshita N, Mashiyama S, Fukawa O, Asano S, Watanabe M, Tominaga T: Extracranial metastasis of anaplastic oligodendroglioma with 1p19q loss of heterozygosity. *Neurol Med Chir* 50:161-614, 2010.
- Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wollinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBRTUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro-Oncology* 18: v1-v75, 2016.
- Ozişik PA, Işikay I, Oruçkaptan H, Söylemezoğlu F, Özcan OE: Unusual Massive spinal metastasis of an intracranial oligodendroglioma. *Turkish Neurosurgery* 18(3): 276-280, 2008.
- Smith DR, Hardman JM, Earl KM: Metastasizing neuroectodermal tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 31:50-8, 1969.
- Zustovich F, Puppa AD, Scienza R, Anselmi P, Furlan C, Cartei G: Metastatic oligodendrogliomas: a review of the literature and case report. *Acta Neurochirurgica* 150:699-703, 2008.

Levothyroxine Absorption Test in the management of a patient with persistent hypothyroidism

Joana André Monteiro, Marta Ferreira, Miguel Pires, Célio Fernandes

Centro Hospitalar de Leiria

Introduction

Hypothyroidism refers to the common pathological condition of thyroid hormone deficiency. If untreated, it can lead to serious adverse health effects and ultimately death¹. Synthetic thyroxine has been used to treat hypothyroidism successfully since 1927². The optimal daily dose of 1.6–1.8 µg/body weight (kg) per day of levothyroxine (LT4) is an appropriate replacement dose^{1–3}. The absorption of oral LT4 occurs mostly in the jejunum and ileum (60–80% of the ingested dose)^{3–6}. It is maximal when the stomach is empty and takes place within the first 3 hours of ingestion².

For patients who require larger doses of LT4 than expected, the underlying cause can be challenging to determine². Several factors must be considered: low patient compliance, reduced LT4 absorption from interfering dietary factors and medications, or gastrointestinal disorders contributing to malabsorption⁷.

The most common cause of mal-absorption is poor or non-compliance with oral LT4 treatment by the patient⁸. Compliance with treatment is the key to good outcomes in medical care. Medical non-compliance is a major

public health problem that imposes a considerable financial burden upon modern healthcare systems and is also a source of ongoing frustration to doctors⁹.

The concept of pseudo-malabsorption of thyroid hormones was first outlined in 1991 when it was described a factitious disorder due to patient non-compliance with the intention to deceive¹⁰. An effective way to distinguish nonadherence from mal-absorption is to perform levothyroxine absorption testing (LAT)⁵.

This article aims describe the LT4 absorption rapid test in a patient with hypothyroidism, highlighting its importance in the diagnosis of LT4 pseudo-malabsorption.

Keywords: Hypothyroidism. Levothyroxine. Pseudomalabsorption. Levothyroxine Absorption Test.

Palabras clave: Hipotiroidismo. Levotiroxina. Pseudomalabsorción. Test de absorción de levotiroxina.

Case report

A 60-year-old woman with Graves' hyperthyroidism was treated with radioactive iodine (9 mCi) at the age of 47. She subsequently developed hypothyroidism and was prescribed on LT4. Ever since, she has needed increasing doses of oral LT4, without reaching a euthyroid state.

The issue of nonadherence to treatment was raised several times over the years, but the patient reported to her doctor that she was consistently taking her medications. Her levothyroxine dosage was gradually increased to 1000µg daily in an attempt to achieve a serum thyroid-stimulating hormone (TSH) level within the normal range. Despite oral treatment with large doses of T4 TSH had persistently remained elevated between 13,70 and 38,91 µUI/mL (reference range: 0,38 to 5,33). Although the different doses prescribed, there was no apparent relation with the variation in TSH levels. (Fig 1.)

The patient was also being treated for diabetes mellitus and dyslipidaemia. She was on LT4, metformin, sitagliptin, nateglinid and simvastatin. Her only complaint was hair loss and her physical examination was normal. Anamnesis excluded drug and dietary interference, and also previous gastrointestinal surgery.

The patient had no clinical signs of malabsorption. Gastrointestinal, liver or pancreas diseases were excluded through laboratory investigations. Congestive heart failure and pregnancy were not present either. She had no other concomitant medication that could interfere with levothyroxine absorption or metabolism.

After careful consideration, with the patient's consent, it was decided to conduct a LAT: she was advised to miss her breakfast and the test was performed with very close clinical monitoring.

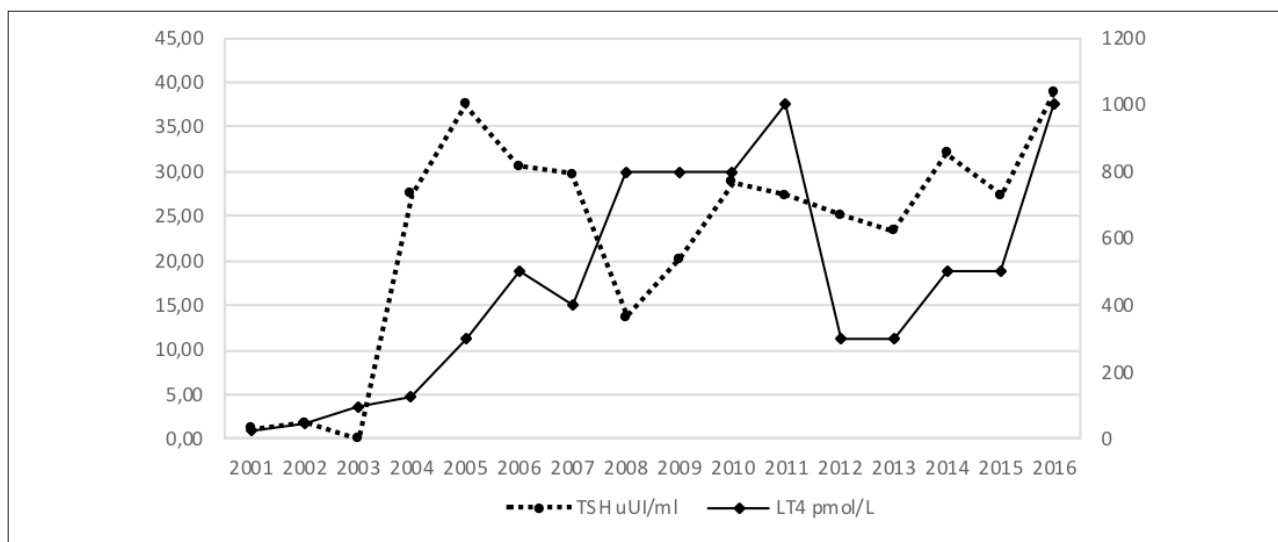
After baseline blood sampling for thyroid function testing [TSH, free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3)], 1000µg of levothyroxine was administrated orally in a fasting state at 8 a.m. - 10 pills of 100ug - each tablet was taken separately, with an adequate amount of water and under close supervision. Repeated blood sampling for thyroid function tests, blood pressure and heart rate were taken at 0, 60, 120, 180 e 240 minutes after administration. The results are presented in the table below.

Table 1. LAT results: TSH (µUI/mL), FT4 (pmol/L) and FT3 (pmol/L) levels, heart rate rpm (HR), blood pressure mmHg (BP) on 0, 60, 120, 180 and 240 minutes.

minutes	TSH	FT4	FT3	HR	BP
0	34,02	2,1	2,30	146/77	56
60	30,76	10,7	2,30	150/84	54
120	28,44	16,9	2,60	148/82	55
180	27,39	16,1	3,20	135/80	50
240	26,08	19,9	2,70	121/69	62

The serum FT4 level increased from 2,1 pmol/L to 19,9 pmol/L and the serum TSH level declined from 34 µUI/mL to 26 µUI/mL within 4 hours after administration of LT4. Serum FT3 level also increased from 2,3 pmol/L to 2,7 pmol/L. Heart rate and blood pressure remain stable.

Figure 1. TSH level and LT4 daily doses through the years.



LAT with a 1000µg of levothyroxine showed a normal absorption of LT4 indicating that malabsorption was not the likely cause of resistant hypothyroidism in our patient.

This test proved poor adherence to treatment or pseudo-malabsorption.

Discussion

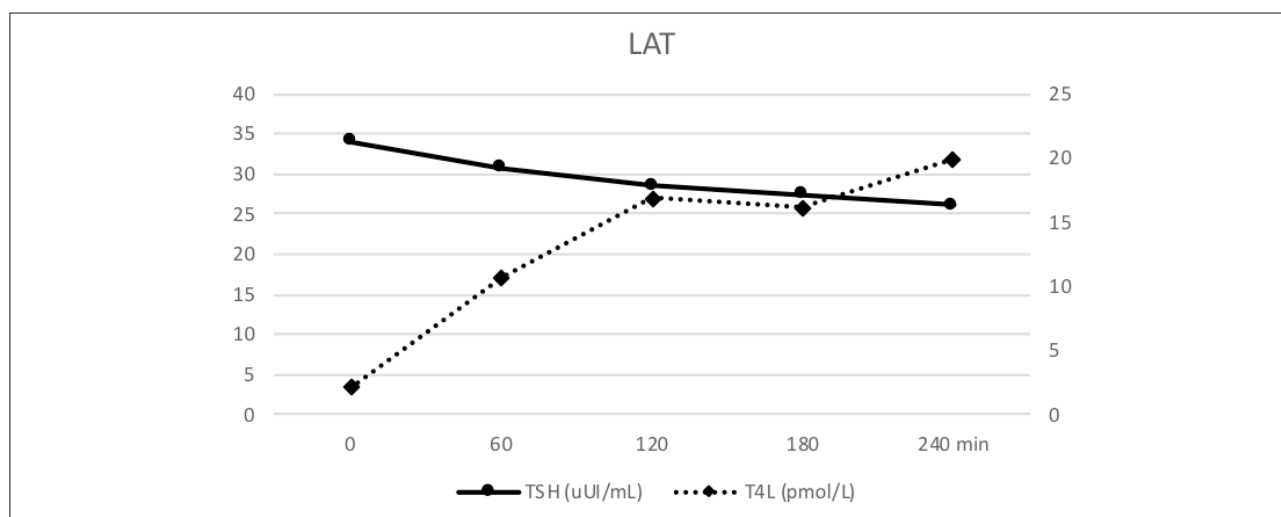
The daily use of oral LT4 is the most frequent treatment of hypothyroidism and is one of the most effective, inexpensive and safe hormone replacements in endocrinology. Although in some patients hypothyroidism persists despite therapy with high doses of levothyroxine⁴.

In patients with persistently elevated TSH levels, there are a number of causes, which needs to be considered, including poor administration and pathological malabsorption conditions. However, the literature is not clear on the actual degree of malabsorption, in each malabsorptive condition¹¹. In the majority of the cases, the combination of history and examination identifies biological causes of LT4 malabsorption. Therefore, before more detailed investigations, the issue of adherence needs to be addressed².

Ain et al.¹² introduced the term of pseudo-malabsorption after evaluating four cases of persistent hypothyroidism despite high oral doses of thyroid replacement therapy - the main characteristic of thyroxine pseudo-malabsorption is patient's denial of poor compliance, which leads to difficulties in diagnosis and management.

The LAT is the primary method for distinguishing between non-compliance and true malabsorption. However, the performance of the test is non-uniform with the existence of various protocols in the literature but with no clarity on which one method is the most efficacious, sensitive and specific. The majority advocate a same-day dosage (1000-2000mcg) of LT4 orally and then measuring TSH and FT4 levels at 2 and possibly 4 and 6 hours, demonstrating a rise in FT4 and a fall in the TSH. An increase in FT4 is observed with a maximum level within the first 120min, known to be a normal time interval for absorption in the jejunum and ileum⁴. If the biochemical markers rise as expected, then this is indicative of normal gastrointestinal absorption for levothyroxine.

Figure 2. Evolution of LT4 and TSH levels in LAT.



The side effects of a single high oral dose of levothyroxine are limited. None of the previously published cases presented with adverse events following ingestion. That is partially explained by the fact that T4 is tightly bound by circulating thyroxine-binding globulin and enters the tissues very slowly; also, T4 must be converted in T3 in order to be biologically active¹⁰. This process is highly regulated and the increasing of FT4 is not followed by a significant rise in FT3¹³. Our patient tolerated the oral test with 1000 µg of oral levothyroxine very well. A rise in serum FT4 was observed after ingestion associated with a decrease in TSH and without a significant rise in FT3.

After pseudo-malabsorption is identified, several strategies can be adopted to improve treatment outcomes for the future based on a closer understanding of the patients' perspectives of their illness, lifestyle and health beliefs, rather than the perceptions and expectations of healthcare professionals. The improvement of doctor-patient relationship is very important². To improve the state of hypothyroidism two main prescriptions are possible: supervised weekly thyroxine replacement (the total weekly dose of LT4 given once per week) or parenteral administration (intramuscular or intravenous) of levothyroxine^{3,14}.

Once weekly administration of LT4 is safe and efficient and therefore a possible alternative to customary daily therapy. It is well tolerated, and there is no evidence of possible toxicity, including cardiac side effects – our patient didn't raise her heart rate or her blood pressure during the test^{4,15}.

