

EDITOR JEFE

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

EDITORES ASOCIADOS

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

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

EDITOR TÉCNICO

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

COMITÉ EDITORIAL

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

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

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

**Dr. Jorge Óscar García Méndez**  
Departamento Medicina Interna-infectología, Instituto Nacional de Cancerología (INCan) (Ciudad de México, México)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

COMITÉ CIENTÍFICO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

www.galiciaclinica.info  
www.meiga.info



## Índice Summary

### EDITORIAL

#### 2 Arteritis de Takayasu: una enfermedad sistémica desafiante

Casar C, Sopena B // <https://doi.org/10.22546/70/4200>

#### 4 El saturnismo: un problema actual

Alende-Sixto MR, Casariego-Vales E // <https://doi.org/10.22546/70/4201>

### ORIGINALES

#### 7 Factores favorecedores de la investigación en enfermedades infecciosas

*Factors favoring research in infectious diseases*  
Ramos A, de la Fuente J, Royuela A, Pascual R, Asensi V, Artero A, Herrero JM, Lalueza A, Orviz E, Pineda I, Ramos JM // <https://doi.org/10.22546/70/3980>

#### 14 Anomalías bioquímicas y hematológicas en la intoxicación grave por organofosforados

*Biochemical and haematological abnormalities in severe organophosphorus poisoning*  
Parrey AH, Kasana B, Ajaz A, Ismail M, Koka M, Ashraf M, Shafi I // <https://doi.org/10.22546/70/4054>

### ORIGINAL BREVE

#### 19 Intoxicación por plomo de origen ocupacional en la rehabilitación de viviendas antiguas

*Occupational lead poisoning in rehabilitation of old houses*  
Agirre-Castillero J, Martín-Gudino MJ, Fernández-Francisco B, de Serra-Tejada I // <https://doi.org/10.22546/70/3975>

#### 21 Enfermedad de Takayasu: serie de casos

*Takayasu's disease: case series*  
Lasiera I, Caballero JP, Rubio D, Vicario JM, Castillejo AJ, Gargallo C // <https://doi.org/10.22546/70/3983>

### REVISIÓN

#### 24 Esclerosis tuberosa

*Tuberous sclerosis*  
Pire TP, Castañeda S, Ordieres-Ortega L // <https://doi.org/10.22546/70/4081>

### CASOS CLÍNICOS

#### 31 Un tumor intrapulmonar "out of the box"

*An intrapulmonary tumor out of the box*  
Gonçalves K, Marques H, Bravio I, Camacho ME // <https://doi.org/10.22546/70/2917>

#### 33 Infarto de miocardio alérgico por consumo de ciruela, presentación de caso clínico

*Allergic myocardial infarction due to plum consumption, case report*  
Theran JS, Dulcey LA, Esteban LY // <https://doi.org/10.22546/70/3942>

#### 35 Una afección cardíaca poco común en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo

*An unusual cardiac involvement in mixed connective tissue disease*  
Meireles D, Pereira F, Pereira C, Neves J // <https://doi.org/10.22546/70/3948>

#### 39 Púrpura retiforme secundaria a *Rickettsia conorii*

*Retiform purpura secondary to rickettsia conorii*  
Ferreira D, Cardoso JC, Pessoa L, Catorze N // <https://doi.org/10.22546/70/3963>

### IMÁGENES EN MEDICINA

#### 41 Un pequeño dolor con una gran explicación: neurofibroma plexiforme cutáneo

*A little pain with a great explanation: cutaneous plexiform neurofibroma*  
González V, Gallardo A // <https://doi.org/10.22546/70/4016>

#### 42 Disección de la arteria carótida interna con parálisis del nervio hipogloso

*Internal carotid artery dissection with hypoglossal nerve palsy*  
Mota A, Isidoro L // <https://doi.org/10.22546/70/4097>

# Arteritis de Takayasu: una enfermedad sistémica desafiante

## *Takayasu's arteritis: a challenging systemic disease*

Clara Casar Chocheteaux<sup>1</sup> y Bernardo Sopena<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Enfermedades Sistémicas e Inmunopatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.

Las vasculitis son un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación y daño de los vasos sanguíneos. Dado que suelen iniciarse en la íntima o en el endotelio vascular, el proceso inflamatorio acaba obstruyendo la luz del vaso afectado, lo que causa isquemia de los órganos correspondientes. En este heterogéneo grupo de enfermedades cualquier tipo de vaso, de cualquier calibre y localización puede verse involucrado por lo que las manifestaciones clínicas van a variar dependiendo de los órganos afectados.<sup>1</sup>

La mayoría de los casos tienen en común un proceso inicial de síntomas inflamatorios sistémicos poco específicos, como fiebre sostenida, malestar general, pérdida ponderal, artralgias y/o mialgias, que retrasan el diagnóstico intensificando el daño tisular. Son las vasculitis pues, el paradigma de enfermedad sistémica, en la que el paciente se va a beneficiar del abordaje clínico global y la visión integradora que un internista sólidamente formado puede aportar<sup>2</sup>. Por ello es un motivo de satisfacción encontrar un estudio descriptivo de una vasculitis tan infrecuente como la arteritis de Takayasu (ATK), publicado en este número de Galicia Clínica por Lasier-Lavilla *et al*, un grupo de internistas del Hospital Obispo Polanco de Teruel.

Según la última Conferencia de Consenso sobre la nomenclatura de las vasculitis, realizada en 2012 en Chapel Hill<sup>3</sup>, sólo la ATK y la arteritis de células gigantes (ACG) se consideran vasculitis de grandes vasos, es decir que afectan predominantemente a la arteria aorta y sus ramas principales. Aunque ambas comparten muchos aspectos en común, presentan también notables diferencias: así, mientras que la ACG es la vasculitis más frecuente en la práctica clínica, con una incidencia anual estimada de 100 casos por millón de habitantes en mayores de 50 años, la ATK es la menos frecuente de todas, con una incidencia anual estimada de 0.8 casos por millón de habitantes, todavía menor si se emplean los nuevos criterios de clasificación 2022 ACR/EULAR en vez de los de la ACR de 1990, presumiblemente empleados por los autores<sup>4,5</sup>. Otra diferencia importante es el predominio por el sexo

femenino en la ATK donde la proporción mujeres/hombres es de 8:1 cuando en la mayoría de las series la ACG no supera la ratio de 2:16,7. Es probable que, con los nuevos criterios de clasificación, el predominio de ATK en mujeres sea aún más elevado, ya que el sexo femenino pasa a tener peso diagnóstico<sup>4,5</sup>. Por último, otro aspecto importante a la hora de diferenciar ambas entidades es la edad. En los criterios 1990 de ACR tener menos de 40 años era una de las 6 características propuestas para la ATK, por lo que superar esa edad al diagnóstico no impedía realizar el diagnóstico, pero sugería cuestionarlo seriamente. No hay que olvidar que la edad media al diagnóstico de ATK en la mayoría de las series, recientes y clásicas, es de 24-26 años<sup>6,8,9</sup>, mientras que en la ACG la edad media se sitúa por encima de los 60 años y su incidencia aumenta con cada década, alcanzando el máximo entre los 70-79 años<sup>7</sup>. La relevancia clínica de este hecho es tal que, en los nuevos criterios 2022 ACR/EULAR, una edad inferior a los 60 años en el momento del diagnóstico se considera un requisito imprescindible para identificar la ATK, ya que el número de pacientes con un cuadro clínico de ATK por encima de esa edad, es absolutamente marginal<sup>4,5</sup>.

Todas las diferencias reseñadas tienen especial importancia, ya que las similitudes entre ambas entidades son muy notables. Los recientes estudios con PET-TC han corroborado que más del 85% de los pacientes con ACG tienen afectación extracraneal, es decir de la aorta y grandes vasos, indistinguible de la que puede verse en la ATK<sup>4,9</sup>, hallazgo que ya había sido previamente observado en estudios de autopsia<sup>9</sup>. Además, ambas enfermedades comparten similares manifestaciones clínicas, hallazgos analíticos, respuesta al tratamiento y pronóstico.<sup>8,9</sup>

También los fármacos que se emplean en la ACG con afectación extracraneal y en la ATK son similares. Los corticoides siguen siendo el elemento terapéutico fundamental, pero dada la naturaleza crónica de la enfermedad y la elevada tasa de recaídas, con frecuencia precisan la asociación de un fármaco inmunosupresor como ahorrador de corticoides.<sup>10</sup>

Aunque no hay evidencia suficiente que demuestre que un inmunosupresor clásico sea superior a otro, el fármaco más empleado, y recomendado, sigue siendo el metotrexato<sup>11,12</sup>. La leflunomida, el micofenolato y la azatioprina también pueden ser una opción válida para descender la dosis de corticoides, mientras que la ciclofosfamida, en la mayoría de casos, se reserva para pacientes con afectaciones graves que comprometen a órganos vitales (coronarias, arteria vertebral, carótida) y durante cortos períodos de tiempo.<sup>11,12</sup>

Con respecto al uso de agentes biológicos, la mayor parte de los estudios publicados han sido en ATK refractaria a los tratamientos anteriores. Los fármacos con los que existe mayor experiencia clínica son los inhibidores del TNF alfa, etanercept e Infliximab, con varios estudios publicados que han mostrado resultados favorables.<sup>11,12,13</sup>

Más recientemente, como mencionan los autores del presente artículo, el Tocilizumab (TCZ), un inhibidor del receptor de la IL-6, se ha mostrado como una opción prometedora en el tratamiento de los casos más graves. Desde que en 2018 se reportó por primera vez la eficacia clínica del TCZ, se han publicado varios estudios con resultados favorables en el tratamiento de la ATK refractaria<sup>14</sup>. Otros fármacos biológicos también han sido ensayados para el tratamiento de casos refractarios, no obstante, la evidencia es aún menor. Entre estos se encuentran el Abatacept, el Ustekinumab y el Rituximab.<sup>11</sup>

Un metaanálisis reciente publicado en 2018 recogió la evidencia disponible sobre el tratamiento de ATK con glucocorticoides asociados a inmunosupresores o biológicos. Se objetivó que más de un 50% de los pacientes lograban una remisión inicial tanto con corticoides asociados a inmunosupresores clásicos como a fármacos biológicos. Las tasas de remisión clínica también fueron similares en ambos grupos, con reducción en los reactantes de fase aguda y descenso en las dosis de corticoides. No obstante, las recaídas fueron ligeramente superiores en los pacientes tratados con fármacos no biológicos.<sup>15</sup>

Tanto los corticoides como los inmunosupresores clásicos, y los nuevos fármacos biológicos, no están exentos de efectos secundarios sistémicos y sobre todo de complicaciones infecciosas, difíciles de diferenciar de las recaídas de la enfermedad. Todo ello es un argumento más sobre el beneficio que la visión holística del inter-

nista puede aportar en el tratamiento y seguimiento de esta vasculitis.

El estudio de Lasiera-Lavilla *et al*, tiene la virtud de destacar la dificultad diagnóstica de la ATK, la utilidad del PET-TC realizado siempre que exista una sospecha clínica razonable, y por lo tanto con una probabilidad pretest elevada, y la importancia de iniciar el tratamiento inmunosupresor lo más precozmente posible. La pequeña debilidad que presenta el trabajo es que ninguno de los tres pacientes descritos podrían clasificarse como ATK si se les aplican los recientes criterios 2022 ACR/EULAR<sup>5</sup>; y este es otro dato interesante para la reflexión, ya que, como sostienen algunos autores, es posible que la ACG y la ATK sean dos partes del espectro clínico de la misma enfermedad.<sup>8,9</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- Langford CA, Fauci A. The vasculitis syndromes. In Loscalzo J, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Jameson JL editors. Harrison's Principles of Internal Medicine (21st edition) New York: McGraw Hill LLC. 2022, pg 2802-2805.
- Freire M, Sopena B, Carballo I, Diaz-Peromingo JA, Vazquez-Agra N, Gonzalez-Quintela A. Being an internist throughout the world - same name, different training curricula. Intern Med J. 2020; 50:235-8.
- Jennette JC, Falk JR, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65:1-11.
- Mukhtyar C, Beadmoore C, Coath FL, Ducker G, Fordham S, Sisson K, et al. Incidence of primary large vessel vasculitis in Norfolk, UK from 2011 to 2020. Ann Rheum Dis. 2023; 82:1341-7.
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Gribbons KB, Judge A et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. Ann Rheum Dis. 2022; 81:1654-1660.
- Goel R, Danda R, Joseph G, Ravindran R, Kumar S, Jayaseelan V, et al. Long-term outcome of 251 patients with Takayasu arteritis on combination immunosuppressant therapy: Single centre experience from a large tertiary care teaching hospital in Southern Asia. Semin Arthritis Rheum. 2018; 47:718-26.
- González-Gay MA, Miranda-Filloo JA, López-Díaz MJ, Pérez-Alvarez R, González-Juanatey C, Sánchez-Andrade A, et al. Giant Cell Arteritis in Northwestern Spain: A 25-Year Epidemiologic Study. Medicine (Baltimore). 2007; 86:61-8.
- Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Takayasu arteritis and giant cell arteritis: a spectrum within the same disease? Medicine (Baltimore). 2007; 88:221-6.
- Polachek A, Puzner R, Levartovsky D, Rosen G, Neshor G, Breuer G, et al. The fine line between Takayasu arteritis and giant cell arteritis. Clin Rheumatol. 2015; 34:721-7.
- Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. Arthritis Rheum. 2007; 56:1000-9.
- Esatoglu S, Hatemi, G. Takayasu arteritis. Current Opinion in Rheumatology. 2022; 34:18-24.
- Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. Arthritis Rheumatol. 2021; 73:1349-1365.
- Della Rossa A, Tavoni A, Merlini G, Baldini C, Sebastiani M, Lombardi M, Neglia D, Bombardieri S. Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent? Rheumatology (Oxford). 2005;44:1074-5.
- Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niuro H, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. Rheumatology (Oxford). 2020; 59:2427-2434.
- Barra L, Yang G, Pagnoux C, Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2018; 17:683-693.

# El saturnismo: un problema actual

## *Lead poisoning - a current issue*

M<sup>a</sup> Rosario Alende-Sixto, Emilio Casariego-Vales

*Servicio de Medicina Interna. Área Sanitaria de Santiago e A Barbanza. Hospital Clínico Universitario de Santiago.*

Podría parecer que ya no existe y, sin embargo, seguimos atendiendo nuevos casos. La intoxicación por plomo (Saturnismo), es una de las enfermedades conocidas más antiguas y fue uno de los primeros riesgos ambientales descritos. Este metal, está presente tanto en fuentes naturales como en residuos industriales y no es biodegradable por lo que se acumula en el medio ambiente y puede producir, como consecuencia, diferentes efectos sobre el organismo<sup>1</sup>. La publicación por Agirre-Castillero J, *et al.* de dos nuevos casos en este mismo número de Galicia Clínica muestran la vigencia del problema<sup>2</sup>.

Los efectos del plomo en el cuerpo humano se conocen desde el siglo II a.C, cuando los médicos vincularon la exposición al plomo con el desarrollo de enfermedades neurocognitivas<sup>1</sup>. A finales de la Edad Media y durante el Renacimiento, el saturnismo se consideraba una enfermedad específica de orfebres y artistas. En este sentido, en 1713, el médico italiano Bernardino Ramazzini describió un conjunto de síntomas que notaba entre los artistas y puso en relación con la consecuencia nociva de los pigmentos que empleaban<sup>3</sup>. De este modo, está documentado que autores como Miguel Ángel, Caravaggio, Rubens, Van Gogh o Goya presentaron síntomas de intoxicación por plomo<sup>3</sup>. A modo de ejemplo, el análisis practicado en las pinturas de Goya mostró que éstas contenían una elevada cantidad de plomo, que el pintor absorbía por inhalación o ingestión, lo que sería una de las causas por las que sufrió síntomas de este envenenamiento<sup>3</sup>.

Hoy en día, la exposición humana al plomo se produce principalmente en el ámbito laboral, debido a que se emplea en procesos industriales como la fundición, alfarería, construcción de barcos, algunas pinturas, reciclaje de baterías, industria armera, pigmentos, impresión de libros, etc<sup>4</sup>. También la ingesta de frutas y verduras contaminadas con altos niveles de plomo procedentes de los suelos de cultivo<sup>5</sup> puede provocar intoxicaciones. De igual manera en los suelos se pueden acumular elevados niveles de plomo procedentes de tuberías o pinturas.

Para prevenirla se han promulgado diferentes normativas tanto a nivel nacional como interna-

cional. Entre ellas, la Ley sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo<sup>6</sup>, que está consiguiendo reducir los niveles de plomo ambiental hasta un 50%. Sin embargo, según los datos de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2019, el plomo todavía fue responsable de 900.000 muertes en el Mundo. Además, la exposición al plomo está presente en el 62,5% de casos de insuficiencia del desarrollo intelectual, del 8,2% de la cardiopatía hipertensiva, del 7,2% de las cardiopatías isquémicas y del 5,65% de los accidentes cerebrovasculares.<sup>7</sup>

La principal vía de exposición al plomo es la inhalación a través del sistema respiratorio<sup>7,8</sup>. Ha de considerarse que el grado de absorción depende de múltiples factores: la concentración ambiental, el tiempo de exposición, la forma física y química del producto, y también las condiciones de trabajo y de factores intrínsecos del trabajador. Más del 50% del plomo aspirado pasa a la sangre tras 50 horas de exposición. La segunda vía en importancia, es la absorción por el sistema digestivo<sup>7,8</sup>. En Galicia es el origen más habitual entre los casos conocidos. La ingestión de agua que circula por cañerías antiguas que aun son, o contienen elementos, de plomo; el consumo de vinos o alimentos conservados en jarras o fuentes de barro vidriado o el trigo contaminado al molerlo con ruedas de molino reparadas con grapas de plomo son algunas de las fuentes más señaladas<sup>9</sup>. Entre el 5 y el 10% del plomo ingerido pasa a la sangre, eliminándose el resto por las heces. La principal vía de eliminación es la urinaria, aunque hasta el 80% del plomo ingerido (y una pequeña parte del absorbido que se elimina por la bilis) se excreta con las heces. Una vez absorbido, el plomo tiene tendencia a acumularse en múltiples tejidos como la sangre, hueso y la mayoría de los órganos corporales, lo que desencadena problemas de salud en el organismo.<sup>5</sup>

En el tejido hematopoyético, el plomo altera la maduración de los hematíes por inhibición de la síntesis del grupo Hem de los eritoblastos<sup>5</sup>. Así, se generan megaloblastos y eritoblastos polipoides con un punteado basófilo característico de esta intoxicación. Además, el plomo degrada el



ARN de los reticulocitos en las vías de maduración<sup>3</sup>. Esto se traduce en el desarrollo de anemia hemolítica y anemia megaloblástica, con glóbulos rojos más grandes, frágiles y con menor vida media.<sup>4</sup>

El cerebro es el órgano más sensible a la exposición al plomo. En el niño interfiere en el desarrollo de neuroquímicos, incluidos los neurotransmisores, y en la organización de los canales iónicos. Además, también provoca la pérdida de la vaina de mielina de las neuronas, la reducción del número de neuronas y disminuye el crecimiento neuronal. Esto puede conducir al desarrollo de desórdenes neurológicos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la esclerosis lateral amiotrófica.<sup>5</sup>

La afectación del sistema renal es progresiva<sup>5</sup>. En una primera fase, aparecen inclusiones intranucleares de plomo en las células tubulares. Posteriormente se desarrolla fibrosis intersticial, afectación funcional e insuficiencia renal. Finalmente, se establece una nefritis crónica, con daño tubular y glomerular irreversible.<sup>5</sup>

El plomo afecta al sistema reproductor de hombres y mujeres<sup>4</sup>. En los varones se reduce el recuento de espermatozoides y se producen cambios en su volumen, morfología y motilidad cuando los niveles de plomo en sangre superan los 40 µg/dL. En las mujeres los problemas en la reproductividad son graves<sup>4</sup>. Los niveles tóxicos de plomo pueden provocar abortos, prematuridad, bajo peso al nacer y problemas de desarrollo durante la infancia. Además los niveles de plomo en sangre de madres y lactantes suelen ser similares, ya que el metal circulante pasa al feto a través de la placenta y también de la leche materna.<sup>5</sup>

En el tejido óseo, el plomo desplaza al calcio de los huesos, se deposita en ellos y aumenta la fragilidad de los mismos.

El plomo se ha asociado con la hipertensión arterial y el incremento del riesgo cardiovascular como consecuencia del daño renal y por el aumento de la resistencia vascular. Además, el plomo infiltra el tejido de conducción cardíaca, lo que ocasiona alteraciones en el ritmo cardíaco.<sup>8</sup>

En el ámbito asistencial, y teniendo en cuenta el tiempo de exposición, existen dos tipos de intoxicación por plomo: aguda y crónica.<sup>4</sup>

La intoxicación aguda, poco frecuente en la actualidad, se produce por la exposición breve, pero a altas concentraciones, al plomo<sup>5</sup>. En la clínica se caracteriza por dolor abdominal intenso, vómitos, estreñimiento, convulsiones y coma, delirios, episodios psicóticos, oliguria y citolisis e incluso necrosis hepática.<sup>4</sup>

La intoxicación crónica, más frecuente hoy en día, tiene tres fases clínicas<sup>3</sup>. Una fase de impregnación (con plumbemias menores de 70 µg/100 ml), caracterizada por sintomatología poco precisa: malestar general, estreñimiento, astenia, artromialgias, insomnio, descenso de la velocidad de impulso nervioso en extremidades y alteraciones del tejido hematopoyético. Posteriormente, en la segunda fase, tiene lugar una intoxicación franca: cólico saturnino, polineuritis motoras, hipoacusia neurosensorial simétrica, encefalopatía saturnina (afasia transitoria, hemiapiosias, discromatopsia y disminución de la capacidad intelectual), disminución de la captación tiroidea de yodo e hipospermia. Por último, en la tercera fase o terminal, hay hipertensión permanente, nefritis asociada a gota y alteraciones del ritmo cardíaco.<sup>4,5,8</sup>

Para establecer el diagnóstico de saturnismo es necesario un cuadro clínico compatible con los síntomas referidos anteriormente<sup>4</sup>. En la exploración física puede identificarse el ribete de Burton (depósito grisáceo de sulfuro de plomo en las encías), signo muy sugestivo pero poco frecuente<sup>9</sup>. La aparición de punteado basófilo en los hematíes es muy típico y puede sugerir el diagnóstico. La confirmación se realiza determinando los niveles de plomo en sangre y orina. Se consideran elevados valores séricos superiores a 10 µg/dl (30-40 µg/dl para personas expuestas) aunque los síntomas raramente aparecen con niveles inferiores a 60 µg/dl, y valores urinarios superiores a 80 µg/g de creatinina<sup>4</sup>. Es importante tener en cuenta que una vez que la exposición cesa, la concentración de plomo disminuye rápidamente y que más del 90% de los depósitos corporales se encuentran en el hueso que se pueden medir por radiofluorescencia<sup>4</sup>.

Los casos comunicados en este número de Galicia Clínica<sup>2</sup>, probablemente adquiridos por vía inhalatoria, cursaron como intoxicación crónica. En este episodio, los antecedentes laborales recientes y su agregación, ayudaron a establecer un diagnóstico no siempre sencillo. A pesar de su progresiva rareza todavía es un diagnóstico a considerar en pacientes con clínica similar a la relatada por Agirre-Castillero J, *et al.*<sup>2</sup>. Si se sospecha es clave buscar de manera exhaustiva posibles fuentes de exposición (no siempre fácil en nuestro medio rural), buscar signos clave (como el ribete de Burton) o solicitar pruebas sencillas pero poco habituales, como la búsqueda de puntado basófilo en un frotis de sangre periférica. Son estudios elementales pero muy útiles para encaminar el diagnóstico.

