GALICIA CLÍNICA

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

Volumen 80 | Número 1
Enero 2019

Revista oficial da Sociedade Galega de Medicina Interna (SOGAMI)

DIRECTOR
José López Castro
Servicio de Medicina Interna HCML (Lugo)

DIRECTOR ADJUNTO
Manuel Fernández Muinelo
Servicio de Medicina Interna CHUO (Ourense)

HEREDEROS DEL FUNDADOR DE GALICIA CLÍNICA
Luís Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Heredero del fundador de Galicia Clínica
Mercedes Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Heredera del fundador de Galicia Clínica

COMITÉ EDITORIAL
Gustavo Adolfo Parra Zuluaga MD FACP
Dep. Medicina Interna, Profesor Asociado Universidad Autónoma de Bucaramanga-UNAB (Bucaramanga, Colombia)
Jorge Óscar García Méndez
Dep. Medicina Interna-Infectología (Ciudad de México, México)
María Teresa Alves Pérez
NECOM Universidad de Vigo (Vigo, España)
Emilio José Casariego Vales
S. de Medicina Interna HULA (Lugo, España)
Antonio Javier Chamorro Fernández
S. de Medicina interna CAUSA (Salamanca, España)
José Antonio Díaz Peromingo
S. de Medicina Interna HCUS (Santiago de Compostela, España)
Javier de la Fuente Aguado
S. de Medicina interna POVISA (Vigo, España)
Juan Antonio Garrido Sanjuán
S. de Medicina interna CHUF (Ferrol, España)
Carlos González Guitián
S. de Biblioteconomía CHUAC (A Coruña, España)
Fernando Antonio De La Iglesia Martínez
S. de Medicina interna CHUAC (A Coruña, España)
Miguel Marcos Martín
S. de Medicina interna CAUSA (Salamanca, España)
Paula Pesqueira Fontán
S. de Medicina interna Hospital Barbanza (A Coruña, España)
Ramón Rabuñal Rey
Unidad de Enfermedades Infecciosas HULA (Lugo, España)
Hugo Guillermo Ternavasio de la Vega
S. de Medicina interna CAUSA (Salamanca, España)
Juan Torres Macho
Director médico Hospital Infanta Crisitina (Madrid, España)

COMITÉ CIENTÍFICO
Marianne Camargo
Dpto. Internal Medicine Mount Sinai Medical Center (NYC, Estados Unidos)
Luis Barreto Campos
Dep. Medicina Interna (Lisboa, Portugal)
José Luis Díaz Díaz
S. de Medicina interna CHUAC (A Coruña, España)
Elena Fernández Bouza
S. de Medicina interna CHUF (Ferrol, España)
María José García Pais
S. de Medicina interna HULA (Lugo, España)
Arturo González Quintela
S. de Medicina interna HCUS (Santiago de Compostela, España)
Francisco Luís Lado Lado
S. de Medicina interna HCUS (Santiago de Compostela, España)
José Masferrer Serra
S. de Medicina interna HCV (Ourense, España)
Julio Montes Santiago
S. de Medicina interna. EOXI Vigo (Vigo, España)
Rafael Monte Secades
S. de Medicina interna HULA (Lugo, España)
José Domingo Pereira Andrade
S. de Medicina interna CHUAC (A Coruña, España)
Antonio Pose Reino
S. de Medicina interna HCUS (Santiago de Compostela, España)
Jorge Luis Torres Triana
S. de Medicina interna CAUSA (Salamanca, España)
Francisco Javier García Sánchez
S. de Medicina interna Hospital Quirón-Salud (Toledo, España)

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano

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

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

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info

CC BY NC ND

Índice

Summary

EDITORIAL

2 **Enfisema y tabaquismo en pacientes con exposición ocupacional al asbesto**
Brun Otero M
http://doi.org/10.22546/51/1927

ORIGINAL

4 **Enfisema y tabaquismo en pacientes con exposición laboral al amianto**
Emphysema and smoking in patients with occupational exposure to asbestos
Macía Suárez D, Sánchez Rodríguez E, Bello Peón MJ, Diego C
http://doi.org/10.22546/51/1279

CASOS CLÍNICOS

9 **Enfermedad de Creuztfeldt-Jakob: presentación de dos casos y revisión de la literatura**
Creuztfeldt-Jacob disease: presentation of two cases and systematic review
Fernández Castro I, Valle Feijoo Mª La; Lorenzo González, JR; De La Fuente Aguado J
http://doi.org/10.22546/51/1737

12 **Varón de 61 años con deterioro cognitivo subagudo y ataxia de la marcha**
61-year-old male with subacute cognitive impairment and ataxia
González Noya A, Lorenzo Vizcaya AM, Fernández González R, Rodríguez Gómez D
http://doi.org/10.22546/51/1634

14 **Atenção às Mucosas! – Aftose Oral Recorrente como apresentação de Leucemia Linfocítica de Grandes Células Granulares**
Heads up for the mucous membranes! – Recurrent oral aphthosis as first sign of large granular cell lymphocyte leukemia
Rola A, Xavier Pires S, Maia Cruz C
http://doi.org/10.22546/51/1639

UN RINCÓN PARA LA HISTORIA

16 **Darío Álvarez Limeses, médico e intelectual tudense**
Bugarín González R
http://doi.org/10.22546/51/1928

Enfisema y tabaquismo en pacientes con exposición ocupacional al asbesto

Miguel Brun Otero
Complexo Hospitalario Universitario de Ferrol. Ferrol (La Coruña)

El artículo “Enfisema y tabaquismo en pacientes con exposición ocupacional al asbesto” constituye en nuestro conocimiento el primer artículo publicado en España de estas características. También en la literatura médica hay escasos artículos publicados que hayan estudiado la relación del enfisema y el tabaquismo en pacientes con antecedente de exposición ocupacional al asbesto[1-5], lo cual proporciona mayor importancia al presente trabajo. De todos estos artículos el que ha estudiado específicamente la relación entre enfisema y exposición al asbesto es el trabajo de Huuskonen del año 2004[2], si bien, él lo hace con trabajadores de la construcción, partiendo de 2 premisas: una, que el enfisema se ha relacionado con otras patologías asociadas a exposiciones ocupacionales, como es la silicosis o la neumoconiosis de los mineros del carbón, y, dos, que los trabajadores de la construcción se exponen a un ambiente con numerosos agentes que tienen efectos perjudiciales sobre el pulmón, uno de los cuales podría ser el enfisema. Lo primero que hay que destacar del presente trabajo es que dentro de este grupo de trabajadores y, como cabía esperar, el enfisema se asoció a la historia de tabaquismo, de hecho, dentro del grupo de los nunca fumadores no se objetivó enfisema. Esto concuerda con otros trabajos publicados. El porcentaje de enfisema dentro del grupo de los fumadores y exfumadores es elevado (12 trabajadores con enfisema dentro de los 35 fumadores y exfumadores, es decir, un 34,28%). Esta cifra tan elevada puede ser explicada por el hecho de que los trabajadores objetos del estudio provienen de la construcción naval, la cual ha sido junto con la extracción del mineral, manipulación de cemento que contenga asbesto, también conocido como fibrocemento o uralita, y aislamientos, los trabajos donde ha habido una mayor exposición al amianto[6-11]. El trabajo de Huuskonen precisamente encontró asociación entre la exposición intensa al amianto y la presencia de enfisema. También el estudio japonés de 2018[5] encuentra correlación entre el grado de tabaquismo, la presencia de cambios de fibrosis y enfisema y el derrame pleural con el hallazgo de cáncer de pulmón en una población de más de 2000 trabajadores a los que se hizo Tomografía Computarizada (TC) de baja dosis para detectar patología ocasionada por el asbesto. Otro hallazgo de interés en el presente estudio es la correlación entre grado de tabaquismo y la presencia de enfisema.

Como crítica al presente estudio se echa de menos una descripción así como detallar el número de trabajadores afectados por cada una de las patologías relacionadas con la exposición al amianto o asbesto, a saber: placas pleurales, engrosamiento pleural difuso, fibrosis pulmonar por asbesto o asbestosis, derrame pleural, o presencia de patología maligna como el cáncer de pulmón o el mesotelioma[12]. Si bien, la muestra es pequeña, tal y como reconocen los autores, y es, por tanto, dificil valorar la asociación de enfisema con algún otro hallazgo radiológico, hubiera sido interesante conocer la incidencia de la enfermedad por asbesto y su proporción en este grupo de trabajadores.

Teniendo en cuenta que el enfisema constituye por sí solo un factor de riesgo para el cáncer de pulmón, y en este grupo su incidencia es eleva-

Correspondencia: miguel.brun.otero@sergas.es

Cómo citar este artículo: Brun Otero M.
Enfisema y tabaquismo en pacientes con exposición ocupacional al asbesto. Galicia Clin 2019; 80 (1): 2-3
Recibido: 26/02/2019; Aceptado: 01/03/2019 // http://doi.org/10.22546/51/1927

"en la literatura médica hay escasos artículos publicados que hayan estudiado la relación del enfisema y el tabaquismo en pacientes con antecedente de exposición ocupacional al asbesto1-5, lo cual proporciona mayor importancia al presente trabajo"

da, el importante grado de tabaquismo de esta serie de trabajadores, y que el asbesto está reconocido como carcinógeno del grupo IA para cáncer de pulmón por la IARC (International Agency Research for Cancer), organismo dependiente de la OMS (Organización Mundial de la Salud), esto es, se sabe que produce cáncer de pulmón en humanos, además de haberse descrito un efecto sinérgico con el tabaquismo, no sería descabellado pensar que este grupo de trabajadores podrían ser candidatos a un programa de screening de cáncer de pulmón con TC de baja dosis tal como propone el estudio NSLT[13]. No obstante, este punto debería ser confirmado mediante otro tipo de estudio.

La importancia, por tanto, del presente trabajo es el ser el primero de estas características publicado en nuestro país y, tal como concluyen los autores, el haber demostrado una relación entre enfisema paraseptal y tabaquismo acumulado en un grupo de trabajadores expuestos intensamente al asbesto, como lo son los trabajadores de la industria naval.

Bibliografía

1. Remy-Jardin M, Sobaszek A, Duhamel A, Mastora I, Zanetti C, Remy J. Asbestos-related pleuropulmonary diseases: evaluation with low-dose four-detector row spiral CT. Radiology. 2004;233:182-90.
2. Huuskonen O, Kivisaari L, Zitting A, Kaleva S, Vehmas T. Emphysema findings associated with heavy asbestos-exposure in high resolution computed tomography of finnish construction workers. J Occup Health 2004 Jul;46(4):266-71.
3. Vierikko T, Järvenpää R, Toivio P, Uitti J, Oksa P, Lindholm T, et al. Clinical and HRCT screening of heavily asbestos-exposed workers. Int Arch Occup Environ Health. 2010;83:47-54.
4. Vehmas T, Oksa P. Chest HRCT signs predict deaths in long-term follow-up among asbestos exposed workers. Eur J Radiol. 2014 Oct;83 (10):1983-7.
5. Katoa K, Gembab K, Ashizawac K, Arakawad H, Hondae S, Noguchif N, Hondac S, Fujimotog N, Kishimoto T. Low-dose chest computed tomography screening of subjects exposed to asbestos. Eur J Radiol. 2018 Apr; 101:124-128.
6. Soulat JM, Lauque D, Esquirol Y, Déprés M, Giron J, Claudel R, et al. High-resolution computed tomography abnormalities in ex-insulators annually exposed to asbestos dust. Am J Ind Med. 1999 Dec;36(6):593–601.
7. Tagnon I, Blot WJ, Stroube RB, Day NE, Morris LE, Peace BB, et al. Mesothelioma associated with the shipbuilding industry in coastal Virginia. Cancer Res. 1980 Dec;40(11):3875–9.
8. McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Hodgson JT. Mesothelioma mortality in Great Britain from 1968 to 2001. Occup Med (Lond). 2005 Mar 1;55(2):79–87.
9. Darnton AJ, McElvenny DM, Hodgson JT. Estimating the number of asbestos-related lung cancer deaths in Great Britain from 1980 to 2000. Ann Occup Hyg. 2006 Jan 1;50(1):29–38.
10. Jemal A, Grauman D, Devesa S. Recent geographic patterns of lung cancer and mesothelioma mortality rates in 49 shipyard counties in the United States, 1970-94. Am J Ind Med. 2000 May;37(5):512–21.
11. Van Oyen SC, Peters S, Alfonso H, Fritschi L, de Klerk NH, Reid A, et al. Development of a Job-Exposure Matrix (AsbJEM) to Estimate Occupational Exposure to Asbestos in Australia. Ann Occup Hyg. 2015 Jul;59(6):737–48.
12. Diego Roza C, Cruz Carmona MJ, Fernández Álvarez R, Ferrer Sancho J, Marín Martínez B, Martínez González C, Rodríguez Portal JA, Romero Valero F, Villena Garrido V. Recomendaciones sobre el diagnóstico y manejo de la enfermedad pleural y pulmonar por asbesto. Arch Bronconeumol 2017;53:437-42.
13. D.R. Aberle, A.M. Adams, C.D. Berg, W.C. Black, J.D. Clapp, R.M. Fagerstrom, National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med., 365 (2011), pp. 395-409.