This patient was therefore prescribed on one dose of LT4 weekly. The FT4 and TSH serum levels normalized and the patient continued to do well during follow-up.

In conclusion, pseudo-malabsorption is an important differential diagnosis in persistent hypothyroidism. It's very important to be excluded to achieve therapeutic success. Levothyroxine absorption test is a simple, safe and useful tool in these cases.

References

- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 13];390(10101):1550–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28336049>.
- Walker JN, Shillo P, Ibbotson V, Vincent A, Karaviti N, Weetman AP, et al. A thyroxine absorption test followed by weekly thyroxine administration: A method to assess non-adherence to treatment. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):913–7.
- Kempke J, Hussain H, Bhan B, Graves L. Treatment of Thyroxine Malabsorption. *J Endocrinol Metab*. 2015;5(1–2):192–5.
- Van Wilder N, Bravenboer B, Herremans S, Vanderbruggen N, Velkeniers B. Pseudomalabsorption of Levothyroxine: A Challenge for the Endocrinologist in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2017;6(1):52–6. Available from: <https://www.karger.com/?doi=10.1159/000452489>.
- Balla M, Jhingran RM, Rubin DJ. Rapid levothyroxine absorption testing: A case series of nonadherent patients. *Int J Endocrinol Metab*. 2015;13(4):13–6.
- Srinivas V, Oyibo SO. Levothyroxine pseudomalabsorption and thyroxine absorption testing with use of high-dose levothyroxine: case report and discussion. *Endocr Pract* [Internet]. 2010 Nov;16(6):1012–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041167>.
- Kempke J, Hussain H, Bhan B, Graves L. Treatment of Thyroxine Malabsorption. *J Endocrinol Metab*. 2015;5(1–2):192–5.
- Lips DJ, van Reisen MT, Voigt V, Venekamp W. Diagnosis and treatment of levothyroxine pseudomalabsorption. *Neth J Med* [Internet]. 2004 Apr;62(4):114–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15255080>.
- Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, and Denekens J, Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2001;26(5):331–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2710.2001.00363>.
- Livadariu E, Valdes-Socin H, Burlacu M-C, Vulpoi C, Daly A-F, Beckers A. Pseudomalabsorption of thyroid hormones: case report and review of the literature. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2007 Dec;68(6):460–3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426607002582>.
- Butt MI, Gupta N, Tan HL, Waheed N. Clinical Application of the Levothyroxine Absorption Test in the Diagnosis of Pseudo-Malabsorption. 2014;2(11):253–5.
- Ain KB. Pseudomalabsorption of Levothyroxine. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1991 Oct 16;266(15):2118. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1920700>.
- Li H, Yuan X, Liu L, Zhou J, Li C, Yang P, et al. Clinical Evaluation of Various Thyroid Hormones on Thyroid Function. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2014;2014:1–5. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijie/2014/618572/>.
- Ramadhan A, Tamilia M. Treatment-refractory hypothyroidism. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2012 Feb 7;184(2):205–9. Available from: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.110994>.
- Marques R, Soares V, Marinho De Figueiredo R, Melo M, Dantas N, Virginia M, et al. Rapid Levothyroxine (Lt4) Absorption Test for Diagnosis of Lt4 Pseudomalabsorption: Case Report and Proposal of a Cutoff Point. *J Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2016;4(1). Available from: <https://www.jscimedcentral.com/Endocrinology/endocrinology-4-1083.pdf>.

Miller Fisher Syndrome - A Case Report

Miguel Pires, Joana Monteiro, Sonia Chan, Luisa Pinto

Centro Hospitalar de Leiria

Introduction

Miller Fisher Syndrome (MFS) is a rare variant of GBS (Guillain-Barre Syndrome). It involves both adults and children and its mostly a clinical diagnosis. It comprises a classic triad of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia which all develop over a period of few days. This triad was first described by James Collier in 1932 and it was subsequently reported as a variant of GBS by Charles Miller Fisher in three clinical cases in 1956¹.

MFS is a geographically variable variant of GBS observed in about 1% to 5% of all GBS cases in Western countries, yet up to 19% and 25% in Taiwan and Japan respectively². There is a male predominance at a ratio of 2:1 and a mean age of 43.6 years, although cases of MFS have been reported in all age groups².

Unlike the classic ascending weakness/paralysis that is characteristic of GBS, neurological deficits follow a top down pattern in MFS, starting with diplopia in the eyes; caused by external ophthalmoplegia—the most common presenting symptoms^{2,4}. In a clinical series of 50 consecutive cases of MFS in Japan it was discovered that 78% of cases presented initially with diplopia, 46% with ataxia, and 34% with both. Other abnormalities reported, albeit less frequently, were limb dysesthesia; blepharoptosis; face, bulbar, and pupillary palsies; mild (grade 4) motor weakness; and micturition disturbance².

As in GBS an antecedent infectious illness can be identified. Upper respiratory infection is the most commonly described prodromal entity followed by gastrointestinal illness³. *Campylobacter jejuni* and *Haemophilus influenzae* have been the most commonly implicated pathogens. Other pathogens, including *Mycoplasma pneumoniae* and *Cytomegalovirus*, have been associated too.

An acute onset is typical of MFS, beginning with neurologic symptoms approximately 8-10 days (range of 1-30) following the antecedent illness^{2,5}. The disease then progresses until a clinical nadir is reached approximately 6 days (range of 2-21) after the initial neurologic symptoms². The recovery period is marked by gradual improvement and often resolution of symptoms; although rarely, serious complications such as respiratory failure or cardiac arrhythmia (that are common in GBS, with 30% of cases requiring ventilator support) have been reported⁵.

The following case presents key clinical features of MFS. Familiarity with this rare syndrome will clue the clinician to consider MFS in patients presenting with areflexia, ataxia, and ophthalmic symptom.

Keywords: Areflexia. Ataxia. Guillain-Barré syndrome. Miller Fisher. Ophthalmoplegia.

Palabras clave: Arreflexia. Ataxia. Síndrome de Guillain-Barré. Miller Fisher. Oftalmoplejía.

Case report

Male, 55-year-old, presented to the emergency department (ED) with headache, difficulty in vision and unsteadiness in walking for 5 days. There were no complaints of unconsciousness, convulsion, speech problems, hearing defects, vertigo, tinnitus, dysphagia or hoarseness of voice. There were no complaints of motor weakness elsewhere in the body, sensory symptoms or bowel or bladder symptom.

He had a history of bipolar disease and alcoholism, but he was not taking any medication.

Upon physical examination hypertension was present (174/130 mmHg). Other vital signs were in the normal range. The patient had normal higher function. Neurological examination revealed marked ophthalmoplegia with severe decreased movements on lateral, medial and upward gaze. The pupils were bilaterally equal, semi-dilated and not reacting to light or accommodation. There was no ptosis. Decreased visual acuity in both eyes (Right eye 20/50 and Left eye 20/10 on Snellen's chart). The visual field and fundus both were normal. Rest of the cranial nerves were normal to examination. A global areflexia was present, and muscle strengths testing was normal. Sensory examination was normal. The finger nose test and the knee heel test were normal. Dysidiadochokinesia was absent. Romberg's sign was negative. The gait was ataxic and broad based but possible with a cane.

Patient was admitted for further investigation and treatment.

On the second day of hospital admission the patient developed bilateral ptosis and eye movements were restricted in all direction. No change in muscle strength but patient was unable to walk.

Laboratory testing revealed normal complete blood count, comprehensive metabolic panel, thyroid stimulating hormone, and cardiac markers. Urine toxicology screens were negative for common substances of abuse. There was no elevation in erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or creatine kinase; HIV and RPR serologies were negative. On note, laboratory investigations for some of the more commonly implicated pathogens in MFS (*Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, or *cytomegalovirus*) were not undertaken. A lumbar puncture was performed and revealed cytoalbuminologic dissociation in the CSF with normal cell counts and an elevated protein count of 131.0 mg/dL.

Nerve Conduction Velocity (NCV) study showed mixed demyelinating (both motor and sensory) polyneuropathy, with an H-reflex detected. Contrast enhanced brain magnetic resonance imaging did not reveal areas of contrast enhancement or parenchymal abnormalities. Based on clinical presentation of ataxia and areflexia, and history of alcohol abuse, there was a concern for Wernicke's encephalopathy and the patient was started on intravenous thiamine (500mg every 8 hours). A rapid response was expected; however, this was not observed. The other two main competing diagnoses were an atypical presentation of GBS or MFS. Tests were ordered to look for antibo-

Correspondencia: joanasofiamonteiro@gmail.com

Cómo citar este artículo: Monteiro JA, Ferreira M, Pires M, Fernandes C
Miller Fisher Syndrome - A Case Report. Galicia Clin 2018; 79 (4): 133-134

Recibido: 15/01/2018; Aceptado: 12/02/2018

dies that would support or refute each of these diagnoses. Meanwhile, decisions to start further treatment were made because the patient didn't improve. The intravenous thiamine was discontinued, and the patient was treated with intravenous immune globulin (IVIg) for seven days to treat for possible MFS. Serum antibody test results were positive for GQ1b IgG and the diagnosis of MFS was confirmed. The nadir of the patient's symptoms was reached by day seven. Physical, occupational, and speech therapy specialists were working daily with the patient and he began to exhibit steady improvement. He was able to walk without assistance by the tenth hospital day and on the twelfth day he was discharged.

Discussion

MFS is known for the characteristic triad of ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia. It is considered a variant of GBS, which is also known as acute idiopathic neuritis. An increasing body of evidence suggests that a rather wide range of neurological features may be present and significant overlap exists with other forms of GBS.

Berlit et al reviewed 223 cases of MFS: the first symptom was diplopia (38.6%) or ataxia (20.6%). Areflexia was present in 81.6% of cases. The cranial nerves other than III were involved in 127 cases (56.9%): cranial nerves VII (45.7%), IX and X (39.9%), and XII (13%) were involved. In 53 cases, tetraparesis occurred. Elevated CSF protein was present in 134 patients (64.4%). CSF findings were normal in 56 patients, and 18 patients had mild pleocytosis. The prognosis of MFS was good. Recovery occurred after a mean time of 10.1 weeks. Residual symptoms were present in 74 cases (33.2%), recurrence of MFS was reported in 7 patients, and 8 patients died⁶. Fross et al reported 10 patients with typical MFS electrophysiological abnormalities characteristic of axonal neuropathy or neuronopathy with predominant sensory nerve changes in the limbs and motor damage in the cranial nerves⁷.

The differential diagnosis of MFS includes Wernicke's encephalopathy and brainstem encephalitis, but these are associated with altered mental status. In addition, patients with Wernicke's encephalopathy usually have nystagmus, a feature not associated with MFS. Other entities to consider in the differential diagnosis of MFS are myasthenia gravis and other neuromuscular junction disorders.

Appropriate laboratory and clinical electrophysiological testing with repetitive nerve stimulation helps to differentiate MFS from a neuromuscular junction disorder⁸. The combination of absent or reduced sensory responses on clinical electrophysiology testing and elevated protein with a normal white blood

cell in CSF could lead to the diagnosis of MFS⁹. The diagnosis could be confirmed by positive anti-GQ1b antibody testing with a high level of sensitivity (well over 90% of patients with MFS have this antibody) and specificity. However, radiological imaging were unremarkable in most cases of MFS, lesions in the brainstem and spinocerebellar tracts had been reported in few patients¹⁰.

MFS is generally regarded as a self-limiting benign condition. All of 28 untreated MFS patients in the largest published case series returned to normal activities 6 months after the neurological onset. The respective median (range) periods between neurological onset and the disappearance of ataxia and ophthalmoplegia were reported as 32 (8-271) and 88 (29-165) days. However, cases progressing to respiratory failure and requiring mechanical ventilation have also been described, particularly in children. Other serious complications reported include coma, ballism, cardiomyopathy from dysautonomia, lactic acidosis, and pain⁵.

In conclusion, MFS is a clinical diagnosis with a classic triad (ataxia, areflexia and ophthalmoplegia) and the early recognition improves the outcome of this highly limiting patients' condition.