El tratamiento se inicia con el alejamiento de la fuente de plomo y la administración de suplementos de calcio para prevenir osteoporosis<sup>6,7</sup>. La quelación está indicada en los adultos con plumbemia mayor de 70 ug/dl y en niños con encefalopatía o plumbemias mayores a 45 ug/dl<sup>7</sup>. Actualmente se usa el ácido dimercaptosuccínico (DMSA), ya que tiene pocos efectos adversos, y no redistribuye el plomo al cerebro<sup>6</sup>. Otras opciones son el edetato disódico cálcico (EDTA Ca) o su asociación con dimercaprol en los pacientes con encefalopatía<sup>5</sup>. El dimercaprol produce hemólisis intravascular en pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato-deshidrogenasa y no se debe administrar conjuntamente con suplementos de hierro<sup>3</sup>. El EDTA Ca puede causar tromboflebitis (en la administración intravenosa), insuficiencia renal, proteinuria, diarrea y fiebre.<sup>4</sup>

Los quelantes están contraindicados en los trastornos hepáticos y renales<sup>6,7</sup>. Estos fármacos no deben administrarse en pacientes todavía expuestos al plomo porque la quelación puede aumentar la absorción de plomo en el tubo digestivo<sup>4</sup>. Dado que estos fármacos provocan eliminaciones relativamente pequeñas del metal, si la carga es muy alta, podrían requerirse múltiples cursos de tratamiento.<sup>6,7</sup>

El saturnismo, al igual que hace más de 2000 años, sigue entre nosotros. No cabe duda que el respeto a las medidas preventivas y la formación de los trabajadores son claves para reducir su presencia, pero los clínicos debemos de seguir

teniéndolo en cuenta y recordar dos cuestiones relevantes. Por una parte que existen pruebas, sencillas y accesibles, muy útiles si se sospecha. Por otra que su diagnóstico obliga a evaluar las posibles fuentes de exposición y a todas las personas que pudiesen estar expuestas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hernberg S. Lead poisoning in a historical perspective. *Am J Ind Med.* 2000;38:244-254.
2. Agirre-Castillero J, Martín-Gudino MJ, Fernández-Francisco B, de Serra-Tejada I. Intoxicación por plomo de origen ocupacional en la rehabilitación de viviendas antiguas. *Galicia Clin.* 2023; 84-3: 19-20.
3. Montes-Santiago J. The lead-poisoned genius: saturnism in famous artists across five centuries. *Prog Brain Res.* 2013;203:223-240.
4. Wani AL, Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: a review. *Interdiscip Toxicol.* 2015;8(2):55-64.
5. Abd Elnabi MK, Elkaliny NE, Elyazied MM, et al. Toxicity of Heavy Metals and Recent Advances in Their Removal: A Review. *Toxics.* 2023;11(7).
6. BOE-A-2001-8436 Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2001-8436>. Accessed October 3, 2023.
7. WHO guideline for clinical management of exposure to lead. *WHO Guidel Clin Manag Expo to lead.* 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575284/>. Accessed October 1, 2023.
8. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead Exposure and Cardiovascular Disease—A Systematic Review. *Environ Health Perspect.* 2007;115(3):472-482.
9. Monte Secades R, López López S, Rabuñal Rey R, Paz Fuentes F, Guerrero Lombardía J, Casariego Vales E. Parámetros clínico y analíticos en la intoxicación crónica por plomo inorgánico. XXI Reunión de la Sociedad Gallega de Medicina Interna. Disponible en: <https://meiga.info/documento.asp?sec=416&id=1018>. Consultado el 10 de octubre de 2023.

# Estudio transversal sobre la percepción de los factores favorecedores de la actividad investigadora en enfermedades infecciosas

## *Cross-sectional study on the perception of factors favoring research activity in infectious diseases*

Antonio Ramos Martínez<sup>1</sup>, Javier de la Fuente Aguado<sup>2</sup>, Ana Royuela Vicente<sup>3</sup>, Reyes Pascual Pérez<sup>4</sup>, Víctor Asensi Álvarez<sup>4</sup>, Arturo Artero Mora<sup>5</sup>, Juan María Herrero Martínez<sup>6</sup>, Antonio Lalueza Blanco<sup>6</sup>, Eva Orviz García<sup>7</sup>, Iñigo Pineda Abel de la Cruz<sup>8</sup>, José Manuel Ramos Rincón<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Povisa. Vigo.

<sup>3</sup> Unidad de Bioestadística. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, IDIPHISA. CIBERESP. Madrid.

<sup>4</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

<sup>5</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

<sup>6</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

<sup>7</sup> Centro Sanitario Sandoval. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

<sup>8</sup> Servicio de Medicina Interna. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

<sup>9</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario. Alicante.

### ABSTRACT

**Background:** The involvement of attending physicians in clinical research activities differs greatly among institutions.

**Method:** Cross-sectional study based on a survey submitted to the members of the Working Group on Infectious Diseases (GTei) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) during the month of May 2022.

**Results:** Out of 1,789 members of the GTei, 169 members (9.45%) completed the survey. The perception of the convenience of participation of each physician in one or more lines of research was 8 points (P25:7; P75: 9 points). The perception of encouragement to do research by the health system or hospital management was 2 points (1-4), respectively. Support for research was rated at 5 (2-7) and 6 (3-7) points in relation to the head of service and colleagues in the department, respectively. Other factors evaluated were the lack of time due to not being able to reduce the care activity (9; 7-10 points), prioritization of leisure activities during available free time (7; 5-8 points), organization of the care load (6; 3-9 points), difficulties in coordinating with other clinical or central services (6; 5-7 points and 6; 5-8 points, respectively).

**Conclusions:** Clinical research is highly valued by internists dedicated to infectious diseases. The main perceived needs are greater institutional and hospital management support, better organization of the department, interdepartmental coordination and more time for this activity.

**Keywords:** Infectious diseases; Internal medicine; Surveys and questionnaires; Education, Medical; Investigative Techniques; Interdisciplinary Research.

### RESUMEN

**Introducción:** La implicación de los médicos asistenciales en tareas de investigación clínica presenta grandes diferencias entre las diversas instituciones.

**Material y método:** Estudio transversal basado en una encuesta enviada a los miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (GTei) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) durante el mes de mayo de 2022.

**Resultados:** De 1.789 miembros del GTei, 169 miembros (9,45%) cumplieron la encuesta. La percepción de la conveniencia de participación de cada facultativo en una o varias líneas de investigación fue de 8 puntos (P25:7; P75: 9 puntos). La percepción sobre el estímulo para investigar del sistema sanitario o de la dirección del hospital fue de 2 puntos (1-4), respectivamente. El apoyo a la investigación fue valorado con de 5 (2-7) y 6 (3-7) puntos en relación con el jefe de servicio y los compañeros del departamento, respectivamente. Otros factores evaluados fueron la falta de tiempo por no poder reducir la actividad asistencial (9; 7-10 puntos), la priorización de las actividades de ocio durante el tiempo libre disponible (7; 5-8 puntos), la organización de la carga asistencial (6; 3-9 puntos), las dificultades en la coordinación con otros servicios clínicos o centrales (6; 5-7 puntos y 6; 5-8 puntos, respectivamente).

**Conclusiones:** La investigación clínica es muy bien valorada por los internistas dedicados a la patología infecciosa. Las principales necesidades percibidas son un mayor apoyo institucional y de la dirección del hospital, una mejor organización del departamento, la coordinación interdepartamental y disponer de más tiempo para esta actividad.

**Palabras clave:** Enfermedades infecciosas; Medicina interna; Encuestas y cuestionarios; Educación, médica; Técnicas de investigación; Investigación interdisciplinaria.

## INTRODUCCIÓN

La investigación clínica es una actividad intrínsecamente ligada a la asistencia sanitaria que resulta necesaria para mejorar el manejo de las diferentes patologías<sup>1,2</sup>. Fomentar que cada médico asistencial sienta un compromiso con la incorporación a la clínica de hallazgos obtenidos en la investigación básica o en otras disciplinas es un objetivo importante<sup>3</sup>. Sin embargo, esta responsabilidad moral es percibida de forma bastante diferente en las distintas áreas de conocimiento, instituciones y entornos geográficos<sup>4,5</sup>. Esta acusada disparidad puede guardar relación con determinados elementos favorecedores y obstaculizadores que pueden estar presentes en cada uno de los departamentos clínicos.<sup>2,6</sup>

Entre los obstáculos identificados para la investigación clínica destacan el limitado estímulo y apoyo institucional, las dificultades para la obtención de fondos específicos para la actividad investigadora, la ausencia de “cultura investigadora” en determinados departamentos clínicos, la falta de tiempo por sobrecarga laboral y la reducida formación en este campo tanto en el período pregrado como en el postgrado.<sup>7-9</sup>

España ocupa un puesto privilegiado en la investigación en enfermedades infecciosas, en parte debido al tesón y perseverancia de muchos de los médicos de diversas especialidades dedicadas a esta patología<sup>10</sup>. El objetivo del presente estudio fue conocer las consideraciones y actitudes hacia la investigación clínica de los miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (GTei) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Se pretendió estudiar las diferencias en la percepción de obstáculos y ayudas para la investigación en función de las características biográficas y profesionales del entrevistado.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal realizado basado en una encuesta electrónica enviada el 1 de mayo de 2022 a los miembros del GTei de la SEMI, y disponible durante el resto del mes (Anexo). El link de acceso a la encuesta se envió por correo electrónico a todos los miembros del Grupo<sup>11</sup>. Este envío se realizó, por tanto, sin selección previa de una muestra que tuviera en consideración la edad u otras variables que pudieran estar distribuidas en la población de estudio de forma desigual. La participación fue voluntaria.

En la encuesta estaban incluidas afirmaciones sobre las que el encuestado tenía que mostrar su grado de acuerdo o conformidad, asignando una puntuación de 0 a 10 puntos. Así mismo, hubo una casilla con texto libre donde se podían describir otras posibles líneas de investigación o enviar otros comentarios que se pretendieran hacer constar.

### Variables.

Edad, género, tipo de relación laboral con la institución, grado de doctor y número de artículos originales como autor principal. Para facilitar el análisis se consideró oportuno agrupar a los facultativos estatutarios y funcionarios en una sola categoría denominada “contrato fijo”.

### Análisis estadístico.

El análisis descriptivo se muestra con los valores absolutos y relativos en las variables categóricas, y con medianas y percentiles 25 y 75 en las numéricas. En las comparaciones, se ha empleado la prueba U de Mann-Whitney para contrastar variables numéricas y chi-cuadrado para categóricas. El nivel de significación se ha establecido en 0,05. El software utilizado ha sido Stata v.17 (StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC.).

### Aspectos éticos.

Los participantes en la encuesta conocían que la finalidad de esta era conocer las opiniones y actitudes sobre la actividad investigadora en su especialidad. Tras consultar el comité ético local (HU Puerta de Hierro) se nos confirmó que no era necesario seguir los trámites de los estudios de investigación convencionales ni la obtención de consentimiento informado.

## RESULTADOS

De un total de 1.789 miembros del GTei, a los que se envió la encuesta, 169 miembros (9,45%) la cumplimentaron. Ochenta y un participantes (47,9%) eran mujeres. La edad de los facultativos que la cumplimentaron se agrupó de la siguiente forma: entre 24-30 años, 18 participantes (10,7%); 31-35 años, 42 participantes (24,9%); 36-40 años, 39 participantes (23,1%); 41-50 años, 44 participantes (26%); 51-60 años, 16 participantes (9,5%) y > 60 años, 10 participantes (5,9%). En relación con el tipo de relación laboral con la institución sanitaria donde ejercían su labor, hubo la siguiente distribución: médico residente, 18 participantes (10,7%); contrato eventual, 44 participantes (26%); contrato indefinido no fijo, 60 participantes (35,5%); personal estatuario, 35 participantes (20,7%) y personal funcionario, 11 participantes (6,5%). Hubo 46 participantes (27,2%) con contrato fijo.

### Aspectos generales de la investigación en enfermedades infecciosas

Setenta y siete participantes (45,6%) poseían el grado de doctor. El número de artículos originales, como primer o último autor o de correspondencia, de los facultativos que respondieron a la encuesta fue el siguiente. Ciento quince participantes (68%) tenían menos de 5 artículos con estas características, 20 participantes (11,8%) entre 6 y 10 artículos, 18 (10,7%) entre 11 y 20 artículos, 5 (3%) entre 21 y 40 artículos y más de 40 artículos en 11 participantes (6,5%).

En la Tabla 1 se expresa la valoración mediana sobre el grado de acuerdo o desacuerdo con un conjunto de afirmaciones sobre aspectos generales la investigación clínica. La percepción de que España es una potencia en enfermedades infecciosas fue algo menor en mujeres (mediana: 7 puntos; percentil 25:5 puntos-percentil 75: 8 puntos) que en varones (7; 6- 9 puntos; p=0,009). Esta percepción fue mayor entre los que poseían el grado de doctor (8; 7-10 puntos) que entre los restantes facultativos (7;5-8 puntos; p<0,001).

Los encuestados estuvieron muy de acuerdo con que cada médico práctico participe en una o varias líneas de investigación (8; 8-10 puntos).



Tabla 1. Puntuación media sobre el grado de acuerdo con afirmaciones relativas a la investigación clínica en enfermedades infecciosas

	MEDIANA (P25;P75)
<b>Aspectos generales</b>	
España es una potencia en investigación en enfermedades infecciosas	7 (6-8)
Es necesario que médico desarrolle una o varias líneas de investigación	8 (7-9)
<b>Factores favorecedores de la actividad investigadora</b>	
El sistema sanitario	2 (1-4)
Dirección del hospital	2 (1-4)
Jefe de servicio	5 (2-7)
Compañeros del mismo departamento clínico	5 (3-7)
La consideración positiva por parte de los compañeros	7 (6-8)
El contacto y relación fluida con servicios afines de otros hospitales	8 (7-9)
Mayor número de las convocatorias públicas de financiación de proyectos de investigación y menor dificultad en su solicitud	8 (7-9)
Labor de coordinación entre hospitales para facilitar la recogida de los casos y variables clínicas de los trabajos de investigación	8 (7-9)
Disponer de una unidad de apoyo a la investigación para diseñar, presentación al comité de ética, analizar y publicar un estudio de investigación	8 (4-9)
<b>Factores potenciales que podría dificultar la actividad investigadora</b>	
Dificultades en comunicación y cooperación con servicios centrales (microbiología, anatomía patológica, radiología)	6 (5-8)
Dificultades en comunicación y cooperación con otros departamentos clínicos	6 (5-7)
Organización de la carga asistencial dentro del propio servicio	6 (3-9)
Falta de tiempo por no poder reducir la actividad asistencial	9 (7-10)
Prioridad de las actividades de ocio en el tiempo libre disponible	7 (5-8)

### Factores favorecedores de la actividad investigadora

La mediana de la puntuación sobre la cooperación o estímulo del sistema sanitario o la dirección del hospital favorecen la investigación fue de 2 puntos (1-4 puntos), respectivamente. Sin embargo, el papel del jefe de servicio y de los compañeros, como estímulo para la investigación, ha sido de 5 (2-7) y 6 (3-7) puntos, respectivamente. La percepción de que los compañeros constituyen una ayuda para la investigación fue mayor entre los médicos residentes (Figura 1). Este colectivo de residentes consideró menos prioritario favorecer el contacto entre diversos servicios que trabajen en una línea común ( $p=0,031$ ; Figura 2).

Los médicos con el grado de doctor mostraron un mayor acuerdo con la idea de que era necesario un mayor número de convocatorias de proyectos de investigación (8; 8-10) que el resto (8; 6-9 puntos;  $p=0,038$ ). También consideraron más relevante la labor de coordinación entre hospitales para facilitar la recogida de los casos y variables clínicas de los trabajos de investigación (9; 8-10 versus 8; 6-9 puntos, respectivamente;  $p=0,034$ ).

### Factores que podrían dificultar la actividad investigadora

La puntuación mediana obtenida en relación con las posibles dificultades para el desarrollo de la actividad investigadora fue, de modo creciente, como sigue: posibles dificultades derivadas de la organización y coordinación de la actividad investigadora con otros servicios clínicos (6; 5-7 puntos), la organización de la carga asistencial (6; 3-9 puntos), las dificultades relacionadas con la organización y coordinación de la actividad investigadora con servicios centrales como microbiología, anatomía patológica, radiología (6; 5-8 puntos), prioridad de las actividades de ocio en el tiempo libre disponible (7; 5-8 puntos), y la falta de tiempo atribuida a no poder reducir la actividad asistencial (9; 7-10 puntos). Este obstáculo ha sido considerado como un problema muy relevante, independientemente del tipo de contrato laboral.

La percepción de que una colaboración mejorable por parte de otros servicios fue más acusada por los varones (7; 5-8 puntos) que por las mujeres (6; 7-9 puntos;  $p=0,028$ ). Esta apreciación fue más notable entre los médicos con contratos laborales menos estables (Figura 3).

Figura 1. Grado de acuerdo con considerar que los compañeros son un estímulo relevante para la investigación en función del tipo de relación laboral.

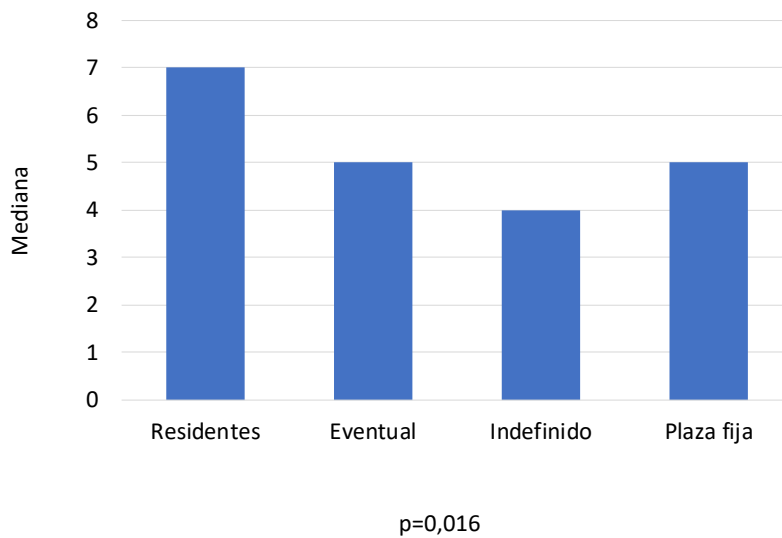


Figura 2. Grado de acuerdo con que el contacto con otros departamentos clínicos que trabajen en una línea común favorece la investigación en función del tipo de relación laboral.

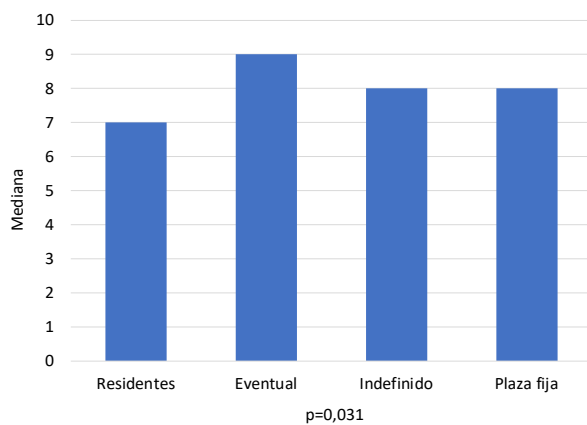
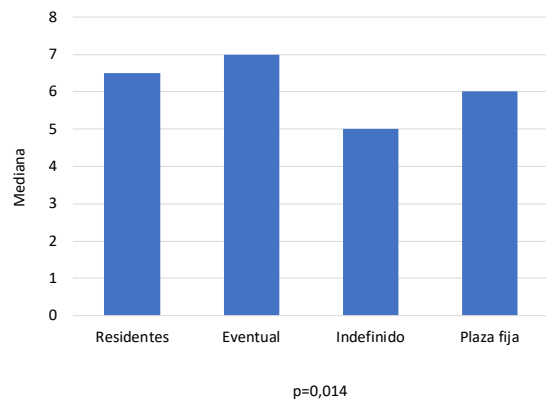


Figura 3. Percepción de la relación con los otros servicios como un obstáculo relevante para la investigación en función del tipo de relación laboral.



En la figura 4 se expone la puntuación obtenida sobre la prioridad de las actividades de ocio sobre la actividad investigadora en el tiempo libre en función de la edad (p=0,023).

### Líneas prioritarias en la investigación sobre enfermedades infecciosas

La puntuación mediana sobre el grado de afinidad o preferencia por determinadas líneas de investigación preestablecidas en la encuesta fue la siguiente: Neumonía 8 (6-9) puntos, virus respiratorios 8 (6-9) puntos, tuberculosis 7 (5-8) puntos, infecciones de transmisión sexual 7 (4-8) puntos, estado postCOVID 7 (4-9) puntos e infección por VIH 7 (3-9) puntos.

El porcentaje de participantes que mostraron interés en otras áreas fueron las siguientes: infecciones por bacterias multirresistentes (5,9%), infección nosocomial (4,7%), endocarditis (4,1%), infecciones importadas (4,1%), sepsis (4,1%), bacteriemias (3,6%), infección de material protésico (3%), infección por *Clostridioides difficile* (2,3%),

infección osteoarticular (2,3%) y el asesoramiento sobre el uso de antimicrobianos (2,3%).

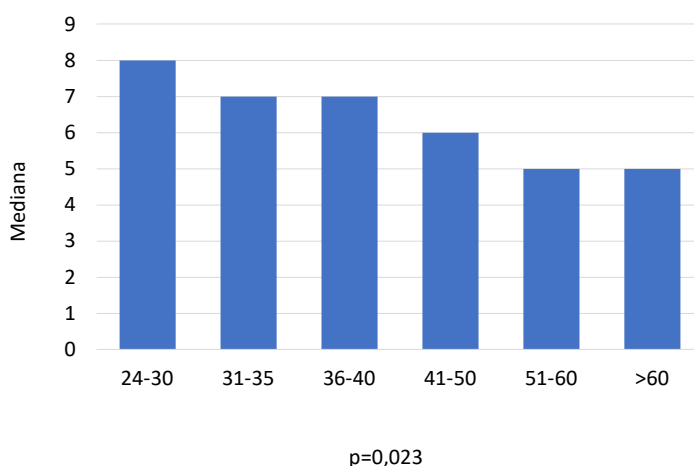
### DISCUSIÓN

Este estudio pone de manifiesto que la investigación clínica es muy bien valorada por los internistas y que los principales obstáculos para su realización son el limitado apoyo institucional, la escasez de tiempo, y de otros recursos para su realización, y la preferencia de las actividades de ocio durante el tiempo libre, factor que es más acusado entre los facultativos más jóvenes.

### Aspectos generales de la investigación en enfermedades infecciosas

Se debe destacar la consideración de nuestro país como potencia investigadora en enfermedades infecciosas, lo que está respaldado por la producción científica en este campo desarrollada durante los últi-

Figura 4. Prioridad de las actividades de ocio sobre la actividad investigadora en el tiempo libre en función de la edad.



mos años<sup>10</sup>. Así mismo, fue muy bien valorada la conveniencia de que cada facultativo participara en una o varias líneas de investigación.<sup>6</sup>

Cabe destacar que menos de un 10% de los socios del GTei respondieron a la encuesta y que la mayoría (casi siete de cada 10 encuestados) refirieron haber publicado cinco o menos artículos como autor preferente. No obstante, casi la mitad de los encuestados poseía el grado de doctor, lo que pudo producir un sesgo con sobrerrepresentación de un grupo ya iniciado en la investigación con bastante interés en esta tarea.