Enfisema y tabaquismo en pacientes con exposición laboral al amianto

Emphysema and smoking in patients with occupational exposure to asbestos

David Macía Suárez[1], Estela Sánchez Rodríguez[2], María José Bello Peón[3], Carmen Diego[3]

[1]Hospital Universitario Lucus Augusti. [2]Universidade de Vigo. [3]Complexo Hospitalario Universitario de Ferrol

Abstract

Objective: To study the association between the smoking degree and the appearance of emphysema in patients with a history of asbestos exposure in our region.

Material and methods: Patients included in the screening program of asbestos exposure are reviewed, including both tobacco exposure and thoracic CT studies of patients valuated between June 2012 and August 2013, recording both their status as non-smokers, former and current smokers, as well as their accumulated smoking rate (when applicable). Patients were classified according to the presence of paraseptal, centrolobulillar or diffuse emphysema in imaging studies.

Results: A total of 55 patients were included. A statistically significant difference ($p = 0.006$) was found at cumulative smoking data in number of patients with paraseptal emphysema compared to patients without emphysema (55.60 ± 28.25 packages/year versus 28.19 ± 23.25 packages/year).

Conclusions: Tobacco consumers exposed to asbestos present more often paraseptal emphysema than those non-smokers exposed to asbestos.

Keywords: Asbestos; Tobacco; Pulmonary emphysema

Resumen

Objetivo: Estudiar la asociación entre el grado de tabaquismo y la aparición de enfisema en pacientes con antecedentes de exposición al asbesto en nuestra región.

Material y métodos: Se estudian los datos de exposición al tabaco y se revisan los estudios de TC torácica de los pacientes incluidos en el protocolo de revisión por exposición laboral previa al amianto realizados entre junio de 2012 y agosto de 2013, registrando tanto su condición de no fumadores, ex-fumadores o fumadores, como su grado de tabaquismo acumulado (cuando corresponda), así como clasificando a los pacientes en función de la aparición de datos de enfisema (paraseptal, centrolobulillar o difuso) en los estudios de imagen.

Resultados: Se incluyeron un total de 55 pacientes. Se demostró una diferencia estadísticamente significativa (p=0,006) al comparar los datos de tabaquismo acumulado en número de paquetes/año para los pacientes que presentaban enfisema paraseptal respecto a los que no, siendo la media de paquetes/año de 55,60 (± 28,25) paquetes/año frente a 28,19 ± 23,25 paquetes/año.

Conclusiones: Los pacientes consumidores de tabaco expuestos al amianto presentan con mayor frecuencia enfisema paraseptal que aquellos pacientes no fumadores expuestos al amianto.

Palabras clave: Asbesto; Tabaco; Enfisema pulmonar

Introducción

Se conoce desde hace tiempo que el tabaquismo induce, a través de múltiples mecanismos, la aparición de patología, tanto pulmonar como a otros niveles[1], incluyendo el desarrollo de enfisema mediante un desequilibrio enzimático entre proteasas y antiproteasas[2]. De igual modo, es sabido que la exposición a fibras de asbesto condiciona, tras largos períodos de latencia, la aparición de patología a múltiples niveles, no exclusivamente respiratorios[3]. Con posterioridad ha sido demostrada la relación entre ambos factores[4], en una relación más que sumatoria que ha llegado a ser descrita como sinérgica[5] por algunos autores.

Resulta difícil realizar estudios en este tipo de pacientes, debido a que la fisiopatología determina elevados períodos de latencia (incluso superiores a 30 años[3]), implicando problemas de seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes. En nuestra región la exposición al amianto ha sido elevada en determinados entornos laborales, como el sector de la construcción naval. Por ello, desde el año 2006, se realiza en colaboración con Atención Primaria un protocolo de vigilancia en los ex-trabajadores expuestos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en los principales buscadores (PubMed, Embase, Google scholar) no encontrando ningún estudio que abordase la asociación entre el grado de tabaquismo y la aparición de enfisema en pacientes con antecedentes de exposición al asbesto en nuestro país. Conocer dicha asociación constituyó el objetivo del presente trabajo.

Material y métodos

El presente trabajo se trata de un estudio observacional. El período de reclutamiento fue desde junio de 2012 hasta agosto de 2013 (14 meses). Los pacientes incluidos fueron seleccionados del protocolo de vigilancia en los ex-trabajadores expuestos a fibras de amianto que se realiza por parte de Atención Primaria desde el año 2006 en nuestra Área Sanitaria. Este protocolo, de carácter voluntario, incluye la realización anual de una anamnesis, con historia clínica y exploración física específica, así como la obtención de estudios de radiología simple y espirométricos. Cuando al-

Correspondencia: david.macia.suarez@sergas.es

Cómo citar este artículo: Macía Suárez D, Sánchez Rodríguez E, Bello Peón MJ, Diego C
Enfisema y tabaquismo en pacientes con exposición laboral al amianto. Galicia Clin 2019; 80 (1): 4-8

Recibido: 22/05/2019; Aceptado: 25/05/2019 // http://doi.org/10.22546/51/1279

guno de ellos muestra alguna alteración, los pacientes son remitidos a la consulta específica de Neumología en donde se evalúan solicitando un estudio de Tomografía computarizada (TC). A todos aquellos pacientes enviados para su estudio específico, se les ofertó la posibilidad de formar parte del estudio, constituyendo el criterio de inclusión en el trabajo. La no asistencia a la consulta posterior a la realización del estudio de imagen y el rechazo a la participación en el trabajo fueron considerados los únicos criterios de exclusión, dado que no había menores de edad en el protocolo de vigilancia. Una vez obtenida autorización, se realizó un estudio de TC torácica, sin contraste intravenoso, con el paciente en decúbito supino y realizando una apnea sostenida en inspiración forzada, para la que previamente había sido entrenado por el personal técnico responsable, siendo distribuidos de manera aleatoria entre una de estas dos máquinas:

- TC multidetector de 64 cortes (LightSpeed VCT ST, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA).
- TC multidetector de 16 cortes (BrightSpeed, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA).

En la máquina de 64 detectores el protocolo aplicado fue el siguiente:

Tipo de exploración helicoidal, con un tiempo de rotación de 0,6 segundos, cobertura de detector 40 mm, espesor helicoidal 0,625 mm, pitch 0,984:1, velocidad 39,37 mm/rot, SFOV large body, kV 100, mA 350 con smart mA, con algoritmo de reconstrucción de imagen “Soft” (W=350, L=40), realizando reconstrucciones retrospectivas complementarias con el algoritmo “Lung” (W=1500, L=-700) y “Soft” (W=400, L=40), ambas con intervalos y espesores de 0,625 mm, los mínimos que permite la máquina.

En la máquina de 16 detectores debieron realizarse algunos ajustes por motivos técnicos, quedando el protocolo de la siguiente manera:

Tipo de exploración helicoidal, con un tiempo de rotación de 0,6 segundos, 16 filas de detector con cobertura de 20 mm, espesor de corte de 1,25 mm, pitch 1,375:1, velocidad 27,5 mm/rot, SFOV large, a 120 kV y 225 mA, con tipo de reconstrucción “Stnd” (W=350, L=40), añadiendo reconstrucción retrospectiva con el algoritmo “Lung” (W=1500, L=-500) y con algoritmo “Soft” (W=400, L=40), ambas con espesores de 1,25 mm, intervalos de 0,800 mm, los mínimos que permite la máquina.

Los estudios fueron sistemáticamente visualizados en las consolas de trabajo de los equipos (Advantage Workstation GE Healthcare Volume Share 3, con versión de software AW version vxtl_8_4$_3$), por un radiólogo con más de seis años de experiencia en este tipo de pacientes, con plena libertad para modificar los parámetros de visualización y postprocesado de imágenes, hasta un grosor de corte máximo de cinco milímetros, en reconstrucción multiplanar en función de las necesidades o dudas diagnósticas, incluyendo una valoración en algoritmo de TC de alta resolución (con un grosor de corte milimétrico).

Se establecieron dos grupos de pacientes, aquellos que presentaban datos de enfisema y aquellos que no los presentaban, clasificando a los primeros en:

- Enfisema paraseptal: Presencia de zonas transparentes sin engrosamientos septales asociados, de predominio subpleural, frecuentemente con bullas subpleurales añadidas, que traduce dilataciones de conductos y sacos alveolares[6] (Figura 1).
- Enfisema centrolobulillar: Áreas multifocales transparentes sin paredes visibles que afectan preferentemente a los bronquiolos respiratorios del centro de los acinos y lobulillos secundarios. Es más frecuente en fumadores y lóbulos superiores[6].
- Enfisema difuso: Reducción uniforme de la atenuación parenquimatosa y disminución de las estructuras vasculares. El enfisema centrolobulillar severo puede ser indistinguible[6].

Para mantener ciego al revisor y proteger los datos de los pacientes, todos ellos fueron previamente codificados mediante un cifrado de siete números, no teniendo acceso a los datos clínicos durante el proceso de visualización de imágenes.

Los datos demográficos y clínicos fueron obtenidos, tras revisión de la historia clínica de los pacientes, en la anamnesis de la primera consulta de Neumología realizada dentro del protocolo de vigilancia postocupacional al asbesto, una vez los pacientes habían sido remitidos desde Atención Primaria. Se registraron el sexo y la edad, clasificándolos según su hábito tabáquico en[7]:

- Fumador activo: Persona que ha fumado al menos un cigarrillo al día en los últimos 6 meses.
- Ex-Fumador: Persona que, siendo fumadora, se ha mantenido sin fumar por lo menos los últimos 6 meses.
- No Fumador: Persona que nunca ha fumado o que fumó menos de 100 cigarrillos en su vida.

Se recuperó el grado de tabaquismo, registrado en paquetes-año[8]. A tal efecto, se consideró un cigarro puro equivalente a cinco cigarrillos.

Para los cálculos estadísticos se ha empleado el paquete estadístico SPSS en su versión IBM SPSS Statistics 19.0.0. Se estudia la asociacion entre variables cualitativas con el test chi-cuadrado. Se realiza la comparacion de medias con el test T de Student, tras comprobar la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov, y la igualdad de varianzas con el test de Levene.

Para la participación en el estudio, se solicitó consentimiento informado escrito siguiendo las recomendaciones previamente realizadas por parte del Comité de Ética en Investigación Científica (CEIC) de Galicia, que con fecha 7 de Junio de 2012 autorizó la realización del presente trabajo (Código de registro 2012/136).

