



Figura 1 Lesiones hiperpigmentadas faciales características del complejo de Carney (flechas negras).

presentar al menos dos entre 12 criterios clínicos (entre los que se incluye la hiperpigmentación moteada cutánea con distribución típica en los labios, la conjuntiva y los genitales, y mixoma cardíaco) o bien asociar uno de los criterios clínicos con la presencia de familiares de primer grado afectados o bien presentar la mutación en el gen de la subunidad reguladora tipo I de la proteína-kinasa A (PRKAR1A), presente en la mayoría de las familias estudiadas⁴.

Las manifestaciones clínicas del CC son variables. La edad media al diagnóstico de la enfermedad es de 20 años. Los mixomas cardíacos son las lesiones no cutáneas que aparecen con más frecuencia y son responsables de más del 50% de la mortalidad entre pacientes con CC⁴. Estos pueden ser múltiples y recurren en un 22% de los casos (a diferencia de los mixomas esporádicos que lo hacen solo en el 3%)⁵.

Hay pocas descripciones en la literatura médica de manifestaciones neurológicas en el CC. De la misma manera que en los mixomas esporádicos, también se han descrito ictus cardioembólicos secundarios. Pueden ser precoces, con varios casos ocurridos antes de los 20 años^{6,7}. Si bien no hay diferencias histológicas entre los mixomas esporádicos o por CC, el hecho de que estos últimos aparezcan en pacientes jóvenes, puedan ser múltiples y tengan una mayor velocidad de crecimiento probablemente favorezca el embolismo^{8,9}.

Concluyendo, presentamos un raro cuadro clínico en el que la recidiva de un mixoma cardíaco en un CC se

manifiesta por un ictus cardioembólico. El CC debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de la asociación de ictus y de lesiones cutáneas, sobre todo en sujetos jóvenes. Tras la resección de un mixoma en un paciente con criterios diagnósticos de CC, la vigilancia clínica y ecocardiográfica ha de ser frecuente, al menos anual, y prolongada en el tiempo. En nuestra paciente, el tumor reapareció 14 años después de la primera resección, pero en solo 18 meses creció lo suficiente como para embolizar.

Bibliografía

- Ekinci EI, Donnan GA. Neurological manifestations of cardiac myxoma: A review of the literature and report of cases. *Intern Med J*. 2004;34:243-9.
- Swartz MF, Lutz CJ, Chandan VS, Landas S, Fink GW. Atrial myxomas: Pathologic types, tumor location, and presenting symptoms. *J Card Surg*. 2006;21:435-40.
- Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine*. 1985;64:270-83.
- Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: The first twenty years. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:24-9.
- Altundag MB, Ertas G, Ucer AR, Durmus S, Abanuz H, Calikoylu T, et al. Brain metastasis of cardiac myxoma: Case report and review of the literature. *J Neurooncol*. 2005;75:181-4.
- Vargas-Barrón J, Vargas-Alarcón G, Roldán FJ, Vázquez-Antona C, Vásquez-Ortiz Z, Erdmenger-Orellana J, et al. Mixomas cardíacos y complejo de Carney. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1205-9.
- Bleasel NR, Stapleton KM. Carney complex: In a patient with multiple blue naevi and lentigines, suspect cardiac myxoma. *Australas J Dermatol*. 1999;40:158-60.
- Wilkes D, McDermott DA, Basson CT. Clinical phenotypes and molecular genetic mechanisms of Carney complex. *Lancet Oncol*. 2005;6:501-8.
- Zahedi RG, Wald DS, Ohri S. Carney complex. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:320-2.

A.L. Guerrero^{a,*}, S. Florez^b, Y. Carrascal^b y L. Maroto^b

^aServicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

^bServicio de Cirugía Cardíaca, ICICOR, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gueneurol@gmail.com (A.L. Guerrero).

Linfohistiocitosis hemofagocítica hereditaria de debut en la edad adulta

Adult-onset hereditary hemophagocytic lymphohistiocytosis

Sr. Director:

La linfohistiocitosis hemofagocítica (LHHF), o síndrome hemofagocítico, es una entidad poco frecuente, caracterizada por

una exagerada e incontrolada respuesta sistémica que a menudo pasa desapercibida en adultos, ocasionando una alta mortalidad.

Presentamos un caso excepcional de síndrome hemofagocítico primario familiar no asociado a síndrome de inmunodeficiencia primaria y de debut en la edad adulta.