Del mismo modo fue también destacable que solo uno de cada 10 fuera médicos residentes, una etapa durante la que se debe aspirar a una formación adecuada en la metodología de investigación<sup>2,6,12</sup>. En este sentido, consideramos conveniente desarrollar iniciativas que incentiven la investigación dado el riesgo de que el número de investigadores clínicos se reduzca en un futuro próximo.<sup>9,13</sup>

#### Factores favorecedores de la actividad investigadora

Se debe señalar que el sistema sanitario, en su conjunto, y a la dirección del hospital fuera frecuentemente percibido como agentes con escasa influencia en la dinamización de la investigación<sup>2</sup>. Podría ser necesario que los dirigentes sanitarios realizaran una mayor publicidad de los logros conseguidos con esta actividad y que la dirección de los hospitales incrementara su papel en la promoción de esta actividad<sup>14,6,2</sup>. Fue alentador que la figura del jefe de servicio fuera percibida de forma más positiva, lo que pudo ser una señal de una mayor colaboración y proximidad con los potenciales investigadores. También recibió una valoración elevada la influencia positiva de los compañeros y la pertenencia a un departamento con médicos residentes.<sup>15,5</sup>

Otros trabajos han encontrado que una formación adecuada en la metodología de investigación durante el grado es un factor potenciador relevante en la vocación investigadora<sup>2,12,13</sup>. Así mismo, la colaboración de varias instituciones y departamentos clínicos que trabajen en una misma línea ha sido observada como muy importante en esta encuesta y en otras experiencias previas<sup>2</sup>. Las sociedades científicas deberían seguir realizando una labor de coordinación entre instituciones para mejorar la calidad de estudios multicéntricos.<sup>11,16</sup>

Diversas investigaciones han puesto de manifiesto la necesidad de incrementar los recursos económicos para estas iniciativas generadoras de conocimiento<sup>2,5,6,13</sup> y de disponer de una unidad de apoyo a la investigación con un experto en bioestadística<sup>2,6</sup>. También ha sido recogido en la literatura la conveniencia de ayudar a los investigadores noveles a presentar sus trabajos tanto a los comités de ética de investigación como a las plataformas de ayuda a proyectos de investigación prestando también ayuda en las labores administrativas que faciliten las tareas burocráticas.<sup>13,17</sup>

#### Factores que podrían dificultar la actividad investigadora

Uno de los aspectos más relevantes es la influencia de la organización del departamento en la realización de esta actividad y la limitación del tiempo que se puede dedicar a la investigación durante la jornada laboral<sup>6,13</sup>. Así mismo, conviene señalar la preferencia de las actividades de ocio sobre la actividad investigadora en el tiempo libre disponible<sup>2</sup>. Este es un factor que es percibido como un problema mayor en las generaciones más jóvenes<sup>6,9,13</sup>. Compatibilizar la asistencia con la investigación conlleva, sobre todo en las etapas iniciales, una gran ocupación del tiempo libre. Además de incrementar la formación específica en metodología de la investigación, se debería conseguir un apoyo económico que permita disponer de un porcentaje del tiempo de la jornada laboral que no fuere dedicado a una labor asistencial directa.

Un aspecto poco estudiado es la dificultad que puede suponer la organización y coordinación de la actividad investigadora con otros departamentos centrales o clínicos y que podría ser un obstáculo a mitigar dentro de cada institución con la colaboración de la dirección del hospital.<sup>2</sup>

#### Líneas prioritaria en la investigación sobre enfermedades infecciosas

La puntuación obtenida sobre temas de investigación previamente establecidos no arrojó grandes diferencias entre ellos. Hubo un gran interés sobre todas las áreas exploradas, en especial por la investigación sobre infecciones respiratorias, quizá justificable por el actual contexto pandémico por SARS-CoV-2. El estado postcovid despertó un ligero menor interés, lo que puede relacionarse con la heterogeneidad de este padecimiento crónico<sup>18</sup>. La infección por VIH también

despertó un interés notable a pesar de tratarse de una enfermedad cuyo tratamiento permite una remisión virológica mantenida en la mayoría de los pacientes.<sup>19</sup>

Respecto a otras áreas de interés, que fueron exploradas mediante la casilla de texto libre, destacaron las infecciones complejas, con elevada mortalidad y cuyo manejo clínico puede ser mejorado como son las infecciones nosocomiales, las causadas por bacterias multirresistentes, las bacteriemias y la endocarditis infecciosa. La investigación sobre el uso de antimicrobianos suscitó un menor interés en comparación con estudios similares.<sup>20</sup>

### Limitaciones

Entre las limitaciones más destacables destaca que la encuesta no ha sido validada y que sólo el 10% de los miembros del GTel procedió a su cumplimentación, lo que dificulta extrapolar sus hallazgos y proporciona un limitado tamaño muestral. Se ha mencionado anteriormente que podría existir un sesgo de selección de los facultativos más motivados en esta actividad. Los resultados de esta encuesta se referían sólo a los miembros del GTel de la SEMI, existiendo facultativos dedicados a la patología infecciosa que no son miembros de la SEMI y pertenecen a sociedades científicas nacionales y autonómicas en el campo de la patología infecciosa.

### CONCLUSIONES

Este estudio pone de manifiesto que la investigación clínica es muy bien valorada por los internistas. Sería deseable que en cada centro o área sanitaria se potenciara la colaboración para mejorar la actividad investigadora, que los principales obstáculos para su realización son el limitado apoyo institucional y los relevantes requerimientos de tiempo y otros recursos para su realización.

#### AGRADECIMIENTOS.

Los autores agradecen de forma expresa a los miembros del GTel de la SEMI la participación en este trabajo.

#### CONFLICTOS DE INTERÉS.

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés con el contenido de este trabajo.

#### FINANCIACIÓN

Este estudio no ha recibido financiación.

#### ASPECTOS ÉTICOS

Los participantes en la encuesta conocían que la finalidad de esta era conocer las opiniones y actitudes sobre la actividad investigadora en su especialidad. Tras consultar el comité ético local (HU Puerta de Hierro) se nos confirmó que no era necesario seguir los trámites de los estudios de investigación convencionales ni la obtención de consentimiento informado.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson C, Lizama C, Harrison M, Bayly E, Bowyer J, Haddow L. Cancer health professionals need funding, time, research knowledge and skills to be involved in health services research. *J cancer Educ Off J Am Assoc Cancer Educ.* 2014;29(2):389–94.
2. Caldwell B, Coltart K, Hutchison C, McJury M, Morrison A, Paterson C, et al. Research awareness, attitudes and barriers among clinical staff in a regional cancer centre. Part 1: a quantitative analysis. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(5):1–12.
3. Wang DC, Wang X. Discovery in clinical and translational medicine. Vol. 11, *Clinical and translational medicine.* 2021. p. e568.
4. Al-Abdullateef SH. A survey of the attitude and practice of research among doctors in Riyadh Military Hospital Primary Care Centers, Saudi Arabia. *J Family Community Med.* 2012;19(1):38–42.
5. Rosemann T, Szecsenyi J. General practitioners' attitudes towards research in primary care: Qualitative results of a cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2004;5:1–5.
6. Khalaf AJ, Aljowder AI, Buhmaid MJ, Alansari MF, Jassim GA. Attitudes and barriers towards conducting research amongst primary care physicians in Bahrain: A cross-sectional study. *BMC Fam Pract.* 2019;20(1):1–5.
7. Mitwalli HA, Al Ghamdi KM, Moussa NA. Perceptions, attitudes, and practices towards research among resident physicians in training in Saudi Arabia. *East Mediterr Heal J = La Rev sante la Mediterr Orient = al-Majallah al-sihhiyah lisharq al-mutawassit.* 2014;20(2):99–104.
8. Fatima M, Zehra N, Ahmad F, Obaid MS. Awareness regarding research skills among clinical and academic post graduate doctors in teaching hospitals of Karachi. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(6):624–8.
9. Chan JY, Narasimhalu K, Goh O, Xin X, Wong TY, Thumboo J, et al. Resident research: Why some do and others don't. *Singapore Med J.* 2017;58(4):212–7.
10. Ramos JM, González-Alcaide G, Gutiérrez F. [Bibliometric analysis of the Spanish scientific production in Infectious Diseases and Microbiology]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(3):166–76.
11. Andrus P, Morrison P, Biggins A. Academia and hospital perspectives on collaborative research approaches to achieving quality in Practice. 1996;1–5.
12. Saud AlEnazi A, Alamri AS, AlGhamdi AS, Almansour AH, Rubaian NF Bin, Al-Otaibi FK, et al. Perceptions, barriers, and attitudes toward research among in-training physicians in Saudi Arabia: A multicenter survey. *Sci Prog.* 2021;104(2):1–13.
13. Awofeso O, Roberts A, Okonkwo C, Nwachukwu C, Onyeodi I, Lawal I, et al. Factors affecting undergraduates' participation in medical research in Lagos. *Niger Med J.* 2020;61(3):156.
14. Blevins D, Farmer MS, Edlund C, Sullivan G, Kirchner JAE. Collaborative research between clinicians and researchers: A multiple case study of implementation. *Implement Sci.* 2010;5(1):1–9.
15. Griffin MF, Hindocha S. Publication practices of medical students at British medical schools: experience, attitudes and barriers to publish. *Med Teach. eed funding.* 2011;33(1):e1–8.
16. Hagen NA, Stiles CR, Biondo PD, Cummings GG, Fainsinger RL, Moulin DE, et al. Establishing a multicentre clinical research network: lessons learned. *Curr Oncol.* 2011 Oct;18(5):e243–9.
17. McCurry J. Japan unveils 5-year plan to boost clinical research. *Lancet (London, England).* 2007;369(9570):1333–6.
18. Naidu SB, Shah AJ, Saigal A, Smith C, Brill SE, Goldring J, et al. The high mental health burden of "long covid" and its association with on-going physical and respiratory symptoms in all adults discharged from hospital. *Eur Respir J.* 2021;57(6).
19. Lodi S, Phillips A, Logan R, Olson A, Costagliola D, Abgrall S, et al. Comparative effectiveness of immediate antiretroviral therapy versus CD4-based initiation in HIV-positive individuals in high-income countries: observational cohort study. *lancet HIV.* 2015;2(8):e335–43.
20. Paterson DL. Determining research priorities for clinician-initiated trials in infectious diseases. *Med J.* 2013;198(5):270–2.



## Anexo. Encuesta empleada para realizar este estudio.

La realización de la encuesta se llevará a cabo cumplimentando las características del encuestado y puntuando de 0 (nada de acuerdo) a 10 (muy de acuerdo) diversas afirmaciones relacionadas con este tema.

1. Características del encuestado				
a. Edad:	b. Género:	c. Situación laboral	d. Grado de doctor	e. Número de artículos originales como primer o último autor o de correspondencia a lo largo de tu carrera profesional
24-30 años	Mujer	Medico residente	Sí	<5
31-35 años		Eventual (contrato no indefinido)		6-10
36-40 años				11-20
41-50 años	Varón	Contrato indefinido no fijo	No	21-40
51-60 años		Estatutario		> 40
> 60 años		Funcionario		

Puntúa de 1 a 10 tu acuerdo con las siguientes afirmaciones:

<p><b>2. Aspectos generales</b></p> <p>a. España es una potencia reconocida en investigación en enfermedades infecciosas.  b. Es necesario que cada miembro de plantilla dedicado a esta patología desarrolle una o varias líneas de investigación, además de su tarea asistencial.  c. El sistema sanitario favorece la investigación.  d. La dirección del hospital favorece la investigación.  e. Mi jefe de servicio favorece la investigación.  f. Mis compañeros son un estímulo para desarrollar tareas de investigación.</p>	<p><b>5. Líneas de investigación en las que podrías colaborar con otros hospitales</b></p> <p>a. Infección por VIH.  b. Neumonía y virus respiratorios.  c. Virus respiratorios.  d. Tuberculosis.  e. Infecciones de transmisión sexual.  f. Estado postCOVID.</p>
<p><b>3. Posibles dificultades</b></p> <p>a. Organización y coordinación de la actividad investigadora con los servicios centrales (microbiología, anatomía patológica, radiología).  b. Organización y coordinación de la actividad investigadora con otras unidades asistenciales.  c. Organización de la carga asistencial dentro del propio servicio.  d. Falta de tiempo por no poder reducir la actividad asistencial.  e. Prioridad de las actividades de ocio en el tiempo libre disponible.</p>	<p><b>6. Describa otras líneas en las que estaría interesado:</b></p>
<p><b>4. Circunstancias que pueden ayudar a las actividades de investigación</b></p> <p>a. La consideración positiva por parte de los compañeros.  b. Favorecer el Contacto entre diversos servicios que trabajen en una línea común.  c. Mayor número y menor dificultad de las convocatorias públicas de financiación de proyectos de investigación.  d. Labor de coordinación entre hospitales para facilitar la recogida de casos y el resto de tareas de un trabajo de investigación.  e. Dispone de una unidad de apoyo a la investigación en los distintos pasos necesarios para diseñar, presentar para aprobación en el comité de ética de investigación, analizar y publicar un estudio de investigación.</p>	<p><b>7. Algún comentario adicional:</b></p>

# Anomalías bioquímicas y hematológicas en la intoxicación grave por organofosforados. Estudio prospectivo en un solo centro.

## *Biochemical and haematological abnormalities in severe organophosphorus poisoning. A single centre prospective study.*

Ashaq Hussain Parrey, Basharat Kasana, Abir Ajaz, Mohd. Ismail, Manzoor Koka, Mohd. Ashraf, Isma Shafi

MD Internal medicine. Government Medical College Srinagar (India)

### ABSTRACT

**Background:** Among all poisons organophosphorus poisoning is considered one of the commonest causes of morbidity and mortality worldwide. Severe organophosphorus poisoning can lead to multiple sometimes lethal metabolic and haematological abnormalities.

**Methods:** A total of 141 organophosphorus poisoning patients were admitted during the study period and their blood samples were collected on admission and analysed for the biochemical abnormalities.

**Results:** Out of 141 patients 76 were males (53.9%) and 65 were females (46.1%). Bradycardia with Pulse rate of less than 60 was seen in 21 patients (14.7). Hypoxemia with oxygen saturation of less than 94% was seen in 32 (22.7%). Leucocytosis with total leucocyte count of 11000 or more was seen in 19 patients (13.5%). 101 patients (83.5%) had low serum choline esterase levels less than 1.5 kU/L. Hypokalaemia with K+ of less than 3.5 was seen in 16 patients (9.9%). Five patients died out of 141 (3.5%). Hypoxemia Spo2 of less than 90% was seen in 3 (60%) patients who died and hypoglycaemia with blood glucose of less than 70mg/dl was seen in 2 out of 5 patients (40%).

**Conclusions:** Low choline esterase levels less than 1.5 kU/L was the most common abnormality indicating severe poisoning followed by hypoxemia. Hypoxemia, hypoglycaemia and low acetylcholine esterase levels are bad prognostic signs and result in high mortality in organophosphorus poisoning.

**Keywords:** Organophosphorus Poisoning, Hypoxemia, Choline Esterase, Hypokalaemia, Hypoglycaemia.

### RESUMEN

**Introducción:** De entre todos los procesos de intoxicación, el envenenamiento por organofosforados se considera una de las causas más comunes de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La intoxicación grave por organofosforo puede provocar múltiples anomalías metabólicas y hematológicas, a veces letales.

**Métodos:** Un total de 141 pacientes intoxicados por organofosforados fueron ingresados durante el periodo de estudio y sus muestras de sangre fueron recogidas al ingreso y analizadas para detectar las anomalías bioquímicas.

**Resultados:** De los 141 pacientes, 76 eran varones (53,9%) y 65 mujeres (46,1%). Se observó bradicardia con una frecuencia de pulso inferior a 60 en 21 pacientes (14,7). Se observó hipoxemia con una saturación de oxígeno inferior al 94% en 32 (22,7%). Leucocitosis con un recuento total de leucocitos de 11.000 o más en 19 pacientes (13,5%). 101 pacientes (83,5%) tenían niveles bajos de colina esterasa sérica inferiores a 1,5 kU/L. Se observó hipopotasemia con K+ inferior a 3,5 en 16 pacientes (9,9%). Cinco pacientes fallecieron de un total de 141 (3,5%). Se observó hipoxemia Spo2 inferior al 90% en 3 (60%) pacientes que fallecieron e hipoglucemia con glucemia inferior a 70 mg/dl en 2 de 5 pacientes (40%).

**Conclusiones:** Los niveles bajos de colinesterasa inferiores a 1,5 kU/L fueron la anomalía más frecuente que indicaba intoxicación grave, seguida de hipoxemia. La hipoxemia, la hipoglucemia y los niveles bajos de acetilcolinesterasa son signos de mal pronóstico y dan lugar a una elevada mortalidad en la intoxicación por organofosforados.

**Palabras clave:** Intoxicación por Organofosforados, Hipoxemia, Colinesterasa, Hipopotasemia, Hipoglucemia.

### BACKGROUND

Organophosphates (OPs) are chemical substances originally produced by the reaction of alcohols and phosphoric acid. They function as cholinesterase inhibitors, thereby affecting neuromuscular transmission. Worldwide, an estimated 3,000,000 people are exposed to organophosphate or carbamate agents each year, with up to 300,000 fatalities<sup>1-3</sup>. Organophosphate compounds avidly bind to cholinesterase molecules and share a similar chemical structure. In human beings, the two principal cholinesterase's are red blood cell (RBC) or true cholinesterase (acetylcholinesterase), and serum cholinesterase (pseudocholinesterase)<sup>4</sup>. Acetylcholinesterase (ACh E) is the enzyme responsible for hydrolysis of acetylcholine to choline and acetic acid, and inhibition of this enzyme leads to an overabundance of acetylcholine at the neuronal synapses and the neuromuscular junction<sup>5,6</sup>. After some period of time dependent on the chemical structure of the organophosphorus agent, the acetylcholinesterase-organophosphorus

compound undergoes a conformational change, known as "aging," which renders the enzyme irreversibly resistant to reactivation by an antidotal oxime<sup>7</sup>. Organophosphate insecticides, such as diazinon, chlorpyrifos, disulfoton, azinphos-methyl, and fonofos, have been used widely in agriculture and in household applications as pesticides. Several organophosphate agents are being tried therapeutically. Medical applications of organophosphates and carbamates include reversal of neuromuscular blockade (neostigmine, pyridostigmine, edrophonium) and treatment of glaucoma, myasthenia gravis, and Alzheimer disease (echothiophate, pyridostigmine, tacrine, and donepezil).

Biochemical and metabolic abnormalities are commonly seen in critically ill patient, in poisoning it results due to its effects on various metabolic pathways or as a result of poison-induced organ dysfunc-

tion. The management of biochemical abnormalities is an essential part of the supportive care of poisoning patients. There have been many studies looking into biochemical abnormalities in OP poisoning patients however most of these studies had a smaller number of patients usually 50 to 60 patients. Our study is one among the largest observational studies with 141 patients with most of them having severe OP poisoning.

## OBJECTIVES

The objectives of the study were to find out the Biochemical and Haematological abnormalities of organophosphate poisoning at presentation to emergency room.

## METHODS

This study was conducted in Medical Emergency unit of SMHS hospital Government Medical College Srinagar from December 2020 to January 2022. All the patients who presented with alleged history of OP poisoning with age more than 16 years and duration of less than 6 hrs from time of ingestion were included in this study. During the study period of two years 141 patients with organophosphorus poisoning were admitted. A blood sample for baseline investigations including complete blood count, serum sodium, potassium, blood glucose, choline esterase, lipase, amylase was drawn and oxygen saturation, blood pressure and pulse rate was noted, simultaneously patients were resuscitated and started on treatment. All the patients had consumed (ingested Poison) with suicidal intent except the one who had accidental ingestion. The results of these investigations and basic vital parameters were entered in Microsoft Excel once the reports of investigations were available and all these parameters were then tabulated. Mean, Standard deviation, frequency and additional statistical analysis was obtained using IBM SPSS 25 software.

## RESULTS

During the period of two years 141 patients with organophosphorus poisoning were admitted, the results of basic emergency parameters were recorded. Among 141 patients 76 were males (53.9%) and 65 were females (46.1%) (Table 1).

The minimum age was 15 years and maximum 60 years with mean age of 23.4 years. Three patients were more than 40 years old rest 138 patients had age less than 40 years. Out of 141 patients, 130 (92.2%) had no underlying comorbidity while as 11 patients had underlying comorbid conditions (Table 2).

Hypoxemia with oxygen saturation of less than 94% was seen in 32 (22.7%) patients. The minimum oxygen saturation was seen as 67% and severe hypoxemia with oxygen saturation less than 90% was in 10 patients (7.1%) (Table 3).

Bradycardia with pulse rate of less than 60 was seen in 21 patients (14.7), pulse rate of >60 and less than 90 in 80 patients (57%) and tachycardia with pulse rate more than 90 was seen in 40 patients (18.4%). The minimum pulse rate was 44, maximum 126, with the mean of 80.7 beats/min. Out of 141 the report of Choline esterase

level was done for 133 patients while as that of 8 patients wasn't send as these patients had already received atropine or PAM before reaching to our hospital ER. Out of 133 patients, 22 (16.5%) patients had normal or near normal levels of Choline esterase that is more than 1.5kU/L, while as 101 patients (83.5%) had low choline esterase levels. The minimum choline esterase level was 0.1 kU/L and mean was 0.97kU/L (Table 4).

Total leucocyte count (TLC) of less than 4000 was seen in 4 patients (2.8%). Normal TLC (4000-11000) was seen in 118 patients (83.4%) and leucocytosis with TLC of 11000 or more was seen in 19 patients (13.5%). The minimum blood glucose level was 58 mg/dl and maximum 402 mg/dl. Low blood glucose of less than 70 was seen in 11 patients (6.5%), normal blood glucose of 70-200 mg/dl was seen in 126 patients (91%) and more than 200mg/dl was seen in 4 patients (2.8%). Serum potassium abnormalities were also noted during the study. Hypokalemia with K<sup>+</sup> of less than 3.5 was seen in 16 patients (9.9%) and Hyperkalemia with Serum K<sup>+</sup> of more than 4.5 was seen in 45 patients (31.9%). Serum sodium abnormality hyponatremia with Na<sup>+</sup> level less than 135 was noted in 12 patients (8.5%) and Hypernatremia with serum sodium more than 145 was seen in 15 patients (10.6%). Serum amylase was done in 135 patients out of 141. Hyperamylasemia with serum amylase of more than 125 was reported in 9 patients (6.7%). Lipase levels were done in 134 patients, hyperlipasemia with serum lipase of more than 78 (Normal range 8 to 78) was found in 14 patients (9%).

Out of 141 patients, 5 patients died (3.5%). 3 patients died during the first week of hospitalisation, one died on 22nd day and other on 16th day of hospitalisation, both of them had autonomic dysfunction and died of cardiac arrhythmias in intensive care unit. Among the three patients who died during first week of hospitalisation one died of aspiration pneumonia, one died of hospital acquired sepsis and one patient had ARDS-like picture at presentation and died with 24hrs of hospitalisation and was hepatitis B positive detected first time.

Out of 5 patients who died, 3 (60%) had oxygen saturation less than 90% at presentation, one patient had SPO<sub>2</sub> of 92% and one had 99%. The minimum choline esterase level was 0.3 kU/L and maximum was 0.8kU/L which means all the patients who died had low Ache Levels. Two out of five patients who died (40%) had blood glucose less than 70mg/dl, however we did not find any correlation between mortality and any other studied biochemical parameter except Hypoxemia and low blood glucose as described above.