Resultados

El número total de pacientes incluidos en el estudio fue 55, y todos fueron de sexo masculino, con una edad media a la incorporación del estudio de 69,54 años.

De los 55 pacientes, 20 (el 36,36%) se declaraban no fumadores, 28 pacientes (el 50,91%) se catalogaron como ex-fumadores en el momento de acudir a consulta, y 7 pacientes (el 12'73%) como fumadores.

De los pacientes fumadores y ex-fumadores, se calculó el tabaquismo acumulado según los datos referidos en sus historias digitales, obteniendo un tabaquismo medio calculado en paquetes/año de 36,02 paquetes/año, con una desviación típica de 27,39 y una mediana de 30 paquetes/año. El tabaquismo acumulado mínimo registrado fue de 0'75 paquetes/año, y el máximo, de 100 paquetes/año.

Al visualizar sus estudios de imagen, de los 55 pacientes, 10 presentaban datos de enfisema paraseptal (el 18,18%) (Figura 1), 2 pacientes (el 3,64%) enfisema centrolobulillar, y ningún paciente fue descrito como enfisema difuso.

Se identificó una diferencia estadísticamente significativa (Figura 2) al comparar los datos de tabaquismo acumulado en número de paquetes/año (p=0,006) entre los pacientes que presentaban enfisema paraseptal y los que no, siendo la media de paquetes/año de los pacientes sin enfisema de 28,19 (desviación típica 23,25 paquetes/año) alcanzando dicha media en aquellos pacientes enfisematosos los 55,60 paquetes/año (con una desviación típica de 28,25 paquetes/año). No se encontraron diferencias estadísticas en el enfisema centrolobulillar, probablemente debido al escaso tamaño de la muestra. En la tabla 1 se adjuntan los datos poblacionales segregados en función de la presencia o no de enfisema paraseptal.

Tabla 1. Datos poblacionales

	No enfisema paraseptal	Enfisema paraseptal
Edad (años), media (DE)	68,42 (8,29)	67,6 (4,81)
Hábito tabáquico (%) -Fumador activo -Ex – fumador -No fumador	8,89 46,67 44,44	30 70 0
Tabaquismo acumulado (paquetes –año), media (DE)	28,19 (23,25)	55,60 (28,25)

Discusión

Que tanto el tabaco[1] como la exposición previa a fibras de amianto[3] inducen patología es algo conocido desde hace tiempo, al igual que su potenciación mutua[4,5]. Sin embargo, y pese a la elevada exposición que en determinadas regiones se tuvo a este tipo de sustancias (en nuestra área sanitaria, condicionada por la industria de construcción naval), no existen apenas artículos científicos publicados a este respecto. De hecho este es, en nuestro conocimiento, el primer artículo asociando tabaco y exposición al amianto con la aparición de enfisema en pacientes en España.

El tamaño muestral de este estudio fue de 55 pacientes, lo que constituye una cohorte relativamente pequeña si comparamos con otros estudios similares de valoración de enfisema en pacientes expuestos al amianto[9], pero que es similar a otros estudios en este tipo de exposición al asbesto[10], probablemente debido a la dificultad para reclutar pacientes dados los elevados períodos de latencia.

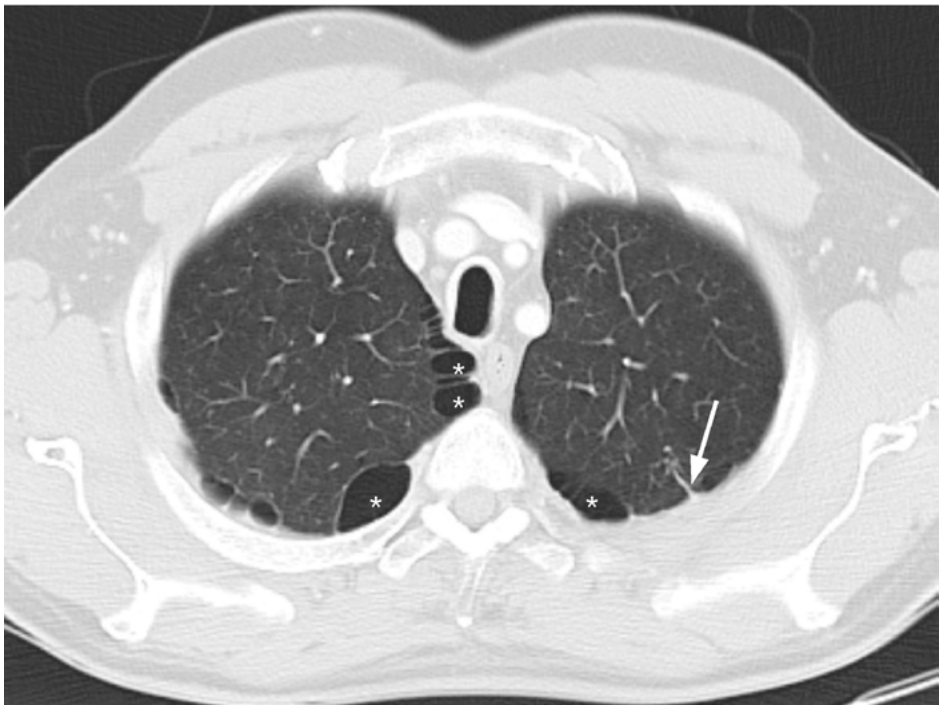
Del mismo modo, tampoco es infrecuente que todos los pacientes sean, como en el caso actual, de sexo masculino, pues en la práctica totalidad de estudios en pacientes expuestos al amianto el grupo de pacientes de sexo masculino es mayoritario -cuando no el único investigado-, tanto en los de comparación de pruebas[10] como en aquellos estudios descriptivos poblacionales[11]. La edad media a la adquisición de las imágenes fue de 69,54 años, de igual manera similar a la de otros estudios en poblaciones expuestas al amianto de origen laboral[12,13], aunque otros informes en poblaciones semejantes presentan una media de edad más joven[14,15], habitualmente porque se trata de programas de cribado para cáncer de pulmón con criterios selectivos que excluyen a la población de más edad.

El grado de tabaquismo acumulado ha sido medido en paquetes-año siguiendo las recomendaciones de las sociedades médicas oficiales[8], que en nuestros pacientes se encuentra en los 27,39 paquetes-año de media, dentro del rango habitual para este tipo de estudios, como refiere Wilken en su metaanálisis y revisión sistemática de trabajos publicados en trabajadores expuestos al amianto del año 2011[16], con cifras que oscilan entre los 10,9 y los 38,9 paquetes-año.

Tabla 2. Grado de tabaquismo en España (Fuente: Instituto Nacional de Estadística -modificado por Macía-Suárez et al.-)

	Fumador diario	Fumador ocasional	Ex-fumador	No fumador
Varones 65-74 años	16,16%	1,76%	20,26%	31,82%
Población general	23,95%	3,01%	19,58%	53,46%
Población de estudio actual.	12,73%		50,91%	36,36%

Figura 1. Ejemplo de TC en ventana de parénquima pulmonar de un paciente con áreas de enfisema paraseptal (asteriscos) asociando una pequeña banda parenquimatosa (flecha)



Si bien el porcentaje de tabaquismo activo de los pacientes a estudio es elevado (con un 36,36% de pacientes no fumadores, un 50,91% de ex-fumadores y un 12,73% de fumadores activos, Tabla 2) resulta igualmente equiparable al de poblaciones similares en estudios de cribado[14,15] de patología secundaria a la exposición a asbesto, aunque en otras cohortes de pacientes, como en el caso del GB Asbestos Survey[11], un estudio de cohortes prospectivo en trabajadores expuestos al amianto de ámbito nacional británico realizado desde 1971, el porcentaje de pacientes fumadores es mucho más elevado respecto al de ex-fumadores (58% y 17% respectivamente), siendo semejante sin embargo el porcentaje de no fumadores (25%). Este hecho puede deberse al carácter reglamentario que tiene ese protocolo (en lugar del carácter voluntario de otros programas como el nuestro), o a la inclusión en el mismo de trabajadores en activo, de menor edad y con mayor índice de tabaquismo activo[17]. En todo caso la proporción de fumadores es equiparable a la de la población de entre 65 y 75 años de edad (Tabla 2), con cifras mucho más elevadas de ex-fumadores que de fumadores respecto a la población general de España en el período 2011-2012[18].

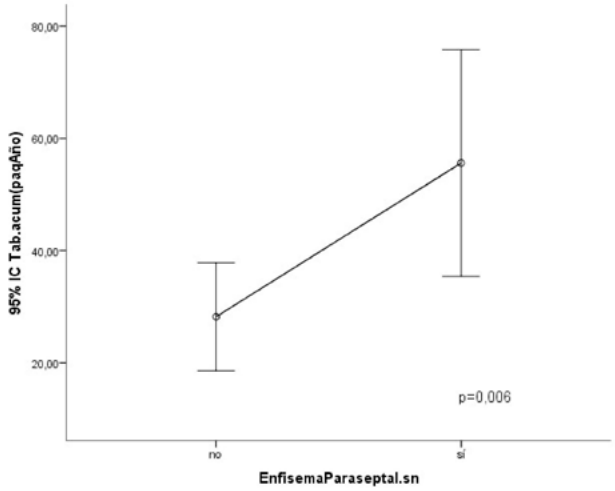
Comparando nuestros resultados, con un 18,18 % de pacientes con presencia de enfisema paraseptal (Figura 1) y un 3,64 % de pacientes con enfisema centrolobulillar, con el estudio de Remy-Jardin[10] y el de Vierikko[19], con cifras globales de enfisema (no diferencian entre tipos de enfisema) del 31% y 22,6% respectivamente, y con el estudio de Huuskonen[9], con ratios de enfisema moderado en el 29% de pacientes, y severo en un 5% adicional, nuestro porcentaje de pacientes enfisematosos es relativamente menor. Sin embargo, comparativamente con el estudio de Vierikko[19] existe una ratio de pacientes no fumadores bastante menor (el 36,36 % en nuestro caso, respecto al 23,8% en el estudio de Vierikko), y en el de Remy-Jardin[10] existe un índice de tabaquismo activo (31,33% de fumadores, 36,14% de exfumadores) mucho mayor que en la cohorte de pacientes del presente trabajo. Con respecto al estudio de Huuskonen[9] existen diferencias metodológicas que pueden justificar esta diferencia pues en él solo se seleccionaron pacientes diagnosticados de asbestosis.

Pese al relativo tamaño de la muestra, se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa al comparar los datos de tabaquismo acumulado entre los pacientes que presentan enfisema paraseptal, siendo la media de paquetes/año de los pacientes sin enfisema de 28,19 paquetes/año frente a los 55,60 paquetes/año que alcanza en los pacientes con enfisema paraseptal. Este hecho estaría acorde con lo informado en estudios previos tanto en la población general[20], como en estudios realizados en pacientes expuestos al amianto como el de Vehmas del año 2003[4], que en un estudio realizado a 587 trabajadores de la construcción expuestos a asbesto, con TC espiral y TCAR, encontró que el tabaquismo incrementaba todos los datos de enfisema. Otros autores como Huuskonen[9] han encontrado asociaciones entre la presencia de enfisema y de asbestosis establecida, pero nuestra muestra probablemente resulte demasiado pequeña para poder valorar una asociación similar.

En todo caso, cabe recordar lo ya expuesto en la introducción, sobre la relación multiplicativa (sinérgica) o, al menos, más que sumatoria de los efectos nocivos del tabaco y el amianto en el parénquima pulmonar. Además del informe de Vehmas[4],

numerosos estudios han demostrado[5] una asociación entre ambos factores y la aparición de patología, incluyendo la presencia de neoplasias[21]. Esta potenciación de efectos podría explicar que, pese al relativamente escaso tamaño muestral, hayamos podido identificar esta diferencia con significación estadística suficiente (Figura 2).