Bibliography

1. Fisher M. An Unusual Variant of Acute Idiopathic Polyneuritis (Syndrome of Ophthalmoplegia, Ataxia and Areflexia). *N Engl J Med* [Internet]. 1956 Jul 12 [cited 2017 Dec 6];255(2):57-65. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM195607122550201>.
2. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* [Internet]. 2001 Apr 24 [cited 2017 Dec 6];56(8):1104-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11320188>.
3. Yepishin IV, Allison RZ, Kaminskas DA, Zagorski NM, Liow KK. Miller Fisher Syndrome: A Case Report Highlighting Heterogeneity of Clinical Features and Focused Differential Diagnosis. *Hawaii J Med Public Health* [Internet]. 2016 Jul [cited 2017 Nov 30];75(7):196-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27437164>.
4. Snyder LA, Rismondo V, Miller NR. The Fisher Variant of Guillain-Barré Syndrome (Fisher Syndrome). *J Neuro-Ophthalmology* [Internet]. 2009 Dec [cited 2017 Dec 6];29(4):312-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952907>.
5. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* [Internet]. 2007 Nov;36(5):615-27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657801>.
6. Berlit P, Rakicky J. The Miller Fisher syndrome. Review of the literature. *J Clin Neuroophthalmol* [Internet]. 1992 Mar;12(1):57-63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1532603>.
7. Fross RD, Daube JR. Neuropathy in the Miller Fisher syndrome: Clinical and electrophysiologic findings. *Neurology* [Internet]. 1987 Sep 1;37(9):1493-1493. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2819783>.
8. Kuwabara S, Asahina M, Nakajima M, Mori M, Fukutake T, Hattori T, et al. Special sensory ataxia in Miller Fisher syndrome detected by postural body sway analysis. *Ann Neurol*. 1999;45(4):533-6.
9. Sever M, Aksay E, Gulec F. The diagnosis is made only with suspicion: Miller fisher syndrome. *Hong Kong J Emerg Med*. 2011;18(6):428-31.
10. Partha Pratim Das1, Sarmistha Biswash1, Md. Enamul Karim2, Nigar Sultana Ahmed3, Badrul Islam4 S, Kumar Mandal5 AHMRS. Miller Fisher Variant of Guillain-Barré Syndrome: A Case Report & Clinical Review. *BMMU J* 2012 [Internet]. 2012 Jun 29 [cited 2017 Nov 30];5(69-71). Available from: <http://www.banglajol.info/index.php/BMMUJ/article/view/11028>.

Síndrome de distress respiratorio agudo asociado a eritrodermia psoriásica

Acute respiratory distress syndrome associated with erythrodermic psoriasis

Eugenia Ameneiros-Lago¹, Francisco José Fernández-Fernández¹, Laura Rosende-Maceiras²

Servicio de Medicina Interna¹, Servicio de Dermatología², Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol

Introducción

El síndrome del distress respiratorio agudo (SDRA) es una complicación severa que se ha asociado de manera excepcional a psoriasis pustular generalizado (PPG) y a eritrodermia psoriásica (EP)^{1,2}. El conocimiento de esta entidad es muy importante ya que si no se trata precozmente con dosis altas de corticoides tiene una alta mortalidad. Describimos a continuación un paciente que desarrolló un SDRA asociado a EP.

Palabras clave: Síndrome de distress respiratorio. Psoriasis. Neumonitis.

Keywords: Respiratory distress síndrome. Psoriasis. Pneumonitis.

Caso clínico

Paciente de 89 años, sin antecedentes de interés, que había sido diagnosticado 18 meses antes de psoriasis en la zona del escote recibiendo tratamiento con corticoides tópicos con mejoría. Acudió a la consulta de dermatología presentando eritema y descamación que afectaba al 65% de la superficie corporal y refería además en la última semana fiebre, escalofríos y odinofagia. En ese momento se diagnosticó de psoriasis en placas grave y amigdalitis aguda iniciándose tratamiento tópico con calcipotriol/betametasona y amoxicilina-clavulánico. Cuatro días después el enfermo ingresó con fiebre, importante afectación del estado general y eritrodermia. La exploración otorrinolaringológica descartó complicación local de su amigdalitis. En la analítica realizada destacaba leucocitosis con neutrofilia y una proteína C reactiva (PCR) elevada de 455 mg/l. La radiografía de tórax y el sedimento de orina eran normales. Se realizaron hemocultivos y se inició tratamiento con piperacilina-tazobactam y teicoplanina. En cuanto al tratamiento de la eritrodermia se desestimó el inicio de ciclosporina por su efecto inmunosupresor y se pautó acitretino a dosis de 25mg/día, además de continuar con el tratamiento tópico. A la semana del ingreso el paciente continuaba con fiebre y comenzó con disnea. En la exploración física estaba taquipneico, con crepitantes en las bases pulmonares, edemas generalizados y eritrodermia. La radio-

grafía de tórax demostró un patrón de ocupación del espacio aéreo bilateral (Fig.1) y un electrocardiograma evidenció una fibrilación auricular a 120 lpm.

Ante estos hallazgos sugestivos de insuficiencia cardíaca (IC), se inició tratamiento con oxígeno, furosemida y digoxina. En los días siguientes se comprobó que los estudios microbiológicos realizados, que incluían hemocultivos, cultivo de esputo y virus respiratorios eran negativos, se realizó un ecocardiograma que fue normal y una TC tóraco-abdomino-pélvica que demostró opacidades alveolo-intersticiales difusas y derrame pleural bilateral (Fig. 2).

Ante la evolución desfavorable se modificó el tratamiento antibiótico iniciándose al 10º día meropenem, vancomicina y claritromicina y se aumentó la dosis de diuréticos. A pesar de estos tratamientos, a la segunda semana del ingreso, el paciente seguía con fiebre, afectación cutánea severa, PCR elevada de 255 mg/l e insuficiencia respiratoria severa, con saturación de O₂ del 85% con FIO₂ al 50%. En ese momento se pautó metilprednisolona intravenosa (40mg/8 horas) y se suspendió el acitretino. Tras estas medidas el enfermo se quedó afebril, las lesiones cutáneas mejoraron progresivamente y la PCR descendió a 6 mg/l; en cambio, los edemas y la insuficiencia respiratoria persistieron y el paciente falleció a los 26 días del ingreso.

Figura 1. Rx de tórax: patrón de ocupación del espacio aéreo bilateral y cardiomegalia ligera.

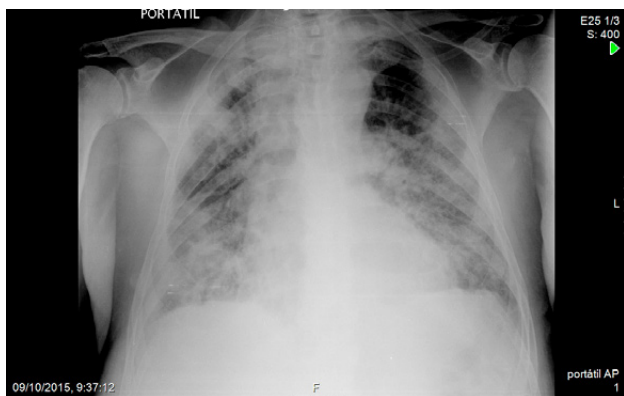
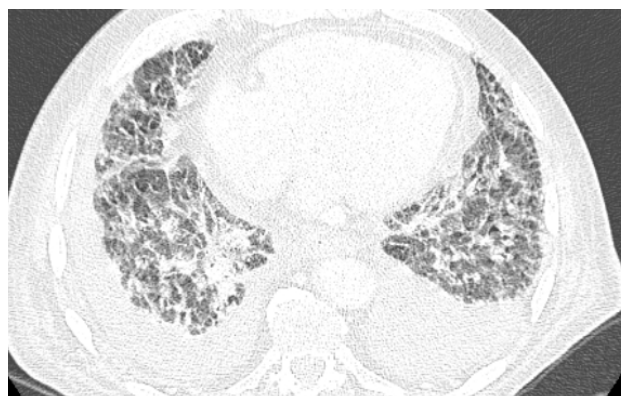


Figura 2. TC torácica: opacidades alveolo-intersticiales difusas y derrame pleural bilateral.



Discusión

En 1972 Landry y Muller publicaron el primer caso de SDRA en un paciente con PPG3. Posteriormente se han descrito varios casos asociados a PPG y EP^{4,5,6,7}. La patogénesis de este síndrome aún no está aclarada, pero se ha implicado a varias citocinas proinflamatorias, principalmente el factor de necrosis tumoral alfa, que podría jugar un papel en el reclutamiento de linfocitos en el pulmón.

El cuadro clínico habitual consiste en un deterioro respiratorio rápido en un paciente con fiebre y una de estas formas graves de psoriasis. La radiografía de tórax y la TC torácica muestran opacidades alveolo-intersticiales bilaterales. Estos hallazgos clínico-radiológicos nos hacen pensar en entidades mucho más frecuentes como la IC y la infección pulmonar, como ocurrió en nuestro paciente. También se deberían incluir en el diagnóstico diferencial las reacciones de hipersensibilidad a fármacos utilizados en el tratamiento de la psoriasis como el metotrexate y el acitretino⁸. El síndrome de fuga capilar inducido por acitretino tiene una presentación similar, aunque en él, el compromiso respiratorio se asocia con edemas generalizados, fallo renal e incluso shock hipovolémico^{9,10}. Estas dos últimas complicaciones no estaban presentes en nuestro paciente, lo que hace improbable este diagnóstico.

El tratamiento del SDRA asociado a EP se basa en el uso de esteroides a dosis altas y de forma precoz. En nuestra opinión, la dificultad para excluir en un primer momento una infección subyacente no debería retrasar este tratamiento sino que debería ser administrado junto con el tratamiento antibiótico desde el inicio.

Bibliografía

1. Kluger N, Bessis D, Guillot B, Girard C. Acute respiratory distress syndrome complicating generalized pustular psoriasis (psoriasis-associated aseptic pneumonitis). *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1154-8.
2. Al-Niami F, Lyon C. Erythrodermic psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. *Eur J Dermatol* 2011; 21 (3): 429-30.
3. Landry M, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. Observations on the course of the disease in a familiar occurrence. *Arch Dermatol* 1972; 105:711-6.
4. Abou-Samra T, Constantin JM, Amarger S, Souteyrand P, Bazin JE et al. Generalized pustular psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. *Br J Dermatol* 2004; 150: 353-6.
5. Vos L, Vermeer M, Pavel S. Acitretin induces capillary leak syndrome in a patient with pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 339-42.
6. Nogueira-Maehara L, Teixeira de Gois AF, Yamada S, Magalhaes-Mariano M, Padilha MH, Maria-Porro A. Acute respiratory distress syndrome as a complication of generalized pustular psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2011; 86 (3): 579-81.
7. Griffiths MR, Porter W, Fergusson-Wood LA, Adrians B. Generalized pustular psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 155: 496-7.
8. Cuhadaroglu C, Korular D, Erelel M, Kiyan E, Kilicasian Z. Respiratory distress with acitretin reversal by corticosteroid. *Dermatology online Journal* 7 (2): 5.
9. Estival JL, Dupin M, Kanitakis J, Combermale P. Capillary leak syndrome induced by acitretin. *Br J Dermatol* 2004; 150: 150-2.
10. Vos L, Vermeer M, Pavel S. Acitretin induces capillary leak syndrome in a patient with pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 339-42.

Multiple hematoma in young patient with sickle cell disease

André Gordinho, Steeve Rosado, Adriana Soares, Maria Antunes

Internal Medicine, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

Abstract

Stroke remains one of the most serious complications of sickle cell disease. Almost 11% of the patients will have a stroke before the age of 20. The etiology is hemorrhagic in a small part of the cases, which is associated with a high mortality. We present the case of a 19 year-old patient, with sickle cell disease and multiple associated complications. The patient was admitted with acute chest syndrome and developed a hemorrhagic stroke while hospitalized.

Keywords: Sickle cell disease, hemorrhagic stroke, anemia, acute chest syndrome.

Palabras clave: Enfermedad de células falciformes. Ictus hemorrágico. Anemia. Síndrome torácico agudo.

Introduction

Stroke is one of the most severe complications, and a major cause of sickle cell disease (SCD) morbidity. It affects 3% to 17% of all patients with SCD, the prevalence is 11% in patients under 20 years of age, with a high recurrence rate. Most cases are ischemic, however, hemorrhagic strokes account for 13% with higher prevalence between 20 and 30 years of age and a substantial higher mortality comparing to ischemic strokes^{1,2}. Several risk factors are identified^{1,3}, among them: low oxygen blood content, vasculopathy, acute infection, recent acute chest syndrome, classical vascular risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidemia), previous stroke or a rapid elevation of hemoglobin.

Although many of the hemorrhagic strokes are subarachnoid hemorrhages after an aneurismal rupture, vasculopathy or even a Moyamoya disease, some cases present with other unexplained etiologies⁴. The standard of care is blood exchange transfusion to achieve hemoglobin S concentration <30% and hemoglobin concentration of 10-12 g/dl, but some studies failed to show benefit in patients with established vasculopathy^{4,5}.

Case Report

A 19 year-old African man with homozygotic (SS) SCD and multiple associated complications - recurrent priapism, retinopathy, transfusional iron overload, cholecystectomy after lithiasic cholecystitis, multiple vaso-occlusive crisis - was admitted to our emergency department with fever, dyspnea and lower left limb pain. He was compliant with his medication - hydroxyurea 1500 mg per day.

At clinical examination he was febrile (temperature 40.1 °C) with increased respiratory effort, tachypnea and low oximetry (89%) while breathing air. Pulmonary auscultation revealed diffuse diminished respiratory sounds. He was tachycardic with 130 bpm (sinusal rhythm) and his blood pressure was 115/68 mmHg. On his lower left limb, we observed a cicatricial chronic ulcer without signs of ongoing infection.