## DISCUSSION

The study was conducted to find out basic metabolic and vital parameter abnormalities in patients with organophosphorus poisoning at presentation to emergency room which could help for future triaging and management of OP poisoning patients. In our study random blood glucose of less than 90 was seen in 50 patients (35.5%), however true hypoglycaemia with random blood sugar of less than 70 was seen in only 4 patients (2.8%). A prospective analytical study of 100 patients of acute organophosphate poisoning has reported low blood glucose levels at the time of presentation in 37% of patients Euglycemic (52%), hyperglycaemic (11%)<sup>8</sup>, however in our study blood glucose of 90-200 mg/dl was seen in 83 patients (61.7%) and more than 200mg/dl was seen in 4 patients (2.8%). The reason

Table 1. Showing gender distribution of studied patients

GENDER	FREQUENCY	PERCENT	VALID PERCENT	CUMULATIVE PERCENT
Males	76	53.9	53.9	53.9
Females	65	46.1	46.1	100.0
Total	141	100.0	100.0	

Table 2. Showing comorbid conditions of studied patients

COMORBID CONDITIONS	FREQUENCY	PERCENT	VALID PERCENT	CUMULATIVE PERCENT
No comorbidities	130	92.2	92.2	92.2
Depression	4	2.8	2.8	95.0
Hypothyroid	5	3.5	3.6	98.6
Past suicide attempt	1	.7	.7	99.3
Young Hypertension	1	.7	.7	100.0
Total	141	100.0	100.0	

Table 3. Oxygen saturation of studied patients

OXYGEN SATURATION	FREQUENCY	PERCENT	VALID PERCENT	CUMULATIVE PERCENT
Valid	67	1	.7	.7
	76	2	1.4	2.1
	88	5	3.5	5.7
	89	2	1.4	7.1
	90	3	2.1	9.2
	91	1	.7	9.9
	92	6	4.3	14.2
	93	12	8.5	22.7
	94	8	5.7	28.4
	95	17	12.1	40.4
	96	27	19.1	59.6
	97	14	9.9	69.5
	98	32	22.7	92.2
	99	10	7.1	99.3
	110	1	.7	100.0
Total	141	100.0	100.0	

Table 4. showing choline esterase level of studied patients

	N	MINIMUM	MAXIMUM	MEAN	STD. DEVIATION
Cholinesterase	133	.10kU/L	1.60kU/L	.9683	.40529
Valid N	133				



for low prevalence of hypoglycaemia in our study could be due to the infusion of glucose while these patients are getting referred from primary care to tertiary care during transportation. Many reasons have been attributed to glycaemic variability in acute OP poisoning which include the effect of stress hormones, overproduction of proinflammatory cytokines, pancreatic insufficiency, altered hepatic metabolism due to depletion of enzymes by the toxin that play major role in glucose metabolism, and the prior nutritional status of the patient.<sup>9-12</sup>

The second abnormality found in our study was Hyperkalaemia with Serum K<sup>+</sup> of more than 4.5 and was seen in 45 patients out of 141 (31.9%). There is very little data available about the hyperkalaemia in patients with organophosphorus poisoning as few studies have reported Hypokalaemia as bad prognostic factor in OP poisoning<sup>13</sup>. Mohit *et al.* in his study of 50 patients reported 24 patients (48%) had hypokalaemia, however in our study only 16 patients (9.9%) had Hypokalaemia. The reason for low prevalence of Hypokalaemia could be the number of patients in our study was almost three times than that of Mohit *et al.*<sup>14</sup>. In our study, 22 out of 133 patients (16.5%) had normal or near normal levels of Choline esterase, while as 101 patients (83.5%) had very low choline esterase that is less than 1.5kU/L (Normal Range 4.62 to 11.5 kU/L), levels which are significantly higher than that reported. Honnakatti V *et al.*<sup>15</sup> in their study reported 48% of patients had serum ChE levels more than 50%, normal range. Twenty-nine (29%) percentage of patients had mild poisoning with serum ChE levels between 20 and 50% and only 7% of cases had severe poisoning (<10%). In our study severe poisoning with very low levels of choline esterase was seen in 83% patients which is very high compared to Honnakatti V *et al.* The reason for such high prevalence of severe poisoning is almost all the patients in this study had consumed poison with suicidal intent (intent to end life) in addition to that the availability of organophosphorus compounds in households in large quantities as it is being routinely used in apple orchards in our part of the state.

Respiratory failure with oxygen saturation of less than 94% was seen in 32 (22.7%) patients at presentation to emergency department. Respiratory failure has been reported in as a part of severe acute organophosphate (OP) poisoning<sup>16</sup>. The mechanism of respiratory failure is attributed through two mechanisms: central apnea and pulmonary dysfunction. The vagus nerve is involved in both the central control of respiratory rhythm as well as the control of pulmonary vasculature, airways and secretions<sup>17</sup>. Experimental studies support the idea that OP-induced respiratory failure results from local effects of OPs acting on brainstem circuits underlying respiratory rhythmogenesis, and on lung tissues underlying pulmonary secretory, airway and vascular function. Application of acetylcholine or OP compounds to brainstem sites in medullary slice preparations results in a disruption of respiratory associated rhythmic activities<sup>18</sup>. In our study, Hyperamylasaemia with serum amylase of more than 125 was reported in 9 patients (6.7%) and hyperlipasemia with serum lipase of more than 78 (Normal range 8 to 78) was found in 14 patients (9%). High lipase and Amylase levels has been reported as a bad prognostic marker in OP poisoning and predictor of mortality<sup>19</sup>. Leucocytosis with a WBC count of more than 11000/microlitre was seen in 20 patients (14.2%), again leucocytosis has been mentioned as a bad prognostic factor in OP poisoning in one of the studies<sup>20</sup>.

## CONCLUSIONS

To conclude, the severity of OP poisoning in Kashmir seems to be very high compared to other studies reported from different places as reflected by very low levels of cholinesterase in high percentage of cases likely due to availability of this poison in every household as it being used commonly in apple orchards as insecticide. We found a barrage of biochemical and haematological abnormalities seen in patients with severe OP poisoning which includes Leucocytosis, respiratory failure, hypokalaemia, hyperkalaemia, hyperlipasemias, hyperamylasaemia, glucose variability including both hypoglycaemia and hyperglycaemia. Hypoxemia and hypoglycaemia at presentation had significant correlation with mortality in these patients. Identifying these parameters early in patients with OP poisoning will help in triaging and management of these critically ill patients.

## Abbreviations

OP=organophosphorus, RBC=Red blood cells, ACh E= acetylcholinesterase.

## DECLARATIONS

### ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

All the authors unanimously certify the statement that the protocols described in the Helsinki Declaration and current legislation in our country have been followed for writing and publication of this study.

### CONSENT FOR PUBLICATION

All the authors unanimously give consent for publication

### AVAILABILITY OF DATA AND MATERIAL

All the data is digitally available when ever needed will be provided.

### COMPETING INTERESTS

The authors declare no conflict/competing interests.

### FUNDING

Not applicable.

### CONSENT

The study was an observational one and did not involve any non-routine procedures just the investigations were observed and recorded so a consent of participants was not needed.

### AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors have read and approved the manuscript for publication.

AP designed the study and monitored the research and was involved in writing the paper and analysing the data.

BK was key in collecting and analysing the data

AA was involved in collecting the data and registering it.

MI, MK, MA and IS were involved in collecting the data.

### ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to record my gratitude to my team of co-authors of this research paper for their hard work and dedication in completing this project.

## REFERENCES

1. Eddleston M, Phillips MR. Self-poisoning with pesticides. *BMJ*, 2004; 328:42.
2. Eyer P. The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev.* 2003; 22:165.
3. Karunaratne A, Gunnell D, Konradsen F, Eddleston M. How many premature deaths from pesticide suicide have occurred since the agricultural Green Revolution? *Clin Toxicol (Phila)*. 2020; 58:227.
4. L Haddad, J Winchester. *Clinical management of poisoning and overdose*. Philadelphia, WB Saunders, 1983, 575-586.
5. Tafuri J, Roberts J. Organophosphate poisoning. *Ann Emerg Med.* 1987; 16:193.
6. Khurana D, Prabhakar S. Organophosphorus intoxication. *Arch Neurol.* 2000; 57:600.
7. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N *QJM.* 2002;95(5):275.
8. R Raghupriya, Rupal V Dosi, Aeshal Parmar. Glycemic Status at the Time of Presentation in Acute Organophosphorous Poisoning and its Correlation with Severity and Clinical Outcome.- *JAPI* Received: 10.05.2018; Accepted: 25.05.2018
9. Guyton Arthur. C: *Textbook of Medicine Physiology* 8th ed.
10. Karalliadde L, Senanayake N. Organophosphorous insecticide poisoning. *Br J Anaesthesia.* 1998; 63:736-750.
11. Stoelting RK. *Pharmacology and Physiology in Anesthesia Practice* 3rd ed.
12. Pincus MR, Henry JB. *Clinical enzymology, Clinical Diagnosis and management by Laboratory Methods*, ed. John Henry, 19th edition, W.B.Saunders.
13. Hypokalemia in Organophosphorus compound poisoning Mariraj, I (2014) Hypokalemia in Organophosphorus compound poisoning. Master's thesis, Madras Medical College, Chennai.
14. Mohit Desai, Brajendra kumar. A study of Hypokalemia in organophosphorus poisoning in dahodgujarat .*Paripex- Indian journal of research* September - 202Volume - 10 | Issue - 09 | 1 | Print ISSN No. 2250 - 1991 | DOI : 10.36106/paripex.
15. A study on serum cholinesterase level in organophosphorus poisoning and its correlation with severity of organophosphorus poisoning. *International Journal of Advances in Medicine Honnakatti V et al. Int J Adv Med.* 2018; 5(4):1021-1025
16. R. Goswamy et al. Study of respiratory failure in organophosphate and carbamate poisoning *Heart Lung* (1994).
17. R.J. Gaspari et al. Pathophysiology of respiratory failure following acute dichlorvos poisoning in a rodent model *Neurotoxicology* 2007.
18. X.M. Shao et al. Cholinergic neurotransmission in the Botzinger complex modulates excitability of inspiratory neurons and regulates respiratory rhythm *Neuroscience* (2005).
19. Correlation and prognostic significance of serum amylase, serum lipase, and plasma cholinesterase in acute organophosphorus poisoning. *J Family Med Prim Care*, 2020 Apr 30;9(4): 1873-1877. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_205\_20. e collection 2020 Apr.
20. Leukocyte count: A reliable marker for the severity of organophosphate intoxication. *Journal of Laboratory Physicians* 10(2) DOI: 10.4103/JLP.JLP\_100\_17 License CC BY-NC-ND 4.0

# Intoxicación por plomo de origen ocupacional en la rehabilitación de viviendas antiguas

## *Occupational lead poisoning in rehabilitation of old houses*

Julen Agirre-Castillero<sup>1</sup>, María J. Martín-Gudino<sup>2</sup>, Brais Fernández-Francisco<sup>1</sup>, Iñigo de Serra-Tejada<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Basurto (HUB). Bilbao.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Araba (HUA). Vitoria/Gasteiz.

### ABSTRACT

We present two cases of occupational lead poisoning or saturnism in construction workers, where the source of exposure was probably the inhalation of dust from lead-treated paint during the restoration of an old house. Both presented similar clinical pictures with abdominal pain; in one of them normocytic anaemia and hypertension were also observed. Both were treated with calcium disodium EDTA, with good clinical evolution. Our cases remind us of the need to maintain a high index of suspicion for lead poisoning in the appropriate clinical context and emphasise the importance of adequate preventive measures in potentially contaminated work environments.

**Keywords:** Lead poisoning, occupational disease, saturnism.

### RESUMEN

Presentamos dos casos de intoxicación por plomo o saturnismo de origen ocupacional en trabajadores de la construcción, en los que la fuente de exposición probablemente fue la inhalación de polvo procedente de pintura tratada con plomo, durante la restauración de una vivienda antigua. Ambos presentaron cuadros clínicos similares con dolor abdominal; en uno de ellos se observaron además anemia normocítica e hipertensión. Ambos fueron tratados con EDTA cálcico disódico, con buena evolución clínica. Nuestros casos nos recuerdan que es preciso mantener un alto índice de sospecha para la intoxicación por plomo en el contexto clínico adecuado y subrayan la importancia de unas adecuadas medidas de prevención en entornos de trabajo potencialmente contaminados.

**Palabras clave:** Intoxicación plomo, enfermedad laboral, saturnismo.

### INTRODUCCIÓN

La intoxicación por plomo o saturnismo se produce por la acumulación de plomo procedente de fuentes ambientales en diferentes órganos o sistemas<sup>1-3</sup>. Entre sus manifestaciones clínicas destacan dolor abdominal y grados variables de afectación neurológica y hematológica<sup>4</sup>. Presentamos dos casos de saturnismo en trabajadores de la construcción en los que la fuente de la exposición fue probablemente la inhalación de polvo procedente de pintura tratada con plomo, durante la reforma de una vivienda.

### OBSERVACIONES CLÍNICAS

#### Caso 1

Varón de 42 años sin antecedentes de interés. Consultó por cuadro de 6 semanas de dolor abdominal, náuseas y vómitos. En la exploración destacaban presión arterial (PA) 210/110 mmHg y dolor a la palpación abdominal. Los datos de laboratorio mostraron una anemia normocítica con hemoglobina 10 g/dl. Se realizaron gastroscopia, colonoscopia y TC abdominal que fueron normales. Durante los primeros días requirió opioides para el control de dolor y tratamiento con ramipril. Un nuevo interrogatorio reveló que el paciente trabajaba en la rehabilitación de una vivienda antigua y que un compañero suyo refería clínica similar, lo que sugirió la posibilidad de intoxicación por plomo. La plumbemia fue 75,1 mcg/dl (normal 0-25), la plumburia 568 mcg/24 horas y las protoporfirinas eritrocitarias 249 mcg/dL de hematíes (normal < 80). Se inició tratamiento quelante con EDTA cálcico disódico, 1 g/12 horas por vía intravenosa durante 5 días, obteniendo excreciones urinarias de plomo de hasta 5.600 mcg/24 h, descenso de la plumbemia y desaparición de la clínica. A las 3 semanas

se administró un segundo ciclo de EDTA cálcico disódico por elevación de la plumbemia.

#### Caso 2

Varón de 23 años, compañero de trabajo del caso anterior. Refería astenia, dolorimiento difuso abdominal y náuseas. La exploración física y las determinaciones de laboratorio de rutina fueron normales. La plumbemia fue de 60,1 mcg/dL. Fue tratado con un ciclo de EDTA cálcico disódico, alcanzando una excreción urinaria de 2.072 mcg/24 horas, con resolución de la sintomatología.

### DISCUSIÓN

Históricamente el plomo ha tenido múltiples aplicaciones en la fabricación de tuberías, recipientes y pinturas, minería, procesos industriales de cerámica, fundición y soldadura<sup>3,5</sup>. La clínica derivada de la exposición ocupacional es conocida desde la antigüedad<sup>6</sup> y, por este motivo, su utilización en muchas de estas actividades se ha limitado o prohibido. De forma conjunta, la mejora en las medidas de prevención y protección en el entorno laboral ha contribuido a disminuir la incidencia de saturnismo<sup>7</sup>. En los casos que presentamos, la fuente de exposición probablemente fue la inhalación de polvo producido al realizar el pulido y raseado de techos y paredes en una vivienda antigua, cuya pintura presumiblemente contenía una alta concentración de plomo.

Las vías de absorción de plomo más importantes en adultos y en niños son la inhalación y la ingesta respectivamente. Prácticamente la

totalidad del inhalado pasa al organismo, mientras que el ingerido es absorbido un 15-20 % en adultos y entre un 40-70 % en niños<sup>6,8</sup>. Una vez absorbido, se distribuye en tres compartimentos: sangre, órganos y tejidos blandos y hueso. La vida media del plomo en sangre y tejidos blandos es de 28-36 y 40 días respectivamente, sin embargo, alcanza los 25-30 años en el hueso<sup>3</sup>. Así, el plomo depositado en el tejido óseo puede constituir una fuente de intoxicación endógena posterior por movilización al resto de compartimentos<sup>2,3</sup>. El plomo ejerce su toxicidad por su gran afinidad con los grupos sulfhidrilo y otros donantes de electrones, alterando la función de múltiples proteínas, y por su similitud con otros cationes divalentes, como calcio y zinc, interfiriendo en múltiples procesos celulares, especialmente mitocondriales, regulados por estos.<sup>5,8</sup>

La clínica del saturnismo es inespecífica y su diagnóstico puede ser muy difícil cuando el origen de la exposición no es evidente<sup>1</sup>. La clínica digestiva es la más habitual, con dolor abdominal de características cólicas; su patogenia se desconoce, pero probablemente esté relacionada con alteraciones del tono del músculo liso por efecto del plomo sobre el sistema nervioso autónomo visceral<sup>9</sup>. La afectación neurológica es menos frecuente; se manifiesta como neuropatía periférica en casos de intoxicación crónica, y con clínica de afectación del sistema nervioso central, como cefalea, convulsiones y disminución del nivel de conciencia, en las intoxicaciones agudas graves<sup>6</sup>. Además, el plomo inhibe varias enzimas implicadas en la síntesis del grupo hemo, produciendo anemia micro o normocítica con reticulocitosis y el característico punteado basófilo eritrocitario<sup>6</sup>. Esta interferencia con la síntesis del hemo conduce a la elevación de protoporfirina eritrocitaria libre y de ácido delta-aminolevulínico (ALA) en orina, que obligan a establecer el diagnóstico diferencial con las porfirias agudas y que pueden utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento<sup>2,9</sup>. Otras manifestaciones del saturnismo son la hipertensión arterial, el ribete de Burton gingival, la afectación renal en forma de tubulopatía proximal y la gota saturnina, producida por una disminución de la excreción de urato en el túbulo distal.<sup>6,8</sup>

La indicación y tipo de tratamiento vienen determinados por la edad, los síntomas asociados y la plumbemia. En adultos, el tratamiento está indicado en pacientes sintomáticos o que presenten signos biológicos de toxicidad, con plumbemias superiores a 50 mcg/dL<sup>4,5</sup>. Se realiza con fármacos quelantes: EDTA cálcico disódico, dimercaprol (BAL), ambos de administración parenteral, y succímero, que se administra por vía oral, no disponible en nuestro país<sup>10</sup>. La D-penicilamina también tiene efecto quelante, pero se utiliza menos por sus efectos adversos<sup>4,10</sup>. Algunos autores defienden que el dimercaprol constituye el tratamiento de elección, por la posibilidad de que EDTA cálcico disódico aumente el paso de plomo al SNC<sup>6</sup>, mientras que otros prefieren este último por su perfil de toxicidad más favorable y la mayor comodidad de su administración<sup>5,10</sup>. En los casos graves con afectación del SNC se recomienda su utilización conjunta. En los países en los que se encuentra disponible, el succímero por vía oral es de elección en casos leves<sup>6</sup>.

En resumen, presentamos dos casos de saturnismo de origen ocupacional, que nos permiten subrayar que es necesario un alto índice de sospecha en el contexto clínico adecuado y establecen la importancia de unas adecuadas medidas de prevención en entornos de trabajo potencialmente contaminados.

#### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

#### FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fatjó F, Nogué S, Gómez E, Munné P. La restauración de viejos edificios: una nueva fuente de saturnismo. *Med Clin*. 1999; 112(3): 117.
2. Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev*. 2006; 11(1): 2-22.
3. Mani MS, Nayak DG, Dsouza HS. Challenges in diagnosing lead poisoning: A review of occupationally and nonoccupationally exposed cases reported in India. *Toxicol Ind Health*. 2020; 36(5): 346-55.
4. Kianoush S, Sadeghi M, Balali-Mood M. Recent Advances in the Clinical Management of Lead Poisoning. *Acta Med Iran*. 2015; 53(6): 327-36.
5. Nogué Xarau S, Corominas N. Utilización del EDTA y otros quelantes en la intoxicación por plomo (saturnismo). *Boletín de Antídotos de Cataluña* 2018; 1: 1-3.
6. Gracia RC, Snodgrass WR. Lead toxicity and chelation therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(1): 45-53.
7. Ogawa M, Nakajima Y, Kubota R, Endo Y. Two cases of acute lead poisoning due to occupational exposure to lead. *Clin Toxicol*. 2008; 46(4): 332-5.
8. Halmo L, Nappe TM. Lead Toxicity. 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Consultado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541097/>.
9. Kaneko M, Kazatani T, Shikata H. Occupational Lead Poisoning in a Patient with Acute Abdomen and Normocytic Anemia. *Intern Med*. 2020; 59(12): 1565-70.
10. Porru S, Alessio L. The use of chelating agents in occupational lead poisoning. *Occup Med*. 1996; 46(1): 41-8.



# Enfermedad de Takayasu: serie de casos

## Takayasu's disease: case series

Ignacio Lasierra Lavilla<sup>1</sup>, Julien Paola Caballero Castro<sup>1</sup>, Daniel Rubio Castro<sup>1</sup>, Juana María Vicario Bermúdez<sup>1</sup>, Ángel Jesús Castillejo Domínguez<sup>1</sup>, Cristina Gargallo Martínez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio Medicina Interna. Hospital Obispo Polanco. Teruel.

<sup>2</sup> Centro de Salud Teruel Centro. Teruel.

### ABSTRACT

**Introduction:** Takayasu's arteritis is a chronic granulomatous vasculitis of large vessels characterized by the presence of stenosis and aneurysms in the aorta and its main branches. Vascular inflammation occurs that causes pain. Imaging tests such as PET-CT have gained importance in diagnosis. The treatment is carried out with immunosuppressants, being able to use biological drugs in refractory cases.

**Material and methods:** Case series describing 3 patients with Takayasu disease.

**Results:** We present 3 atypical cases of Takayasu vasculitis that were diagnosed by PET-CT and that evolved differently, requiring 2 of them treatment with biological drugs.

**Conclusion:** Imaging tests such as PET-CT allow early diagnosis and monitoring of the disease. With the use of biological drugs we can control refractory cases.

**Keywords:** Takayasu, Vasculitis, Aortitis, PET-CT, Tocilizumab.

### RESUMEN

**Introducción:** La arteritis de Takayasu se trata de una vasculitis de grandes vasos, crónica y granulomatosa caracterizada por la presencia de estenosis y aneurismas en la aorta y sus ramas principales. Se produce inflamación vascular que causa dolor. Las pruebas de imagen como el PET-TC han ganado importancia en el diagnóstico. El tratamiento se realiza con inmunosupresores, pudiendo usar fármacos biológicos en casos refractarios.

**Material y métodos:** Serie de casos en la que se describen 3 pacientes con enfermedad de Takayasu.

**Resultados:** Presentamos 3 casos atípicos de vasculitis de Takayasu que fueron diagnosticados mediante PET-TC y que evolucionaron de forma diferente, requiriendo 2 de ellos tratamiento con fármacos biológicos.

**Conclusión:** Pruebas de imagen como el PET-TC permiten un diagnóstico temprano y un seguimiento de la enfermedad. Con el uso de fármacos biológicos podemos controlar los casos refractarios.

**Palabras clave:** Takayasu, Vasculitis, Aortitis, PET-TC, Tocilizumab.

### INTRODUCCIÓN

La Arteritis de Takayasu (ATK) es una vasculitis descrita por primera vez por Mikito Takayasu<sup>1</sup>. Se trata de una vasculitis de grandes vasos, crónica y granulomatosa caracterizada por la presencia de estenosis, oclusiones y aneurismas en la aorta y sus ramas principales, en especial subclavia, tronco común y carótida interna. También pueden afectarse otros grandes vasos como las arterias pulmonares o arterias coronarias.<sup>1</sup>

Afecta con mayor frecuencia a mujeres de origen asiático entra la 2ª y 3ª década de la vida<sup>2</sup>. La incidencia varía desde 0.3 hasta 40 por millón<sup>3</sup> y la mortalidad es 5% a los 10 años, aunque asciende hasta el 27% en casos de afectación severa<sup>2</sup>.

El curso de la enfermedad se compone de tres fases evolutivas: La primera cursa con síntomas inflamatorios inespecíficos como fiebre de origen desconocido, artralgia o pérdida de peso, la segunda comienza con inflamación de grandes vasos causando dolor a nivel del cuello o región dorsal, y una tercera donde ya se han producido cambios en los vasos afectados en forma de estenosis o aneurismas y podemos observar disminución o ausencia del pulso, diferencias de tensión arterial entre las extremidades o claudicación de miembros.<sup>1,2</sup>

La prueba diagnóstica de elección es el PET-TC, cuyo uso se recomienda asociado a marcadores inflamatorios de fase aguda como PCR y PTX-3, no existiendo biomarcadores analíticos específicos de la enfermedad.<sup>1,3</sup>

Para el tratamiento se recomienda el uso de glucocorticoides a dosis altas asociados a Metrotexate u otros fármacos ahorradores de corticoides. En los últimos años se ha ensayado el uso de fármacos biológicos en los casos refractarios, consiguiendo tasas de remisión de hasta en el 70% de estos. Los que han demostrado mayor efectividad son los anti-TNF alfa como el Infliximab y los inhibidores de la IL6 como el Tocilizumab.<sup>2,3,4,5</sup>

### MATERIAL Y MÉTODOS

Serie de casos en el que se revisaron las historias clínicas de 3 paciente con enfermedad de Takayasu.