Figura 2. Representación gráfica de la comparación de medias del tabaquismo acumulado medido en paquetes/año entre pacientes sin enfisema paraseptal y con él



Durante la realización de este estudio se detectaron únicamente dos pacientes con enfisema centrolobulillar lo que impide realizar comparaciones estadísticamente significativas.

La principal limitación de nuestro estudio radica en el tipo de selección de la muestra de pacientes. Más allá del carácter voluntario de su participación en el protocolo de seguimiento por Atención Primaria, hecho que probablemente minusvalora a los pacientes asintomáticos, únicamente aquellos pacientes que presentan algún tipo de alteración en el estudio rutinario son remitidos al centro de referencia para una evaluación más completa, lo que potencialmente puede originar que la población estudiada sea aquella con más afectación pulmonar.

El pequeño tamaño muestral constituye otra de las limitaciones del estudio. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta la dificultad para realizar un seguimiento a largo plazo de este tipo de pacientes, dados los largos períodos de latencia de este tipo de patología. El hecho, descrito por otros autores[4,5,21], de la patogenia combinada entre el amianto y el tabaquismo, unido al despistaje previo realizado por medicina de Atención Primaria, justifican tal vez que podamos demostrar la relación entre el grado de tabaquismo y la presencia de enfisema paraseptal pese al relativo pequeño tamaño muestral.

En conclusión, dentro de los pacientes expuestos al amianto, aquellos con enfisema paraseptal muestran una tasa de tabaquismo acumulado superior a aquellos sin enfisema.

Conflictos de intereses: No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Aj A. Cigarette smoking: health effects and control strategies. Drugs Today (Barc). 2008;44:895-904.
2. Pernas Gómez M, Arencibia Flores L. Efectos sobre la salud de la exposición crónica al humo del tabaco en fumadores y no fumadores. Rev Cubana Med Gen Integral. 1998;14:180-4.
3. Vicente Pardo JM. Enfermedades respiratorias por exposición a amianto, aspectos clínico-laborales y médico-legales. Med Segur Trab. 2014;60:508-26.
4. Vehmas T, Kivisaari L, Huuskonen MS, Jaakkola MS. Effects of tobacco smoking on findings in chest computed tomography among asbestos-exposed workers. Eur Respir J. 2003;21:866-71.
5. Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C. Synergy between Asbestos and Smoking on Lung: Cancer Risks. Epidemiology. 1999;10:405-11.
6. Webb R, Müller NL, Naidich DP, Valls Durán C. Alta resolución en TC de pulmón. 3a ed. Madrid: Marbán; 2003.
7. Global adult tobacco survey collaborative group. Tobacco questions for surveys. A Subset of key questions from the Global Adult Tobacco Survey (GATS). 2Nd Edition. Atlanta, GA: Centers for disease control and prevention; 2011.
8. Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, Torrecilla García M, Domínguez Grandal F, Díaz-Maroto Muñoz JL, et al. Recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico del tabaquismo . Documento de consenso. Arch Bronconeumol. 2003;39:35-41.
9. Huuskonen O, Kivisaari L, Zitting A, Kaleva S, Vehmas T. Emphysema Findings Associated with Heavy Asbestos-Exposure in High Resolution Computed Tomography of Finnish Construction Workers. J Occup Health. 2004;46:266-71.
10. Remy-Jardin M, Sobaszek A, Duhamel A, Mastora I, Zanetti C, Remy J. Asbestos-related pleuropulmonary diseases: evaluation with low-dose four-detector row spiral CT. Radiology. 2004;233:182-90.
11. Frost G. The latency period of mesothelioma among a cohort of British asbestos workers (1978-2005). Br J Cancer. 2013;109:1965-73.
12. Fujimoto N, Kato K, Usami I, Sakai F, Tokuyama T, Hayashi S, et al. Asbestos-Related Diffuse Pleural Thickening. Respiration. 2014;88:277-84.
13. Gamsu G, Salmon CJ, Warnock ML, Blanc PD. CT quantification of interstitial fibrosis in patients with asbestosis: a comparison of two methods. Am J Roentgenol. 1995;164:63-8.
14. Mastrangelo G, Ballarin MN, Bellini E, Bizzotto R, Zannol F, Gioffrè F, et al. Feasibility of a screening programme for lung cancer in former asbestos workers. Occup Med (Lond.) 2008;58:175-80.
15. Fasola G, Belvedere O, Aita M, Zanin T, Follador A, Cassetti P, et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). The Oncologist. 2007;12:1215-24.
16. Wilken D, Velasco Garrido M, Manuwald U, Baur X. Lung function in asbestos-exposed workers, a systematic review and meta-analysis. J Occup Med Toxicol. 2011; 6:21.
17. Jiménez Ruiz CA, Fernando Masa J, Sobradillo V, Gabriel R, Miravitlles M, Fernández-Fau L, et al. Prevalencia y actitudes sobre tabaquismo en población mayor de 40 años. Arch Bronconeumol. 2000;36:241-4.
18. Instituto Nacional de Estadística. (National Statistics Institute) [Internet]. [citado 30 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p419/a2006/p03/l0/&file=03001.px&L=0
19. Vierikko T, Järvenpää R, Toivio P, Uitti J, Oksa P, Lindholm T, et al. Clinical and HRCT screening of heavily asbestos-exposed workers. Int Arch Occup Environ Health. 2010;83:47-54.
20. Spaggiari E, Zompatori M, Verduri A, Chetta A, Bnà C, Ormitti F, et al. Early smoking-induced lung lesions in asymptomatic subjects. Correlations between high resolution dynamic CT and pulmonary function testing. Radiol Med (Torino). 2005;109:27-39.
21. Balmes JR. Asbestos and lung cancer: what we know. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:8-9.

Enfermedad de Creuztfeldt-Jakob: presentación de dos casos y revisión de la literatura

Creuztfeldt-Jacob disease: presentation of two cases and systematic review

Fernández Castro, Isabel; Valle Feijoo, Mª Luisa; Lorenzo González, José Ramón; De La Fuente Aguado, Javier.

[a]Servicio de Medicina Interna y [b]Servicio de Neurología. Hospital Povisa. Vigo.

Resumen

La enfermedad de Creuztfeldt-Jakob (ECJ) es un trastorno neurodegenerativo poco frecuente, caracterizado por demencia rápidamente progresiva, asociada a signos y síntomas de afectación piramidal, extrapiramidal, cerebelosa, afectación cortical y mioclonías. Forma parte del grupo de las enfermedades priónicas, con períodos de incubación prolongados asociados a una evolución lenta, irreversible e invariablemente mortal. Dado la poca frecuencia de esta entidad, nos parece interesante comunicar dos casos clínicos.

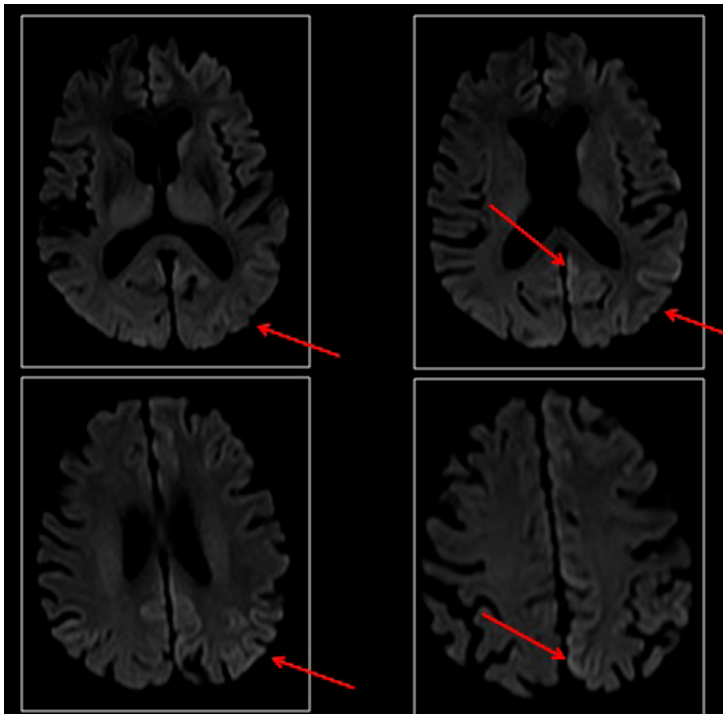
Palabras clave: Demencia. Creuztfeldt Jakob. Neurodegenerativa. Enfermedades priónicas.

Keywords: dementia. Creuztfeldt Jakob. Neurodegenerative. Prion diseases.

Caso 1

Varón de 79 años, con hipertensión arterial y dislipemia y sin hábitos tóxicos, ingresa para estudio de demencia de rápida evolución. El cuadro clínico se había iniciado cuatro meses antes, cuando la familia lo notó menos comunicativo y deprimido. Un mes después inicia desorientación, dificultad para cuidar los animales domésticos, dificultad para leer y para el habla y posteriormente confusión y amnesia para hechos recientes, acompañado de agresividad, ansiedad, alucinaciones visuales y temblores en ambas manos. Se descartaron alteraciones tóxico-metabólicas, déficits nutricionales, vasculitis cerebral, encefalitis autoinmune así como patología infecciosa. El electroencefalograma mostró frecuentes complejos periódicos de ondas agudas bifásicas o trifásicas de breve duración síncronos y simétricos, intercalados por períodos de ondas lentas delta de forma difusa, compatible con encefalopatía y la resonancia cerebral reveló alteración de señal y restricción de la difusión parcheada cortical bilateral y de caudado y putamen izquierdos (Figura 1A), considerando, como primera posibilidad diagnóstica, la enfermedad de Creutzfeldt – Jakob. Durante el ingreso presentó un empeoramiento neurológico progresivo con fluctuaciones del nivel de consciencia, agitación psicomotriz, posteriormente afasia mixta y mioclonías generalizadas y finalmente mutismo acinético y rigidez generalizada, con disfagia con atragantamientos y broncoaspiraciones, falleciendo un mes después de haber ingresado. La hipótesis diagnóstica inicial fue corroborada por la positividad para la proteína 14.3.3 en el líquido cefalorraquídeo y posteriormente mediante el estudio neuropatológico del sistema nervioso central.