The first laboratory results revealed a hemoglobin concentration of 8.6 g/dl, normal white blood cell count with neutrophilia (81%),

Learning points

- Stroke is one of the major causes of sickle cell morbidity and mortality.
- Hemorrhagic strokes are less common (13% of strokes in SCD patients) but have higher mortality, although risk factors are identified, some cases present with unexplained causes.
- Although some studies failed to show benefit with blood exchange transfusion, it remains the standard of care in stroke prevention.

normal C-reactive-protein 1.3 mg/dl, elevation of hemolytic parameters (total bilirubin 15.18 mg/dl, conjugated bilirubin 2.19 mg/dl, LDH 568 U/l), normal renal function and a blood gas analysis showed severe hypoxemia (pO₂ 58 mmHg, ambient) with hyperlactacidemia (3.7 mmol/l). Anteroposterior chest ray revealed a bilateral pulmonary opacity (figure 1) and cardiomegaly. A bed-side echocardiography was performed showing normal left and right ventricular function and size, moderate tricuspid regurgitation with a calculated pulmonary artery systolic pressure of 39 mmHg.

He was started with intensive IV fluids, analgesic treatment and empiric antibiotics. No anticoagulation nor platelet antiaggregation therapy was given, previously or during his hospitalization.

The patient failed to improve requiring orotracheal intubation and admission to the Intensive Care Unit. He was diagnosed with vaso-occlusive crisis evolving to acute chest syndrome. The repeated laboratory results sustained this clinical course with elevation of inflammatory parameters (leukocytosis 55000 /l, 91% neutrophilia, c-reactive protein 20 mg/dl), lower hemoglobin 6.7 g/dl with increased hemolysis (total bilirubin 30.6 mg/dl, conjugated bilirubin 3.1 g/dl and LDH 732 U/l) and acute kidney injury (creatinine 2.1 mg/dl, urea 130 mg/dl). His hemoglobin S percentage was 81%, a blood exchange transfusion was performed to achieve HbS < 30% and hemoglobin of 10 g/dl.

Figure 1. Chest radiography at admission



Figure 2. MRI, 11nd day of hospitalization

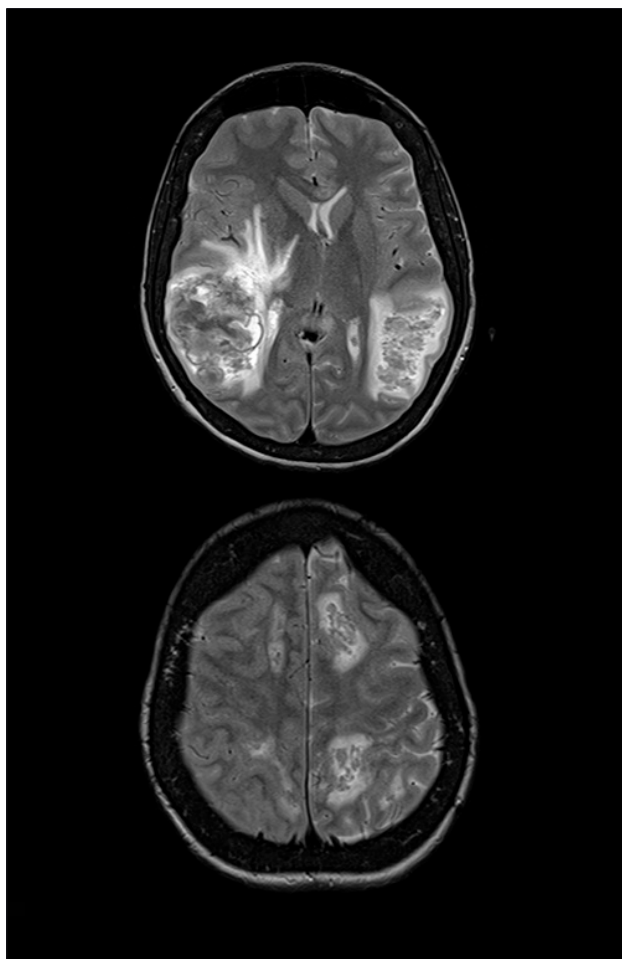
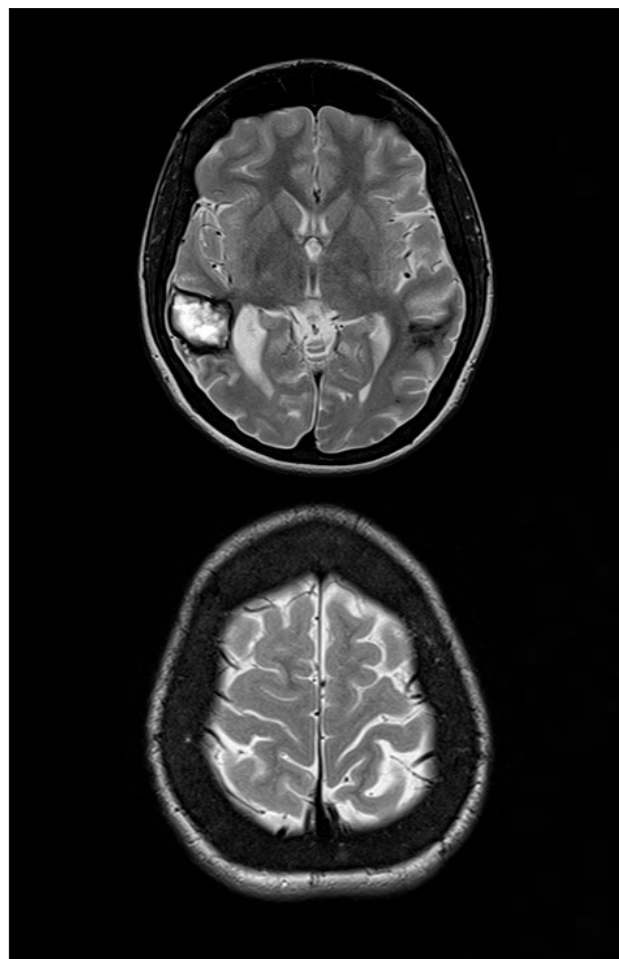


Figure 3. Follow-up MRI



During his hospitalization at the intensive care unit he was mechanically ventilated and given vasopressor agents (norepinephrine) for severe hypotension and septic shock. The patient improved, sedation was stopped daily to assess neurological status. On the 10th day of admission, he was unresponsive and had a hypotonic tetraparesis. His National Institute of Health Stroke score was 33. MRI (figure 2) angiography of the brain showed right (60 mm) and left (45 mm) cortico-subcortical parietotemporal hematoma, multiple frontal and occipitotemporal small lesions. The angiography excluded aneurisms, venous sinus thrombosis and Moyamoya disease pattern. He was evaluated by a Neurosurgery team who excluded vasospasm and decided there was no need for surgical intervention and decompression.

The patient recovered slowly, he was extubated and transferred to the Internal Medicine Department 20 days after admission. On the 28th day of hospitalization he was discharged home walking unassisted, he maintained a left hemiparesis grade 4, and modified Rankin scale of 1 (no significant disability despite symptoms, able to carry out all usual duties and activities).

At follow-up 2 months after discharge, he was symptom free. Repeat MRI (figure 3) showed retraction and reduction of the hematoma.

Conclusion

This case shows one of the most severe complications of sickle cell disease. Hemorrhagic stroke in patients with sickle cell disease has diverse physiopathology. Our patient

was not hypertensive, he did not have vasospasm, Moyamoya disease or venous sinus thrombosis. In the absence of the most frequent causes, the most likely mechanism is endothelial lesion with wall disruption secondary to vaso-occlusive processes. However, he had some risk factors for hemorrhagic stroke: vasopressor use, recent transfusion and acute chest syndrome^{3,4}. He was submitted to blood exchange transfusion according to standard of care which failed to prevent stroke. Despite the severity of the case presented, the patient had a good outcome without any symptoms and was able to carry out all usual activities.

Acknowledgments: Dr. João Espírito Santo, Dr. Francisco Araújo, Dr. José Lomelino Araújo for their contributions.

References

1. Mena F. Stroke in sickle cell anemia patients: A need for multidisciplinary approaches. *Atherosclerosis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;229(2):496–503. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.006>.
2. Webb J, Kwiatkowski JL. Stroke in patients with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(3):301–16.
3. Debaun MR, Kirkham FJ. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. *Blood J*. 2016;127(7):829–39.
4. Gueguen A, Mahevas M, Nzouakou R, Hosseini H, Habibi A, Bachir D, et al. Sickle-cell disease stroke throughout life: A retrospective study in an adult referral center. *Am J Hematol*. 2014;89(3):267–72.
5. Kassim AA, Galadanci NA, Pruthi S, DeBaun MR. How i treat and manage strokes in sickle cell disease. *Blood*. 2015;125(22):3401–10.

Portal vein thrombosis as presenting feature of localized gastric adenocarcinoma

Fernando Freitas Gonçalves¹, Penélope Aguiar Almeida², Margarida França²

¹Serviço de Oncologia Médica, ²Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Porto, PT, instead of Oncology Department and Internal Medicine Department.

Abstract

Background: Cancer has been widely known to grant a procoagulant state to its bearer, due to a combination of multiple local and systemic factors. Gastric adenocarcinoma is a relatively common malignancy, being one of the most prothrombotic, although rarely manifesting with portal vein thrombosis (PVT). When it occurs, it has been mainly associated with advanced disease, tumoral thrombus or an histologic hepatoid component.

Summary: We present a clinical case of a 63 year old man with PVT as presenting feature of a localized gastric adenocarcinoma (LGA) and review the existing literature on the association of both pathologies. This challenging case, besides being relevant for its rarity, brings forward the discussion about the metastatic routes, implying the importance of the hematogenous route in the absence of lymph node or hepatic metastization.

Key-messages: Upon literature review this clinical case presents itself as the first reported case of LGA presenting with PVT.

Key-words: adenocarcinoma, gastric cancer, stomach, portal vein thrombosis.

Palabras clave: Adenocarcinoma. Cáncer gástrico. Estómago. Trombosis vena porta.

Introduction

Venous thromboembolism (VTE) is a common complication in patients with malignant disease. The intrinsic relationship between cancer and thrombosis has been known for almost two centuries, first described by Bouillard in 1823 and then, by Trousseau in 1865, who largely contributed for the knowledge on the etiopathogenesis of thromboembolic phenomena.

The risk of VTE is four to seven-fold higher in patients with cancer than in those without it.

Venous manifestations of cancer-associated thrombosis include deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), as well as visceral or splanchnic vein thrombosis and hepatic veno-occlusive disease, such as PVT, together described as VTE.

PVT related to cancer has been reported to be as high as 24%. Pancreatic and hepatocellular carcinomas, often seen in association with cirrhosis, seem to comprise the majority of the cases, although it has been also reported in carcinoma of the stomach, lung and cholangiocarcinoma⁵.

Gastric adenocarcinoma, one of the most thrombogenic malignancies (second highest incidence rate, following pancreatic cancer), comprises for 1,2% of all PVT cases, according to the *Annual Report of the pathological autopsy cases in Japan*.

Although there are very few reports on this matter, this rare event is mostly associated with advanced disease, tumoral thrombus or an histologic hepatoid component, hence its low survivability and poor prognosis.

To the best of our knowledge, we report the first case of PVT related to a LGA. Reviewing the metastatic routes for PVT, we discuss the aspects related to the hematogenic route, which seems to have an important role in PVT pathogenesis.

Case Report

We present a 63 year old man, former smoker, with known clinical history of hypertension and dyslipidemia, chronic obstructive pulmonary disease GOLD I, Stage A. He has a clinical record of a cholecystectomy at the age of 52 (due to cholelithiasis) and hepatic steatosis.

He presented at the emergency department with complaints of fever (maximum temperature of 40°C) and low-intensity (3/10) diffuse abdominal pain for one month.

On physical examination, vital signs were normal (namely apyrexia) and the abdomen was diffusely painful to deep palpation, with an otherwise unremarkable exam.

Total blood count revealed leukocytosis (17,900 x10³/μL WBC), neutrophilia (82,4%) and microcitic hypochromic anemia with hemoglobin=11,3 g/dL. C-Reactive protein was elevated (199 mg/L) and liver function enzymes were also altered: aspartate aminotransferase of 41 U/l (normal 10-37 U/l), gamma-glutamyl transferase of 119 U/l (normal 10-49 U/l) and alkaline phosphatase of 139 U/l (normal 30-120 U/l).

An abdominal ultrasound was performed showing severe steatosis and a left hepatic lobe prominence, suggestive of hepatopathy. Abdominal CT-scan confirmed these finds and revealed a *de novo* left branch PVT and enlargement of hilar hepatic lymph nodes (LN). (Figure 1).

Various possible etiologies for PVT were excluded, such as thrombophilic (no coagulopathy) and autoimmune disorders, such as antiphospholipid syndrome, intrabdominal infection/inflammation (no imagiologic evidence) or cirrhosis (a hepatic biopsy was performed with a METAVIR Score of Fibrosis 1 and Activity 1).

Upper gastrointestinal tract endoscopy showed two adjacent ulcers on the lesser curvature of the stomach with clean base, measuring 8 and 10 millimeters each (Figure 2).

Biopsies were performed and an histologic diagnosis of gastric adenocarcinoma (intestinal type with mucinous differentiation foci) was made.