### RESULTADOS

#### Caso 1

Mujer de 70 años, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) y dislipemia, refiere un tiempo de enfermedad de varios meses caracterizado por síndrome constitucional asociado a episodios de dolor torácico tipo opresivo de repetición. Debido al empeoramiento de sus síntomas ingresa para estudio, analíticamente destaca elevación de reactantes de fase aguda (VSG y PCR), por lo cual se realiza tomografía computarizada (TC) de tórax donde se objetiva engrosamiento parietal circunferencial de aorta torácica que sugiere arteritis, posi-

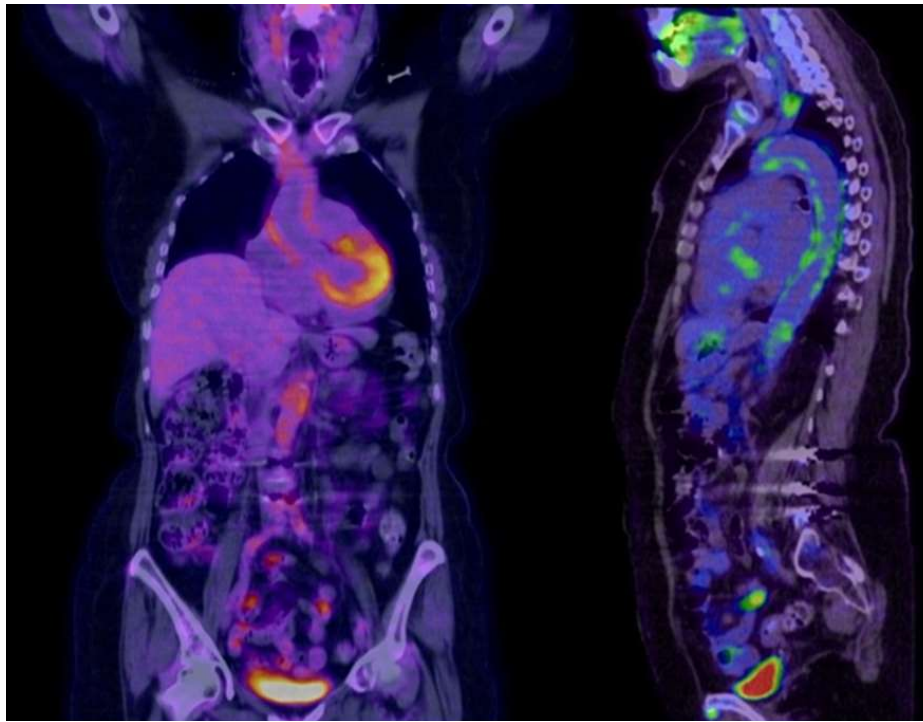


Figura 1. PET-TC con aumento de captación en aorta

blemente por Enfermedad de Takayasu, se completa estudio con ecocardiograma donde se evidencia HTP e insuficiencia mitral (IM) moderadas y PET-TC (Figura 1) que confirma Arteritis de Células Gigantes con vasculitis severa de grandes vasos, afectando especialmente la Aorta. Se inicia tratamiento con prednisona con escasa mejoría, y dado el empeoramiento clínico progresivo asociado a la severidad de la afectación vascular se inicia tratamiento con Tocilizumab con posterior mejoría clínica.

### Caso 2

Varón de 46 años, sin antecedentes clínicos de interés, refiere un tiempo de enfermedad de 14 meses de evolución caracterizado por síndrome constitucional y artralgiás generalizadas a predominio de rodillas y hombros, valorado por Reumatología a quienes impresiona de espondiloartropatía indiferenciada, motivo por el cual inician tratamiento con metotrexato, sin mejoría aparente, analíticamente parámetros dentro de la normalidad; dado el empeoramiento clínico progresivo se solicita PET-TC que informan como vasculitis de grandes vasos que afecta fundamentalmente a aorta ascendente, cayado y descendente compatible con Arteritis de Takayasu, motivo por el cual se asocia tratamiento con prednisona consiguiendo mejoría sintomática.

### Caso 3

Varón de 63 años, con antecedentes de HTA, fumador activo de 20 cig/día, que durante el estudio por cuadro de malestar general y dolor en extremidades inferiores de meses de evolución se diagnostica de trombosis venosa fémoropoplíteo de extremidad inferior izquierda (EII) con resección de aneurisma poplíteo izquierdo, y en TC aórtico (Figura 2.A) previo a la cirugía se observa engrosamiento parietal difuso en aorta abdominal por lo que es derivado a consulta de enfermedades autoinmunes. Se realiza PET-TC donde se objetiva aortitis en aorta abdominal y en iliaca común derecha, se inicia tratamiento con Metotrexato y prednisona. Debido a la ausencia de mejoría clínica se realizan hasta tres PET-TC de control donde se objetiva persis-

tencia de actividad vasculítica por lo que se inicia tratamiento con tocilizumab con posterior mejoría clínica, tras 6 meses de seguimiento paciente ingresa por cuadro de tos seca persistente asociado a hallazgo radiográfico (Figura 2.B) de masa pulmonar compatible con Carcinoma microcítico de pulmón metastásico, cursando con un empeoramiento rápidamente progresivo con posterior fallo multiorgánico, falleciendo por dicho motivo.

## DISCUSIÓN

Si bien se ha descrito que la ATK predomina en mujeres de edad joven<sup>1,2,3</sup>, en nuestra serie se evidencia un predominio en varones de edad media.

En cuanto a la clínica, nuestros 3 pacientes debutaron con síntomas inflamatorios inespecíficos acompañados de fiebre, lo que se corresponde con la fase inicial de la enfermedad<sup>1</sup>, en 2 de los casos con mayor afectación vascular se aprecia de forma subsecuente mayor compromiso clínico<sup>3,5</sup>. En el primer caso, durante el seguimiento a corto plazo, se objetivó un empeoramiento de la IM que precisó su derivación a cirugía cardíaca, dado que en la ATK es más frecuente la afectación de la válvula aórtica, las estenosis o los aneurismas arteriales<sup>2</sup>, nos sugiere que probablemente dicho empeoramiento sea debido a una etiología diferente. En el tercer caso el cuadro inicial fue un aneurisma poplíteo, dado que dicha afectación no está descrita como parte de la enfermedad nos invita a pensar que tiene poca relación con la enfermedad, ya que sería más frecuente que este tipo de alteraciones se produjesen a nivel aórtico.<sup>1,5</sup>

Para el diagnóstico no se dispone de biomarcadores o anticuerpos específicos de la enfermedad, por lo que se utilizan tanto parámetros inflamatorios como pruebas de imagen<sup>1</sup>. Hasta hace algunos años el angio-TC era la prueba de imagen de elección, pero cada vez están ganando más importancia las pruebas de imagen no invasivas<sup>2</sup>, en-

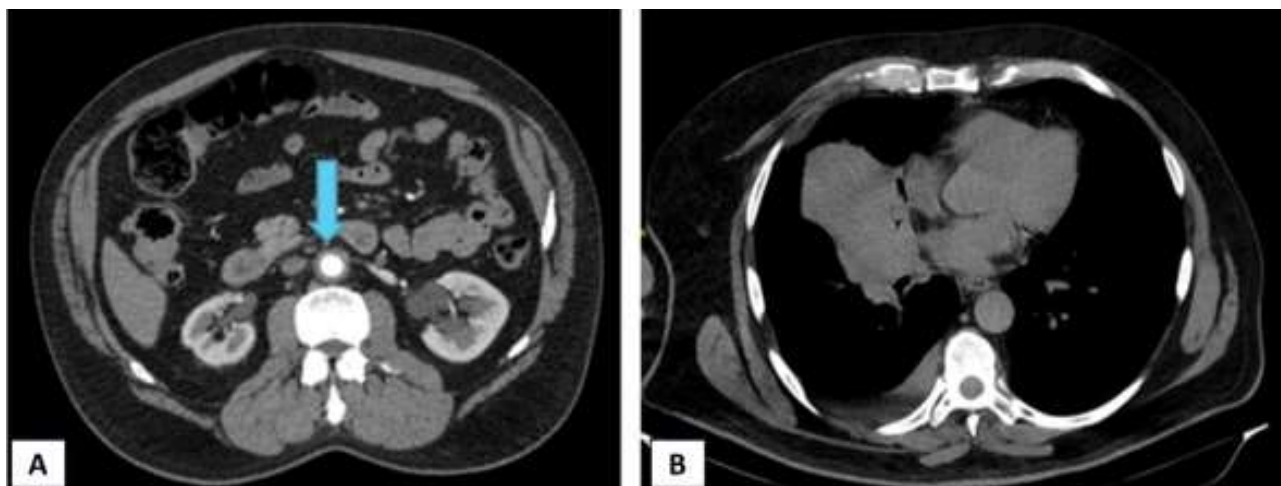


Figura 2. A: TC abdominal con engrosamiento parietal difuso en aorta abdominal. B: TC torácico compatible con masa pulmonar.

tre las que destaca el PET-TC, que es la más específica y nos permite tanto llegar al diagnóstico como el seguimiento de la actividad de la enfermedad<sup>1,3,6</sup>. Los tres pacientes cuentan con un PET-TC diagnóstico y dos de ellos de seguimiento. Uno de los marcadores inflamatorios inespecíficos que más se usa es la PCR, tanto para valorar posibles brotes como la respuesta al tratamiento<sup>3</sup>. Existen otros marcadores más específicos de la enfermedad como la PTX3<sup>7,8</sup>, que no fue determinada en nuestros pacientes. Dicho marcador no se usa de forma habitual debido a la dificultad de acceso para la determinación en la mayoría de centros hospitalarios.

En cuanto al tratamiento todos comenzaron con corticoides a dosis de 1 mg por Kg de peso asociado a fármacos ahorradores, como se recomienda en la literatura reciente<sup>3,4,5</sup>. En los últimos años, en casos refractarios a dicho tratamiento, se han ensayado fármacos biológicos, de los cuales se ha observado que los anti TNF-alfa (Adalimumab) y los inhibidores de la IL-6 (Tocilizumab) son útiles para controlar la enfermedad refractaria con tasas de remisión de hasta el 70%<sup>2,3,5</sup>. Otros fármacos biológicos como el Abatacept no han demostrado eficacia suficiente y otros como los inhibidores de la JAK-Quinasa, no han sido lo suficientemente estudiados<sup>4,9,10</sup>. Dos de nuestros pacientes fueron tratados con Tocilizumab, consiguiendo un mejor control de la enfermedad. Como última opción de tratamiento, se puede optar por la cirugía, en algunas circunstancias específicas, aunque para ello primero debe conseguirse la remisión clínica, posteriormente se mantiene el tratamiento inmunosupresor<sup>2,11</sup>. Ninguno de nuestros pacientes ha requerido tratamiento quirúrgico hasta el momento.

## CONCLUSIONES

Aunque el diagnóstico de la ATK en las primeras fases es difícil debido a la ausencia de marcadores específicos, gracias al uso de las pruebas de imagen no invasivas, especialmente del PET-TC puede conseguirse con mayor facilidad. Además, el uso de fármacos biológicos nos aporta más herramientas para intentar controlar los casos refractarios de la enfermedad.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

### FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2018; 48: 681-697.
2. Tombetti E, Mason J. Takayasu arteritis: advanced understanding is leading to new horizons. *Rheumatology*. 2019; 58: 206-219.
3. Dua A, Kalot M, Husainat N, Byram K, Springer J, James K et al. Takayasu Arteritis: a Systematic Review and Meta-Analysis of Test Accuracy and Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatology*. 2021; 3: 80-90.
4. Hellmich B, Águeda AF, Monti S, Luqmani R. Treatment of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis-Current and Future. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(12):84.
5. Shuai Z, Zhang C, Shuai Z, Ge S. Efficacy and safety of biological agents in the treatment of patients with Takayasu arteritis: a systematic review and meta-analysis. *European Review. European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 25: 250-262.
6. Sargin G, Senturk T, Sahin O. 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of Takayasu's arteritis. *Arch Med Sci*. 2018;14(5):1173-1174.
7. Xiaoting W, Ruihong H, Ke X, Yunxia H, Junping H, Yan Z, Yazhen S, Jinfang G, Gailian Z, Liyun Z. Pentraxin 3 is more accurate than C-reactive protein for Takayasu arteritis activity assessment: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One*. 2021; 16.
8. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, Papa M, Salerno A, Bottazzi B, Bozzolo EP, Greco M, Rovere-Querini P, Baldissera E, Del Maschio A, Mantovani A, De Cobelli F, Sabbadini MG, Manfredi AA. Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):479.
9. Watanabe R, Hashimoto M. Perspectives of JAK Inhibitors for Large Vessel Vasculitis. *Front Immunol*. 2022;13:881705.
10. Bursi R, Cafaro G, Perricone C, Riccucci I, Calvacchi S, Gerli R, Bartoloni E. Contribution of Janus-Kinase/Signal Transduction Activator of Transcription Pathway in the Pathogenesis of Vasculitis: A Possible Treatment Target in the Upcoming Future. *Front Pharmacol*. 2021; 12:635663.
11. Mason JC. Surgical intervention and its role in Takayasu arteritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32(1):112-124.

# Esclerosis tuberosa

## *Tuberous sclerosis*

Tatiana Paula Pire García<sup>1</sup>, Sabela Castañeda Pérez<sup>1</sup>, Lucía Ordieres-Ortega<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

<sup>3</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid.

### ABSTRACT

Tuberous sclerosis is a rare genetic syndrome characterized by the pathogenic mutation of the TSC1 or TSC2 genes, thus inducing an uncontrolled overactivation of the mTOR pathway and subsequent hamartoma formation. Clinical manifestations include neurological, dermatological, dental, cardiac, renal, ophthalmologic and pulmonary, although it can affect other systems.

A timely diagnosis is essential to promptly institute proper management measures and treat complications, thus improving the patient's prognosis.

In this manuscript, authors review the main clinical manifestations, current diagnostic criteria and present-day recommendations on diagnosis and follow-up in these patients.

**Keywords:** Tuberous sclerosis, TAND, SEGA, hamartomas, angiofibromas.

### RESUMEN

La esclerosis tuberosa es un síndrome genético infrecuente caracterizado por la mutación patogénica de los genes TSC1 o TSC2, que condiciona la activación descontrolada de la vía mTOR y la aparición subsecuente de hamartomas. Presenta una expresión clínica muy variable, siendo el diagnóstico genético y clínico. Puede producir afectación neurológica, dermatológica, dental, cardíaca, renal, ocular, pulmonar o a otros niveles.

Se trata de una patología probablemente infradiagnosticada, en la que el diagnóstico precoz es fundamental para el tratamiento precoz de las complicaciones, mejorando así el pronóstico de la enfermedad.

En este documento se revisan las principales manifestaciones que puede producir esta patología, así como los criterios diagnósticos actualizados y las recomendaciones de estudio al diagnóstico y durante el seguimiento de esta patología.

**Palabras clave:** Esclerosis tuberosa, TAND, SEGA, hamartomas, angiofibromas.

### INTRODUCCIÓN

La esclerosis tuberosa (ET) es un raro síndrome de origen genético caracterizado por la aparición de hamartomas, con una expresión clínica muy variable y afectación de múltiples órganos, incluyendo el sistema nervioso central, el corazón, la piel, los riñones, los pulmones y el hígado<sup>1</sup>. Descrita por primera vez en 1880 por Bourneville, en 1908 Vogt<sup>2</sup> define una triada diagnóstica que incluye epilepsia, déficit cognitivo y angiofibromas faciales. Sin embargo, ésta está presente en sólo el 30% de los pacientes.<sup>3</sup>

Se estima que afecta a uno de cada 20.000 individuos en todo el mundo<sup>4</sup>, con una incidencia de 1 por 6.000-10.000 nacidos vivos<sup>5</sup>. Sin embargo, su incidencia real es desconocida dado su infradiagnóstico<sup>6</sup>. Afecta a todas las razas y grupos étnicos, y su incidencia no varía con el sexo.<sup>7</sup>

La herencia es autosómica dominante, aunque hasta dos tercios de los pacientes presentan mutaciones esporádicas<sup>8</sup>. Los genes afectados son *TSC1*, localizado en cromosoma 9q34<sup>9</sup>, y *TSC2*, localizado en cromosoma 16p13<sup>10</sup>, ligados a la formación de hamartina y tuberina respectivamente. Estas proteínas, ampliamente distribuidas en los tejidos, forman un complejo intracelular que interviene en la vía mTOR, encargada de la regulación del crecimiento y la proliferación celulares. La inactivación de estos alelos produce una activación constitutiva de mTOR, llevando a la formación de hamartomas<sup>11</sup>. Las mutaciones *TSC2* son más frecuentes y se encuentran asociadas a casos esporádicos y variantes más severas de la enfermedad<sup>12,13</sup>. Actualmente el

diagnóstico es tanto genético como clínico<sup>14,15</sup>. Pese a los avances en las técnicas de diagnóstico genético, en hasta un 10-15% de los casos no se localiza la mutación causante de enfermedad.<sup>16</sup>

### CLÍNICA

La ET es un síndrome multisistémico con una presentación clínica y severidad variables. Aunque tiene penetrancia completa, existe una gran variedad de expresión fenotípica<sup>17</sup>, involucrando principalmente al sistema nervioso central, la piel y los riñones.<sup>4</sup>

#### Manifestaciones neurológicas

La afectación neurológica es muy variable, incluyendo desde epilepsia hasta trastornos del espectro autista, déficit cognitivo o trastornos del comportamiento.<sup>18</sup>

La epilepsia está presente hasta en el 90% de los pacientes<sup>19</sup>, principalmente como espasmos epilépticos y epilepsia focal. Los espasmos epilépticos son clusters simétricos y sincronos de flexoextensión del cuello, tronco y extremidades, que ocurren típicamente al despertar o en la inducción del sueño, y se asocian a un patrón electroencefalográfico de hipsarritmia<sup>20</sup>. Aunque pueden presentarse a cualquier edad, suelen aparecer en el primer año de vida<sup>21</sup>. La epilepsia de inicio precoz se asocia con un mayor riesgo de alteraciones del desarrollo, incluyendo trastornos del espectro autista y déficit cognitivo.<sup>22</sup>



Respecto a la afectación parenquimatosa, las anomalías estructurales incluyen típicamente túberes corticales, nódulos subependimarios y astrocitomas de células gigantes subependimarios (SEGA, por sus siglas en inglés: *subependymal giant cell astrocytoma*). Los túberes corticales, presentes en un 80% de los casos, son lesiones hamartomatosas en número variable, que suelen permanecer estables a lo largo de la vida. No se ha demostrado correlación entre el número de lesiones y la severidad de la afectación neurológica<sup>4</sup>. Los nódulos subependimarios aparecen en el 90% de los pacientes, desarrollándose en las paredes ventriculares. Los SEGA son tumoraciones benignas, de crecimiento lento, que aparecen en el 10-20% de los pacientes y tienden a la calcificación con el tiempo<sup>13,23</sup>. En el 90% de los casos son asintomáticos, pero ocasionalmente pueden producir clínica obstructiva.<sup>4,18,23</sup>

Los desórdenes neuropsiquiátricos asociados a ET, que se han englobado en el término TAND (del inglés *tuberous sclerosis complex associated neuropsychiatric disorders*), están descritos en un 90% de pacientes en edad infantil<sup>24</sup>. Se incluyen trastornos del espectro autista, trastornos por déficit de atención e hiperactividad, trastornos del comportamiento, alteraciones del sueño, trastornos de ansiedad y déficit intelectual; en grado variable<sup>1,4,13,18</sup>. La incidencia de autismo se estima en un 40%, por igual en ambos sexos; a diferencia de la población general, donde es cuatro veces más frecuente en varones.<sup>4</sup>

### Manifestaciones dermatológicas

Se encuentran en la práctica totalidad de los pacientes<sup>25</sup>. Las máculas hipomelanóticas, presentes en un 90%, son las más frecuentes. Son zonas hipopigmentadas típicamente en forma de hoja, de tamaño y número variables y distribución asimétrica, mayormente localizadas en tronco y glúteos<sup>26</sup>. Pueden estar presentes al nacimiento, o aparecer o incrementarse en número con el desarrollo<sup>8,18</sup>. La presencia de 3 o más lesiones obliga a descartar ET.<sup>26</sup>

Otra lesión característica en los pacientes con esclerosis tuberosa son las conocidas como lesiones en confeti, consistentes en máculas hipomelanóticas más numerosas y de menor tamaño, entre 1 y 3 mm, distribuidas de forma simétrica en extremidades<sup>18,26</sup>. Existe poca evidencia acerca de su incidencia, si bien parecen más frecuentes a partir de segunda década de la vida.<sup>27</sup>

Los angiofibromas faciales bilaterales, de aparición típica entre los 3-5 años de edad, están presentes en un 75% de los pacientes. Son nódulos hamartomatosos, localizados predominantemente en pliegues nasolabiales, mejillas y mentón.<sup>8,28</sup>

Hasta el 50% de los pacientes presenta placas chagrín o Shagreen, hamartomas sobreelevados, rugosos y con bordes irregulares<sup>8</sup>, localizados en región lumbosacra. Su frecuencia aumenta con la edad.<sup>29</sup>

La placa fibrosa de la frente, presente en un 25% de los casos, es una lesión elevada, de color marrónáceo-amarillento, de forma y tamaño variables, que aparece en la región frontal del cráneo, en ocasiones en el período neonatal.<sup>8</sup>

También son característicos los fibromas ungueales o tumores de Koenen, nódulos rojizos alrededor del lecho ungueal de los dedos<sup>13</sup>, que aparecen de forma tardía, alcanzando un 80% de frecuencia en adultos, predominantemente mujeres.<sup>13</sup>

### Afectación dental

Las anomalías dentales, que afectan al 90% de los pacientes, incluyen hipoplasia del esmalte dental y fibromas intraorales<sup>18</sup>, que son pequeños nódulos fibrosos más evidentes en encías.<sup>26</sup>

### Manifestaciones cardíacas

Al menos el 50% de los recién nacidos con ET presenta rabiomas cardíacos, que pueden detectarse mediante ecografía prenatal<sup>18</sup>. Estas lesiones se localizan con mayor frecuencia en los ventrículos y miden entre 3 y 25 mm. Habitualmente son asintomáticos y regresan espontáneamente durante los 3 primeros años de vida, pero según su tamaño, localización y número, pueden producir arritmias e hidrops no inmune y ser letales.<sup>30</sup>

### Manifestaciones renales

Las manifestaciones renales suponen la causa más frecuente de muerte en los pacientes con ET e incluyen quistes renales, angiomiolipomas y menos frecuentemente carcinoma de células renales.<sup>15,18</sup>

Los angiomiolipomas renales, presentes hasta en el 80% de los pacientes, son tumores benignos compuestos de tejido vascular y adiposo y músculo liso<sup>31</sup>. Generalmente son múltiples y bilaterales, de crecimiento lento y asintomáticos, aunque presentan riesgo de hemorragia e insuficiencia renal terminal, pudiendo requerir tratamiento renal sustitutivo<sup>31</sup>. Son más frecuentes en adultos, pero pueden estar presentes desde la infancia.<sup>13</sup>

Por otra parte, es frecuente la presencia de quistes renales múltiples, normalmente asintomáticos. La proximidad de los genes *TSC2* y *PKD1* (asociado a la poliquistosis renal) puede producir un fenotipo especialmente agresivo con enfermedad renal terminal en casos de deleciones que afecten a ambos.<sup>32</sup>

El cáncer de células renales se presenta en torno al 2-3% de los casos, en edades tempranas, de forma multicéntrica, y con formas histológicas diferentes.<sup>13,15</sup>

### Manifestaciones oculares

La afectación de la retina es frecuente, principalmente los hamartomas astrocíticos retinianos en el 50% de los pacientes a edades tempranas<sup>8</sup>. Son lesiones bilaterales y múltiples, localizadas en las arcadas vasculares del polo posterior o adyacentes al nervio óptico<sup>33</sup>. Si bien habitualmente son benignas, pueden comprometer la agudeza visual en caso de compresión del disco óptico.