Imagen 1A. Alteración de señal y restricción de la difusión parcheada cortical bilateral y de caudado y putamen izquierdos



Caso 2

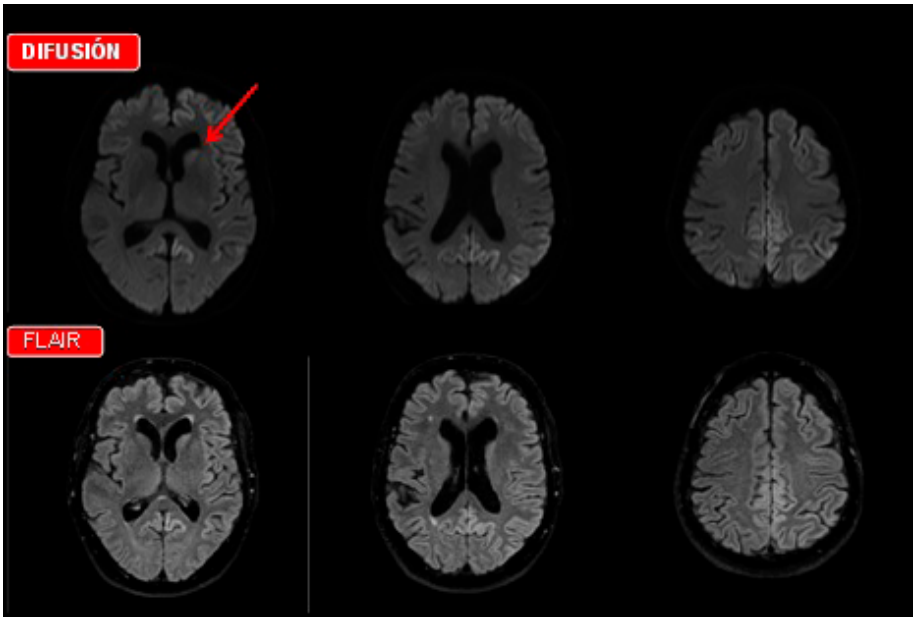
Varón de 72 años, hipertenso y con fibrilación auricular permanente, remitido para estudio por presentar despistes frecuentes, desorientación, dificultad para el habla y déficit visual

Correspondencia: ifernandezc@povisa.es

Como citar este artículo: Fernández Castro I, Valle Feijoo Mª L, Lorenzo González J R, De La Fuente Aguado J Enfermedad de Creuztfeldt-Jakob: presentación de dos casos y revisión de la literatura. Galicia Clin 2019; 80 (1): 9-11

Recibido: 30/07/2018; Aceptado: 04/09/2018 // http://doi.org/10.22546/51/1737

Imagen 1B. Restricción de la difusión lineal y giriforme de la región parietooccipital izquierda y de la cabeza del caudado izquierdo



de instauración reciente. Presentaba deterioro del lenguaje, con dificultad para la emisión y nominación, mantenía la compresión y obedecía órdenes simples, no complejas y mostraba alteración de la escritura espontánea, acalculia y agnosia digital. Se descartaron alteraciones tóxico-metabólicas, déficits nutricionales, vasculitis cerebral, encefalitis autoinmune así como patología infecciosa. El electroencefalograma mostró y la resonancia cerebral (Figura 1B) reveló restricción de la difusión lineal y giriforme de la región parietooccipital izquierda y de la cabeza del caudado izquierdo, sugestiva de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo resultó débilmente positiva y la proteína TAU fue muy positiva. En el transcurso de 1 mes, presentó mutismo e imposibilidad para la marcha, posteriormente episodios de broncoaspiración, falleciendo al mes siguiente. No se detectaron mutaciones en el gen de proteína priónica, no obstante presentaba un polimorfismo en la posición 129 (Met/Met).

Discusión

La enfermedad de Creutzfeldt Jakob es un trastorno neurodegenativo caracterizado por demencia rápidamente progresiva asociada a signos y síntomas de afectación piramidal, extrapiramidal, cerebelosa, afectación cortical y mioclonías. Forma parte del grupo de enfermedades priónicas o encefalopatías espongiformes transmisibles, con periodos de incubación prolongados, asociados a una evolución lenta, irreversible e invariablemente mortal. En la actualidad, hay reconocidas cinco enfermedades priónicas, que son la enfermedad de Creutfeld-Jacob, la variante de ECJ, el Kuru, el síndrome de Gerstmann-Stäuser-Scheinker y el Insomnio familiar fatal. La ECJ supone más del 90% de las mismas.

La ECJ tiene una prevalencia de 1 caso por cada millón de habitantes, con una edad media entre 57 y 62 años y siendo más frecuente en el sexo masculino. La prevalencia es mucho mayor en áreas del norte de África, Israel, Italia o Eslovaquia, debido a la existencia de clústers de enfermedad. Existen cuatro variedades de ECJ: variante esporádica, que es la más frecuente; la familiar, responsable del 15% de los casos; iatrogénica, secundaria a procedimientos quirúrgicos, errores en la esterilización del material o a transfusiones; variante de ECJ, de origen animal, contraída en humanos por consumir productos de ganado vacuno alimentado con piensos enriquecidos con carne de ovejas afectadas por "scrapie" (cadenas de proteína priónica)[1].

La tríada clásica de hallazgos neuropatológicos consiste en degeneración espongiforme del cerebro, muerte neuronal y gliosis astrocítica. Las alteraciones iniciales consisten en aparición de una atrofia de los ganglios basales, que se continúa con cambios cerebrales espongiformes y pérdida neuronal. Además, se produce un acúmulo de proteína priónica.

La sintomatología característica consiste en un deterioro de las funciones cerebrales superiores, frecuentemente como demencia rápidamente progresiva, aunque también como anormalidades de comportamiento o déficit de funciones corticales. En un 90% de los pacientes se producen mioclonías en el transcurso de la enfermedad, en 2/3 de ellos aparecen signos extrapiramidales, nistagmo o ataxia, y entre el 40 y el 80% presentan síntomas derivados de la afectación del tracto corticoespinal, incluyendo hiperreflexia, espasticidad o Babinski[1,2].

Se han diferenciado varios subtipos moleculares de enfermedad de Creutfeld-Jacob que clasifican la enfermedad en seis fenotipos clínicos:

MM1 y MV1 (variante clásica o de Heidenhain), que supone aproximadamente el 70%. Cursa con demencia rápidamente progresiva y mioclonías como síntomas fundamentales, y se caracteriza por una corta duración de enfermedad (3.9 meses); VV2 (variante atáxica), en el 15%, con clínica de ataxia desde el inicio y síntomas psiquiátricos, y una duración entre 7

y 9 meses; MV2 (variante placa de Kuru) en un 9%, cursando como ataxia, demencia progresiva y síntomas psiquiátricos. Se caracteriza por una duración mayor de la enfermedad, con 17.1 meses de media; VV1 en tan sólo el 1%, con clínica característica de demencia progresiva y 15.3 meses de duración de enfermedad; la MM2 (variante talámica) en un 2% de los casos, caracterizada por insomnio, hiperactividad, ataxia o alteraciones cognitivas, y una duración media de enfermedad de 15.6 meses; y MM2 (variante cortical), en otro 2% de los casos, que se caracteriza por aparición de demencia y una duración de 15.7 meses de media. Ambas aparecen en una edad más joven[2].

La enfermedad de Creutfeld-Jacob presenta una serie de manifestaciones analíticas y en pruebas complementarias que son características aunque no patognomónicas ni necesariamente están presentes en todas las variantes. En líquido cefalorraquídeo, la proteína TAU tiene una sensibilidad entre el 75-98% (mayor en primeras fases de la enfermedad) y una especificidad del 67-99%; por otro lado, la proteína 14-3-3 tiene una sensibilidad del 88-97% y una especificidad del 84-100% . Contamos con otros marcadores, como son la proteína S100 beta o la enolasa neuronal específica, con una eficiencia diagnóstica inferior a la previas. Recientemente se han descrito métodos para determinar la PrP en LCR, pero todavía no ha sido validado para la práctica clínica. Además, se puede realizar un estudio genétic o en plasma determiando polimorfismos en el gen PRNP, que pueden influir en la expresión fenotípica o la susceptibilidad a estas enfermedades. A nivel neurofisiológico, el hallazgo característico en el electroencefalograma en el 70% de los pacientes, es la presencia de complejos de ondas bifásicas y trifásicas lentas (1-2 Hz) de alto voltaje, generalizadas y periódicas, con un ritmo de fondo lento y desorganizado. En estadíos iniciales el EEG muestra con mayor frecuencia un enlentecimiento focal o difuso. Además, la actividad periódica puede faltar en fases iniciales y desaparecer en fases tardías[5].

Las pruebas de neuroimagen se consideran esenciales en el estudio de esta entidad. Habitualmente, tanto la tomografía computarizada como la RM se emplean para la exclusión de otros procesos causantes de demencia rápidamente progresiva; sin embargo, la RM va ocupando un lugar cada vez más relevante en el diagnóstico de la ECJ. Como hallazgos típicos se recogen la presencia en estos pacientes de alta señal en los ganglios basales en secuencias T2 y de densidad protónica; las secuencias FLAIR y de difusión permiten detectar con mayor sensibilidad (sensibilidad > 90%) hiperintensidades en otras áreas, sobre todo altas señales en forma de ribetes que siguen las circunvoluciones corticales. El estudio sistemático de series amplias de pacientes con secuencias FLAIR y difusión muestra que la afectación de otras regiones, como el cerebelo o el tálamo, es también relativamente frecuente[4].

El diagnóstico definitivo de la ECJ lo aporta la anatomía patológica del tejido encefálico. La biopsia cerebral es un procedimiento invasivo y es negativa en el 5% de los casos debido a la distribución parcheada de las lesiones. Por ello solo debería realizarse en los casos en los que se sospeche un diagnóstico alternativo tratable. Los hallazgos característicos son atrofia predominante en sustancia gris, vacuolización intraneuronal, que conforman los cambios espongiformes, pérdida neuronal no inflamatoria y acumulación de proteína priónica a nivel perivacuolar, difusa o en placas. La autopsia es el método habitual de confirmación diagnóstica, y conviene realizarla en todos los casos.

Para diagnosticar la ECJ, en primer lugar se debe sospechar ante la presencia de una demencia rápidamente progresiva (DRP), sobre todo si está acompañada de mioclonías, ataxia o alteraicones visuales. El diagnóstico definitivo lo aporta la biopsia cerebral, con la patología caracterísitca descrita previamente, la presencia de proteína priónica (PrP^{Sc}) en la inmunohistoquímica o Western blot y/o presencia de fibras asociadas a scrapie en el estudio por microscopía electrónica. Dado que la biopsia cerebral no se realiza en la práctica clínica habitual, existen una serie de criterios diagnósticos que hacen el diagnóstico probable o posible. En ambos casos, el síntoma fundamental es la demencia rápidamente progresiva, que se debe acompañar por alguno de los siguientes criterios clínicos (a) y/o pruebas complementarias compatibles (b). Dentro de los criterios clínicos, se encuentran mioclonías, alteraciones visuales o cerebelosas, síntomas o signos piramidales y extrapiramidales y mutismo acinético. Entre las pruebas complementarias, se encuentan EEG típico (Brotes periódicos de ondas bi y trifásicas generalizadas de 1 Hz), proteína 14-3-3 en LCR en casos con supervivencia <2 años, RNM cerebral caracterítica (hiperintensidad de señal en núcleo caudado y/o putamen o al menos 2 en regiones corticales). El diagnóstico es probable si, en presencia de DRP, tiene dos criterios (a) y al menos un criterio (b); se convierte en posible si tan sólo tenemos dos criterios clínicos (a) sin pruebas diagnósticas realizadas[3,4].

El diagnóstico diferencial debe realizarse, fundamentalmente, con demencias rápidamente progresivas.

No existe ningún tratamiento para la enfermedad de Creutfeld-Jacob en el momento actual. Existen varios tratamientos experimentales, pero hasta el momento ninguno ha demostrado eficacia. El pronóstico es malo, produciéndose la evolución a muerte en poco tiempo, con una supervivencia media de 5 meses. Aproximadamente el 80% fallece durante el primer año y tan solo un 10% llega a superar los 2 años de vida[6].

Bibliografía

1. Geschwind M et al. Rapidly Progressive Dementia. Ann Neurol 2008
2. CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), 2010. http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cjd/diagnostic_criteria.html
3. Appleby A, Lyketsos C. Rapidly progressive dementias and the treatment of human prion diseases. Expert. Opin. Pharrmacother 2011
4. Degnan et al. Neuroimaging of Rapidly Progressive Dementias, Part 2: Prion, Inflammatory, Neoplastic, and Other Etiologies. Am J Neuroradiol.2014
5. Muayqil T et al. Guía basada en evidencia: precisión diagnóstica de la determinación de proteína 14-3-3 en líquido cefaorraquídeo en la Enf de Creutzfeldt Jacob esporádica: informe del subcomité de desarrollo de guías de la Academia Americana de neurología. Neurol Arg 2013
6. Day G & Tang-Wai D.When dementia progresses quickly : a practical approach to the diagnosis and management of rapidly progressive dementia. Neurodegene. Dis. Manage 2014

Varón de 61 años con deterioro cognitivo subagudo y ataxia de la marcha

61-year-old male with subacute cognitive impairment and ataxia

Amara González Noya[1], Ana María Lorenzo Vizcaya[1], Raquel Fernández González[1], Diego Rodríguez Gómez[2]

[1]Servicio de Medicina Interna. [2]Servicio de Neurología. Complexo Hospitalario Universitario de Ourense

Resumen

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) forma parte de las enfermedades priónicas. La presentación típica consiste en la presencia de demencia y mioclonías, en pacientes jóvenes; con una evolución rápidamente progresiva y con una elevada mortalidad de forma temprana.

