

Cartas al Editor

Mielopatía por déficit de cobre**Copper deficiency myelopathy****Sr. Editor:**

Presentamos el caso de un varón de 47 años que ingresó para estudio de un cuadro de ataxia sensitiva y parestesias en miembros inferiores de un año de evolución. El paciente había presentado hasta dos meses antes del ingreso un hábito enólico de aproximadamente 70 g diarios y como antecedente patológico estaba afecto de una hernia discal a nivel de L1-L2 con compromiso radicular de L2, así como una estenosis de canal medular de causa mixta (constitucional-degenerativa) con afectación de todo el segmento lumbar.

El cuadro clínico actual se había iniciado aproximadamente en enero de 2009 con ataxia progresiva de la marcha, junto con parestesias principalmente en miembros inferiores. De forma ambulatoria, se le había realizado una nueva resonancia magnética nuclear (RMN) lumbar que no mostró cambios. Una RMN craneal objetivó tan solo discreta atrofia cortical simétrica. Un estudio de conducción nerviosa con electromiografía de inserción objetivó una disminución moderada de amplitudes sensitivas, tanto de nervio mediano como surales; los potenciales evocados somestésicos mostraron respuestas muy desestructuradas y de bajo voltaje compatibles con afectación de vías largas sensitivas a nivel cordonal posterior; la estimulación magnética transcortical mostró un alargamiento del tiempo de conducción motora central de córtex motor hasta C8. Por último, una RMN cervical reveló una lesión focal con extensión longitudinal de 7 mm con afectación bilateral de los cordones posteriores de predominio izquierdo, dónde alcanzaba el asta posterior, con señal isointensa en T1 e hiperintensa en T2, sin efecto expansivo, altamente sugestiva de déficit de vitamina B₁₂ (**figura 1**, corte sagital y axial).

Al ingreso, el paciente presentaba hipopallestesia severa bilateral de predominio en extremidades inferiores, una marcha

conservada pero con tandem difícil y Romberg con correcciones al suprimir el estímulo visual. Los reflejos musculares profundos estaban exaltados globalmente, sobre todo a nivel rotuliano, con signo de Babinski izquierdo. Además, presentaba signos de hepatopatía crónica (principalmente hipertrofia parotídea y eritema palmar), así como una hepatomegalia lisa, no dolorosa de 2 traveses. La analítica mostró una hemoglobina de 15,7 g/dL con VCM elevado (105,9 fL), siendo el resto de la analítica normal, incluida la vitamina E. El estudio de anemias mostró una ferritina discretamente elevada (524 ng/mL, normalidad 25-400), siendo los niveles de vitamina B₁₂ de 549 pg/mL (360-1.051 pg/mL). También se practicó una punción lumbar que mostró proteinorraquia de 59 mg/dL y 10 leucocitos, ambos en el contexto de punción lumbar traumática, con serologías de VIH y HTLV en LCR, y en plasma para VIH y familia herpes virus negativas.

Ante el cuadro de síndrome cordonal posterior, con afectación piramidal y lesión medular a nivel cervical sugestiva de déficit de vitamina B₁₂, en un paciente con niveles conservados de cianocobalamina, se solicitaron niveles de cobre, que mostraron un déficit de dicho mineral (52 mcg/dL, normalidad 70-140), con niveles de zinc y ceruloplasmina conservados (75 mcg/dL y 23 mg/dL respectivamente; N: 50-150; 19-45), con excreción urinaria de cobre disminuida en el análisis de orina de 24 horas (7 mcg/L; N: 15-50 mcg/24 h). El paciente inició tratamiento con preparados de 2 mg diarios de sulfato de cobre, con discreta mejoría clínica y radiológica. Con respecto a la etiología de la deficiencia de cobre, el paciente negaba empleo de suplementos de zinc o clínica malabsortiva, analíticamente no presentaba ningún otro déficit vitamínico o iónico, siendo los anticuerpos antigliadina y anti-endomisio negativos. Por todo ello, se concluyó que la causa del déficit era desconocida.