Otras anomalías incluyen cambios pigmentarios retinianos, angiofibromas palpebrales, colobomas y despigmentación del iris.<sup>33</sup>

### Afectación pulmonar

La afectación pulmonar más característica es la linfangioleiomiomatosis o destrucción quística del parénquima pulmonar. Afecta típicamente a mujeres adultas, alcanzando un 35-80% de mujeres con ET a los 40 años. Clínicamente se presenta como disnea, tos, dolor torácico, neumotórax recurrente o derrame pleural quiloso<sup>13</sup>. Aunque un 10% de varones presentan quistes, es infrecuente que presenten síntomas.<sup>34</sup>

Otras manifestaciones incluyen la hiperplasia neumocítica micronodular multifocal, con proliferación de neumocitos tipo II en forma de



Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Esclerosis Tuberosa. Adaptado de Northrup H *et al.*<sup>1</sup>

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Máculas hipomelanóticas ( $\geq 3$ , de al menos 5 milímetros).	Lesiones en confeti.
Angiofibromas ( $\geq 3$ ) o placa fibrosa cefálica.	Hipoplasia o ausencia del esmalte dental ( $\geq 3$ ).
Fibromas ungueales ( $\geq 2$ ).	Fibromas intraorales ( $\geq 2$ ).
Placa chagrín o Shagreen	Parche acrómico retiniano.
Hamartomas retinianos múltiples ( $\geq 2$ ).	Quistes renales múltiples.
Múltiples túberes corticales y/o líneas de migración lineal.	Hamartomas no renales
Nódulos subependimarios.	
Tumor de células gigantes subependimario.	
Rabdomioma cardíaco.	
Linfangioleiomiomatosis.	
Angiomiolipomas ( $\geq 2$ ).	

nódulos dispersos, habitualmente asintomática<sup>34</sup>; y el tumor pulmonar de células claras, más infrecuente.

### Otras manifestaciones

Se pueden observar angiomiolipomas extrarrenales, afectando órganos como hígado, glándulas suprarrenales o páncreas<sup>18</sup>, normalmente asintomáticos<sup>13,15</sup>. También se han documentado anomalías óseas, incluyendo cambios escleróticos o quísticos y escoliosis.<sup>13,18</sup>

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Dado que no existen hallazgos patognomónicos de ET, el diagnóstico definitivo depende de hallazgos clínicos y radiológicos combinados con estudios genéticos<sup>13</sup>. El Grupo de Consenso Internacional de ET ha actualizado en la Conferencia Mundial de Complejo de ET de 2018 los criterios diagnósticos. El diagnóstico definitivo puede realizarse cuando se cumplen tanto dos criterios clínicos mayores como uno mayor junto con dos o más menores o la identificación de una mutación patogénica (*TSC1* o *TSC2*) independientemente de los criterios clínicos.<sup>1</sup>

La validación de los test genéticos como criterio definitivo independiente contribuye a un diagnóstico precoz y abordaje prematuro de las manifestaciones clínicas de ET en pacientes con diagnóstico genético y poca expresividad clínica al inicio del seguimiento médico.<sup>1</sup>

Sin embargo, los test genéticos no son criterio obligado para el diagnóstico, que en la mayoría de los casos se alcanza mediante criterios clínicos. Además, un test genético negativo no excluye el diagnóstico de ET, ya que, pese a que se han identificado en torno a 1800 mutaciones diferentes causantes, en un 10-25% de casos no se detecta ninguna.<sup>16,24</sup>

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS AL DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica del paciente con ET debe incluir una evaluación cognitiva inicial y del desarrollo, vigilancia estrecha de aparición de convulsiones, examen exhaustivo dermatológico y pruebas de imagen dirigidas.

### Test genético

Para el despistaje de ET en el resto de familiares es precisa una historia familiar exhaustiva de tres generaciones en busca de criterios diagnósticos.

Debe ofrecerse la realización de un test genético en caso de sospecha de ET que no se pueda confirmar clínicamente<sup>1</sup>. También debe ofrecerse a hijos con ET de padres que presentan nuevo deseo genésico. Se considera que si el resultado es negativo no es rentable realizar el estudio en los progenitores, ya que el nuevo hijo tendrá un riesgo del 2% de enfermedad.

### Evaluación neurológica

Se recomienda realización de resonancia magnética (RM) craneal sin contraste, independientemente de la edad. Si existe sospecha clínica de SEGA o se evidencia una lesión en crecimiento, puede ser necesario el uso de gadolinio.<sup>1</sup>

Como alternativa, pueden utilizarse ecografía transfontanelar en el neonato o tomografía computarizada (TC), aunque resultan menos sensibles.<sup>35</sup>

Para la evaluación de la epilepsia, al diagnóstico se debe obtener un electroencefalograma (EEG) basal, y si es necesario, video-EEG de al menos 24 horas.<sup>36</sup>

### Evaluación neurocognitiva

Los pacientes en edad pediátrica deben someterse a una evaluación neurocognitiva detallada que permita detectar un posible déficit intelectual, trastornos del espectro autista o trastornos de salud mental, con frecuencia infradiagnosticados. Se han desarrollado herramientas como *checklists* para la evaluación de TAND.<sup>37</sup>

### Evaluación pulmonar

Se recomienda una evaluación completa, incluyendo historia familiar de enfermedad pulmonar, exposición ocupacional y ambiental, hábito tabáquico, clínica de conectivopatías o aparición de sintomatología respiratoria, incluyendo disnea, dolor torácico, hemoptisis o neumotórax.<sup>1</sup>

La TC de tórax debe realizarse en toda mujer con ET en torno a los 18 años, incluso en ausencia de síntomas, así como en los varones sintomáticos<sup>13</sup>; si es posible, con protocolo de dosis ultrarreducida<sup>1</sup>. Si se detectan quistes en la TC, debe realizarse test de función pulmonar con espirometría pre y post-broncodilatación, estudio de capacidad de difusión de monóxido de carbono y test de 6 minutos de marcha.<sup>1</sup>

### Evaluación cardiológica

Se recomienda electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en el momento del diagnóstico<sup>38</sup>. En los pacientes menores de 2 años se debe realizar un ecocardiograma transtorácico (ETT) en busca de rhabdomiomas. En ausencia de síntomas, esta prueba no es necesaria en adultos.<sup>1</sup>

### Evaluación renal

Al momento del diagnóstico se deben determinar la presión arterial y la función renal<sup>1</sup>. Además, independientemente de la edad, se debe realizar una prueba de imagen abdominal, siendo de elección la RM<sup>13</sup>. Si no está disponible, se prefiere la realización de TC abdominal a la ecografía<sup>1</sup>. En caso de identificar lesiones renales, puede ser necesaria una biopsia.

### Evaluación dermatológica, dental y oftalmológica

Es mandatorio realizar un examen dermatológico completo, utilizando la lámpara de Wood para el estudio de las máculas hipomelanóticas, una evaluación oftalmológica con fondo de ojo, y una evaluación dental en el momento de la erupción dentaria o en los 12 primeros meses de vida.<sup>1</sup>

### Otras

En general no se recomienda evaluación rutinaria de otras características asociadas a la ET en ausencia de síntomas o datos de alarma.<sup>1</sup>

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DURANTE EL SEGUIMIENTO

Se recomienda seguimiento mediante un equipo multidisciplinar.<sup>18</sup>

### Test genéticos

Debe ofrecerse test genético a todos los individuos con ET a los que no se les haya realizado previamente, incluyendo panel de *TSC1* y *TSC2*. En caso de identificar una variante patogénica debe ofrecerse test genético, al menos, a los parientes de primer grado.<sup>1</sup>

### Evaluación neurológica

Se deben obtener pruebas de imagen craneal de control, preferiblemente RM, cada 1-3 años y hasta los 25, en pacientes asintomáticos, para valorar el desarrollo de astrocitoma gigante subependimario<sup>39</sup>. Puede ser necesario aumentar la frecuencia si presenta lesiones de crecimiento rápido o síntomas<sup>13,18</sup>. De forma general, solo se requerirán pruebas de control más allá de los 25 años en caso de evidencia de astrocitoma gigante subependimario. Sin embargo, la evidencia reciente avala el crecimiento o incluso aparición *de novo* en adultos de estas lesiones, por lo que hay que mantenerse vigilante.<sup>39</sup>

En la mayor parte de los casos la epilepsia se diagnostica una vez se hace evidente clínicamente<sup>10</sup>. Sin embargo, se debe realizar un EEG a todos los niños asintomáticos cada 6 semanas hasta cumplir los 12 meses, y posteriormente cada 3 meses hasta alcanzar los 24 me-

ses<sup>1,13</sup>. En casos de duda, puede ser necesario un video-EEG de 24 horas o más<sup>1,13</sup>. En pacientes ya diagnosticados de epilepsia se recomienda realizar EEG de control, cuya frecuencia queda determinada por la necesidad clínica.<sup>1</sup>

Además, cualquier adulto con epilepsia *de novo* o modificación de la semiología de las crisis previas debe someterse a despistaje de causas estructurales.<sup>1</sup>

### Evaluación neuropsiquiátrica

Se recomienda evaluación neuropsiquiátrica anual utilizando la *checklist* para TAND<sup>1,37</sup>. Por otra parte, un cambio brusco del comportamiento debe llevar a búsqueda de la aparición de potenciales causas estructurales (astrocitoma gigante subependimario, crisis epilépticas, enfermedad renal).<sup>40</sup>

### Evaluación pulmonar

En cada visita debe realizarse una anamnesis completa para valorar la aparición de clínica respiratoria como disnea.

Se debe realizar TC de tórax para despistaje de linfangioleiomiomatosis a toda mujer adulta con ET, cada 5-7 años hasta la menopausia, o en el momento de desarrollo de síntomas.

En pacientes con quistes pulmonares ya diagnosticados se deben obtener anualmente pruebas de función respiratoria y test de la marcha de 6 minutos, aunque puede requerirse mayor frecuencia en caso de diagnóstico reciente, evolución rápida, enfermedad avanzada o para valorar respuesta al tratamiento.

En caso de que no puedan completar las pruebas de función respiratoria, la realización de TC seriados puede ser el mejor método para monitorizar la función pulmonar<sup>1</sup>. Se debe instruir a las mujeres en el riesgo de neumotórax, que puede aumentar en el embarazo, y en la conveniencia de evitar terapia estrogénica.<sup>13</sup>

### Evaluación cardiológica

En todos los pacientes con ET se recomienda un ECG de 12 derivaciones de control cada 3 a 5 años, para monitorización de defectos de conducción<sup>1,18</sup>. Además, en pacientes asintomáticos con diagnóstico de rhabdomioma se debe realizar ETT de control cada 1-3 años, hasta confirmar su regresión.<sup>1</sup>

En caso de aparición de síntomas, presencia de factores de riesgo o alteraciones significativas en ETT o ECG, se pueden requerir reevaluaciones más frecuentes, incluyendo monitorización ambulatoria.<sup>1</sup>

### Evaluación renal

En todos los pacientes se debe monitorizar anualmente la presión arterial y determinar el filtrado glomerular.

Asimismo, se recomienda la obtención de una prueba de imagen abdominal cada 1-3 años, preferiblemente RM, para despistaje de enfermedad poliquística renal, angiomiolipomas o carcinoma<sup>1,13,18</sup>. En caso de hipertensión arterial *de novo*, deterioro de función renal, nuevos angiomiolipomas renales o crecimiento de los mismos, se debe aumentar la frecuencia de las pruebas de imagen a cada 6-12 meses<sup>1,13</sup>. Por el contrario, se pueden aceptar intervalos más largos en algunas situaciones específicas en las que el tumor es menor de 1 cm o con crecimiento mínimo a lo largo del tiempo.<sup>1</sup>

### Evaluación dermatológica, dental y oftalmológica

Deben realizarse de forma anual un examen dermatológico exhaustivo, una revisión dental valorando ortopantomografía y una evaluación oftalmológica. Si las lesiones cutáneas cambian rápidamente de tamaño o número, o producen problemas funcionales, dolor o sangrado, se recomienda vigilancia más estrecha.<sup>1,8</sup>

## TRATAMIENTO

El creciente conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad y la implicación de la vía mTOR ha implicado a los inhibidores de mTOR como everolimus, sirolimus o rapamicina tópica para el tratamiento de esta enfermedad.<sup>41,42</sup>

Sin embargo, el tratamiento para muchas de las manifestaciones de la ET sigue siendo sintomático.<sup>18</sup>

### Neurológico

#### Epilepsia

El tratamiento de primera línea de la epilepsia en la ET es la terapia anticonvulsiva. Más del 60% de los pacientes son resistentes a las terapias estándar, un 20% más que la población general<sup>20</sup>. De acuerdo a las recomendaciones europeas e internacionales, la vigabatrina es la primera línea de tratamiento en espasmos epilépticos y crisis parciales<sup>13,18</sup>. Si no se evidencia respuesta a las dos semanas de tratamiento se puede asociar hormona adenocorticotropa (ACTH) o prednisolona como segunda línea.<sup>43</sup>

El tratamiento preventivo con vigabatrina puede aportar un beneficio añadido para retrasar el desarrollo de epilepsia clínica en pacientes con alteraciones epileptiformes detectadas en EEG, pero no se recomienda universalmente dado que puede no mejorar los resultados sobre situación cognitiva o desarrollo frente a control precoz de epilepsia clínica.<sup>1</sup>

La evidencia reciente ha demostrado que el uso de inhibidores de mTOR de forma adyuvante con la medicación antiepiléptica logra reducir significativamente la frecuencia de convulsiones en pacientes con ET y epilepsia resistente a tratamiento<sup>17</sup>. Se precisa más evidencia para avalar su uso en monoterapia.

Otras terapias disponibles en caso de epilepsia refractaria incluyen la cirugía en casos graves y refractarios, o la estimulación del nervio vago en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico.<sup>1,44</sup>

#### TAND

Los TAND precisan una valoración y abordaje multidisciplinarios entre profesionales de salud, incluyendo psiquiatras y psicólogos experimentados, y el entorno educativo y social.

No existen actitudes terapéuticas específicas para ET<sup>1</sup>. Se deben aplicar las recomendaciones basadas en la evidencia disponibles para la población general en cada manifestación específica.<sup>13</sup>

#### Astrocitoma gigante subependimario

La evidencia adquirida durante los últimos 10 años con los inhibidores de mTOR ha llevado a la aprobación de everolimus para el tratamiento de los astrocitomas gigantes subependimarios<sup>45</sup>. Está indica-

do como primera línea en casos asintomáticos en crecimiento o de gran tamaño, en sintomatología leve y pacientes no candidatos a cirugía. La respuesta es dosis-dependiente, y se recomienda el tratamiento a largo plazo, ya que su discontinuación lleva a un nuevo crecimiento de la lesión.<sup>13</sup>

Por el contrario, los pacientes sintomáticos deben recibir tratamiento quirúrgico<sup>1</sup>. Para tumores grandes puede ser necesario un *shunt* ventrículo-peritoneal temporal. La terapia neoadyuvante con inhibidores de mTOR puede ser útil.<sup>1</sup>

### Renal

#### Angiomiolipomas renales

El everolimus constituye el tratamiento de primera línea para angiomiolipomas renales asintomáticos, mayores de 3 cm y en crecimiento<sup>1,4</sup>, habiendo demostrado reducir el tamaño, el riesgo de sangrado y la incidencia de nuevos angiomiolipomas<sup>7,13</sup>. Como efecto secundario de los inhibidores de mTOR puede aparecer proteinuria transitoria, que debe monitorizarse, y no suele ser una indicación de suspender el tratamiento.<sup>1</sup>

Sin embargo, en caso de hemorragia aguda, el tratamiento de primera línea debe consistir en la embolización de la lesión seguida de corticosteroides. Éste es también el tratamiento indicado en pacientes asintomáticos con contraindicación para inhibidores de mTOR<sup>1</sup>. En general, se intenta evitar la resección quirúrgica de los angiomiolipomas, dado el alto riesgo de complicaciones e insuficiencia renal terminal.<sup>1</sup>

El control de la hipertensión arterial es fundamental, siendo de primera línea los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que pueden utilizarse de forma concomitante con los inhibidores de mTOR.<sup>1</sup>

Finalmente, en casos necesarios, los pacientes con ET son candidatos a terapia renal sustitutiva.<sup>10,18</sup>

#### Pulmonar

Para los pacientes con linfangioleiomiomatosis, se ha aprobado el uso de sirolimus en caso de enfermedad pulmonar moderada-severa o progresión rápida<sup>21</sup>. No existen estrategias probadas de prevención de la enfermedad, y los beneficios de terapia temprana se desconocen.<sup>13</sup>

En casos graves y seleccionados se puede valorar la inclusión en lista de candidatos a trasplante pulmonar.<sup>1,18</sup>

#### Cardiaco

Dado que los rabdomiomas cardíacos suelen regresar de forma espontánea, generalmente no requieren tratamiento específico.<sup>2</sup>

En caso de alteraciones del ritmo, se debe aportar información sobre medicación y productos naturales que pueden aumentar el riesgo de arritmias.<sup>1</sup>

#### Cutáneo

La rapamicina tópica se ha aprobado para las lesiones cutáneas que producen dismorfologías, disconfort o dolor o presentan riesgo de sangrado. Su eficacia se ha demostrado especialmente en angiofi-

bromas, con recomendación de inicio precoz en estos casos. Otra opción para casos complejos o no subsidiarios a tratamiento médico es la cirugía.<sup>46</sup>

La duración del tratamiento no está definida de forma clara, prefiriendo regímenes de larga duración<sup>46</sup>. Además, se recomienda protección solar adecuada.<sup>1</sup>

### Dental

Se recomiendan medidas preventivas como fluoruros. En caso de fibromas orales sintomáticos o deformantes se aconseja cirugía o curetaje.<sup>1</sup>

### Ocular

La mayor parte de los hamartomas retinianos no causan pérdida de visión, por lo que suele preferirse vigilancia estrecha. En caso de déficit visual pueden utilizarse terapia láser o fotodinámica, anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), esteroides intravítreos o cirugía.<sup>1</sup>

### PRECAUCIONES CON EL INICIO DE LA TERAPIA INHIBITORIA DE mTOR

Actualmente no existe un consenso sobre las recomendaciones de duración de la terapia con inhibidores de mTOR<sup>4</sup> y no se conocen efectos a largo plazo del tratamiento crónico.

Antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de mTOR se debe realizar un estudio básico con hemograma, perfil lipídico y metabólico, función renal y análisis de orina. Este estudio, junto con niveles de inhibidor de mTOR, se repetirá poco tiempo después de iniciar el tratamiento.<sup>1</sup>

Algunos efectos adversos incluyen estomatitis, alteraciones de la cicatrización, desórdenes metabólicos como diabetes e hiperlipemia, retraso del desarrollo sexual e infertilidad<sup>13</sup>. La mayoría de estos efectos adversos son moderados o leves, dosis-dependientes y muchos son reversibles al finalizar el tratamiento.<sup>13</sup>

## PRONÓSTICO

La esperanza de vida de los pacientes con ET se aproxima a la normalidad, si bien es cierto que puede observarse una elevada morbimortalidad en función del fenotipo clínico. Las principales causas de mortalidad se relacionan con problemas del sistema nervioso central, enfermedad renal y pulmonar.<sup>18</sup>

## CONCLUSIONES

La ET es un raro síndrome multisistémico que afecta fundamentalmente a los sistemas nervioso central, respiratorio, renal y cutáneo. Es un trastorno de herencia autosómico dominante, ligado a los genes *TSC1* y *TSC2*, implicados en la vía de señalización mTOR. La triada clásica incluye angiofibromas faciales bilaterales, epilepsia y déficit cognitivo. Actualmente se conoce la relevancia de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a este síndrome, englobados dentro del término TAND.

El diagnóstico es tanto clínico como genético. El diagnóstico precoz es fundamental para permitir un adecuado seguimiento y tratamiento precoz de las complicaciones, mejorando el pronóstico de la enfermedad. Se deben componer equipos multidisciplinares entrenados para manejar sus distintas manifestaciones.

La introducción reciente de los inhibidores de mTOR ha supuesto un gran avance para el tratamiento de la ET.

La ET puede presentar una elevada morbilidad y mortalidad en función de la gravedad del fenotipo clínico, siendo en otros casos la esperanza de vida similar a la de la población general. Las principales causas de mortalidad implican el sistema nervioso central, alteración de la función renal y fallo respiratorio.

### CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

### FINANCIACIÓN

Las autoras de esta publicación no recibieron financiación.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

## BIBLIOGRAFÍA

- Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021;123:50-66.
- Vogt H. Zur Diagnostik der tuberosen sklerose. *Z Erforsch Behandl Jugeudl Schwachsinn*. 1908;2:1-16.
- Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol*. 1996;135(1):1-5.
- Hasbani DM, Crino PB. Tuberous sclerosis complex. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:813-22.
- Roach ES, Smith M, Huttenlocher P, Bhat M, Alcorn D, Hawley L. Diagnostic criteria: tuberous sclerosis complex. Report of the Diagnostic Criteria Committee of the National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol*. 1992;7(2):221-4.
- Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;615:125-7.
- O'Callaghan, F. J., Shiell, A. W., Osborne, J. P. & Martyn, C. N. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet*. 1998.16;351(9114):1490.
- Islam MP. Tuberous Sclerosis Complex. *Semin Pediatr Neurol*. 2021;37:100875.
- Van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science*. 1997;277(5327):805-8.
- European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell*. 1993. 31;75(7):1305-15.
- Caban C, Khan N, Hasbani DM, Crino PB. Genetics of tuberous sclerosis complex: Implications for clinical practice. *Appl Clin Genet*. 2016;10:1-8.
- McEneaney LJ, Tee AR. Finding a cure for tuberous sclerosis complex: From genetics through to targeted drug therapies. *Adv Genet*. 2019;103:91-118.
- Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016.26;2(1):16035.
- Roach ES, Smith M, Huttenlocher P, Bhat M, Alcorn D, Hawley L. Diagnostic criteria: tuberous sclerosis complex. Report of the Diagnostic Criteria Committee of the National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol*. 1992;7(2):221-4.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008. 372;3(9639):657-68.
- Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, et al. Mosaic and intronic mutations in TSC1/TSC2 explain the majority of TSC patients with no mutation identified by conventional testing. *PLoS Genet*. 2015;11(11):e1005637.
- Lyczkowski DA, Conant KD, Pulsifer MB, Jarrett DY, Grant PE, Kwiatkowski DJ, et al. Intrafamilial phenotypic variability in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*. 2007;22(12):1348-55.
- Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann*. 2017.1;46(4):166-71.
- Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010;51(7):1236-41.
- Pellock JM, Hrachow R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report: Infantile Spasms. *Epilepsia*. 2010;51(10):2175-89.
- Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol*. 1999;14(2):71-4.
- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015; 14(7): 733-45.
- Roth J, Roach ES, Bartels U. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol*. 2013;49(6):439-44.
- Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):255-65.
- Jacks SK, Witman PM. Tuberous sclerosis complex: an update for dermatologists. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(5):563-70.
- Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jóźwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):189-202.
- Jóźwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, Chmielik J. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol*. 1998;37(12):911-7.
- Roach ES. Diagnosis and Management of Neurocutaneous syndromes. *Semin Neurol*. 1998; 8(1):83-96.
- Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol*. 1996;135(1):1-5.
- Hinton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knilans TK; International Tuberous Sclerosis Consensus Group. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the International Tuberous Sclerosis Consensus Group. *J Am Heart Assoc*. 2014; 25;3(6):e001493.
- Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K. Review of the Tuberous Sclerosis Renal Guidelines from the 2012 Consensus Conference: current data and future study. *Nephron*. 2016;134(2):51-8.
- Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, Thompson P, Cheadle JP, Ravine D, et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet*. 1997;61(4):843-51.
- Hodgson N, Kinori M, Goldbaum MH, Robbins SL. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(1):81-6.
- von Ranke FM, Zanetti G, e Silva JL, Araujo Neto CA, Godoy MC, Souza CA, et al. Tuberous Sclerosis Complex: State-of-the-Art Review with a Focus on Pulmonary Involvement. *Lung*. 2015;193(5):619-27.
- Kalantari BN, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging. *Am J Roentgenol*. 2008;190(5): W304-9.
- De Ridder J, Verhelle B, Vervisch J, Lemmens K, Kotulska K, Moavero R, et al. Early epileptiform EEG activity in infants with tuberous sclerosis complex predicts epilepsy and neurodevelopmental outcomes. *Epilepsia*. 2021;62(5):1208-19.
- de Vries PJ, Whittemore VH, Leclézio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol*. 2015;52(1):25-35.
- Hinton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knilans TK. Cardiovascular manifestations of tuberous sclerosis complex and summary of the revised diagnostic criteria and surveillance and management recommendations from the international tuberous sclerosis consensus group. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6).
- Jansen AC, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Clinical Characteristics of Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex. *Front Neurol*. 2019.3;10:705.
- de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson DA, Curatolo P. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018;178(3):309-20.
- Bissler JJ, Budde K, Sauter M, Franz DN, Zonnenberg BA, Frost MD, et al. Effect of everolimus on renal function in patients with tuberous sclerosis complex: evidence from EXIST-1 and EXIST-2. *Nephrol Dial Transplant*. 2019.1;34(6):1000-8.
- French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nababout R, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016.29;388(10056):2153-63.
- O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):33-42.
- Park S, Lee EJ, Eom S, Kang HC, Lee JS, Kim HD. Ketogenic diet for the management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex in children. *J Epilepsy Res*. 2017;7(1):45-9.
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013.12;381(9861):125-32.
- Koenig MK, Bell CS, Hebert AA, Roberson J, Samuels JA, Slopis JM, et al. TREATMENT Trial Collaborators. Efficacy and Safety of Topical Rapamycin in Patients With Facial Angiofibromas Secondary to Tuberous Sclerosis Complex: The TREATMENT Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2018.1;154(7):773-80.