Para el diagnóstico es fundamental el estudio histológico del tejido cerebral; aunque la presentación clínica típica, los estudios de imagen (RMN), el electroencéfalograma y la presencia de proteína 14-3-3 en el estudio de líquido céfalorraquídeo pueden orientar con alta probabilidad al diagnóstico de ECJ.

Palabras clave: Creutzfeldt-Jakob. Enfermedades priónicas. Demencia

Abstract

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most frequent of the human prion diseases, although it is still rare. The typical presentation is the presence of dementia and myoclonus, in *young* patients; with a rapid disease progression and high early mortality.

While brain biopsy is the gold standard test for diagnosis, it is often unnecessary. A typical clinical presentation with corroborating findings on magnetic resonance imaging, electroencephalography, and cerebrospinal fluid are in most cases sufficient to exclude other causes and establish CJD as the probable diagnosis.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob. Prion diseases. Dementia

Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) forma parte de las enfermedades priónicas. La presentación típica consiste en la presencia de demencia y mioclonías, en pacientes jóvenes; con una evolución rápidamente progresiva y con una elevada mortalidad de forma temprana.

En este artículo, presentamos el caso de un varón de mediana edad que debuta con alteraciones de la marcha y cambios sutiles en funciones mentales superiores, lo que dificultó el diagnóstico final; al tratarse de una causa de demencia de muy baja prevalencia, por lo que no suele ser considerada en el diagnóstico diferencial habitual en pacientes con deterioro cognitivo, y cuyo diagnóstico es de especial importancia por el pobre pronóstico a corto plazo y las complicaciones clínicas que aparecen durante su evolución, que suponen un manejo complicado del paciente y difícil aceptación por parte de las familias.

Caso clínico

Varón de 61, sin hábitos tóxicos, trabajador en tienda de textiles y con antecedentes de dislipemia a tratamiento con atorvastatina y síndrome ansioso-depresivo de décadas de evolución a tratamiento con bromazepam y clomipramina.

Ingresó en el Servicio de Neurología por alteraciones de la memoria y marcha inestable. La familia refería desde hace tres meses cambios conductuales en el paciente, con tendencia a la apatía, además de pequeños olvidos y pérdida de memoria, presentando en semanas posteriores exacerbación de la clínica, con olvidos cada más frecuentes, además de episodios de desorientación témporo-espacial y alteración de la marcha, decidiendo su ingreso.

Al ingreso, presentaba constantes mantenidas y la exploración cardiopulmonar fue normal. En la exploración neurológica destacaba buen nivel de consciencia, fascies inexpresiva y paciente apático aunque colaborador, el lenguaje estaba bien organizado aunque lentificado, estaba desorientado en tiempo y con alteración de la memoria inmediata. No presentaba alteración de músculos óculomotores ni otros nervios craneales y destacaba nistagmos horizontal en ambas miradas laterales. Además, presentaba dismetría y temblor distal en extremidades superiores, con asterixis marcada en manos, discreta hiperreflexia generalizada y marcha inestable con aumento de la base de sustentación.

Los estudios analíticos, que incluyeron función renal, función hepática, iones, función tiroidea, niveles de vitamina B12, no mostraban alteraciones. Los marcadores tumorales, anticuerpos antitiroideos (ATPO) y anticuerpos onconeuronales se encontraban dentro del rango de la normalidad, así como los niveles de cobre y ceruloplasmina. Se realizaron una tomografía computerizada craneal que no mostraba alteraciones, y una resonancia magnética craneal que mostró escasos focos de gliosis isquémica en sustancia blanca en ambos hemisferios cerebrales, sin datos de atrofia parenquimatosa significativa. Se realizaron dos electroencefalogramas que mostraron un trazado deficientemente organizado, asimétrico, muy lentificado sobre todo en región frontemporal derecha, sin datos de actividad paroxística al momento de su realización, compatibles con encefalopatía severa. El estudio serológico de sífilis y VIH fue negativo. Se realizó estudio de líquido cefalorraquídeo, que mostró niveles de glucosa normales, ausencia de leucocitos y discreto aumento de proteinorraquia (98 mg/dL), con estudio citológico sin evidencia de malignidad, destacando unos niveles de Proteína 14-3-3 de >32,000 AU/mL.

Durante su estancia, el paciente presentó deterioro progresivo del estado general con incapacidad para la ingesta oral, mutismo absoluto, probable ceguera, y el temblor distal en extremidades evolucionó a movimientos mioclónicos, lo que se controló parcialmente con medicación sintomática. Finalmente, falleció tras escasas semanas tras el diagnóstico.

Correspondencia: amara.gonzalez.noya@sergas.es

Cómo citar este artículo: González Noya A, Lorenzo Vizcaya AM, Fernández González R, Rodríguez Gómez D Varón de 61 años con deterioro cognitivo subagudo y ataxia de la marcha. Galicia Clin 2019; 80 (1): 12-13

Recibido: 22/02/2018; Aceptado: 12/04/2018 // http://doi.org/10.22546/51/1634

Dados los hallazgos, la evolución clínica y los datos analíticos, se diagnosticó de probable enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

El examen neuropatológico mostró un tejido con aspecto macroscópico sin alteraciones excepto ligera atrofia en la región posterior occípito-parietal con dilatación de las astas occipitales de los ventrículos laterales. El estudio microscópico reveló como patología fundamental la espongiosis, pérdida neuronal y gliosis extensa en todas las zonas examinadas de la corteza cerebral y localización transcortical, incluyendo la corteza hipocampal. También se observó espongiosis a nivel de los ganglios basales. En el estudio inmunohistoquímico destacó la presencia de depósitos difusos (sinápticos) de proteína priónica (PrP) de localización transcortical en corteza del cíngulo, córtex frontal, parietal y temporal (donde se observan agregados de proteína perivacuolar) y corteza occipital. También se observaron en hipocampo y en hemisferios y vermis cerebelosos.

Tras el estudio patológico se confirmó en diagnóstico de enfermedad de Creutzfeltd-Jacob de forma definitiva.

Discusión

Las enfermedades priónicas son enfermedades neurodegenerativas que se caracterizan por largos períodos de incubación y un progreso inexorable una vez aparecen los síntomas clínicos.

Se han descrito cinco enfermedades priónicas humanas: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), que representa más del 90%, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ), kuru, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), y el insomnio familiar fatal (FFI).

La gran mayoría de casos de ECJ son esporádicos, mientras que 5 a 15% se deben a casos familiares y menos del 1% a ECJ iatrogénica[1].

La ECJ esporádica tiene una incidencia de un caso por millón de habitantes por año, con una distribución similar en todo el mundo. La edad promedio del inicio de la enfermedad es de entre 57 y 62 años, sin diferencia entre sexos. No se han identificado factores de riesgo para padecer la forma esporádica de la enfermedad, habiéndose postulado varias hipótesis, tal como familiares diagnosticados de ECJ o historia clínica de psicosis[2].

Clínicamente se caracteriza por un deterioro cognitivo rápidamente progresivo y mioclonías. En su evolución también se pueden observar manifestaciones extrapiramidales, tales como hipocinesia, afectación del tracto córticoespinal, que da lugar a hiperreflexia e espasticidad, y síntomas psiquiátricos, sobre todo en pacientes jóvenes[3]. La media de tiempo entre el diagnóstico y la muerte es de seis meses[4, 5].

Los criterios diagnósticos de probable ECJ son la presencia de demencia progresiva, más al menos dos características clínicas típicas (mioclonías, alteraciones visuales o cerebelosas, afectación extrapiramidal, mutismo acinético), más electroencefalograma típico y/o proteína 14-3-3 positiva en LCR, cuya especificidad es del 80%; y/o alteraciones características en la resonancia magnética nuclear cerebral (hiperseñal en núcleo caudado y putamen), habiendo descartado otras entidades con clínica similar[6, 7, 8, 9].

Sin embargo, el diagnóstico definitivo se confirmará con el estudio anátomo-patológico cerebral, que muestra pérdida neuronal, gliosis, degeneración espongiforme y placas de depósito de proteína priónica; así como con la detección de mutaciones genéticas específicas en caso de la ECJ familiar. Por ello, es de especial importancia la realización de necropsia en pacientes, sobre todo de mediana edad, con deterioro cognitivo cuyo diagnóstico etiológico no se ha esclarecido con las pruebas complementarias realizadas antes de su fallecimiento.

La demencia es una patología frecuente de consulta médica. El interés de este caso radica en la importancia de identificar esta entidad como causa irreversible de deterioro cognitivo en pacientes, habitualmente jóvenes, para proporcionar una atención médica precoz y adecuada, y así optimizar el cuidado y de confort del paciente y su familia, especialmente en las fases finales de la enfermedad.

Bibliografía

1. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann Neurol 1979; 5:177.
2. Harries-Jones R, Knight R, Will RG, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51:1113.
3. Boesenberg C, Schulz-Schaeffer WJ, Meissner B, et al. Clinical course in young patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2005; 58:533.
4. Appleby BS, Appleby KK, Crain BJ, et al. Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants. Arch Neurol 2009; 66:208.
5. Josephs KA, Ahlskog JE, Parisi JE, et al. Rapidly progressive neurodegenerative dementias. Arch Neurol 2009; 66:201.
6. Kretzschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 1996; 53:913.
7. Schröter A, Zerr I, Henkel K, et al. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 2000; 57:1751.
8. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med 1996; 335:924.
9. Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, et al. The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81:1243.

Atenção às Mucosas! – Aftose Oral Recorrente como apresentação de Leucemia Linfocítica de Grandes Células Granulares

Heads up for the mucous membranes! – Recurrent oral aphthosis as first sign of large granular cell lymphocyte leukemia

Alexandre Rola, Sara Xavier Pires, Célia Maia Cruz

Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Resumo

As desordens clonais de linfócitos grandes granulares (LGG) representam um espectro de doenças linfoproliferativas que se originam quer de células T (CD3+) quer de células natural killer (NK) (CD3-) maduras. A leucemia de LGG representa 2 a 5% de todas as neoplasias de células T ou NK, apresentando a maioria dos doentes um curso indolente. A clínica é, sobretudo, uma de infecções recorrentes associada a neutropenia, anemia, esplenomegalia e doenças auto-imunes, em particular a artrite reumatóide. Apesar disso, estão descritos na literatura casos de aftose oral recorrente como primeira manifestação desta entidade, muito embora, esta apresentação se associe maioritariamente à neutropenia crónica apresentada por estes doentes. Os autores pretendem descrever o caso de um doente com LLGG em que o aparecimento de úlceras foi a apresentação clínica inicial associada a hipogamaglobulinemia.

Palabras clave: Aftas, Hipogamaglobulinemia, Leucemia

Abstract

Clonal disorders of large granular lymphocytes (LGLs) represent a spectrum of distinct lymphoproliferative disorders originating either from mature T cells (CD3+) or natural killer (NK) cells (CD3-). LGL leukemia comprises 2 to 5% of all T-cell/NK-cell malignancies and manifests itself mostly as an indolent disease. Clinical presentation is dominated by recurrent infections associated with neutropenia, anemia, splenomegaly, and autoimmune diseases, particularly rheumatoid arthritis. Recurrent oral aphthosis has also been described in the literature as the first manifestation of this entity, although this presentation is mostly associated with chronic neutropenia presented by these patients. The purpose of this article is to report a case of LGLL in which the development of ulcers were the initial clinical presentation, associated with hypogammaglobulinemia.