Correspondencia: fernando_goncalves@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Freitas Gonçalves F, Aguiar Almeida P, França M

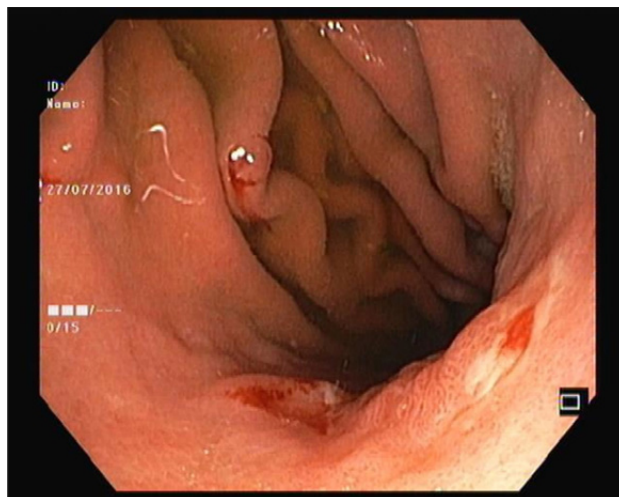
Portal vein thrombosis as presenting feature of localized gastric adenocarcinoma. Galicia Clin 2018; 79 (4): 139-143

Recibido: 10/02/2018; Aceptado: 01/04/2018

Figure 1. CT-scan showing chronic hepatopathy, *de novo* left branch PVT and enlargement of hilar hepatic LN



Figure 2. Upper gastrointestinal tract endoscopy showing two adjacent ulcers on the lesser curvature of the stomach



Diagnostic staging CT-Scan was performed to determine the feasibility of curative resection and it excluded extra-abdominal disease or pathologic adenopathies. The patient underwent total gastrectomy with D1 lymphadenectomy and Roux-en-Y reconstruction. Liver metastases were not detected during surgery and peritoneal carcinomatosis was excluded. The gastric lesion was not palpable and did not have macroscopic translation in the serosa.

Histological examination of the resected mass revealed a moderately differentiated adenocarcinoma, with signet ring cells. Pathological tumor stage according to the *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), TNM Classification of Malignant Tumors was stage IA (ypT1a, pN0 [0/15], and pM0).

As surgical resection of gastric cancer, especially at early stages, is potentially curative, post-surgery clinical surveillance without adjuvant chemotherapy was decided. After 22 months follow-up, the patient has no clinical or imagiologic evidence of disease.

Literature Review

We conducted a search, on PubMed, using the keywords “portal vein thrombosis” and “gastric cancer”, without restrictions on publication year. Additional studies were identified from reference lists of retrieved papers and review articles. Hematologic and neuroendocrin histology were excluded, as well as non-human subjects and non-portal vein thrombosis. One study conducted by Han JW et al, about porto-mesenteric vein thrombosis after gastric surgery was not included due to missing data in the majority of the analyzed variables on our study. Nevertheless, all the cases were post-surgical.

The search yielded, a total of 24 articles, depicting 90 cases of PVT related to gastric cancer. Patients' age, histology, LN and hepatic metastization and synchronous/methacronous status and additional causes/contributors were tabulated (Table).

There was a predominance of factors known to correlate with a poorer prognosis. Average age was 67 years old. Male gender comprised the vast majority of cases (n=75). More than one third of the cases had a poorly differentiated histology (n=36). Most cases presented with signs of advanced disease, with lymph node metastasis in about one half of the patients (n=45) and liver metastasis in approximately two thirds of them (n=59), matching the classic known association of PVT with advanced gastric cancer.

Approximately, in one half of the patients (n=45), the thromboembolic phenomena presented synchronically with the oncologic disease.

Only five cases had no metastization, two of them directly related to major abdominal surgeries (specifically, post-gastrectomy and post-splenectomy). Kang et al case, despite not having LN or hepatic metastization, had peritoneal seeding, hallmarking advanced disease. Vanelli A. et al reported a case of LGA (pT3N0M0) with Moschcowitz's disease (thrombotic thrombocytopenic purpura), a known prothrombotic condition. The last one (Ishikawa et al), ultimately, was found to be a Borrmann type 3 advanced gastric cancer with invasion by the malignant cells into veins of the gastric wall frequently encountered in submucosal, proper and subserosal layers.

Table. PVT cases related to gastric cancer

Author	Year	Sex/ Age	Histology	Lymph node metastasis	Liver metastasis	Presentation	Another causes/ contributors
Miura S, et Al.	2016	M/75	ADC, moderate	Y	N	Met	
Sato S, et Al.	2016	M/78	ADC, moderate	Y	N	Syn	
Awazu M, et Al.	2015	M/69	ADC, poor	Y	Y	Met	
Lin YY, et Al	2015	M/64	ADC, hepatoid	6	7	N/A	
		M/69					
		M/78					
		M/63					
		F/69					
		M/60					
Nakao S, et Al	2015	M/63	ADC, poor	Y	N	Syn	
Uemura H, et Al.	2014	M/77	ADC, poor	Y	Y	Met	
Ebisui C, et Al	2014	M/68	ADC, poor	Y	Y	Syn	
Hata T, et Al	2014	M/58	ADC, poor	Y	Y	Met	
Ren A, et Al	2014	M/78	ADC, hepatoid	Y	Y	Syn	
		M/75					
Makino H, et Al.	2013	F/71	ADC, moderate	Y	Y	Syn	
Kang JH, et Al.	2013	F/50	N/A	N/A	N/A	Syn	
Ishigami S, et Al	2012	M/53	ADC, well	Y	N	Syn	
Eom BW, et Al ⁹	2012	43 M and 8 F/ median 59 (32-79)	ADC, well 23/ poor 26	24	37	Syn 21/ Met 30	
Kagawa S, et Al	2010	F/53	ADC, poor	Y	N	Met	Post-surgery
Oishi C, et Al	2009	M/82	ADC, moderate	Y	Y	Syn	
		M/80	ADC, poor				
Lee MW, et Al	2007	M/70	ADC, hepatoid	Y	Y	Syn	
		M/65			N		
		M/46			Y		
		M/61			Y		
Vanelli A, et Al	2004	F/62	ADC, poor	N	N	Syn	Moschcowitz's disease
Tanaka A et, Al	2002	F/86	ADC, moderate	N	N	Met	Post-surgery
		M/73	ADC, well	Y	Y	Syn	
		M/68				Met	
Kogire M, et Al	1996	F/48	N/A	N	N	Met	Post-surgery
Yoshida Y, et Al	1995	M/67	N/A	N/A	Y	Syn	
Ishikawa M, et Al	1995	M/69	ADC, well	N	N	Syn	
Araki T, et Al	1990	M/68	ADC, moderate	N/A	Y	Syn	
		M/77					
		M/60					
		M/63	ADC, poor				
Takayasu K, et Al	1989	M/54	ADC, poor	Y	Y	Syn	
Aruga A, et Al	1986	M/77	ADC, moderate	N/A	Y	Syn	

ADC – adenocarcinoma; F – female; M – male; Met – Metachronous; Moderate – moderately differentiated; N – no; N/A – not available; Poor – poorly differentiated; Syn – Synchronous; Y – yes; Well – well differentiated;

Discussion

Malignancies have been widely known to grant a procoagulant state, due to a combination of multiple local and systemic factors and from the interaction between cancer cells and host factors. All the elements of the “Virchow’s triad” can simultaneously account for the prothrombotic state in the same patient. These elements include: (i) stasis of the blood, due to extrinsic compression of blood vessels by the tumor or patient immobilization; (ii) vascular injury, which follows invasion of vessels by cancer cells, but also therapeutic interventions, such as insertion of central venous catheter or administration of chemotherapy toxic to endothelial cells; (iii) *blood hypercoagulability*, mostly due to release of procoagulant molecules by cancer cells (mediated by aberrant tumor cell tissue factor (TF) expression, release of tumor cell-derived, TF-expressing microparticles, cancer procoagulant, and other cell surface proteases), to increased platelet aggregation and to adhesive interactions among tumor cells, endothelium and blood cells^{34,35}.

In addition to these biochemical alterations, intrinsic to cancer cells, changes in portal circulation, also, play a part. Hemodynamic forces not only regulate the predilection of specific anatomic sites to thrombosis, but they strongly influence the biochemical makeup of thrombi and the reaction pathways involved in thrombus formation³⁶, as it happens in extrinsic compression by lymph node (LN) or hepatic metastasis.

Gastric adenocarcinoma, a highly prothrombotic malignancy, as previously discussed, is seldom related to PVT. Three main paths are thought to intervene in this pathogenesis, being: (i) the *LN* type, (ii) the *hepatic mass* type, and (iii) the *hematogenous* type. The LN type is defined when a metastatic LN is found close to the PVT, and therefore the PVT seems to originate from a metastatic LN of gastric cancer. Similarly, the hepatic mass type is defined when a metastatic hepatic mass is close to the PVT, and the PVT seems to originate from the hepatic mass. Finally, the hematogenous type is defined when the PVT occurs independently, without either an adjacent metastatic LN or an hepatic mass, as seen in the 2012 retrospective study from Eom *et al*⁹.

Surgical therapy is the mainstay of treatment for LGA, either by classic surgical techniques or endoscopic removal, and no adjuvant treatment is proposed for Stage IA disease by current guidelines³⁷. Complete cure can almost always be achieved by conventional gastrectomy with lymph node dissection³⁸.

Although the general good prognosis for LGA, there are many known poor prognosis factors. Multivariate analysis identified nodal status, vessel involvement and histological differentiation as independent prognostic factors for disease-free survival, and gender, age and differentiation were independent influencing factors for overall survival³⁹. The development of VTE was an independent prognostic factor for overall survival in multivariate analysis⁴⁰.

When PVT invades the portal vein system, tumor cell spreads and distributes along with the portal vein and its branches, by hematogenous route, thus resulting in intra-hepatic mi-

cro-metastasis which contributes to early recurrence for patients following curative resection, which is specially known in hepatocellular carcinoma.

There is an ongoing clinical trial investigating the efficacy and safety of Folfox4 chemotherapy regimen to prevent early recurrence for hepatocellular carcinoma patients with PVT following curative resection ([ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02813096](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02813096)), which might, in the future, bring a new role to adjuvant treatment in the local disease setting. Unfortunately there are no ongoing trials in the setting of LGA (namely Stage IA) to reinforce this eventual data.

Conclusion

PVT is classically associated with advanced gastric cancer, with lymph node involvement, hepatic or distant metastatic disease. The authors report the first clinical case of LGA associated with PVT, with no other clinical unequivocal etiology, such as a post-surgical direct effect, inquiring the unrecognized role of the hematogenous route in the pathogenesis of PVT and adjuvant CT in LGA setting.

References

- Bouillard JB, Bouillaud S. De l’obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. *Arch Gen Med.* 1823;1:188–204.
- Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique Medicale de l’Hotel-Dieu de Paris.* 1865;3 (94:654–712.
- Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med.* 2006;119:60–8.
- Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014; 8: 129–137.
- Macpherson AIS. Portal hypertension due to extrahepatic portal venous obstruction. A review of 40 cases. *J R Coll Surg Edinb* 1984;29:4–10.
- Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: A review. *Am J Med* 1992;92:173–82.
- Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and Predictors of Venous Thromboembolism (VTE) Among Ambulatory High-Risk Cancer Patients Undergoing Chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119: 648–655.
- The Japanese Society of Pathology (eds). Annual Report of the pathological autopsy cases in Japan. Aichi: Jinshikai; 1998.
- Eom BW, Lee JH, Lee JS, Kim MJ, Ryu KW, Choi IJ, Cho SJ, Lee JY, Rhee J, Nam BH, Kim AYM. Survival Analysis of Gastric Cancer Patients With Tumor Thrombus in the Portal Vein. *Journal of Surgical Oncology* 2012;105:310–315.
- Portomesenteric vein thrombosis after gastric surgery. Ji-Won Han, Seong-Ho Kong, Cheong-il Shin, Seung-Keo Min, Sang-il Min, Tae Han Kim, Jun-Young Yang, Seung-young Oh, Yun-Suhk Suh, Hyuk-Joon Lee, Han-Kwang Yang. *Gastric Cancer* (2016) 19:1135–1143.
- [Remission of Advanced Gastric Cancer with Concurrent Portal Vein Tumor Thrombosis via Chemotherapy - A Case Report]. Miura S, Ueda N, Fujita H, Kinami S, Kosaka T, Funaki H, Sakata N, Nishino R, Koda W. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2016 Nov;43(12):1911-1913. Japanese.
- A long-surviving case of gastric cancer with main portal vein tumor thrombus after surgical resection and postoperative S-1 therapy. Sato S, Nagai E, Taki Y, Watanabe M, Takahashi M, Kyoden Y, Ohata K, Kanemoto H, Oba N, Taku K, Suzuki M, Takagi M. *Clin J Gastroenterol.* 2016 Aug;9(4):233-7. doi: 10.1007/s12328-016-0665-4. Epub 2016 Jun 18.
- [A case of undifferentiated gastric cancer that recurred with portal vein tumor thrombus]. Awazu M, Wakahara T, Ashitani H, Tsuchida S, Ueno N, Toyokawa A, Teramura K. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2015 Aug;112(8):1510-6. doi: 10.11405/niss-hoshi.112.1510. Japanese.
- Liver metastasis from hepatoid adenocarcinoma of the stomach mimicking hepatocellular carcinoma: Dynamic computed tomography findings. Lin YY, Chen CM, Huang YH, Lin CY, Chu SY, Hsu MY, Pan KT, Tseng JH. *World J Gastroenterol.* 2015 Dec 28;21(48):13524-31. doi: 10.3748/wjg.v21.i48.13524.
- Salvage surgery after chemotherapy with S-1 plus cisplatin for α-fetoprotein-producing gastric cancer with a portal vein tumor thrombus: a case report. Nakao S,