El déficit de cobre siempre debe ser valorado en el diagnóstico diferencial de los casos de mielopatía, con un cuadro clínico y radiológico similar a la degeneración combinada subaguda (DCSA) secundaria al déficit de canocobalamina que no mejora con suplementos vitamínicos^{1,2}. La clínica neurológica se puede

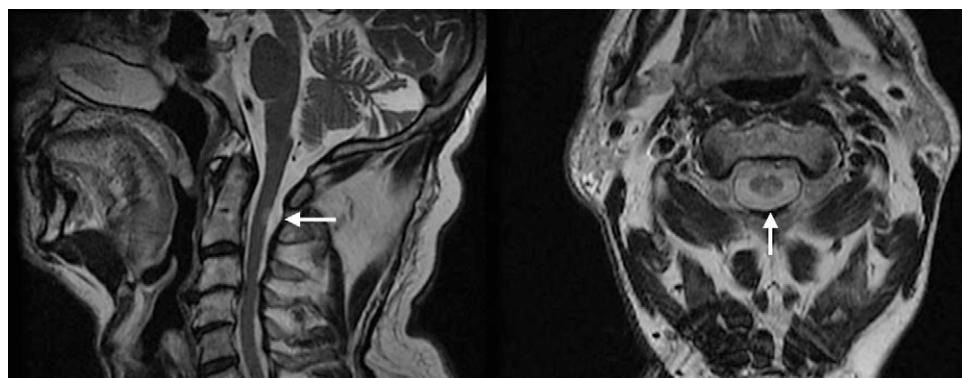


Figura 1. Corte sagital y axial de resonancia magnética nuclear de columna cervical que muestran la lesión con afectación bilateral de los cordones posteriores.

acompañar de afectación hematológica, con anemia en el 68% de los casos y leucopenia en el 50%³. En la revisión más amplia de la literatura, con un análisis retrospectivo realizado por Jaiser et al³ de los 55 casos publicados en la base de datos Pubmed, la causa más frecuente de la deficiencia de cobre fue el antecedente de cirugía gastrointestinal, presente en casi la mitad de los casos, sin identificarse la etiología hasta en el 20% de los pacientes, cifra que asciende hasta el 40% en la serie publicada previamente por Kumar et al⁴. La manifestación clínica más frecuente fue la ataxia sensitiva de la marcha, seguida de parestesias, apareciendo afectación urinaria sólo en un porcentaje mínimo de casos. A pesar de que en algunos casos⁵, tras iniciarse tratamiento sustitutivo, se objetivó en la RMN mejoría de las lesiones, así como normalización de los trastornos hematológicos en aquellos casos en que estaban presentes^{6,7}, raramente se ha logrado una mejoría clínica de las manifestaciones neurológicas, aunque sí estabilización del cuadro mielopático. Dicho dato enfatiza la importancia del diagnóstico precoz para lograr estabilizar el cuadro neurológico antes de que el déficit de cobre genere un grado importante de incapacidad funcional.

Bibliografía

1. Kumar N, Crum B, Petersen RC, Vernino SA, Ahlskog E. Copper deficiency myelopathy. *Arch Neurol*. 2004;61:762-766.
2. Desai V, Kaler SG. Role of copper in human neurological disorders. *Am J Clin Nutr*. 2008;88 Suppl. 855S-85S.

doi:10.1016/j.medcli.2011.02.009

3. Jaiser SR, Winston GP. Copper deficiency myelopathy. *J Neurol*. 2010;257:869-881.
4. Kumar N, Gross JB, Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology*. 2004; 63:33-9.
5. Goodman BP, Chong BW, Patel AC, Fletcher GP, Smith BE. Copper deficiency myeloneuropathy resembling B12 deficiency: partial resolution of MR imaging findings with copper supplementation. *Am J Neuroradiol*. 2006;27: 2112-4.
6. Navarro J, Llufriu S, Valldeoriola F, Graus F. Mielopatía y déficit de cobre. *Neurología*. 2008;23:612-4.
7. Prodán CL, Bottomley SS, Holland NR, Lind SE. Relapsing hypocupraemic myelopathy requiring high-dose oral copper replacement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1092-3.

Mar Riveiro Barciela^{a,*}, Roser Casals-Felip^b,
Meritxell Ventura Cots^a y Jorge Hernández Vara^c

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bMedicina de Familia, Centre d'Atenció Primària Río de Janeiro, Barcelona, España

^cServicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mar.riveiro@gmail.com (M. Riveiro Barciela).