Keywords: Aphtae, Hypogammaglobulinemia, Leukemia

Introduction

Large granular lymphocyte leukemia (LGLL) was first described in 1985 and classified as a clonal disorder involving the bone marrow, spleen and liver[1]. The clinical presentation is dominated by recurrent infections associated with neutropenia, anemia, splenomegaly and autoimmune diseases, particularly rheumatoid arthritis[2,3]. In 1999 the classification published by the World Health Organization (WHO) included granular T-cell or NK lymphocytic leukemias in the subgroup of mature T-cell neoplasms[4]. This was later revised in 2008, and the division in chronic lymphoproliferative disorders of NK cells was proposed, in order to distinguish the more aggressive subtype of NK cell leukemia[5]. It is estimated that the frequency of LGLL of T and NK cells is around 2 to 5% in North America and up to 5 to 6% in Asia[2], affecting all age groups, with a mean age at diagnosis of 55 years, and no gender distribution difference[6].

Large granular lymphocytes (LGL) are identified by their typical morphology and phenotype. In addition to being above normal size (15 to 18 µm), they also exhibit an abundant cytoplasm containing typical basophilic granules and a kidney-shaped or round nucleus. The normal amount of LGL in the peripheral blood is 0.25 x 10^9/ L and in the initial series published over 20 years ago, more than 80% of the patients had associated lymphocytosis[7]. For years, a LGG count above 2x10^9/ L was considered mandatory for establishing the diagnosis, but currently, advances in flow cytometry and immunohistochemistry now have diagnostic precision with significantly lower counts of clonal populations (0, 4 - 2X10^9 / L)[8,9].

Clinical case

The authors present a 65-year-old male smoker with a history of controlled hypertension undergoing angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. He was referred to the outpatient clinic with a history of recurrent oral aphthosis starting 8 years before, whilst having periods of weeks to months without oral mucosa lesions and no scarring. During this time, he had been visiting his Primary Care physician and Stomatologist, who both documented the aphthous lesions. Routine blood tests were unremarkable. The patient denied any other symptoms namely genital ulcers, asthenia, weight loss, arthralgia or gastrointestinal symptoms.

At the time of the patient's first assessment at the outpatient clinic, blood tests showed a haemoglobin value of 16.9 g/dL (normal 13-17), with a mean corpuscular volume 86.2 fL (83-101). The white blood cell count was 9.23 x 10^3/µl (4.00-11.00) with a differential lymphocyte count of 2.00 x 10^3/µl (1.5-4.00), monocytes of 0.8 x 10^3 /µL (0.20-0.80) and neutrophils 6.16 x 10^3/µL (2.00-7.50). The patient had no record of neutropenia during a 6 month follow-up period, however, episodic mild lymphopenia was documented. He also had counts of 0.4% of immature granulocytes and at least two more episodes of oral aphthae, one of which also seen by the attending doctor at the clinic. The immunological study did not show high titers of antinuclear antibodies, however, hypogammaglobulinemia (IgA, IgG and IgM) was noted, on a patient without past

Correspondencia: alexsrrola@gmail.com

Cómo citar este artículo: Rola A, Xavier Pires S, Maia Cruz C
Heads up for the mucous membranes! – Recurrent oral aphthosis as first sign of large granular cell lymphocyte leukemia. Galicia Clin 2019; 80 (1): 14-15

Recibido: 13/03/2018; Aceptado: 09/04/2018 // http://doi.org/10.22546/51/1639

history of recurrent infections. He had no abnormal iron or vitamin levels. Lymphocyte immunophenotyping showed increased granular lymphocytes / cytotoxic T cells (99% of gamma/delta T lymphocytes) with abnormal phenotypical characteristics. Flow cytometry showed that these cells were positive for CD3 and CD8 and were negative for most other T and B cell markers. Active solid malign neoplasm was ruled out through free Prostate Specific Antigen (PSA) assay, upper and lower endoscopic study, and computerized axial tomography to the thorax, abdomen, and pelvis. The imaging study of the abdomen showed an enlarged homogeneous spleen, which in this case was compatible with the diagnosis of LGLL.

Although most oral ulcer cases are associated with chronic neutropenia in these patients, the patient in question had no evidence of cytopenias other than the mild lymphopenia discussed above, at admission or during the next 6 months of follow-up. For this reason and after Hematology input had been given, no additional testing was performed, and no treatment aimed at the underlying disease was deemed necessary, keeping the patient on symptomatic control of oral ulcers with colchicine.

This case illustrates the complex nature of the evaluation of patients with recurrent oral ulcers.

Discussion

LGLL is a rare disorder characterized by the monoclonal proliferation of a T cell population having either NK activity or cellular suppressor activity, such as the CD3+ subtype. Its aetiology is not completely understood, but dysregulated apoptosis has been implicated as one of the major mechanisms in the disease pathogenesis[8]. Etiological hypotheses of recurrent oral aphthosis as vitamin deficiencies, autoimmune diseases and neoplasms should be considered, keeping in mind that oral ulcers are reported in 4.6% of LGLL patients and may be the initial form of manifestation[10].

It is known today that the LGLL T cell subtype is considered an indolent, chronic disease. In light of these findings, recommendations for initiating treatment include severe neutropenia (or moderate with associated recurrent infections), symptomatic anemia, and autoimmune conditions requiring targeted therapy, none of which have been reported in our patient.

There is no standard treatment for LGLL patients, but most published case reports recommend immunosuppressive treatment as the cornerstone of therapy, including agents such as metrotrexate, cyclosphosphamide and cyclosporine[12].

References

1. Loughran TP Jr, Kadin ME, Starkebaum G, et al . Leukemia of large granular lymphocytes: association with clonal chromosomal abnormalities and autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, and hemolytic anemia. Ann Intern Med 1985;102(2):169-175
2. Lamy T, Loughran TP Jr. Clinical features of large granular lymphocyte leukemia. Semin Hematol 2003;40:185–195
3. Sokol L, Loughran TP Jr. Large granular lymphocyte leukemia. Oncologist. 2006;11(3):263-273
4. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999;17(12):3835-3849.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al .WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer Press; 2008.
6. Ferry JA, Harris NL. Atlas of lymphoid hyperplasia and lymphoma. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 145
7. Loughran TP Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. Blood. 1993;82(1):1-14
8. Mohan SR, Maciejewski JP. Diagnosis and therapy of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia. Curr Opin Hematol. 2009;16(1): 27-34 3.
9. Neben MA, Morice WG, Tefferi A. Clinical features in T-cell vs. natural killer-cell variants of large granular lymphocyte leukemia. Eur J Haematol. 2003;71(4):263-265.
10. Lamy T, Loughran TP, Jr. How I treat LGL leukemia. Blood. 2011;117(10):2764-74
11. Maria A. Copete, DDS, MS,a and David P. Sheridan, MD, FRCPC,b Saskatoon; Large granular lymphocyte leukemia and its association with oral neutropenic ulcerations A case report; Oral Surg, Med, Pathl, Rad, and Endodontology. 2000;90(4): 474-477
12. Bareau B, Rey J, Hamidou M, et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. Haematologica. 2010;95(9):1534-1541. 13.

Darío Álvarez Limeses, médico e intelectual tudense

Rosendo Bugarín González

Médico de familia del CS de Monforte de Lemos. EOXI de Lugo, Cervo e Monforte. SERGAS

Resumen

El doctor Darío Álvarez Limeses fue un destacado médico de cabecera en el primer tercio del siglo XX. Su ejercicio profesional lo llevó a cabo en Tui, donde también mantuvo una importante actividad sociocultural. En 1918 contribuyó, con colegas de la talla de Gregorio Marañón o Gustavo Pittaluga, a la redacción de un monográfico de referencia para la clase médica sobre la epidemia de gripe que en aquellos momentos estaba asolando al mundo. Su compromiso político le llevó a sufrir la más grave de las consecuencias del levantamiento militar de 1936.

Abstract

The doctor Darío Álvarez Limeses was a leading general practitioner in the first third of the 20th century. His professional practice was carried out in Tui where he also maintained an important sociocultural activity. In 1918 he contributed, with colleagues of the stature of Gregorio Marañón or Gustavo Pittaluga, in the writing of a reference monograph for the medical class on the epidemic of influenza that at that time was ravaging the world. His political commitment led him to suffer the most serious consequences of the military uprising of 1936.

Nacimiento, matrimonio y familia

Nació en Pontevedra el 10 de noviembre de 1877. Sus padres, Emilio y Amalia, se trasladaron a esta ciudad cuando el primero obtuvo una cátedra de enseñanza secundaria[1].

Su hermano mayor, Gerardo, fue un importante escritor e historiador, cofundador del Museo de Pontevedra y redactor de varias revistas relacionadas con la literatura y otras temáticas culturales, que formó parte del grupo de intelectuales de la ciudad del Lérez, entre los que estaba Castelao, Castro Sampedro, Areses, Prudencio Landín, Losada Diéguez así como Sánchez Cantón[2].

Se casó en 1907 con María Blázquez Ballester[3] y tuvieron seis hijos varones, Darío, Celso, José María, Alfonso, Emilio y Álvaro (Figura 1). Darío también fue médico especializándose en Pulmón y Corazón en el Hospital San Carlos de Madrid, ejerciendo durante muchos años como tisiólogo. José María fue un brillante escritor al que se le dedicó O día das Letras Galegas en el año 2008. Emilio también fue autor de varias obras literarias, y junto con sus hermanos José María y Álvaro fue cofundador de Ediciones Castrelos y participó en la fundación de la Editorial Galaxia.

Figura 1. Familia de Darío Álvarez Limeses

Estudios de medicina y actividad profesional

En 1894 comenzó sus estudios en la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela y se licenció el 23 de junio de 1900, empezando a ejercer en la ciudad de Tui, a partir de enero de 1901[4]. Durante la carrera ganó por oposición una plaza de alumno interno en el equipo del profesor Maximino Teijeiro. Durante esa etapa fue cofundador del Boletín de Medicina y Cirugía, órgano de expresión de los internos del Hospital Clínico y formó parte de su consejo de redacción[5] (Fig. 2).

Toda su vida profesional la desarrolló en Tui. Fue médico titular de la Asistencia Pública, inicialmente interino y, a partir de 1905, titular tras oposición realizada en Santiago de Compostela en la que quedó en primer lugar[6], al obtener la máxima puntuación[6]. Asimismo, ejerció como médico higienista entre 1911 y 1924. Tenía el número de colegiado 48 del Colegio de Médicos de Pontevedra (Figura 3). En 1920 fue nombrado delegado médico del partido municipal de Tui[7].

Además desempeñó otros múltiples cargos profesionales: ejerció durante 7 años como médico forense y en alguna ocasión realizó labores de perito[8]. Fue director médico, por concurso de méritos, de la Estación Sanitaria Fronteriza de Tui[9] (Fig. 4). También fue médico de la Compañía de Ferrocarriles de la sección Tui-Valença[10], de la Guarnición de Tui[11], de la marinería del Cañonero Perla[12] y del Seminario de dicha ciudad[13].