Se trata de una paciente de 33 años de edad, sin antecedentes personales de interés y antecedentes familiares de un hermano fallecido por síndrome hemofagocítico, que ingresó por presentar un cuadro de diez días de evolución consistente en astenia, anorexia, fiebre de hasta 39 °C y sudoración profusa. La exploración física fue

doi:10.1016/j.rce.2009.06.018

anodina. El hemograma mostró pancitopenia con hemoglobina de 9 g/dl, 1.870 leucocitos/mm³ con predominio linfocitario (41%) y 85.000 plaquetas/mm³. La bioquímica evidenció aumento de AST (105 UI/l), ALT (811 UI/l), ferritina (1.980 ng/ml) y triglicéridos (544 mg/dl). Las hormonas tiroideas, la vitamina B₁₂, el ácido fólico, el hierro, la transferrina y las inmunoglobulinas séricas fueron normales. Diversas determinaciones inmunológicas (anticuerpos antinucleares, antígenos nucleares extractables, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, C3, C4, CH50, crioglobulinas, HLA DR4, B27, DW4 y factor reumatoideo) fueron normales. Las serologías frente al virus de inmunodeficiencia humana, al virus de hepatitis B, al virus de hepatitis C, al virus de Ebstein-Barr, al parvovirus B19, a salmonelas y a brucela resultaron negativas, así como también el Mantoux y los cultivos de sangre y orina. La tomografía computarizada de tórax fue normal. La tomografía computarizada abdominal evidenció esplenomegalia y un posible infarto a este nivel. La tomografía por emisión de positrones demostró una esplenomegalia homogénea, así como hiporreactividad sacroilíaca bilateral simétrica. La punción-aspiración de la médula ósea mostró una médula hipocelular con leve retraso madurativo de la serie eritroide. Ante la persistencia de la sintomatología, a pesar de los tratamientos administrados, los antecedentes familiares y los estudios complementarios, se realizó una esplenectomía, cuya anatomía patológica mostró una metaplasia eritroide, mieloide y megacariocítica con fenómenos de eritrofagocitosis e inmunohistoquímica con celularidad linfoide B (CD 20+), T (CD 3+) e histiocitos (CD 68+). El diagnóstico de LHHF primaria se confirmó mediante una biopsia de cresta ilíaca. La paciente está actualmente recibiendo quimioterapia de inducción previo a trasplante de médula ósea.

La LHHF es una entidad rara, potencialmente tratable, con alta mortalidad. Se caracteriza por linfohistiocitosis con una marcada proliferación anormal de histiocitos, linfocitos T totales y «natural killers», dando lugar a una hiperproducción de citoquinas que producen daño y muerte de los tejidos al depositarse en ellos. Existen dos formas que son clínicamente indistinguibles entre sí: las primarias y las secundarias. Las LHHF primarias son enfermedades hereditarias autosómicas recesivas y se subdividen en dos subgrupos: la LHHF familiar, en la cual el síndrome hemofagocítico es la única manifestación, y las LHHF asociadas a inmunodeficiencias primarias, como los síndromes de Chediak-Higashi o Griscelli y los síndromes proliferativos asociados al cromosoma X. Las LHHF secundarias son más frecuentes y suelen estar asociadas a neoplasias (fundamentalmente linfomas) o a infecciones, o suelen desarrollarse en personas con predisposición genética y/o que presentan enfermedades susceptibles al desarrollo de una activación exagerada de los macrófagos y respuesta inflamatoria, como la artritis reumatoide juvenil. El primer caso de LHHF primaria fue descrito en 1952, siendo muy pocos los publicados posteriormente¹. Actualmente, se estima que la incidencia de la LHHF primaria es de 0,12/100.000 niños/año y que el 70–80% de los casos inciden en el primer año de vida, siendo la edad de presentación similar en los casos en los que ocurre en varios miembros de una misma familia². Solo sabemos de dos casos publicados de SHHF primario en los que el inicio de la enfermedad

ocurriese en niños mayores o en adultos jóvenes^{3,4}. La patogenia de esta enfermedad se debe a una exagerada respuesta inflamatoria debida a la hipersecreción de citoquinas proinflamatorias, tales como el interferón gamma, el factor de necrosis tumoral alfa, las interleuquinas 6 y 10, y el factor estimulante de colonias de macrófagos. Estos mediadores son segregados por los linfocitos T activados e histiocitos, que infiltran todos los tejidos produciendo necrosis y fallo orgánico⁵. Los signos y los síntomas cardinales de la LHHF son característicos, pero no específicos. Característicamente incluyen fiebre persistente que no responde a antibioterapia, esplenomegalia, hepatomegalia, citopenias y anorexia. También puede acompañarse de linfadenopatías, derrame pleural o exantema. Es importante destacar que, aunque no hay datos clínicos para diferenciar entre las formas primarias y secundarias, en casi una tercera parte de los casos primarios aparece afectación neurológica en forma de convulsiones, hidrocefalia, parálisis de pares craneales y obnubilación⁶. Los hallazgos de laboratorio característicos incluyen hipertrigliceridemia, elevación de ferritina y transaminasas, y descenso del fibrinógeno. Un marcador importante es la ausencia o el descenso de la función de los linfocitos NK y de los linfocitos T citotóxicos. La hemofagocitosis se encuentra al inicio en tan sólo una minoría de los casos y, cuando aparece, suele poner de manifiesto una progresión de la enfermedad⁵. La LHHF puede ser de muy difícil diagnóstico. Para facilitar su detección se han establecido unos criterios diagnósticos, revisados en 2007, que se presentan en la tabla 1, debiendo cumplirse al menos 5 de ellos⁷. En la década de 1980, la mediana de supervivencia era de 1–2 meses, habiendo mejorado ésta en la actualidad con el avance de las terapias médicas. El único tratamiento curativo para los pacientes con forma familiar sigue siendo el trasplante de médula ósea, el cual tiene una alta tasa de fallecimientos en los 100 primeros días posttrasplante (en torno al 30%)⁸. El tratamiento debe iniciarse de forma urgente en cuanto se tenga el diagnóstico. El tratamiento de elección es el protocolo HLH 94, revisado en 2004, que consta de dos fases: la primera, de inducción dirigida a conseguir una remisión