Caracterización molecular de carbapenemasas en *Pseudomonas aeruginosa*. Estudio clínico de tres pacientes con cáncer

Molecular characterization of carbapenemases in *Pseudomonas aeruginosa* infection. Clinical study in three oncological patients

Sr. Editor:

La presencia de *Pseudomonas aeruginosa* como patógeno de origen nosocomial ha sido descrita y estudiada en múltiples ensayos^{1,2}, así como la descripción de los mecanismos múltiples de resistencia (MDR, *multi-drug resistance*). La presencia de resistencia a carbapenemas en hospitales donde la gravedad clínica de los pacientes es crítica, es un factor a considerar, si los protocolos de tratamiento antibiótico empírico no son supervisados desde el punto de vista microbiológico mediante métodos de cribado¹. El principal problema radica en la diseminación de mecanismos de resistencia transferibles (genes blaIMP y blaVIM³) y la presencia de estos genes en otros bacilos gramnegativos⁴. La clasificación de carbapenemasas transferibles pertenece a tres de las cuatro clases estructurales de Ambler⁵ y su descripción es un problema de ámbito mundial. Según el estudio SENTRY (2001-2004) la prevalencia global de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a imipenem está en torno al 21% y su descripción en Europa es realmente preocupante, cuando las alternativas al tratamiento con carbapenemas en pacientes oncológicos, desde el punto de vista clínico, es nuestra única y última opción como terapia antimicrobiana a considerar.

El motivo de nuestra comunicación es la descripción de tres cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en tres pacientes diferentes, con características clínicas y epidemiológicas muy dispares, pero con patologías de base tumoral e ingresos repetidos.

El primer ejemplo es una paciente mujer de 60 años con doble tumor, mastectomizada por cáncer de mama (carcinoma ductal infiltrante), metástasis pulmonares en LII-mediastínicas y nefrectomizada por un carcinoma renal de células claras. Estuvo

ingresada en varias ocasiones y en una muestra de orina se aisló una *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem (CIM > 8 µg/ml) y meropenem (CIM > 8 µg/ml). Un segundo paciente, varón de 71 años, diagnosticado de cáncer de laringe, cáncer vesical, EPOC, traqueotomizado y sometido a una cistectomía radical. Presenta varios ingresos en UMI y planta de oncología médica, donde se aísla otra cepa con características similares. El tercer paciente, varón de 66 años, diagnosticado de mieloma múltiple, bajo una pauta terapéutica elevada de corticoides, presenta una *Pseudomonas aeruginosa* en un frotis nasal de idénticas características a las descritas anteriormente.

Las tres cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son serotipo O:4 y presentan carbapenemasas, clase B de Ambler, familia VIM. La primera incluye fagotipos 21(++) , 73(++) , F10(+), 119x(++) , 352(++) y 188/1(++) , la segunda cepa 21(+), 73(+), F8(+), 119x(++) , 352(++) y 188/1(++) y la tercera cepa 21(+), 31(+), 73(+), 119x(++) , 352(++) y 188/1(++) . Las tres cepas presentaron el mismo perfil por PFGE¹ y homología de fagotipados muy similares. En cuanto a las características clínicas y epidemiológicas, se caracterizan en que tienen patologías de base tumoral, inmunodepresión profunda e ingresos repetidos en plantas de oncología médica.

De los resultados obtenidos podemos concluir, primero, que los métodos de cribado de carbapenemasas son de vital importancia, así como su implementación en protocolos de trabajo de los laboratorios de microbiología; segundo, que los mecanismos de transmisión de resistencias transferibles a carbapenemasas podrían ser de probable origen nosocomial⁶ como en anteriores publicaciones han detallado⁷⁻⁹, cuyas procedencia clonal y epidemiología molecular desconocemos, y tercero, la ausencia de relación clínico-epidemiológica entre los pacientes estudiados.

Agradecimientos

Al Instituto de Salud Carlos III (Madrid) y a Teresa M. Coque, del Instituto Ramón y Cajal de Investigación sanitaria (IRYCIS).