

es variable aunque, en general, desfavorable. La respuesta al tratamiento con esteroides e inmunodepresores ha sido en ocasiones favorable, aunque también se ha descrito falta de respuesta a este tipo de tratamiento³. En este sentido el tratamiento con prostaglandinas (prostaglicina en infusión continua o inhalada) u óxido nítrico inhalado ha demostrado ser útil en pacientes con HTP secundaria a una EIDTC⁶. Los vasodilatadores pueden también resultar perjudiciales en la HTP, por lo que deben usarse con cautela⁷.

Aunque se han descrito la tromboembolia pulmonar y la fibrosis intersticial como causa de HTP en la EMTC, las alteraciones vasculares suelen ser preeminentes. Entre estas alteraciones destacan las vasculitis necrosantes, la fibrosis de la íntima y la hipertrofia de la media en arterias de mediano calibre, de modo similar a lo que ocurre en la HTP primaria (arteriopatía plexiforme)⁸. El presente trabajo ilustra un caso de EMTC diagnosticado de acuerdo con los datos clínicos y biológicos, que en apariencia tenía un carácter leve y que fue estudiado de forma ambulatoria por este motivo. Sin embargo, en el curso de tres semanas la paciente desarrolló síntomas respiratorios inespecíficos como expresión de una HTP grave y fue la causa de la muerte en el curso de escasas horas. Esta situación, aunque infrecuente, indica la necesidad de realizar una búsqueda intencionada de HTP en pacientes con EMTC aun en ausencia de síntomas.

José Ángel Hernández Beriain,
Carmen Pérez Ortiz^a, M. Jesús Hermosa^b
y José Manuel Díaz^c

Servicios de Reumatología, ^aMedicina Intensiva, ^bNeumología y ^cAnatomía Patológica. Hospital Insular de Gran Canaria. Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Las Palmas de Gran Canaria.

- Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148-159.
- Smolen JS, Steiner G. Mixed connective tissue disease. To be or not to be? *Arthritis Rheum* 1998; 41: 768-777.
- Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, Esther JH, Agia CA, Maltby JD et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Med* 1984; 63: 92-107.
- Wiener-Kronish JP, Solinger AM, Warnock ML. Severe pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 499-503.
- Hosoda Y, Suzuki Y, Takano M, Tojo T, Homma M. Mixed connective tissue disease with pulmonary hypertension: a clinical and pathological study. *J Rheumatol* 1987; 14: 826-830.
- Jolliet P, Thorens JB, Chevrolet JC. Pulmonary vascular reactivity in severe pulmonary hypertension associated with mixed connective tissue disease. *Thorax* 1995; 50: 96-97.
- Partanen J, Nieminen M, Lounsmäki K. Death in a patient with primary pulmonary hypertension after 20 mg of nifedipine. *N Engl J Med* 1993; 329: 812.

Anemia perniciosa en el curso de una aplasia medular

Sr. Editor: Las aplasias medulares constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por pancitopenia periférica, asociada a un grado variable de hipocelulari-

dad medular¹. Pueden estar causadas por radiaciones ionizantes, agentes químicos, fármacos o virus, aunque en más de un 70% de los casos no se identifica ninguna causa. Se consideran tres posibles mecanismos desencadenantes: una lesión intrínseca de la célula progenitora hematopoyética, una alteración del microambiente medular o bien la participación de un mecanismo autoinmune en el desarrollo y mantenimiento de las citopenias². Este último mecanismo explicaría la respuesta al tratamiento inmunomodulador observado en un 65-78% de los casos, según las series³⁻⁵. La aparición de enfermedades de base autoinmune en el curso de una aplasia medular es un hecho poco conocido. El objetivo de esta carta es describir a un paciente que presentó una anemia perniciosa en el curso de una aplasia medular.