- Nakata B, Tendo M, Kuroda K, Hori T, Inaba M, Hirakawa K, Ishikawa T. *BMC Surg*. 2015 Jan 16;15:5. doi: 10.1186/1471-2482-15-5.
16. [A case of gastric cancer with portal vein tumor thrombosis]. Uemura H, Oka Y, Okada K, Ohmura Y, Nakane S, Higaki N, Miyake Y, Murakami M, Hayashida H, Nezu R. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014 Nov;41(12):2436-8. Japanese.
 17. [A case of advanced gastric cancer with portal vein thrombus leading to liver metastases]. Ebisui C, Okada K, Yanagisawa T, Okamura S, Fukuchi N, Murata K, Yokouchi H, Tamai M, Kinuta M. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014 Nov;41(12):2340-2. Japanese.
 18. [A case of surgical resection for liver metastasis of gastric cancer with portal vein tumor thrombus]. Hata T, Wada H, Tomimaru Y, Tomokuni A, Hama N, Kawamoto K, Kobayashi S, Asaoka T, Marubashi S, Eguchi H, Umeshita K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y, Nagano H. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014 Nov;41(12):2136-8. Review. Japanese.
 19. Gastric hepatoid adenocarcinoma: a computed tomography report of six cases. Ren A, Cai F, Shang YN, Ma ES, Huang ZG, Wang W, Luo J. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 28;20(40):15001-6. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.15001.
 20. [Resection of a synchronous liver metastasis from gastric cancer associated with portal vein tumor thrombosis - a case report]. Makino H, Kametaka H, Seike K, Koyama T. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2013 Nov;40(12):1843-5. Japanese.
 21. Opioid withdrawal syndrome after treatment with low-dose extended-release oxycodone and naloxone in a gastric cancer patient with portal vein thrombosis. Kang JH, Lee GW, Shin SH, Bruera E. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Aug;46(2):e15-7.
 22. Successful treatment of advanced gastric adenocarcinoma with portal tumor thrombosis by total gastrectomy following CDDP and S-1 therapy. Ishigami S, Arigami T, Okubo K, Sasaki K, Kurahara H, Uenosono Y, Okumura H, Owaki T, Kijima Y, Ueno S, Natsugoe S. *Clin J Gastroenterol*. 2012 Jun;5(3):230-3.
 23. Portal/splenic vein thrombosis following splenectomy in gastric cancer surgery. Kagawa S, Uno F, Gochi A, Naomoto Y, Fujiwara T. *Asian J Surg*. 2010 Oct;33(4):208-11. doi: 10.1016/S1015-9584(11)60009-2.
 24. [Two cases of gastric cancer expressing Glypican 3, but producing AFP with different lectin affinity]. Oishi C, Baba T, Kubota Y, Shimotsuma Y, Kitamura K, Honma T, Ikegami A, Inokuchi M, Umeda T, Yoshida H, Imawari M. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2009 Jun;106(6):805-12. Japanese.
 25. Gastric hepatoid adenocarcinoma: CT findings. Lee MW, Lee JY, Kim YJ, Park EA, Choi JY, Kim SH, Lee JM, Han JK, Choi BI. *Abdom Imaging*. 2007 May-Jun;32(3):293-8.
 26. Pylethrombosis associated with gastric cancer in Moschowitz's disease: successful management with anticoagulant. Report of a case. Vannelli A, Fiore F, Del Conte C, Rivolta U, Corsi C. *Tumori*. 2004 Mar-Apr;90(2):259-6.
 27. Tumor thrombi in the portal vein system originating from gastrointestinal tract cancer. Tanaka A, Takeda R, Mukaiharu S, Hayakawa K, Takasu K, Terajima H, Yamaoka Y, Chiba T. *J Gastroenterol*. 2002;37(3):220-8.
 28. Splenectomy for en bloc node dissection in gastric cancer: a possible cause of portal vein thrombosis. Kogire M, Nishida O, Kobayashi H, Shimogou T, Izumi F, Sugiyama A, Ida J, Mori A, Tamura J, Koumoto M, Baba N, Ogawa H, Sakanashi S. *Nihon Geka Hokan*. 1996 May 1;65(2):49-53.
 29. [A case of liver metastasis of gastric cancer with portal vein tumor thrombosis responding to chemotherapy with 5-FU and epirubicin]. Yoshida Y, Egami I, Onda M. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1995 Aug;22(9):1245-8.
 30. Venous tumor thrombosis and cavernous transformation of the portal vein in a patient with gastric carcinoma. Ishikawa M, Koyama S, Ikegami T, Fukutomi H, Gohongi T, Yuzawa K, Fukao K, Fujiwara M, Fujii K. *J Gastroenterol*. 1995 Aug;30(4):529-33.
 31. Portal venous tumor thrombosis associated with gastric adenocarcinoma. Araki T, Suda K, Sekikawa T, Ishii Y, Hihara T, Kachi K. *Radiology*. 1990 Mar;174(3 Pt 1):811-4.
 32. Imaging diagnosis of portal tumor thrombus secondary to gastric cancer. Takayasu K, Tajiri H, Noguchi M, Ishikawa T, Maruyama K. *Gastrointest Radiol*. 1989 Spring;14(2):161-3.
 33. [A case of tumor thrombosis of the extrahepatic portal vein (cavernous transformation) secondary to gastric cancer]. Aruga A, Watanabe T, Hiyama Y, Myojo S, Suzuki H, Sugiura N, Kimura K, Okuda K. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 1986 Oct;83(10):2243-7.
 34. Khorana AA, Francis CW. *Cancer-Associated Thrombosis: New Findings in Translational Science, Prevention, and Treatment*. CRC Press, 2008 by Taylor & Francis Group, LLC.
 35. Donnellan E, Khorana AA. *Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review*. *The Oncologist*. 2017 Feb;22(2):199-207.
 36. Hathcock JJ: Flow effects on coagulation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1729-1737.
 37. E. C. Smyth, M. Verheij, W. Allum, D. Cunningham, A. Cervantes & D. Arnold. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v38-v49, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw350.
 38. Saragoni L, Morgagni P, Gardini A, Marfisi C, Vittimberga G, Garcea D, Scarpi E. Early gastric cancer: diagnosis, staging, and clinical impact. Evaluation of 530 patients. New elements for an updated definition and classification. *Gastric Cancer*. 2013;16:549-554.
 39. Huang B, Wang Z, Xing C, Sun Z, Zhao B, Xu H. Long-term survival results and prognostic factors of early gastric cancer, *Experimental and Therapeutic Medicine*, Nov 2011, 2(6):1059-1064.
 40. Tetzlaff ED, Correa AM, Komaki R, et al. Significance of thromboembolic phenomena occurring before and during chemoradiotherapy for localized carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Dis Esophagus*. 2008 May.

Slight hypodensities of the subcortical white matter

We present the case of a 43-year-old woman with history of unmedicated dyslipidemia, non-functioning thyroid nodules and arterial hypertension diagnosed for 5 years and controlled with angiotensin converting inhibitor therapy. She was admitted at the Emergency Department due to frontal headache lasting for 15 days associated with episodes of blurred vision with a few minutes of duration and vomiting in the previous day. The physical examination revealed high blood pressure (217/101 mmHg), with no other remarkable alterations. The electrocardiogram showed no acute changes; the analytical study revealed normal blood count, ionogram, renal function and liver profile and type 2 urine without proteinuria. Computed tomography (CT) of the brain showed slight hypodensities of the subcortical white matter, frontal and mainly parietal (Figure 1), and the hypothesis of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) was considered. Cerebral Magnetic Resonance imaging (MRI) revealed numerous areas of hyperintensity, observed in sequences with long repetition time, with confluent pattern, mainly subcortical in frontoparietal regions of non-specific gliotic nature (Figure 2). The patient was hospitalized, under antihypertensive therapy, with improvement of the tension profile and resolution of the symptomatology. The etiological study excluded other causes for brain injuries, injury to other target organs and causes of secondary hypertension. The diagnosis of PRES was established.

PRES was first codified as a single named syndrome in a 1996 case series¹. PRES is a clinical imagiological syndrome, whose overall incidence is unknown and is more common in women¹. The pathogenesis remains unclear, but appears to be related to disordered cerebral autoregulation and endothelial dysfunction¹. A wide variety of medical conditions have been implicated as causes of PRES. The first association described was with arterial hypertension, reported in about 75% of the cases² and other conditions include autoimmune diseases and therapy with immunosuppressive drugs². In the appropriate clinical setting, clinicians should recognize the neurologic syndrome, characterized by headache, altered consciousness, visual disturbances and seizures³, and order a brain MRI; the most commonly observed abnormalities are punctate or confluent areas of increased signal on proton density and T2-weighted images⁴, as in the case described. Treatment includes supportive measures and correction of the underlying condition (such as tension control). In many cases, PRES seems to be fully reversible after removal of the inciting factor¹. However, in the most severe cases there is a risk of permanent neurologic disability or death⁵. Early recognition and intervention are critical in prognosis.

Keywords: Posterior reversible encephalopathy syndrome, magnetic resonance, hypertension.

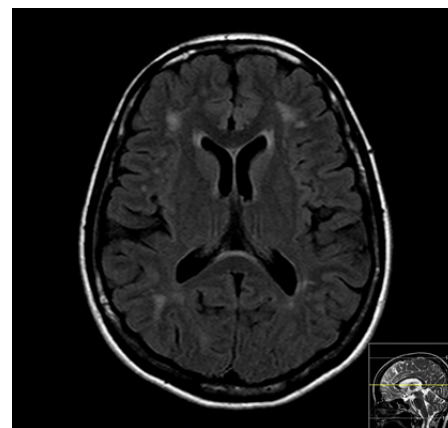
References

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334(8):494-500.
2. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(6):1036-42.
3. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):427-32.
4. Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging*. 2004;14(2):89-96.
5. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(6):1038-48.

Figure 1. Computed tomography of the brain showed slight hypodensities of the frontal and parietal subcortical white matter.



Figure 2. Cerebral Magnetic Resonance imaging (sequences with long repetition time) showed numerous areas of hyperintensity with confluent pattern, mainly subcortical in frontoparietal regions.



Diagnosis: Posterior reversible encephalopathy syndrome: a clinical radiographic syndrome

Ana Raquel Freitas, Heloísa Ribeiro
 Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga,
 Santa Maria da Feira, Portugal

Correspondencia: rakel.freitas@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Freitas AR, Ribeiro H
 Posterior reversible encephalopathy syndrome:
 a clinical radiographic syndrome. *Gaceta Clin* 2018; 79 (4): 144

Recibido: 01/11/2017; Aceptado: 27/11/2017

A rare cause of dyspnea

A 62-year-old woman with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attended emergency room because of a two-month history of progressive dyspnea, cough and thick sputum. Within the previous week she had dyspnea with minimal efforts and hoarseness. On admission her blood pressure was 120/65 mmHg, heart rate 70 bpm, respiratory rate 30 cpm with prolonged expiratory time, peripheral oxygen saturation of 94% (room air), and tympanic temperature of 39.3 °C. Chest auscultation revealed rhonchi and crackles bilaterally. Usual COPD exacerbation therapies were administered, but the patient had no response to them.

Blood tests revealed neutrophilic leukocytosis and high serum C-reactive protein (369.9 mg/L). Chest X-ray (A) revealed enlarged mediastinum with an air-fluid level. Computed tomography scan (B, C) showed a bulky diverticulum at upper esophagus - Zenker's diverticulum (ZD). She was admitted for ZD abscess. She was on antibiotic treatment with cefotaxime and clindamycin for seven days and got surgery (diverticulostomy). Patient became asymptomatic after that.

Zenker's diverticulum is a posterior pharyngoesophageal pouch that develops in an area of relative hypopharyngeal wall weakness. It occurs most frequently in elderly (seventh and eighth decades), predominately in males^{1,2}. This is a rare condition with a reported prevalence (mostly symptomatic cases) of 0.01–0.11% in the general population¹⁻³. Among symptomatic ZD patients, 80–90% complains of dysphagia^{1,4}. Typical symptoms also include regurgitation of undigested food, choking, chronic cough and halitosis. The duration of symptoms at presentation may vary from weeks to several years. Hoarseness, cough and aspiration pneumonia may be present in 30–40% of patients^{1,3}.

In this case ZD might have caused this clinical picture by air-flow restriction, reactive airways edema and eventually food microaspiration.

Here we illustrate how the diagnosis may go unnoticed and be easily mistaken for commoner conditions if not enough attention is paid to certain details both in clinical history/physical examination and diagnostic tests.