# Un tumor intrapulmonar “out of the box”

## *An intrapulmonary tumor out of the box*

Kelly Gonçalves Lopes<sup>1</sup>, Helena Marques<sup>1</sup>, Ivan Bravio<sup>2</sup>, Maria Elvira Camacho<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neumología. Centro Hospitalar Barreiro Montijo EPE. Barreiro (Portugal)

<sup>2</sup> Servicio de Cirugía. Instituto Português de Oncología de Lisboa Francisco Gentil EPE. Lisboa (Portugal)

### ABSTRACT

Primary intrapulmonary thymomas (PIT) are very rare tumors of unclear pathogenesis. We report a case of a 60-years-old woman who present with an accidental finding of a mass on her chest. Histology analysis shown to be primary intrapulmonary thymoma and she underwent surgical resection, remaining currently asymptomatic and without evidence of recurrence or metastasis. Since its rarity, reporting these cases is essential to better understand its clinical course and management.

**Keywords:** Thymus neoplasms, thymoma, lung, ectopic.

### RESUMEN

Los timomas intrapulmonares primarios (TIP) son tumores muy infrecuentes de patogenia incierta. Presentamos el caso de una mujer de 60 años que presenta el hallazgo accidental de una masa en el tórax. El análisis histológico demostró que se trataba de un timoma intrapulmonar primario y fue sometida a resección quirúrgica, permaneciendo actualmente asintomática y sin evidencia de recurrencia o metástasis. Dada su rareza, la comunicación de estos casos es esencial para comprender mejor su curso clínico y manejo.

**Palabras clave:** Neoplasias del timo, timoma, pulmón, ectópico.

### CLINICAL CASE

A woman of 60 years old was referred to our department for evaluation of an abnormal mass incidentally detected on chest x-ray (Figure 1). Her only medical known condition was a small uterine fibromyoma. She was not taking any medications and has never smoked. Although she was asymptomatic, at examination she had a decreasing in pulmonary breath sounds over the left lung and rales slightly heard in left base.

Her laboratory analysis, including tumor marker levels, were unremarkable. CT chest shown a heterogeneous mass on the half lower of the left lung (10x15 centimeters), provoking collapse of the left lower lobe bronchus; no adenopathies was identified. PET/CT scan revealed slight <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose uptake (SUVmax value of 4) in this lesion, without any other significant sites of abnormal metabolic uptake along with no evidence of other lesions in the anterior mediastinum. In flexible bronchoscopy was seen a light reduction in diameter of the left inferior lobar bronchus by convergence of folds, whilst cytopathological examination of the bronchial brush, bronchial washing and bronchial biopsies were negative. It was then performed a transthoracic needle biopsy which histopathology examination was consistent with primary intrapulmonary thymoma, type B1 (according to WHO classification). The evaluation was complemented with CT angiography with cardiac gating, which shown that the mass was vascularized by branches from left internal mammary artery and branches from left brachiocephalic arterial trunk (Figure 2). The patient underwent thymectomy resection by left thoracotomy. The histology of the surgical sample confirmed a tumor 15cm length, encapsulated, without signs of invasion and surgical margins without neoplasm, compatible with Primary Intrapulmonary Thymoma type B1 (WHO classification), pT1aN0M0R0, and Masaoka-Koga clinical stage I.

In 2 years of follow-up, the patient has remained asymptomatic, with favorable evolution and no evidence of recurrence.

### DISCUSSION

Primary intrapulmonary thymomas (PIT) are a very rare phenomenon and to the best of our knowledge there have been reported less than 40 cases<sup>1-4</sup> since 1951, when it was first described by McBurney *et al.*<sup>5</sup>

They are defined as intrapulmonary tumors with the typical histological features of thymoma, yet without evidence of a thymic lesion in the anterosuperior mediastinum<sup>6</sup>. Its pathogenesis is unclear, but it was hypothesized that an embryological displacement might account for the occurrence of ectopic thymomas.

Since its clinical presentation is non-specific<sup>7</sup> and its location unexpected, the diagnosis of these type of tumor can be extremely challenging and they may often be misdiagnosed at first as other more common pathologic processes<sup>4</sup>. In this case the patient was asymptomatic, and the diagnostic workflow just arose after a routine chest x-ray had shown a huge mass. Fine needle aspiration and core needle biopsy are commonly part of the initial diagnostic workup of these lesions, although in some cases they were correctly diagnosed solely after surgical resection.

Because of its low incidence, clinical studies about treatment and outcome are very limited and there are no standard guidelines for PIT. Its treatment approaches are then largely based on that of anterior mediastinal thymomas, which comprises complete surgical resection as the best treatment strategy<sup>6-7</sup>. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy have been suggested in specific inoperable cases or if there was invasion of local structures or incomplete resection were performed.

Although PIT has usually an indolent course when completely resected<sup>4</sup>, there are a few cases reported of ectopic thymomas with distant metastasis and tumor recurrence<sup>7</sup>, therefore, keeping close and long-term follow-up is crucial in these cases.

Figure 1. Chest X-ray showing hypotransparency of left hemithorax' lower half (A - posteroanterior view; B - lateral view)

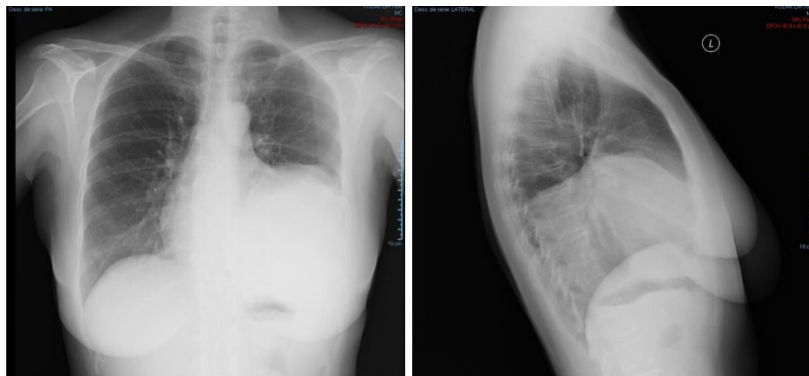


Figure 2. Chest CT angiography showing a heterogeneous mass on the half lower of the left lung and its vascularization (A - coronal view; B - sagittal view)



**CONFLICT OF INTEREST**

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

**SOURCE OF FUNDING**

This research had no funding sources.

**ETHICAL ASPECTS**

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

**BIBLIOGRAPHY**

1. Gong L, Li Y-H, He X-L, Wang Q, Yao L, Zhu S-J, et al. Primary Intrapulmonary Thymomas: Case Report and Review of the Literature. *The Journal of International Medical Research*. 2009; 37: 1252-1257.
2. Katsura M, Kouso H, Shikada Y, Ushijima C, Momosaki S, Takeo S. Primary intrapulmonary thymoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 63: 56-59.
3. Ishibashi F, Moriya Y, Tamura H, Matsui Y, Iizasa T. Differential diagnosis of primary intrapulmonary thymoma: a report of two cases. *Surgical Case Reports*. 2015; 1:56.
4. Jung W, Kang CH, Kim YT, Park IK. Primary Intrapulmonary Thymoma Presenting as a Solitary Pulmonary Nodule. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 50: 54-58.
5. McBurney RP, Clagett OT, McDonald JR. Primary intrapulmonary neoplasm (thymoma?) associated with myasthenia gravis: report of case. *Mayo Clin Proc*. 1951; 26: 345-353.
6. Myers PO, Kritikos N, Bongiovanni M, Triponez F, Collaud S, Pache J-C, et al. Primary intrapulmonary thymoma: a systematic review. *Eur J Surg Onc*. 2007;33(10):1137-41.
7. Weissferdt A, Moran CA. The spectrum of ectopic thymomas. *Virchows Arch*. 2016; 469: 245-254.

# Infarto de miocardio alérgico por consumo de ciruela, presentación de caso clínico

## *Allergic myocardial infarction due to plum consumption, case report*

Juan Sebastian Theran León<sup>1</sup>, Luis Andrés Dulcey Sarmiento<sup>2</sup>, Laura Yibeth Esteban Badillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de medicina familiar. Universidad de Santander. Bucaramanga (Colombia)

<sup>2</sup> Médico especialista en medicina interna. Universidad de los Andes. Mérida (Venezuela)

### ABSTRACT

We present the case of an elderly patient who presented with an allergic reaction secondary to fruit consumption and subsequently developed a non-ST-elevation coronary syndrome.

**Keyword:** Ischemia, Kounis syndrome, histamin, anaphylaxis.

### RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente adulto mayor que presenta una reacción alérgica secundaria al consumo de fruta y posteriormente desarrolla un síndrome coronario sin elevación del ST.

**Palabras clave:** Isquemia, síndrome de Kounis, histamina, anafilaxia.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kounis o infarto de miocardio alérgico se describe como el síndrome coronario agudo en el contexto de una reacción alérgica, de hipersensibilidad y en anafilaxia, la etiología no es clara pero se ha postulado que se genera por la liberación de mediadores inflamatorios durante la activación y posterior degranulación de los mastocitos en el tejido del corazón, arterias y placas coronarias<sup>1</sup>. Existen 3 variantes principales del síndrome, el tipo I sin enfermedad coronaria, tipo II con coronariopatía y tipo III en reestenosis o trombosis de un stent; el tratamiento de la reacción alérgica puede aliviar el dolor; sin embargo, en caso de isquemia cardíaca se deben realizar manejo específico<sup>2</sup>, debido a que existen varios factores que la pueden desencadenar con pocos registros en la literatura médica, se considera una entidad clínica infradiagnosticada sin guías de práctica clínica para el tratamiento de elección. A continuación, se presenta un caso de síndrome de Kounis tipo I en paciente sin antecedentes alérgicos conocidos.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 78 años procedente de área urbana, con antecedentes de hipertensión arterial en manejo con losartan, herniorrafia inguinal y corrección de fractura traumática de tibia y peroné, quien presentó reacción alérgica posterior a ingesta de fruta (ciruela) dado por disnea, taquicardia (frecuencia cardíaca 110 latidos/minuto) prurito generalizado, lesiones tipo habón, edema periorbitario y en lengua, a la auscultación torácica con sibilancias espiratorias y ruidos cardíacos rítmicos, manejado con adrenalina intramuscular, hidrocortisona e hidroxicina, con mejoría de los síntomas. Sin embargo, posteriormente presenta dolor torácico opresivo, electrocardiograma en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca 100 lpm, con necrosis en cara inferoanterior y signos de hipertrofia ventricular izquierda (Figura 1), paraclínicos con troponina I 229.30 pg/mL. Se administró carga anti isquémica con ácido acetil salicílico 300 mg y clopidogrel 75 mg y se realizaron paraclínicos complementarios con creatinina 1.22 mg/dL, nitrógeno ureico en suero 18 mg/dL, hemograma sin alteración en líneas celulares (hemoglobina 12 g/dL, hematocrito 38%, leucoci-

tos 8500 cel/mm<sup>3</sup>, conteo de plaquetas 340000), TSH 3.01 uU/mL. Ecocardiograma transtorácico que informo cardiopatía dilatada con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 25-30%, estenosis aórtica severa e insuficiencia mitral severa. Cateterismo cardíaco con coronarias sanas con lo cual se llegó al diagnóstico de Síndrome de Kounis Tipo I.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Kounis descrito por primera vez en el año 1991 por Kounis y Zavras, es una urgencia médica caracterizada por la aparición de un síndrome coronario agudo secundario a una reacción alérgica<sup>3</sup>, se conoce que cualquier reacción alérgica podría facilitar el espasmo coronario o la disrupción de la placa y se requiere una alta sospecha clínica para realizar el diagnóstico. En el caso presentado, aunque el paciente presentaba una cardiopatía evolucionada dada por estenosis aórtica e insuficiencia mitral severas, no tenía historia previa de angina ni otros síntomas de falla cardíaca, se realizó el diagnóstico de Síndrome de Kounis por los síntomas alérgicos presentados en concurrencia con la angina, documentación de cambios electrocardiográficos de necrosis con biomarcador cardíaco positivo y arterias coronarias sanas, con desaparición del dolor ante el tratamiento para la reacción alérgica.

A pesar que hace 30 años se describió el síndrome de Kounis, aún es una patología infradiagnosticada con epidemiología desconocida, que por ser una manifestación coronaria aguda compleja requiere decisiones rápidas encaminadas no solo a la vascularización del miocardio, sino al tratamiento de la reacción alérgica concomitante. No existen diagnósticos claros ni una guía para su tratamiento, pero en términos generales se recomienda el manejo con antihistamínicos, corticoides y antitrombóticos<sup>4</sup>, además se recomienda eliminar el desencadenante alérgico, uso de adrenalina intramuscular, resucitación con líquidos endovenosos y oxígeno en casos necesarios, además para pacientes jóvenes sin comorbilidades el tratamiento de

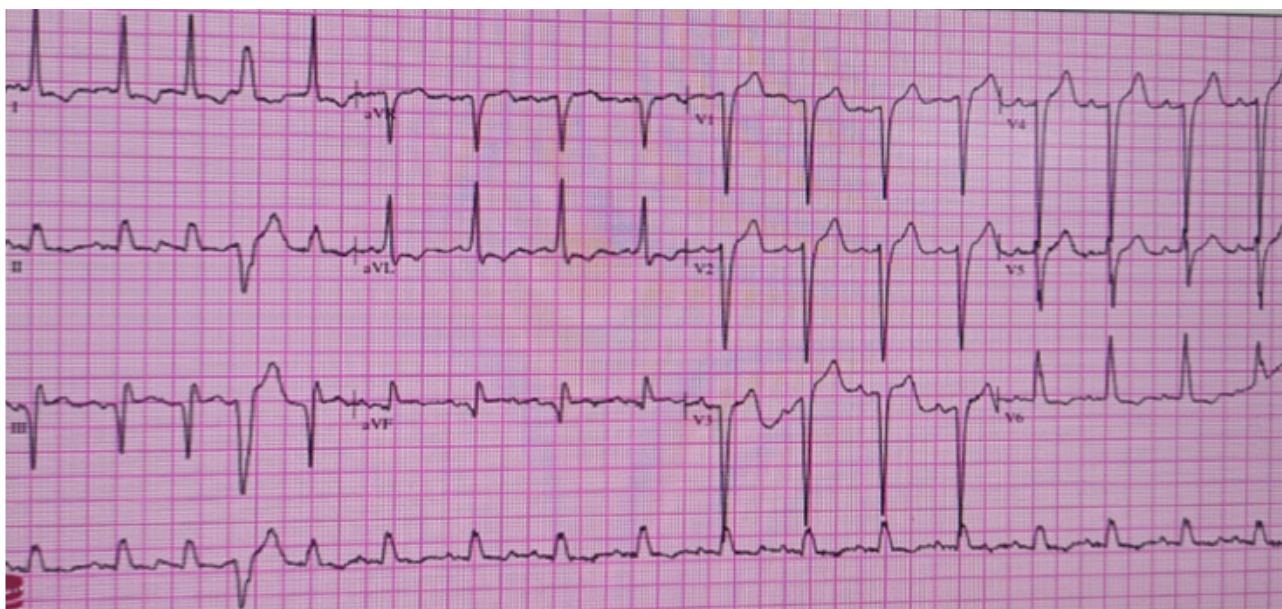


Figura 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones que muestra supradesnivel del segmento ST de la cara inferoanterior y signos de hipertrofia ventricular izquierda.

primera línea recomienda incluir agentes vasodilatadores (nitratos y antagonistas del calcio)<sup>5</sup>. Nuestro caso coincide con la presentación clínica descrita en la literatura y se realizaron las medidas generales recomendadas para el manejo de la reacción alérgica, se tuvo la precaución de observar al paciente, lo cual permitió un tratamiento oportuno para el síndrome presentado.

Se resalta que las reacciones alérgicas graves pueden generar síndrome coronario agudo en pacientes con coronarias sanas<sup>6</sup>, por lo cual se debe sensibilizar al personal de salud para evitar que el síndrome de Kounis continúe siendo un problema infradiagnosticado. Asimismo, llama la atención la poca claridad en la etiología del mismo, lo que invita a estudiar más a fondo los casos presentados.

#### CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún tipo de conflicto de interés por parte de los autores.

#### FUENTE DE FINANCIACIÓN

No fue requerida.

#### ASPECTOS ÉTICOS

Se declara que se han seguido los protocolos establecidos por la institución de salud para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica. Asimismo, se da cumplimiento a las normas éticas sobre investigación en seres humanos contempladas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bohórquez-Rivero J, Polanco-Guerra C, Gutiérrez-Baiz C, Angulo-Ríos K, Angulo-Ríos K, Torrens-Soto J, et al. Síndrome de Kounis: una revisión exhaustiva. *Rev Ciencias Biomédicas*. 2022;11(1):28–49.
2. Alblaihed L, Huis in 't Veld MA. Allergic Acute Coronary Syndrome-Kounis Syndrome. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40(1):69–78.
3. Molina Anguita M, García Rodríguez C, Méndez Díaz Y, Galindo Bonilla PA. Síndrome de Kounis, urgencia diagnóstica. *Semer - Med Fam*. 2016;42(7):e133–5.
4. García Núñez I, Algaba Mármol MA, Barasona Villarejo MJ, Suárez Vergara M, Espínola González F, Reina Ariza E. Kounis syndrome after levofloxacin intake: A clinical report and cross-reactivity study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(5):335–6.
5. Fassio F, Losappio L, Antolin-Amerigo D, Peveri S, Pala G, Preziosi D, et al. Kounis syndrome: A concise review with focus on management. *Eur J Intern Med*. 2016;30:7–10.
6. Alberto Pérez Fernández G, Clara V, para correspondencia Maceo AN, Miguel Candelaria Santa Clara Villa Clara Cuba S. Síndrome de Kounis. *Rev Gastroenterol México*. 2018;88:79–81.



# Una afección cardíaca poco común en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo

## *An unusual cardiac involvement in mixed connective tissue disease*

Daniela Meireles<sup>1</sup>, Flávio Pereira<sup>1</sup>, Carolina Pereira<sup>2</sup>, Joana Neves<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Internal Medicine Department. Centro Hospitalar do Baixo Vouga. Aveiro (Portugal)

<sup>2</sup> Rheumatology Department. Centro Hospitalar do Baixo Vouga. Aveiro (Portugal)

### ABSTRACT

Mixed connective tissue disease is an autoimmune disorder with overlapping features of systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and polymyositis. Cardiac involvement is common, being pericarditis the most frequent manifestation, as also pulmonary hypertension.

The authors present a case of a woman with one year of symptoms of polyarthritis and myalgia with gradual muscle weakness and weight loss, with severe impaired mobility in the last months. The initial evaluation showed an inflammatory systemic condition with an infiltrative pattern in echocardiogram, with pulmonary hypertension, that was confirmed by cardiac magnetic resonance.

After an extensive study, where infiltrative cardiomyopathies were a differential diagnosis, the patient meet criteria to mixed connective disease with signs of pulmonary hypertension and an atypical cardiac involvement. Immunosuppressive treatment and rehabilitation were initiated and one year after the patient remains asymptomatic without any limitations.

**Keywords:** Mixed connective tissue disease, amyloidosis, restrictive cardiomyopathy, infiltrative cardiac disease, pulmonary hypertension.

### RESUMEN

La enfermedad mixta del tejido conectivo es un trastorno autoinmune con características superpuestas de lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y polimiositis. La afectación cardíaca es común, siendo la pericarditis la manifestación más frecuente, al igual que la hipertensión pulmonar.

Los autores presentan el caso de una mujer con un año de síntomas de poliartritis y mialgia con debilidad muscular gradual y pérdida de peso, con grave deterioro de la movilidad en los últimos meses. La evaluación inicial mostró un cuadro inflamatorio sistémico con patrón infiltrativo en ecocardiograma, con hipertensión pulmonar, que se confirmó por resonancia magnética cardíaca.

Tras un amplio estudio, en el que las miocardiopatías infiltrativas constituyeron un diagnóstico diferencial, la paciente cumplía criterios de conectivopatía mixta con signos de hipertensión pulmonar y una afectación cardíaca atípica. Se inició tratamiento inmunosupresor y rehabilitación y un año después la paciente permanece asintomática sin limitaciones.

**Palabras clave:** Enfermedad mixta del tejido conjuntivo, amiloidosis, cardiopatía restrictiva, enfermedad cardíaca infiltrativa, hipertensión pulmonar.

### INTRODUCTION

In 1972, Sharp and colleagues described as a disease characterised by overlapping clinical features of systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis, and polymyositis with high titers of serum anti-U1 ribonucleoprotein (U1-RNP) antibody. Definition and classification criteria of mixed connective tissue disease (MCTD) have been changed in the last decades. Since the initial description, the definition as an independent clinical entity has been discussed and currently there are no guidelines for the evaluation of these patients, as well as international consensus for their diagnosis. Four different sets of classification criteria are available: Sharp's, Kasukawa's, Alarcón-Segovia's and Kahn's criteria. Previous literature concluded that those of Alarcón-Segovia criteria and Kasukawa criteria had the highest sensitivity and specificity<sup>1,2</sup> (Table 1). The suspicion of MCTD should be considered in the presence of clinical signs such as high anti-U1-RNP titers, Raynaud's phenomenon, puffy hands and at least two of the following: arthritis, myositis, leukopenia, oesophageal dysmotility, pleuritis, pericarditis, interstitial lung disease or pulmonary hypertension (PH). There aren't specific clinical features of MCTD and it may present a wide spectrum of manifestations, although cardiac involvement is common among patients with MCTD this is often a subclinical manifestation<sup>2,3,4</sup>. In studies, it is described cardiac involvement that could vary from 18% to 85%, dependent of patient's selection and the method used to detect cardiac disease, and symptomat-

ic cardiac disease from 24 to 63%<sup>2,3</sup>. Pericarditis is the most frequent manifestation, 30-43% of patients, followed by mitral valve prolapse, conduction disturbances and impaired diastolic function<sup>2,3,4</sup>. PH is the most significant cardiovascular problem, associated with an increased mortality, and it's described in studies in a range from 2% to 24%<sup>1,2,5</sup>. The myocardial lesions frequently found in cardiac magnetic resonance (CMR) include myocardial infarction, inflammation, diffuse subendocardial fibrosis and diffuse perfusion defects.<sup>6,7</sup>

### CLINICAL CASE

A 60-year-old female presented to the emergency department with symptoms of severe asthenia, myalgia, muscle weakness with functional limitation and weight loss (20kg in one year). The symptoms started one year before, with additive and symmetrical polyarthritis (wrists, metacarpal (MCJ) and proximal interphalangeal joints (PIJ), knees and ankles), associated with progressive worsening myalgia, proximal muscle weakness and paraesthesia, that result in significant functional limitations in the daily routine. She also referred xerostomia. Several analgesics and anti-inflammatory drugs were prescribed during this period with worsening symptoms (losing the ability to walk without support). There was no history of malar rash, photosen-



Table 1. Proposed classification criteria for mixed connective tissue disease.<sup>1,2</sup>

ALARCON-SEGOVIA (1987)	
<b>Serological criteria</b>	Anti-RNP Ab titer N 1:1000
<b>Clinical criteria</b>	1. Edema in hands 2. Synovitis 3. Myositis, 4. Raynaud's phenomenon 5. Acrosclerosis
<b>Diagnosis</b>	Serological criteria plus at least 3 clinical criteria included either synovitis or myositis
KASUKAWA (1987)	
<b>Common symptoms</b>	1. Raynaud's phenomenon 2. Swollen fingers or hands Anti-RNP Ab positive
<b>Mixed symptoms</b>	1. SLE-like symptoms: a. Polyarthritis b. Lymphadenopathy c. Facial erythema d. Pericarditis or pleuritis e. Leukopenia or thrombocytopenia.  2. SSc-like findings: a. Sclerodactyly b. Pulmonary fibrosis, restrictive changes of lung, or reduced diffusion capacity c. Hypomotility or dilatation of esophagus.  3. PM-like findings: a. Muscle weakness b. Elevated serum levels of muscle enzymes (CPK) c. Myogenic pattern on EMG
<b>Diagnosis</b>	At least one of common symptoms plus positivity for anti-RNP Ab plus one or more signs/symptoms of the mixed symptoms in at least two of the three disease categories

Abbreviation:  
RNP = ribonucleoprotein.  
SLE = systemic lupus erythematosus.  
SSc = systemic sclerosis.  
PM = polymyositis.  
CPK = creatine phosphokinase.  
EMG = electromyography.

sitivity, oral or genital ulcers, xerophthalmia, alopecia, dysphagia, fever, or other symptoms.