Varón de 73 años de edad con antecedentes patológicos de resección transuretral por adenoma de próstata, glaucoma crónico izquierdo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus tipo 1, vitiligo y artropatía psoriásica. En agosto de 1994 ingresó por rectorragias y hematuria. En el hemograma destacaban: leucocitos $1,4 \times 10^9/l$ (15% segmentados, 75% linfocitos, 10% monocitos), hemoglobina 92 g/l, hematocrito 0,27 l/l, VCM 83 fl, plaquetas $31 \times 10^9/l$, y reticulocitos de $3,2 \times 10^9/l$. Se realizó una biopsia de médula ósea en la que destacaba una hipocelularidad medular, con alguna zona de hemorragia e infiltración linfoplasmocitaria. Se efectuó el diagnóstico de aplasia medular idiopática y se inició tratamiento con globulina antitímocítica (750 mg/12 h, i.v., durante 10 días), con respuesta parcial (leucocitos $2,6 \times 10^9/l$, hemoglobina 75 g/l, hematocrito 0,22 l/l, plaquetas $28 \times 10^9/l$). Por ello, a partir de enero de 1995, recibió tratamiento con ciclosporina A (100 mg/12 h, p.o.), con lo que mejoraron los parámetros hematológicos, aunque persistía trombocitopenia ($122 \times 10^9/l$). En los sucesivos controles hemoperiféricos se observó una macrocitosis progresiva. En el hemograma efectuado en septiembre de 1997 destacaban: leucocitos $3,06 \times 10^9/l$, hemoglobina 99 g/l, hematocrito 0,28 l/l, VCM 121 fl, HCM 42,8 pg, plaquetas $103 \times 10^9/l$ y $3,2 \times 10^9$ reticulocitos/l. Las pruebas de Ham y de la sucrosa fueron negativas. La determinación de cobalamina fue de 58 pg/ml (N = 200-750), el pepsinógeno de 2,5 ng/ml (N = 20-80) y la gastrina superior a 1.098 pg/ml (N < 90). Los anticuerpos anticélula parietal gástrica fueron negativos y la fibrogastroscopia fue normal. En el aspirado de médula ósea se observó una celularidad global conservada con rasgos megaloblásticos que afectaban a las tres series hematopoyéticas, y el estudio citogenético fue normal (46,XY [20]). Se inició tratamiento sustitutivo con vitamina B₁₂ (1.000 µg i.m. al mes), con lo que se observó una recuperación completa de las cifras hemoperiféricas y desaparición de la macrocitosis. En julio de 2000 el enfermo ingresó por una agranulocitosis tóxica secundaria a pirazolonas y falleció por un shock séptico.

Los pacientes afectados de aplasia medular pueden desarrollar, en el curso evolutivo de la misma, una enfermedad hematológica clonal como la hemoglobinuria paroxística nocturna (9-57%), un síndrome mielodisplásico (10%) o una leucemia aguda (5-7%)^{4,6}. El papel que puede tener el grado de inmunodepresión en dicha evolución clonal no está bien definido. Por el contrario, la aparición de una anemia perniciosa en el curso de una aplasia medular es un hecho poco conocido, que no hemos hallado referido en la bibliografía (MEDLINE 1990-2000, palabras clave: *aplastic anemia*, *pernicious anemia*, *autoimmune diseases*). Sin embargo, el paciente descrito presentaba un trastorno de la autoinmunidad que podría explicar el desarrollo de una anemia perniciosa, independientemente de la aplasia medular. De hecho, la asociación entre anemia perniciosa,

vitiligo, diabetes mellitus y artritis reumatoide, seropositiva o no, está bien reconocida^{7,8}. En este paciente, incluso se podría considerar la aplasia medular como una manifestación más de este trastorno de la autoinmunidad. De todos modos, ante la detección de una macrocitosis en el curso de una aplasia medular debería considerarse, además de un síndrome mielodisplásico, una anemia perniciosa, sobre todo si en el enfermo coexisten otras manifestaciones autoinmunes, como ocurrió en el caso aquí referido.

Financiado, en parte, con la beca FIJC-P/EF 99 de la Fundación Internacional José Carreras para la Lucha contra la Leucemia.

Javier Grau, Josep Maria Ribera,
Jordi Juncà y Fuensanta Millà

Servicio de Hematología-Hemoterapia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona.

- Tooze JA, Marsh JC, Gordon-Smith EC. Clonal evolution of aplastic anemia to myelodysplasia/acute myeloid leukaemia and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Leuk Lymph* 1999; 33: 231-241.
- Nimer SD, Ireland P, Meshkinpour A, Frane M. An increased HLA DR2 frequency is seen in aplastic anemia patients. *Blood* 1994; 84: 923-927.
- Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 1991; 324: 1297-1304.
- Tisdale JF, Dunn DE, Maciejewski J. Cyclophosphamide and other new agents for the treatment of severe aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 102-109.
- Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: and update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *Blood* 2000; 95: 1931-1934.
- Socié G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1152-1157.
- Abraham Z, Rozenbaum M, Gluck Z, Feuerman EJ, Lahat N, Kinarty A. Vitiligo, rheumatoid arthritis and pernicious anemia. *J Dermatol* 1993; 20: 418-423.
- Kondo H, Imamura T. Pernicious anemia (PA) subsequent to insulin-dependent diabetes mellitus and idiopathic thrombocytopenic purpura, and effects of oral cobalamin on PA. *Am J Hematol* 1999; 62: 61-62.