References

1. Law R., Katzka D. A., Baron T. H. Zenker's Diverticulum. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12: 1773-1782.
2. Ferreira L. E. V. V. C., Simmons D. T., Baron T. H. Zenker's diverticula: pathophysiology, clinical presentation, and flexible endoscopic management. *Dis Esophagus.* 2008; 21: 1–8.
3. Nuño-Guzmán C.M., García-Carrasco D., Haro M., Arróniz-Jáuregui J., Corona J.L., Salcido M. Zenker's Diverticulum: Diagnostic Approach and Surgical Management. *Case Rep Gastroenterol.* 2014; 8: 346–352.
4. Elbalal M., Mohamed A. B., Hamdoun A., Yassin K., Miskeen E., Alla O.K. Zenker's diverticulum: a case report and literature review. *Pan Afr Med J.* 2014; 17:267.

Correspondencia: lucia.eguedes@gmail.com

Cómo citar este artículo: Guedes L, Martins C
Zenker's diverticulum - A rare cause of dyspnea. *Galic Clin* 2018; 79 (4): 145

Recibido: 14/01/2018; Aceptado: 17/01/2018



A



B



C

Diagnosis: Zenker's diverticulum

Lúcia Guedes, Carla Martins

Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga

Takotsubo cardiomyopathy

The Takotsubo cardiomyopathy or stress cardiomyopathy is a rare disorder¹⁻³ that occurs mostly in post-menopausal women¹⁻⁴ in the context of a physical or emotional stress identified¹⁻⁴, and that mimics the clinical, analytical, electrocardiographic and echocardiographic characteristics of an acute coronary syndrome¹⁻⁴. Transient left ventricular dysfunction in the absence of obstructive coronary artery disease support its diagnosis¹⁻⁴.

A 60-year-old woman without vascular risk factors previously known, with stage 3 chronic kidney disease and a history of diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy without any identified stress factor. She was admitted to the emergency department for precordial chest pain described as weight, without irradiation, which worsened by deep inspiration, accompanied by nausea, with no other associated symptomatology. Electrocardiogram recorded in sinus rhythm, with complete right bundle branch block (previously known). Analyzes with elevation of myocardial necrosis markers (maximal troponin I of 4.63 ng/ml). Transthoracic echocardiography revealed a non-dilated left ventricle with severe systolic dysfunction, maintaining only normal contraction of the basal segments. Coronary angiography without obstructive coronary artery disease and ventriculography with segmental alterations suggestive of Takotsubo cardiomyopathy (Figure 1). During hospitalization, she evolved to a stable condition, in Killip class 1, with electrical and hemodynamic stability. Electrocardiographic evolution with diffuse T-wave inversion. Transthoracic echocardiography of reevaluation showed recovery of systolic function of the left ventricle. It was assumed Takotsubo cardiomyopathy recurrence in the absence of an identified stress event.

The Takotsubo cardiomyopathy mimics acute coronary syndrome¹⁻⁴, so it should be considered in the differential diagnosis of acute coronary syndrome in order not to be underdiagnosed. For its diagnosis a high clinical suspicion is necessary (although in about 14-30% of the cases there is no triggering factor¹ as in the clinical case) and the availability of technical resources to perform complementary diagnostic tests that demonstrate transient ventricular dysfunction and absence of obstructive coronary artery disease¹⁻⁴. This clinical entity usually has a benign course¹⁻⁴ and rarely relapse¹⁻³.

References

- Mejía-Rentería HD, Núñez-Gil IJ. Takotsubo syndrome: Advances in the understanding and management of an enigmatic stress cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2016;8:413-424.
- Núñez-Gil IJ, Luaces Mendéz M, García-Rubira JC. Cardiopatía de estrés o síndrome de Tako-Tsubo: conceptos actuales. *Rev Argent Cardiol*. 2009;77:218-223.
- Sousa Torres JC, Birne RL, Assis Pereira T, Silva Sousa H, Calenga A, Branco P, et al. Takotsubo cardiomyopathy in patients undergoing haemodialysis – mini review apropos of a case. *Port J Nephrol Hypert* 2016;30:33-40.
- Nóbrega S, Brito D. Miocardiopatía Takotsubo: estado da arte. *Rev Port Cardiol*. 2012;31:589-596.

Figure 1. Ventriculography (left ventricular in systole) - Segmental alterations suggestive of Takotsubo cardiomyopathy (anterior-apical and inferior akinesia, only contract the basal segments).



Diagnosis: TakoTsubo cardiomyopathy

Anabela Brito¹, Paula Dias²

¹Internal Medicine Department, Hospital Conde de Bertiandos, Unidade Local de Saúde do Alto Minho. Ponte de Lima, Portugal.

²Cardiology Department, Hospital de São João, Centro Hospitalar São João. Porto, Portugal.

Correspondencia: belanabrito@gmail.com

Cómo citar este artículo: Brito A, Dias P. Miocardiopatía de Takotsubo. *Galicía Clin* 2018; 79 (4): 146

Recibido: 30/01/2018; Aceptado: 15/02/2018

Pioneras de la medicina en Galicia: las hermanas Fernández de la Vega y Olimpia Valencia

*Medicine pioneers in Galicia:
the sisters Fernández de la Vega and Olimpia Valencia*

Laura González Vázquez¹, Montserrat Gómez Fuentes²

¹Servicio de Medicina Interna del Hospital POVISA, Vigo.

²Biblioteca Xeral de la USC, licenciada en Xeografía e Historia.

En el curso 2015-2016 figuraban inscritas en la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela un total de 1.555 alumnas y 780 alumnos¹. Es decir, actualmente dos tercios del alumnado está compuesto por mujeres. Todo comenzó en el año 1914, cuando se presentaron en las aulas compostelanas las hermanas *Fernández de la Vega* para cursar una carrera que, hasta entonces, salvo contadas excepciones, solían ejercer los hombres. Podemos imaginarnos el revuelo que causarían y la sorpresa para sus compañeros y profesores. Ellas fueron las pioneras en Galicia, aunque en España sería la barcelonesa *Dolores Aleu Riera* (1857-1913) la primera mujer licenciada en medicina. Acudía a las clases con dos escoltas asignados por su padre, Gobernador General de Cataluña. En aquella época se necesitaba un permiso para presentarse al examen de licenciatura y, aunque había cursado sus estudios entre 1874 y 1879 en la Universidad de Barcelona, no pudo realizar dicha prueba hasta 1882. Ese mismo año obtuvo el doctorado con una tesis titulada: “*De la necesidad de encaminar por una nueva senda la educación higiénico-moral de la mujer*”². Se especializó en Ginecología y Pediatría, y durante veinticinco años desarrolló su trabajo en una consulta propia en Barcelona.

En Galicia aún habrían de transcurrir cuarenta años para que las aulas médicas fueran testigos de la asistencia de sus primeras alumnas. A finales del siglo XVII se decretó una norma que siguió vigente hasta principios del siglo XX en la universidad compostelana: «y prohibimos que ninguna mujer pueda entrar en la cámara de ningún lector, capellán, colegial ni familiar, so pena de privación por tres meses al que lo consintiere, si no fuera madre o hermana». Al parecer, este reglamento fue eludido por ilustres gallegas como *Emilia Pardo Bazán* y *Concepción Arenal*, quienes pisaron el sagrado recinto de Fonseca disfrazadas de hombres. Lo cierto es que la presencia femenina en las aulas universitarias a finales del siglo XIX y principios del XX resultaba ser una excepción. Así, según los datos publicados por la *Condesa de Campo Alange*, entre 1880 y 1890 un total de quince mujeres completaron sus estudios en la Universidad de Santiago³. Por fin, en 1910 se promulgó un Real Decreto por el que se regulaba el acceso igualitario a la universidad para ambos sexos. Cuatro años después, las primeras mujeres que accedían a estudiar medicina en las aulas de la facultad gallega serían las hermanas *Fernández de la Vega*.

En la trayectoria académica y profesional de estas mujeres jugaría un papel fundamental una institución imprescindible para el desarrollo de la ciencia en España: la *Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas*, JAE. Se fundó en 1907 con motivo de la concesión del Premio Nobel de Medicina a Ramón y Cajal. Su ideario brotó de las ideas de la Institución Libre de Enseñanza con respecto a la importancia de la educación y la investigación en el desarrollo de España y su europeización. La JAE dependía del Ministerio de Instrucción Pública y se ocupaba de la formación de nuevos profesores e investigadores, facilitando su acceso a centros extranjeros punteros mediante becas (pensiones) y creando instituciones que acogiesen a los grupos de investigación que se iban formando. El Gobierno aspiraba a realizar una transformación profunda en la universidad española. En 1939 se fundó el Consejo Superior de Investigaciones Científicas –CSIC– que sustituiría a la JAE⁴.

Las hermanas Fernández de la Vega Lombán

Las gemelas *Jimena* y *Elisa Fernández de la Vega Lombán* nacieron el 3 de junio de 1895 en Vegadeo, Asturias. Su padre, el médico *Wenceslao Fernández de la Vega Pasarín*, era natural de Castroverde, un pueblo situado a veintidós kilómetros de la ciudad de Lugo. Su educación en un ambiente liberal propició que, tras aprobar el curso preparatorio, iniciaran la carrera de Medicina en el curso 1913-1914. Serían las primeras mujeres en cursar estos estudios en Galicia, aunque no las primeras gallegas ya que, como se indicó, habían nacido en Asturias. Romper con la tradición masculina en las aulas no debió ser fácil. Como anécdota cuentan que un día un catedrático se refiere a ellas como mujeres de una manera despectiva, por lo que deciden no asistir más a sus clases. Cuando el profesor se da cuenta, les encarga a dos alumnos que averigüen la causa, pidiéndoles disculpas al enterarse del motivo. El incidente queda solucionado y uno de estos estudiantes, llamado *Sánchez Guisande*, será el futuro marido de *Elisa Fernández de la Vega*.

Durante su época de estudiantes se iniciaron en el campo de la investigación de la mano del profesor *Nóvoa Santos*. Bajo su dirección, y en colaboración con otros alumnos, publicaron dos trabajos experimentales: “*Sobre la presencia de granulaciones grasientas en la sangre*” y “*Somero estudio fisio-patológico del cerebelo*”⁴.

Las dos hermanas resultaron ser unas estudiantes muy brillantes y, tras presentarse al examen de Grado en junio de 1919, obtuvieron la calificación de sobresaliente. En septiembre de ese mismo año realizaron los ejercicios de oposición para Premio Extraordinario, que le sería otorgado a Jimena. Así mismo, ambas recibieron la Medalla de Alfonso XIII por sus méritos académicos.

Elisa Fernández de la Vega Lombán

(Vega de Ribadeo, 1896 – Zaragoza 1933)

Tras finalizar sus estudios en Santiago, se trasladó a Madrid para realizar la tesis doctoral que fue dirigida por el doctor *Teófilo Hernando*, catedrático de Terapéutica. Se tituló: “*Flatogenia del asma anafiláctico alimenticio*”⁴ y fue calificada con sobresaliente. Además, en el laboratorio de esta cátedra realizó otro trabajo de investigación acerca de “*El poder antitúxico del sueño*”. Se especializó en Pediatría con el catedrático *Enrique Suñer* y publicó un estudio acerca de las “*Modificaciones que los preparados iodados determinan sobre la fórmula leucocitaria del niño*”. Solicitó una beca de la JAE para ir a ampliar estudios a Berlín que le fue concedida por un año. Su objetivo era profundizar sobre la “*Fisiología de la Nutrición y del aparato digestivo del niño*”. Sin embargo, decide casarse con *Gumersindo Sánchez Guisande*, que por entonces ya era Catedrático de Anatomía, y no llega a viajar a Alemania. La pareja se traslada inicialmente a Sevilla en 1925 donde ella ejercerá como profesora Ayudante de Clases Prácticas desde 1925 a 1930. Posteriormente se instalarían en Zaragoza donde continuaría como profesora Ayudante en Anatomía y Técnica, además de ejercer como pediatra. Fueron padres de tres hijos: Luciano, Wenceslao y Elisa. Desgraciadamente, *Elisa* fallece el 21 de noviembre de 1933 por una neumonía. Posteriormente, en 1936 su marido se exilia a Buenos Aires donde fue uno de los cirujanos que operó a Castela, el que firmó su acta de defunción y el que embalsamó su cadáver⁴. En el año 1953 se traslada a Mendoza donde ejerce como Catedrático de Anatomía y fallece el 9 de septiembre del 1976⁵.