She had history of essential hypertension and diabetes, both well controlled with antihypertensive drugs and oral antidiabetics. On physical examination she had puffy hands with signs of slight sclerodactyly with a biphasic Raynaud's phenomenon (Figure 1). Face and neckline did not present skin thickening or other changes. She presented wrists, MCJ, IFJ, knees, and metatarsophalangeal joints arthritis. Tetraparesis with proximal predominance was present, with a strength of 4+/5 on the Medical Research Council (MRC) Scale for Muscle Strength in the upper limbs, and 3+/5 on MRC in lower limbs. Manual Muscle Testing (MMT8) of 42/80 points. Reflexes were normal.

The initial study revealed a haemoglobin of 12.9 g/dL without leucocytosis, C3 and C4 in normal values, increased levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR) (73mm/1 hour) and rhabdomyolyses (creatinine phosphokinase (CK) 994 U/L and myoglobin 438ng/mL). She had non-nephrotic proteinuria of 1.8g/24 hours with normal glomerular filtration rate, monoclonal protein wasn't present in serum or urine immunofixation and serum angiotensin converting enzyme

was normal. Autoimmunity revealed positive anti-nuclear antibodies (1/1280 titer) with nuclear large/coarse speckled pattern (AC-5), anti-Ro52 and anti-U1-RNP anti-bodies were also positive.

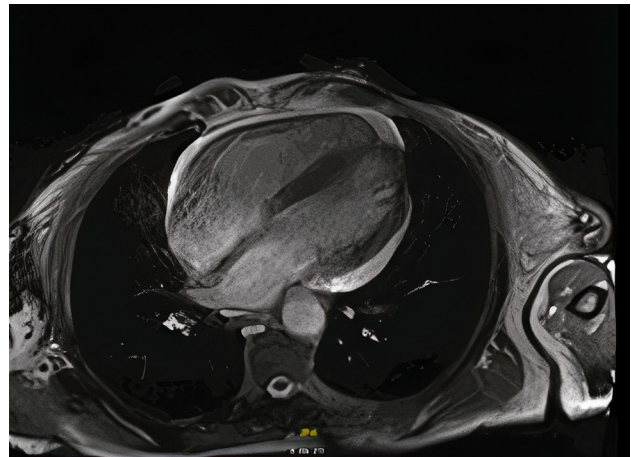
Electrocardiogram presented sinus rhythm with deep R waves of V1-V4 suggesting infiltrative pathology. The echocardiogram showed systolic pulmonary artery pressure of 59 mmHg and a thickened atrial septum suggestive of infiltrative cardiomyopathy. CMR revealed moderate hypertrophy of the septal midbasal segments, slight compromise of systolic function with shortening of myocardial inversion time and late enhancement pattern, compatible with infiltrative cardiomyopathy (Figure 2).

Nail capillaroscopy showed rarefaction of capillary density, tortuous capillaries and megacapillaries. Electromyography showed a pattern of severe myopathic/ myositis process which was confirmed by muscle biopsy that showed inflammatory myopathy. No amyloid deposits were found in subcutaneous fat tissue, transbronchial and muscle biopsies. Myelogram was normal. High-resolution lung computed tomography revealed extensive area of pulmonary fibrosis and ground-glass opacities. Right heart catheterization measured a mean pulmonary arterial pressure of 27mmHg.

Figure 1. Patient's hands with signs of sclerodactyly.



Figure 2. CMR: moderate hypertrophy of the septal midbasal segments, compatible with infiltrative cardiomyopathy (long axis, 4 chamber view).



Attending to these findings the diagnosis of MCTD was confirmed and the patient started 1g of methylprednisolone for three days, followed by a dual immunomodulation therapy consisting of high dose oral prednisolone (1 mg/kg/day) and cyclophosphamide (500mg/m<sup>2</sup> body surface area, administered every four weeks).

One year after the diagnosis, the patient was asymptomatic, with 60/80 points on MMT8 Score. ESR diminished to 13mm/1 hour, CK to 62U/L and proteinuria was in normal range. A second CMR showed late diffuse myocardium enhancement, suggestive of ventricle overload due to right overload pressure, and normal left ventricle ejection fraction. Right heart catheterization was repeated, that confirmed increased pulmonary artery hypertension (pulmonary systolic arterial pressure of 45mmHg and a transpulmonary pressure gradient of 26mmHg, suggesting precapillary pulmonary hypertension). Was referenced to a pulmonary hypertension centre, where started tadalafil 20mg/day. Attending to the evolution, the hypothesis of infiltrative cardiomyopathy was excluded, and the cardiac features were assumed as PH consequence. Currently, the patient is medicated with 5mg prednisolone/day and 150mg azathioprine/day, remaining asymptomatic.

## DISCUSSION

MCTD is a systemic autoimmune disorder that can affect any organ/system. The diagnosis of MCTD is difficult, symptoms are often non-specific and overlapping features occur sequentially over several years. In our case, the presence of positive anti-U1-RNP antibodies associated with Raynaud's phenomenon, puffy hands, myositis and synovitis led to the diagnostic suspicion of MCTD. She presented an unusual cardiac involvement resembling an infiltrative cardiomyopathy, with shortening of myocardial inversion time and late enhancement pattern. Attending to these findings, a systemic autoimmune disease was suspected, with an infiltrative cardiomyopathy associated (like amyloidosis or sarcoidosis) and the initial investigation was developed in that direction. Through the investigation, the hypothesis of MCTD with an initial atypical cardiac involvement was suspected, because none of the complementary exams support the presence of infiltrative cardiomyopathies<sup>8</sup> and the cardiac images executed after ini-

tiation of treatment already revealed a different pattern, that could be justified by the presence of right overload pressure. The treatment of MCTD is guided by the organ involvement and is similar to other connective tissue diseases<sup>2,5,9,10</sup>. We started treatment with corticosteroids and added cyclophosphamide attending to interstitial lung and kidney involvement, PH and myositis. Due to its role as the main cause of mortality in MCTD, early recognition of PH has gained relevance and is associated to a better prognostic<sup>2,5,9</sup>. In cases of MCTD with PH, there is an association with global failure of the right ventricle.<sup>10</sup>

## CONCLUSION

In conclusion, we can state that cardiac involvement initially led us to other differential diagnostic besides MCTD, however, after an extensive complementary study with exclusion of other diseases, MCTD was diagnosed. The early recognition of the different organ involvement is an important point, specially in the presence of PH. PH is the main cause of mortality among these patients, making early treatment very relevant for a better prognostic.<sup>1,2,4,5,7,9</sup>

Future research on MCTD based on large scale sample sizes is needed for better characterization of clinical features of the disease and consequently an earlier recognition and prompt treatment, which is directly related to the patient morbimortality.<sup>1</sup>

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

### SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

### ETHICAL ASPECTS

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

## REFERENCES

1. Tanaka Y et al (2019). 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol*. 2021 Jan;31(1):29-33.
2. Ortega-Hernandez, O.-D., & Shoenfeld, Y. (2012). Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*.2012; 26(1), 61 - 72
3. Patompong Ungprasert et al. (2014). Cardiac involvement in mixed connective tissue disease: A systematic review. *International Journal of Cardiology*.2014; 171 (3), 326–330.
4. Lundberg, I. E. (2005). Cardiac involvement in autoimmune myositis and mixed connective tissue disease. *Lupus*.2005; 14(9), 708–712.
5. Niklas, K., Niklas, A., Mularek-Kubzdela, T., & Puszczewicz, M. (2018). Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine*.2018; 97(28), e11437.
6. Mavrogeni S, Sfrikakis PP et al. Imaging Patterns of Cardiovascular Involvement in Mixed Connective Tissue Disease Evaluated by Cardiovascular Magnetic Resonance. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2015;14(2):111-6.
7. Mavrogeni SI, Sfrikakis PP, Koutsogeorgopoulou L, Markousis-Mavrogenis G, Dimitroulas T, Kolovou G, Kitis GD. Cardiac Tissue Characterization and Imaging in Autoimmune Rheumatic Diseases. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11):1387-1396.
8. Bejar D, Colombo PC, Latif F, Yuzefpolskaya M. Infiltrative Cardiomyopathies. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015;9(Suppl 2):29-38.
9. Lozada CJ, Hoffman RW. Management of mixed connective disease. *Future Rheumatol*. 2008;357\_367.
10. Végh J, Hegedus I, Szegedi G, Zeher M, Bodolay E. Diastolic function of the heart in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol*. 2007;26(2):176-81.

# Púrpura retiforme secundaria a *Rickettsia conorii*

## Retiform purpura secondary to *Rickettsia conorii*

David Ferreira<sup>1</sup>, João Cruz Cardoso<sup>2</sup>, Lucília Pessoa<sup>3</sup>, Nuno Catorze<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Internal Medicine Department. Centro Hospitalar Médio Tejo EPE. Abrantes (Portugal)

<sup>2</sup> Internal Medicine Department. Hospital Distrital de Santarém EPE. Santarém (Portugal)

<sup>3</sup> Critical Care Medicine Department. Centro Hospitalar Médio Tejo EPE. Abrantes (Portugal)

### ABSTRACT

Retiform purpura consists of branching purpuric lesions caused by a complete blockage of blood flow in the dermal/subcutaneous vasculature. It is an acute life-threatening disorder characterized by intravascular thrombosis and hemorrhagic infarction of the skin complicated with disseminated intravascular coagulation. It is commonly seen in acute infections following meningococcal and streptococcal infections. Few cases have been described of retiform purpura following rickettsial infections in the literature and rarely with this magnitude.

The purpose of this report is to highlight the possibility of this situation in critically ill patients. We report a case of a 62-year-old woman admitted in the intensive care unit with septic shock from *Rickettsia conorii*. She developed quickly an intense retiform purpura requiring several surgical interventions to control the necrosis. The dermatologic situation was only completely controlled with treatment of underlying situation. This is a severe complication of a critical infectious disease.

**Keywords:** Retiform purpura, vasculopathy, vasculitis, *Rickettsia conorii*.

### RESUMEN

La púrpura retiforme consiste en lesiones purpúricas ramificadas causadas por un bloqueo completo del flujo sanguíneo en la vasculatura dérmica/subcutánea. Es un trastorno agudo potencialmente mortal caracterizado por trombosis intravascular e infarto hemorrágico de la piel complicado con coagulación intravascular diseminada. Se ve comúnmente en infecciones agudas después de infecciones meningocócicas y estreptocócicas. Se han descrito pocos casos de púrpura retiforme tras infecciones por rickettsiosis en la literatura y rara vez de esta magnitud.

El propósito de este informe es resaltar la posibilidad de esta situación en pacientes críticamente enfermos. Presentamos el caso de una mujer de 62 años ingresada en la unidad de cuidados intensivos con shock séptico por *Rickettsia conorii*. Rápidamente desarrolló una intensa púrpura retiforme que requirió varias intervenciones quirúrgicas para controlar la necrosis. La situación dermatológica solo se controló por completo con el tratamiento de la situación subyacente. Esta es una complicación grave de una enfermedad infecciosa crítica.

**Palabras clave:** Púrpura retiforme, vasculopatía, vasculitis, *Rickettsia conorii*.

### INTRODUCTION

Branching purpuric lesions, also known as retiform purpura, are a net-like pattern of cutaneous hemorrhages reflecting the anatomy of the underlying blood supply to the dermis and subcutaneous tissue<sup>1</sup>. Retiform purpura occurs when intravascular thrombosis and hemorrhagic infarction of the skin that is rapidly progressive and accompanied by vascular collapse and disseminated intravascular coagulation.<sup>1</sup>

The commonest origin is the acute infections, most notably with meningococcal, staphylococcal, and streptococcal infection<sup>1</sup>. Retiform purpura caused by rickettsial infection is very rarely reported in the literature<sup>1</sup>. If the etiology of purpura is promptly diagnosed as a rickettsial infection and treated accordingly, the outcome will be excellent. We report a case of a 62-year-old woman with rickettsial infection in septic shock evolving with retiform purpura.<sup>2</sup>

### CASE DESCRIPTION

A 62-year-old woman was admitted to the emergency department of our hospital with a fever, generalized myalgia, anorexia and a recent rash that was erythematous initially, starting over her bilateral lower limbs and hands and progressing rapidly to involve her back and trunk. Her medical history included hypertension, dyslipidaemia,

obesity, and depression. The patient lived in a rural area and had been exposed to 2 dogs at home but had no recollection of tick exposure. On examination, she was in severe distress with a high fever of 39.4°C, tachycardia, hypotensive and had a disseminated, purpuric rash over her body with areas of hemorrhage over both legs, hands, and the trunk. Her higher mental functions were intact. Laboratory findings included leukocytosis, severe thrombocytopenia, acute renal failure, increased levels of liver enzymes, creatine kinase and lactate dehydrogenase.

She was admitted to the intensive care unit (ICU) in a state of septic shock and given broad-spectrum antimicrobial drug therapy (4<sup>th</sup> day of onset symptoms). During the next 24h she evolved in to multiorgan failure, severe jaundice, liver failure, and acute lung injury developed, disseminated intravascular coagulation (DIC) and the rash became black, necrotic with a few hemorrhagic blebs and muscle exposure in the lower extremities (Figure 1). Further investigation was preformed upon admission in the ICU with skin biopsy of the purpuric lesions. From the instigation initially preformed upon admission in the emergency room, the serologic testing resulted in the identification of antibodies of *Rickettsia* by indirect immunofluorescence (*Rickettsia conorii* - IgM 303, IgG 80) and positive hemocultures for *Rickettsia conorii*. The antimicrobial drug therapy was switched to intravenous doxycycline. The skin biopsy, that was sent to another center, revealed



Figure 1. Purpura over her body upon 48h of hospital admission. Muscle tissue visible.



Figure 2. Exposure on the calcaneal tendon in the right ankle.



Figure 3. Near-total recovery on the 22<sup>nd</sup> day



a prominent thrombosis with neutrophilic inflammation and positive detection of *Rickettsia conorii* DNA by polymerase chain reaction. Serologic testing for *Rickettsia* was not repeated.

As time progressed, it was possible to observe clinical recovery. The skin lesions required several surgical interventions to control the necrosis and exposure on the calcaneal (Achilles) tendon in the right ankle (Figure 2). Antipyretics, antiallergy drugs, and topical emollients were also applied. She recovered almost completely, with regression of the rash at follow-up after 22 days and transferred to the surgical ward (Figure 3).

## DISCUSSION

Retiform purpura can occur in a life-threatening disorder characterized by sudden progressive cutaneous hemorrhage and necrosis<sup>3</sup>. It often affects the distal extremities, especially when patients are on vasopressors and have an additional component of peripheral gangrene related to pressor use<sup>3</sup>. Cutaneous involvement with DIC is also characteristically symmetric<sup>4</sup>. Because of the high mortality associated with DIC, prompt recognition and rapid treatment of the underlying cause is essential<sup>4</sup>. While the underlying etiology is identified and corrected, hemodynamic support, including optimization of fluid status, blood pressure, temperature, and pH is critical.<sup>3</sup>

The clinical presentation of rickettsial infection has a wide spectrum ranging from undifferentiated fever to multiorgan involvement leading to fatal outcomes<sup>1</sup>. It can present with various cutaneous manifestations, typically features a skin rash including discrete macular-papular lesions distributed mainly in the hands, limbs, chest, abdomen, and the soles of the feet<sup>1</sup>. However, there are many other variations, including fern leaf pattern skin necrosis, patchy necrotic lesions, and cutaneous edema. Identification of cutaneous lesions in rickettsial infections plays a pivotal role in making a diagnosis early.<sup>1</sup>

In the literature, rickettsial infections are very rarely reported to cause retiform purpura. Treating the infection is fundamental in reversing the situation. The first drug of choice for rickettsial disease is doxycycline<sup>5</sup>. Alternatively, chloramphenicol can be used<sup>5</sup>. Some strains of *Rickettsia conorii* are poorly responsive to standard antirickettsial drugs, including tetracycline or doxycycline, and alternative treatment should be issued<sup>5</sup>. The treating physician should consider the possibility of rickettsial infection in the etiological diagnostic workup of any patient who presents with a severe purpuric and hemorrhagic rash.

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

### SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

### ETHICAL ASPECTS

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

## REFERENCES

1. Dalugama C, Gawarammana IB. Rare presentation of rickettsial infection as purpura fulminans: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1).
2. Wysong A, Venkatesan P. An approach to the patient with retiform purpura: Approach to retiform purpura. *Dermatol Ther.* 2011;24(2):151–72.
3. Georgesen C, Fox LP, Harp J. Retiform purpura: Workup and therapeutic considerations in select conditions. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(4):799–816.
4. Sheikh AB, Javed N, Stoltze K. Diffuse Dermal Angiomatosis Manifestation of Underlying Severe Peripheral Vascular Disease. *EJCRIM.* 2020;7.
5. Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, Dahlgren FS, Drexler NA, Dumler JS, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis - United States: A practical guide for health care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(2):1–44.



# Un pequeño dolor con una gran explicación: neurofibroma plexiforme cutáneo

## *A little pain with a great explanation: cutaneous plexiform neurofibroma*

Virginia González Hidalgo, Antonio Gallardo Pizarro

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



Mujer de 54 años, con antecedentes de Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) que presentaba lesión dolorosa de larga evolución en la mano derecha. Sin clínica constitucional, antecedente de traumatismo, ni quirúrgicos en la zona. En la exploración física destacaba gran lesión, de consistencia blanda, mal definida e irregular localizada en eminencia hipotenar de la mano derecha (Imagen1). Analíticamente sin alteraciones. El antecedente de NF1 junto al característico aspecto de la lesión llevó al diagnóstico de neurofibroma plexiforme (NP).

El NP es un tumor benigno, poco frecuente, que se produce en el tejido que recubre los nervios periféricos. Es casi anecdótico su diagnóstico de forma aislada, siendo típico en pacientes con NF1. Presentan un aspecto característico multinodular, con bordes mal definidos e irregulares, que puede llegar a afectar varios nervios, lo que les da un característico aspecto, que junto con el antecedente de NF1 puede llevarnos el diagnóstico. Pueden adquirir gran tamaño, aunque es rara su degeneración maligna o la presencia de metástasis a distancia. Su traducción clínica es dolor, alteraciones de la sensibilidad, deformidad e incluso disfunción. El tratamiento es quirúrgico. La asociación de terapia con radioterapia o quimioterapia no se contempla por la baja incidencia de transformación maligna.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

### FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liu S, Zhou X, Song A, Huo Z, Wang Y, Liu Y. Giant plexiform neurofibroma of thigh in a young woman. *Postgrad Med J.* 2019;95(1126):459-60.
2. Khajavi M, Khoshirsat S, Ahangarnazari L, Majdinasab N. A brief report of plexiform neurofibroma. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(2):256-60.
3. Abbas O, Bhawan J. Cutaneous plexiform lesions. *J Cutan Pathol.* 2010;37(6):613-23.

Correspondencia: virginiagonhid@gmail.com

Cómo citar este artículo: González V, Gallardo A.

Un pequeño dolor con una gran explicación: neurofibroma plexiforme cutáneo. *Galicia Clin* 2023; 84-3: 41.

Recibido: 19/11/2022 ; Aceptado: 12/12/2022 // <https://doi.org/10.22546/70/4016>

# Disección de la arteria carótida interna con parálisis del nervio Hipogloso

## *Internal carotid artery dissection with Hypoglossal nerve palsy*

Ângela Mota<sup>1</sup>, Luís Isidoro<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Internal Medicine Assistant. Centro Hospitalar Tondela-Viseu. Viseu (Portugal)

<sup>2</sup> Neurology Assistant. Centro Hospitalar Tondela-Viseu. Viseu (Portugal)

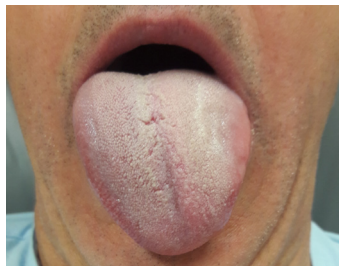


Figure 1

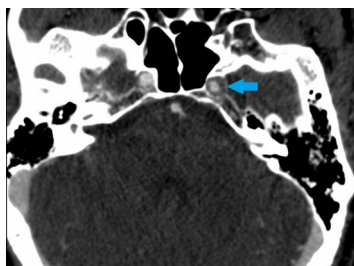


Figure 2

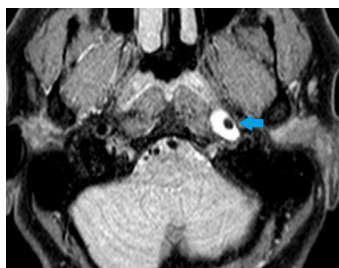


Figure 3



Figure 4

A 52-year-old man with previous medical history of arterial hypertension was admitted with a 5-day-history of sudden, pulsatile, left hemi-cranial headache and left cervical pain, followed by discrete dysarthria 3 days after onset. Six days before admission, the patient lifted heavy objects. On physical examination, it was relevant left tongue deviation on protrusion (Figure 1) with ipsilateral weakness. The analytical study and cranial computed tomography (CT) was normal. It was performed an angio CT and a magnetic resonance that confirm the presence of left internal carotid artery dissection from the carotid bulb to the base of the skull (Figures 2-4). The patient started with aspirin 100 mg/day, a statin, adjusted antihypertensive therapy and rehabilitation therapy. Follow up Doppler at 6 months revealed total recanalization.

Carotid artery dissection causes cranial nerve palsies in 12% of patients. Lower cranial nerves can be affected, but isolated hypoglossal nerve palsy is rare<sup>1</sup>. The most common clinical manifestations are unilateral headache, cervical pain and ischemic signals accompanied by a partial Horner's syndrome<sup>2</sup>. Conventional angiography is being replaced by magnetic resonance as the gold standard in the diagnosis of this entity<sup>2</sup>. Regarding the treatment, there is no evidence of superiority of anticoagulation over antiplatelet therapy in prevention of stroke after carotid artery dissection<sup>3</sup>. About 90% of stenosis resolves and

the most of occlusions are recanalized<sup>2</sup>. The mortality is less than 5% and 75% of the patients make a good functional recovery<sup>2</sup>. Besides the good prognosis, the clinical suspicion is important, improving the proper treatment and prognosis.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

#### SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

#### ETHICAL ASPECTS

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

#### REFERENCES

1. Mokri B, Silbert PL, Schievink WI, Piepgras DG. Cranial nerve palsy in spontaneous dissection of the extracranial internal carotid artery. *Neurology*. 1996;46(2):356-9.
2. Schievink WI. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med*. 2001;344(12):898-906.
3. Kennedy F, Lanfranconi S, Hicks C, Reid J, Gompertz P, Price C, et al. Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology*. 2012;79(7):686-9.

Correspondencia: angelamota1987@gmail.com

Cómo citar este artículo: Mota A, Isidoro L

Internal carotid artery dissection with Hypoglossal nerve palsy. *Galicía Clin* 2023; 84-3: 42.

Recibido: 21/03/2023 ; Aceptado: 16/07/2023 // <https://doi.org/10.22546/70/4097>