Síndrome del seno cavernoso bilateral por linfoma no hodgkiniano como presentación de infección por VIH

Sr. Editor: El síndrome del seno cavernoso (SSC) se caracteriza por la afección de al menos dos de los pares craneales III, IV, ramas orbitaria y maxilar del V, VI y fibras oculomotorias ipsolaterales. En la revisión de Keane¹ en 1996, a excepción de la etiología traumática o posquirúrgica, las causas más frecuentes fueron tumorales, vasculares e infecciosas-inflamatorias, y sus manifestaciones clínicas, en la mayoría de los casos, unilaterales.

La afección bilateral de los senos cavernosos (SC) es rara y en estos casos predominan las causas vasculares, concretamente las tromboflebitis y las malformaciones arteriovenosas^{1,2}. También puede asociarse a otras enfermeda-

des³ pero apenas se han reportado casos en los que constituyera la primera manifestación de sida.

Describimos dos pacientes con afección bilateral del SC por linfoma no hodgkiniano como primera manifestación de infección por el VIH.

Paciente 1. Varón de 30 años, enólico y adicto a drogas por vía parenteral (ADVP), que ingresó por intenso dolor periorbitario izquierdo de una semana de evolución al que se añadió 4 días después diplopía. En el examen físico presentaba paresia del VI par izquierdo. Cuatro días después desarrolló una oftalmoplejía izquierda completa con hipoestesia en la primera rama del trigémino izquierdo y, posteriormente, una oftalmoparesia derecha e hipoestesia de la primera rama trigeminal derecha. La analítica objetivó leucocitos $2,9 \times 10^9$ con fórmula normal y plaquetas de 88×10^9 con ligero aumento de transaminasas. La radiografía de tórax y la tomografía computarizada (TC) craneal con contraste fueron normales. Se practicó una resonancia magnética (RM) craneal que reveló una lesión en el seno cavernoso izquierdo isointensa en T1 e hipointensa en T2. La serología para el VIH (ELISA y Western Blot) fue positiva. El líquido cefalorraquídeo presentó una ligera hiperproteínorrea (0,48 g/l). La TC abdominal objetivó masas en el parénquima e hilio hepáticos y en la pared interior del hemiabdomen izquierdo. Una biopsia de la masa de la pared abdominal fue diagnóstica para linfoma no Hodgkin anaplásico de célula grande K-1 positivo fenotipo B. Se administró tratamiento poliquimioterápico con buena respuesta inicial. A los 2 meses del inicio del cuadro el paciente ingresó por empeoramiento de la clínica con aparición de paresia facial periférica y deterioro del estado general, falleciendo una semana después.

Paciente 2. Mujer de 42 años, que consultó por parestesias y dolor en la hemicara izquierda de una semana de evolución. Se apreciaba una paresia del VI par y una hiperestesia del territorio correspondiente al V par izquierdo. La analítica demostró anemia normocítica con hemoglobina de 11,1 g/l y leucocitos de $3,1 \times 10^9$ /l con fórmula normal. La radiografía de tórax y la TC craneal fueron normales. La paciente desarrolló durante las 2 semanas siguientes una oftalmoplejía izquierda progresiva y parestesias en la hemicara derecha. Se objetivó un incremento de LDH y la hemoglobina descendió a 8,9 g/l. La RM craneal objetivó una lesión en SC izquierdo isointensa al córtex en T1 y T2, con discreto realce tras la administración de gadolinio (fig. 1). En el SC derecho existía otra lesión de similares características, aunque de menor tamaño. Se practicó TC abdominal, que reveló la existencia de adenopatías mediastínicas, axilares y retroperitoneales, una lesión hipodensa en segmento VI del hígado, masas sólidas ováricas bilaterales, esplenomegalia homogénea y nódulos en la mama derecha. El test de embarazo y los marcadores tumorales (alfafetoproteína, CEA, CA 19,9, CA 12,5) fueron negativos. La determinación serológica para el VIH (ELISA y Western-Blot) fue positiva. Apareció más tarde una adenopatía supraclavicular derecha que fue biopsiada. El examen anatómopatológico fue diagnóstico de linfoma de Burkitt.

El SCC plantea un amplio diagnóstico diferencial, tanto si la afección es unilateral como si es bilateral. El diagnóstico etiológico en la mayoría de los casos es laborioso. Aunque globalmente la etiología tumoral es la más frecuente, como forma de presentación de linfoma diseminado es rara^{4,9}. Por otra parte, en una extensa revisión (MEDLINE, 1967-1999) hemos encontrado únicamente 5 casos en los que la afección del SC por linfoma fue bilateral^{1,2,5}. Desde el punto de vista clínico se ha sugerido que la ausencia de signos de compresión venosa orienta al SCC hacia esta etiología².