Jimena Fernández de la Vega Lombán

(Vega de Ribadeo, 1896 – Santiago de Compostela, 1984)

Tras finalizar sus estudios se traslada a Madrid donde tres años después defiende su tesis doctoral titulada: “*Estudio de la vagotonía infantil por medio del examen hematológico*”. Posteriormente, se interesa de forma especial por la genética, cuyo desarrollo estaba iniciándose. Con las becas que le concedió la JAE antes de la Guerra Civil se facilitó la génesis de su estudio e investigación en España. Con ellas, Jimena efectuó estancias en diversos países europeos entre los años 1923 y 1927. Su objetivo era llevar a cabo estudios de “*Herencia mendeliana con aplicación a la clínica*”. A partir de 1925 existe constancia de que obtuvo de la JAE una pensión para ampliar sus estudios. Durante 6 meses trabajó en Berlín con los doctores *Friedrich Kraus* (1858-1936) y *Theo-*

dor Brugsh (1891-1970) en biometría, realizando así mismo prácticas clínicas. Posteriormente, siguiendo el consejo de *Erwin Baur* (1875-1933), botánico que realizó investigaciones sobre la herencia en plantas y aplicó sus descubrimientos a la especie humana, se trasladó a Hamburgo durante un año donde trabajó con *Hermann Poll* (1877-1937). Con él aprendió técnicas de genética mendeliana trabajando con *Drosophila melanogaster*. Acude posteriormente a Viena donde permanece seis meses formándose en aspectos constitucionales de la herencia con el profesor *Julius Bauer*. En aquella época, todos los profesores con los que amplió sus estudios estaban considerados las primeras autoridades a nivel mundial en el campo de la genética. En la memoria final como becada incluía dos trabajos: “*Estado actual de la Biología y Patología en su relación con los problemas hereditarios*” (Hamburgo 1926) y “*Drosophila y mendelismus*” (Hamburgo 1927). Regresó de este largo periplo en enero de 1927 y, según relata ella misma en una entrevista poco antes de su muerte, encontró muy poco interés en los médicos españoles por la genética. Por ello, durante varios años publica artículos de divulgación y lleva a cabo la traducción de la obra de *Julius Bauer*, *Herencia y Constitución*, publicado en 1930. El mismo *Bauer*, en el prólogo, manifiesta: «Es para mi un honor y me produce una gran satisfacción que mi colega, el eximio doctor *Marañón* de Madrid, haya encontrado adecuado mi libro sobre generalidades de constitución y herencia para iniciar y despertar la atención de los médicos españoles hacia estos problemas. A la vez he experimentado una gran alegría al saber que mi discípula la doctora *Jimena F. de la Vega* se haya tomado el trabajo que supone el hacer esta traducción; a ambos he de expresarles mi mayor reconocimiento».

Tras su vuelta de Europa, comenzó sus trabajos en Madrid en el Instituto de Patología Médica del Hospital General y en el Laboratorio Central de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina que dirigía *Gustavo Pittaluga*⁴. En el año 1928 firma un capítulo en el Manual de Patología General que dirigió el doctor *Nóvoa Santos* titulado “*La herencia biológica del hombre*”⁶. A finales de los años veinte publica diversos artículos divulgativos de los conocimientos adquiridos durante sus estancias en Alemania y Austria^{7,8,9}. Así mismo, realiza otros trabajos de investigación como uno sobre el “*Equilibrio ácido-básico, su estado especial en la narcosis*” dirigido por *Nóvoa Santos* y por el que recibirá el premio Rodríguez Abaytúa en 1930⁴.

Consigue que *Bauer* y *Poll* vengan a Madrid a impartir conferencias en 1930, y este último le sugiere que resultaría interesante crear un laboratorio de genética humana, el cual se inauguraría en 1933¹⁰.

Ese mismo año tuvieron lugar en Madrid las Primeras Jornadas Eugenésicas Españolas donde *Jimena* impartió un cursillo técnico. El contenido científico de esas jornadas quedó plasmado en un libro donde su trabajo aparece bajo el título de “*La herencia biológica en el hombre*”. Ese mismo año, aparecen citados trabajos suyos en la Revista de Sanidad e Higiene

Pública. Uno de ellos sobre “*Metabolismo hidrocarbonado y agentes físicos*” y el otro sobre la “*Técnica para determinar la proporción del tejido excretor e incretor del páncreas*”.

En el año 1933 nace la “Sección de Genética y Constitución de la Facultad de Medicina de Madrid”, con una dotación económica de 25.000 pesetas por año; la dirección sería de *Jimena Fernández de la Vega* bajo la dependencia de la Cátedra de *Nóvoa Santos*. En ese momento, y con el fin de ampliar sus estudios, decide solicitar una nueva beca a la JAE con la duración de un curso académico para ir a Italia y a Alemania. Se desplaza a Génova en octubre de 1933 y durante 6 meses realiza estudios sobre endocrinología y constitución bajo la dirección del doctor *Nicola Pende* en el *Istituto di Clinica Medica*. Posteriormente viajaría a Berlín donde trabajaría con *Fisher* en la «Transmisión hereditaria de las formas de distinciones formales de los glóbulos rojos humanos en los gemelos». La beca finalizaba en junio de 1934 pero solicitó una ampliación y permaneció en Berlín hasta octubre de 1934. Ese año resultó especialmente duro puesto que fallecieron su hermana *Elisa* y su mentor *Nóvoa Santos*. A su regreso de Berlín en octubre de 1934 se topó con los cambios introducidos en la “Sección de Genética” a raíz del fallecimiento del profesor *Nóvoa Santos*. Esa “Sección” se convirtió en un “Seminario de Estudios de Genética” con un carácter eminentemente teórico. *Jimena*, desde entonces, desarrolló una labor fundamentalmente divulgadora, sin desarrollar nuevos trabajos de investigación en el campo de la genética.

En 1935, el profesor *Marañón* le ofreció la oportunidad de dictar un curso de herencia y genética humana en su cátedra; basado en el contenido de ese curso, editó el libro titulado “*La herencia fisiopatológica en la especie humana*”. El mismo prestigioso profesor lo prologó, dedicándole las siguientes palabras: “Fina discípula de *Pittaluga*, de quien recibió la exactitud y la perspicacia que son marchamo de su escuela; y del inolvidable *Nóvoa Santos*, que supo ver, desde su Santiago escondido, los panoramas más vastos de la ciencia universal”¹¹.

Durante la guerra Civil se trasladó a Santiago y trabajó en el hospital de San Caetano. Posteriormente, en 1945, opo-sita al Cuerpo de Baños y obtiene plaza como médico en el Balneario de Guitiriz, que dirigiría hasta 1957¹². En el Congreso Internacional de Gastroenterología celebrado en Madrid consta una comunicación suya titulada: “*Eficacia de las aguas de Guitiriz (Lugo, España) en el tratamiento de las coleciopatías*”⁴. Más tarde se trasladaría al de Montemayor en Salamanca, Cestona en Guipúzcoa y finalmente a Lanjarón, en Granada, donde se jubila. Publicó varias obras relacionadas con la Hidrología: “*Memoria sobre las aguas sulfuroso-fluorado sódicas, frías y radiactivas de San Juan de Guitiriz*”, “*Hidrología y materia biológica*” y “*Materia médica y tratamientos crenoterápicos*”¹⁵. En 1963 publicó su último libro sobre genética: “*Teoría de la herencia y herencia molecular*”.

Finalmente, en el año 1972, *Concha Suárez del Otero* publica un libro titulado “*Consejos para las señoras de cierta edad (ensayos con un poco de humor)*”, en el que figuraba que la parte médica estaba revisada por la doctora *Fernández de la Vega*.

La pionera de los estudios de genética humana en España falleció el 20 de mayo de 1984 en Santiago de Compostela a la edad de 89 años. Sus restos descansan en el cementerio de Boisaca.

Olimpia Valencia

(Baltar, 1898 – Vigo 1987)

El 14 de diciembre de 1898 nació en Baltar (Ourense) *Olimpia Valencia López*. Tras trasladarse con su familia a Vigo cuando tenía doce años, preparó por libre Magisterio, Bachillerato y Preparatorio, el curso común previo a la entrada en la universidad para las carreras de Medicina, Ciencias y Farmacia. Según sus propias palabras: “mi familia respetó mi decisión de estudiar Medicina, pero muchas de mis amistades pensaban que no era una carrera apropiada para una mujer”¹³. Inició los estudios de Medicina en Santiago en 1919, licenciándose en 1925 con premio extraordinario. Entre sus profesores siempre recordó con cariño a *Novoa Santos* y a *Gil Casares* y, en una entrevista publicada en el Faro de Vigo el 20 de noviembre de 1971, señala que los alumnos y catedráticos tenían con ella constantes deferencias, dejándole en clase un lugar preferente¹⁴. Una vez terminada la carrera, es recomendada por *Ramón Menéndez Pidal* y por el rector de la Universidad de Santiago, *Armando Cotarelo Valledor*, para especializarse en Ginecología con el doctor *Recasens* y realizar la tesis doctoral. Se trasladó a Madrid y durante tres años vivió en la Residencia de Estudiantes que por entonces dirigía *María de Maeztu*. Durante esos años, y para sufragar su estancia, realizó tareas como impartir clases de cultura general a las residentes¹⁵. Allí preparó su tesis doctoral titulada “*La colesterinemia en la sangre en relación con la anestesia quirúrgica*”, que defendería en 1930. En 1928 había regresado a Galicia y se había establecido por su cuenta en Vigo como “Especialista en enfermedades de la mujer”, superando la resistencia de aquellas mujeres a las que costaba verla como médico. En 1929 decide solicitar a la JAE una beca para viajar a Alemania y Suiza para visitar diversas clínicas ginecológicas en estos países. Participó en la fundación de la Academia Médico Quirúrgica de Vigo en 1930, llegando a ser vicepresidenta en 1935. También fue una de las fundadoras de la Alianza Francesa de Vigo. Tuvo amistad con intelectuales galleguistas como *Paz Andrade* y *Álvaro de las Casas*, por lo que fue detenida en febrero de 1937 y permaneció durante 4 días en el cuartel de la Guardia Civil. Pudo abandonarlo gracias a informes favorables y a un donativo. Tras la guerra y por ser considerada “roja”, muchas clientas prefirieron abandonar su consulta. Según sus propias palabras: “*A partir de entonces me dediqué de lleno al trabajo y a la vida familiar. Me aparté del mundo.*”

*Fui una asceta. En aquellos tiempos en los que al final de la sesión había que levantar el brazo, ni siquiera iba al cine*¹³. Durante los años cuarenta entra en la Seguridad Social y se jubila veinte años después. Hasta pasados los ochenta años siguió consultando por las tardes en la calle del Príncipe nº 11, en Vigo, donde falleció en 1987. Poco antes de fallecer dejó estas certeras palabras: *“Aún ahora intento decir a las chicas jóvenes lo importante que es la independencia profesional y personal, la defensa de los ideales, aunque sé muy bien que los hombres de hoy siguen sin aceptar totalmente a las mujeres que son de verdad independientes, no a las que lo aparentan. Pero lo más importante es mantenerse fiel a una misma a pesar de todo y de todos”*.

Bibliografía

1. Base de datos de matrícula da USC proporcionada pola Área de Tecnoloxías da Información e Comunicacions (ATIC) actualizadas a data de fin de ano académico.
2. Aleu i Riera D. De la necesidad de encaminar por nueva senda la educación higiénico-moral de la mujer. Tesis doctoral defendida el 16 de octubre de 1882 y publicada el 1883. Barcelona: Universitat de Barcelona. <http://www.tdx.cat/handle/10803/2257?jsessionid=2B9C699D05A3A74360086F2B4F08376F.tdx1>.
3. Condesa de Campo Alange. La mujer en España. Cien años de su Historia. Madrid: Aguilar; 1964.
4. Gurriarán Ricardo. Antecedentes da formación científica: do Institucionismo á Junta para Ampliación de Estudios. En Servizo de Publicacións e Intercambio Científico da universidades de Santiago de Compostela. Ciencia e conciencia na Universidade de Santiago (1900-1940): do influxo institucionista e a JAE á depuración do profesorado. Santiago de Compostela: Servizo de Publicacións e Intercambio da Universidade de Santiago de Compostela; 2006. p. 228-241.
5. Rodríguez Míguez Luis, Rodríguez Villar Alejandra J. La mujer en la Universidad de Santiago en el siglo XX. En Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia. Evolución de la Medicina en el siglo XX. Santiago de Compostela; 2002. p. 171-179.
6. Fernández de la Vega Jimena. La herencia biológica en el hombre. En R. Nóvoa Santos. Manual de Patología General. Vol I. 4ª ed. Santiago de Compostela: El Eco de Santiago; 1928.
7. Fernández de la Vega Jimena. Consideraciones sobre las hemodistrofias: a propósito de un caso. Anales del Servicio de Patología Médica del Hospital General de Madrid (1928-1929);10: 224-231.
8. Fernández de la Vega Jimena. Consideraciones etiológicas y patogénicas sobre un caso de hemofilia. Archivos de Cardiología y Hematología. 1929; 10: 185-190.
9. Fernández de la Vega Jimena. Herencia de los caracteres psicológicos. Archivos de Neurobiología. 1933; 13: 405-417.
10. Álvarez Peláez, Raquel. La Genética y la Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas. Asclepio. Revista de Historia de la Medicina y la Ciencia. 2007; Vol. LIX (2): 163-180.
11. Fernández de la Vega J. La herencia fisiopatológica en la especie humana. Madrid; Espasa-Calpe: 1935.
12. Rodríguez Miguez, Luis. Figuras galaicas del Termalismo. Balnea. 2006; 1: 97-109.
13. Pérez Pais María del Carmen. Olimpia Valencia, o feminino na historia. Festa da Palabra silenciada. 1986; 3: 23-24.
14. Caldero Sara, "Olimpia Valencia, primera gallega que estudia Medicina en Santiago". Faro de Vigo. 1986, 7 de diciembre.
15. Vázquez Ramil Raquel. A pegada das galegas na Residencia de Señoritas de Madrid: facendo camiño ao andar. Innovación Educativa. 2014; 24: 313-319.
16. Sorel, "Pionera de la medicina femenina en Galicia, Olimpia Valencia ejerce en Vigo desde 1928". Faro de Vigo. 1971, 20 de noviembre.