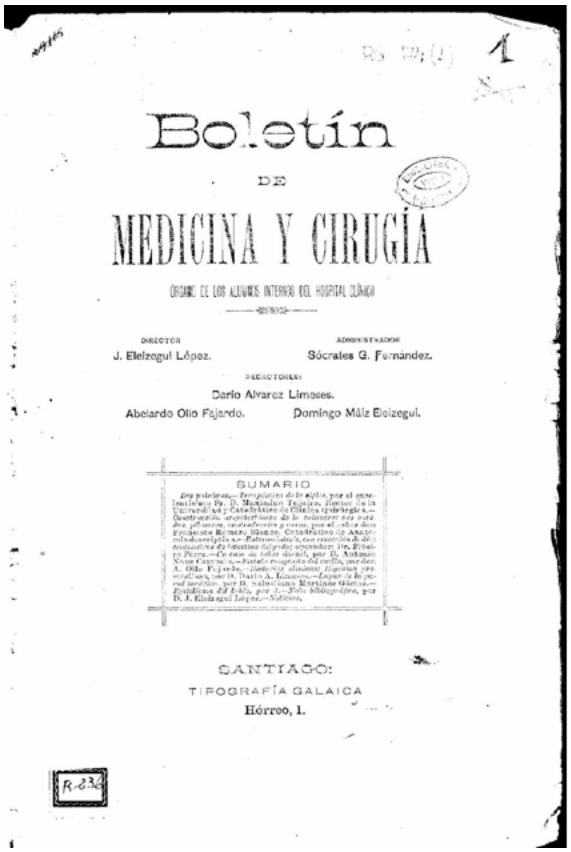
Recibió varios homenajes y premios. Probablemente el más importante fue la Medalla de Oro de la Cruz Roja que le otorgaron en 1910 por su altruismo en la atención de víctimas de accidentes y catástrofes[14].

Correspondencia: rosendo.bugarin.gonzalez@sergas.es

Cómo citar este artículo: Bugarín González R
Darío Álvarez Limeses, médico e intelectual tudense. Galicia Clin 2019; 80 (1): 16-18
Recibido: 21/02/2018; Aceptado: 15/03/2018 // http://doi.org/10.22546/51/1928

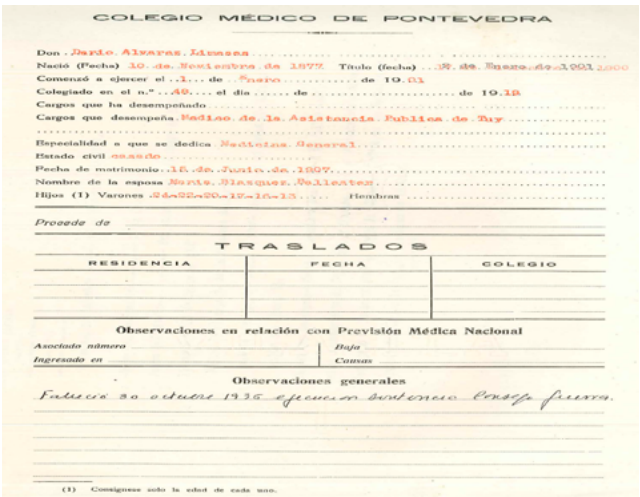
PULSE PARA VOLVER AL ÍNDICE

Figura 2. Boletín de Medicina y Cirugía


Boletín
DE
MEDICINA Y CIRUGÍA
ÓRGANO DE LOS ALUMNOS INTERNOS DEL HOSPITAL CLÍNICO
DIRECTOR
J. Eleizegui López.
ADMINISTRADOR
Sócrates G. Fernández.
REDACTORES:
Darío Alvarez Limeses.
Abelardo Olio Fajardo. Domingo Máiz Eleizegui.
SUMARIO
SANTIAGO:
TIPOGRAFÍA GALAICA
Hórreo, 1.

En 1918 junto con sus colegas, los otros tres médicos de Tui, tuvo que enfrentarse a la terrible pandemia gripal. El doctor Álvarez Limeses enfermó y estuvo indispuesto durante varios días pero, afortunadamente, se recuperó y pudo reincorporarse a su humanitaria labor[15]. El ejercicio de la medicina de familia en aquella época era muy duro. Era una atención auténticamente integral. Los pacientes no ingresaban en los hospitales, como ahora, y los médicos generales estaban solos y atendían problemas de salud de lo más variopinto. Los medios de comunicación de la época nos dan muestras de los casos a los que tuvo que enfrentarse nuestro protagonista. Desde heridas por arma blanca[16], pasando por heridas de bala[17], lesiones por bombas[18], partos con distocia[19] o intoxicaciones por cantárida[20].

Figura 3. Ficha de colegiado


COLEGIO MÉDICO DE PONTEVEDRA
Don . Darío Alvarez Limeses
Nació (Fecha) 10 de Noviembre de 1877 Título (fecha) 31 de Enero de 1903
Comenzó a ejercer el 1 de Enero de 19..
Colegiado en el n.º 49 el día de de 19..
Cargos que ha desempeñado
Cargos que desempeña Médico de la Asistencia Pública de Tuy
Especialidad a que se dedica Medicina General
Estado civil casado
Fecha de matrimonio 16 de Junio de 1907
Nombre de la esposa María Blasquez Bellester
Hijos (1) Varones 2-6-22-20-17-16-13 Hembras
Procede de
TRASLADOS
RESIDENCIA | FECHA | COLEGIO
Observaciones en relación con Previsión Médica Nacional
Asociado número | Baja
Ingresado en | Causa
Observaciones generales
Falleció 30 octubre 1935 Ejerció su profesión Consejo Puerto.
(1) Consignese solo la edad de cada uno.

Cuando aparece la epidemia de gripe, mal llamada española, surgen múltiples interrogantes. El primero es confirmar si efectivamente se trataba o no de dicha enfermedad. Esto no debe sorprender ya que, entre otras cosas, no se conocía cual era el agente patógeno de la gripe. Su diagnóstico era exclusivamente clínico. Además, cuando se producen los primeros fallecimientos, comienzan a emplearse múltiples propuestas terapéuticas a la desesperada. En este contexto, se ponen en marcha estrategias para establecer un consenso de expertos en base a la experiencia acumulada. Así, una de las publicaciones médicas nacionales más prestigiosas de la época, España Médica, edita un monográfico para informar a los profesionales acerca de lo que hoy llamaríamos evidencias científicas y el estado de la cuestión (Fig. 5). En dicha publicación participan los médicos más prestigiosos de la época, entre ellos Gregorio Marañón y Gustavo Pittaluga, y el director de la revista, el doctor Eleizegui invita al médico tudense a que cuente su experiencia en el tratamiento de sus enfermos con gripe[21].

En su artículo, el doctor Álvarez, se muestra pesimista al relatar la ineficacia de las medidas propuestas en el control de esta enfermedad. Así, no obtuvo buenos resultados con el suero antidiftérico ni con el antineumónico. Tampoco con la sangría, la revulsión y las inyecciones de aceite alcanforado. En el momento de la redacción del artículo ensayaba en dos pacientes la eficacia de las inyecciones intravenosas de sublimado. También explica los recursos que empleaba para el control sintomático: básicamente una buena hidratación, aspirina y quinina para la fiebre, y laurel y jarabe opiáceo para la tos. Por supuesto, recomendaba especialmente medidas de antisepsia y aislamiento para evitar la transmisión de la enfermedad.

Actividad cultural y compromiso social

El doctor Álvarez Limeses era un intelectual con profundas inquietudes sociales y culturales. Fue redactor del periódico tudense La Integridad, del semanario La Opinión y del diario El Progreso[22]. Además fue colaborador en otros medios de prensa escrita como Caza y Pesca, El Vencejo o el Pueblo Gallego[1].

Participó activamente, tal como recogen las crónicas, de la vida social tudense en múltiples facetas. Por ejemplo, fue promotor del Orfeón de la Artística, presidente de la Sociedad Venatoria[23], directivo y presidente del Racing Club de Fútbol[24], presidente del Casino de Tui[25] y otras diversas actividades.

Gran aficionado a las tertulias se dejaba ver en ocasiones por O Porriño, en la Botica Nova donde se daban cita intelectuales de la talla del arquitecto Palacios, el pintor Antón Medal, el industrial Enrique Peinador, el escritor Valentín Paz Andrade, el poeta Ramón Cabanillas o el médico Manuel Paz Varela, entre otros[26].

Figura 4. Reunión de médicos (El doctor álvarez Limeses es el sexto de pie por la izquierda)

Siempre mostró interés por la política -fue seguidor de Manuel Azaña-, aunque nunca ocupó cargos públicos. Tras el golpe militar de 1936, fue detenido. Incluso en la propia cárcel se preocupó por ayudar a los necesitados. En un artículo reciente, la escritora Almudena Grandes detalla como puso todo su empeño hasta conseguir que anularan la condena a muerte de un compañero de celda -el filólogo Aníbal Otero, discípulo de Menéndez Pilar-, que estaba realizando un trabajo de campo sobre la fonética de la lengua gallega. Tras ser detenido por la policía y encontrarle documentos con grafías "raras", sospecharon que podía tratarse de un espía[27].

Tristemente, sufrió un consejo de guerra, por pertenecer a Izquierda republicana, que condujo a su fusilamiento, junto con su colega, el también médico tudense Alejo Diz, el 30 de octubre de 1936.

Fue un hombre bueno y generoso. Se le conoció en Tui como el médico de los pobres.

Figura 5. Portada de la revista España Médica

Bibliografía

1. Sánchez Bargiela R. Xosé María Álvarez Blázquez e Tui. Da vella casa ao corazón aberto. Tui: Concellería de Cultura. Concello de Tui; 2008.
2. Baltar Domínguez R. Castelao ante la medicina, la enfermedad y la muerte. Compostela: Bibliófilos Gallegos. 1979.
3. Diario de Pontevedra, 29 de mayo de 1907. p. 2.
4. Diario de Pontevedra, 26 de noviembre de de 1900. p. 2.
5. Álvarez Blázquez D. Álvarez Limeses. Gran Enciclopedia Galega. Lugo: El Progreso; 2005.
6. Diario de Pontevedra, 6 de diciembre de 1905. p. 2.
7. Los médicos gallegos. El Compostelano, 18 de agosto de 1920. p. 1.
8. Templum Legis. El Pueblo Gallego, 29 de julio de 1925. p. 7.
9. Vida Gallega, 10 de julio de 1932. p. 47.
10. Noticias regionales. Gaceta de Galicia, 20 de julio de 1912. p. 1.
11. Justa distinción. Progreso, 17 de mayo de 1913. p. 1.
12. Disposiciones de la Marina. El Correo Gallego, 7 de agosto de 1925. p. 2.
13. Progreso, 2 de agosto de 1912. p. 2.
14. Diario de Galicia, 15 de mayo de 1910. p. 2.
15. La gripe en Galicia. La Integridad. Tuy, 24 de octubre de 1918. p. 2.
16. Sucesos y accidentes en Galicia. El Correo Gallego, 7 de abril de 1927. p. 2.
17. A orillas del Miño. La Integridad. Tuy, 20 de noviembre de 1922. p. 2.
18. El Heraldo Gallego, 26 de agosto de 1928. p. 7.
19. El intrusismo en medicina. El Correo de Galicia. Santiago, 28 de enero de 1919. p. 1.
20. Un brevaje. La Correspondencia Gallega: Diario de Pontevedra, 5 de mayo de 1902. p. 2.
21. Álvarez Limeses D. Tratamiento de la gripe. España Médica. 1918; 282: 6.
22. Menandro. Andanzas reporteriles. Progreso, 9 de julio de 1912. p. 1.
23. De la provincia. Progreso, 2 de noviembre de 1912. p. 1.
24. La Integridad, 20 de agosto de 1920. p. 3.
25. Apuntes noticieros. Diario de Pontevedra, 17 de diciembre de 1912. p. 2.
26. Giráldez García D. Antonio Palacios, la huella de un genio. Disponible en: http://www.fundacionmondarizbalneario.org/patrimonio/34/3/Arquitectura [Fecha de acceso: 01/06/2018]
27. Grandes A. La historia de un hombre admirable. El País Semanal, 8 de diciembre de 2018. Disponible en: https://elpais.com/elpais/2018/11/30/eps/1543591219_462405.html [Fecha de acceso: 13/03/2019]

SOCIEDADE GALEGA DE MEDICINA INTERNA
SOGAMI