Fig. 1. Imagen de resonancia magnética de la paciente 2 (corte coronal, imagen potenciada en T1 tras la administración de gadolinio), en la que se aprecian dos imágenes nodulares con débil captación de gadolinio, situadas una en cada seno cavernoso.

En los estadios iniciales la TC craneal puede ser normal hasta en un 80% de los casos⁶. La RM, imprescindible en estos pacientes, puede presentar imágenes orientadas, iso o hipointensas en T1 y T2, que plantean el diagnóstico diferencial con meningiomas, adenomas hipofisarios, sarcoidosis y síndrome de Tolosa-Hunt². No obstante, una imagen en esta localización isointensa en T1 con débil captación de gadolinio es sugestiva de linfoma², tal como ocurrió en los dos pacientes que describimos.

En los pacientes con infección por el VIH, las enfermedades que con más frecuencia cursan con manifestaciones clínicas neurológicas son la toxoplasmosis, el linfoma cerebral primario, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, las enfermedades cerebrovasculares y la tuberculosis del sistema nervioso central. En estos pacientes las etiologías implicadas cuando se afecta el SC han sido el granuloma eosinófilo, la aspergilosis y los tumores del músculo liso. El SCC por linfoma predominó tan sólo ha sido descrito en los tres pacientes con sida de la serie de Keane¹ y en una mujer de 38 años que ya había sido diagnosticada previamente de infección por el VIH y padecía linfoma de senos paranasales y que, además, constituye el único caso en este grupo de pacientes en el que la afección fue bilateral¹⁰.

En los pacientes que describimos, el dato más llamativo fue la afección bilateral de los senos cavernosos por linfoma como manifestación inicial de sida, hecho del que no tenemos conocimiento que haya sido descrito con anterioridad. Por otra parte, en ninguno de los pacientes se conocía la infección por el VIH en el momento de la aparición de los síntomas, y sólo en uno existían claros factores de riesgo de adquisición de la misma (ADVP). En estos casos es imprescindible la búsqueda de manifestaciones extraneurológicas que permitan llegar al diagnóstico de certeza con procedimientos mínimamente invasivos. El diagnósti-

co de linfoma como causa de SSC obliga a descartar la infección por el VIH y, a la inversa, el linfoma constituye la causa más frecuente de SSC en el paciente infectado por el VIH.

Manuel Javaloyas de Morlius,
S. Martínez Yélamas^a, M. Huerta Villanueva^b
y A. Martínez Yélamas^a

Servicios de Medicina Interna y ^aNeurología.
Hospital de Viladecans. ^bUnidad de Neurología.
Hospital Comarcal de Sant Boi. Barcelona.

1. Keane JR. Cavernous sinus syndrome. Analysis of 151 cases. Arch Neurol 1996; 53: 967-971.
2. Delerue O, Rogelet P, Dupard T, Pruvo JP, Parent M, Christiaens JL et al. Syndrome du sinus caveux bilatéral: lymphome de Burkitt. Rev Neurol (Paris) 1991; 147: 311-314.
3. Thomas JE, Yoss RE. The parasellar syndrome: problems in determining etiology. Mayo Clin Proc 1970; 45: 617-623.
4. Pina CS, Pascual-Castroviejo I, Fernández VM, Jiménez ALM, Sanz AC. Burkitt's lymphoma presenting as Tolosa-Hunt syndrome. Pediatr Neurol 1993; 9: 157-158.
5. Ceyhan M, Erdem G, Kanra G, Kaya S, Önerci M. Lymphoma with bilateral cavernous sinus involvement in early childhood. Pediatr Neurol 1994; 10: 67-69.
6. Delpassand ES, Kirkpatrick JB. Cavernous sinus syndrome as the presentation of malignant lymphoma: case report and review of the literature. Neurosurgery 1988; 23: 501-504.
7. Kori SH, Mitsumoto H. Cavernous sinus involvement in lymphoma. Neurology 1982; 32: A47.
8. Koh CS, Tan CT, Alhady SF. Cavernous sinus syndrome. A manifestation of non-Hodgkin's lymphoma of the ethmoid sinus. Med J Aust 1983; 2: 451-452.
9. Julien J, Ferrer X, Drouillard J, Philippe JC, Desbordes P. Cavernous sinus syndrome due to lymphoma. J Neurol Psychiatr 1984; 47: 558-560.
10. Rubin MM, Sanfillipo RJ. Lymphoma of the paranasal sinuses presenting as cavernous sinus syndrome. J Oral Maxillofac Surg 1992; 50: 749-751.