Tabla 1

Criterios diagnósticos de linfohistiocitosis hemofagocítica según la sociedad histocítica¹⁰

1. Enfermedad familiar o conocimiento en ésta de defecto genético
2. Criterios clínicos y de laboratorio
 - Fiebre superior a 38,5 °C al menos 7 días
 - Esplenomegalia
 - Citopenia de al menos dos líneas celulares
 - Hipertrigliceridemia (>260 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia
 - Ferritina >500 ng/ml
 - Receptor soluble de CD25 ≥ 2.400 UI/ml
 - Descenso o ausencia de la actividad de las células NK
 - Presencia de hemofagocitosis en la médula ósea, LCR o ganglios linfáticos

clínica de la respuesta inflamatoria y sus secuelas y en la que suele administrarse etoposido (150 mg/m² 2 veces a la semana), dexametasona (10 mg/m²/día), ciclosporina A (6 mg/kg/día) y metotrexate acompañadas de antibióticos, antivirales e inmunoglobulinas. En la segunda y definitiva, la corrección inmunológica es mediante el trasplante⁹.

En conclusión, la LHHF es una entidad de muy difícil diagnóstico y debemos pensar en ella como causa de fallo multiorgánico en pacientes con clínica compatible, con escasa respuesta a tratamientos convencionales y que, entre otras cosas, tengan niveles elevados de ferritina en plasma, ya que un diagnóstico y un tratamiento precoz podrían evitar fallecimientos. La publicación de casos puede ayudar a que los clínicos mantengamos en nuestras mentes esta posibilidad diagnóstica.

Bibliografía

1. Farquar J, Claireaux A. Familial haemophagocytic reticulosclerosis. *Arch Dis Child*. 1952;27:519.
2. Henter JI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:428-35.
3. Allen M, De Fusco C, Legrand F, Clementi R, Conter V, Danesino C, et al. Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: How late can the onset be? *Haematologica*. 2001;86:499-503.
4. Clementi R, Emmi L, Maccario R, Liotta F, Moretta L, Danesino C, et al. Adult onset and atypical presentation of haemophagocytic lymphohistiocytosis in siblings carrying PRF1 mutations. *Blood*. 2002;100:2266-7.

doi:10.1016/j.rce.2009.08.001

Valor pronóstico de la insuficiencia renal oculta en el síndrome coronario agudo

Prognostic value of occult renal failure in the acute coronary syndrome

Sr. Director:

La insuficiencia renal es un factor de mal pronóstico en la cardiopatía isquémica. La tercera parte de los pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) presenta insuficiencia renal¹. Las enfermedades coronaria y renal han de interpretarse como dos formas de expresión de una misma enfermedad vascular sistémica, que comparten factores de riesgo y mecanismos de progresión. En general empleamos la creatinina para medir la función renal; sin embargo, la relación entre la concentración de creatinina sérica y el filtrado glomerular (FG) no es lineal sino hiperbólica y son precisos descensos de al menos el 50% del FG para que la creatinina se eleve por encima del intervalo de referencia². El estudio multicéntrico EROCAP estima que la prevalencia de pacientes que presentan un FG <60 ml/min/1,73 m² (mediante MDRD) y creatinina plasmática normal, en la población general, es del 37,3%³, es la denominada «enfermedad renal oculta». La relación entre insuficiencia

5. Janka G, Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:82-8.
6. Areci RJ. When T cells and macrophages do not talk: The hemophagocytic syndromes. *Current Opinion in Haematology*. 2008;15:359-67.
7. Hunter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imanishi S, et al. HLH 2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124-31.
8. Jordan MB, Filipovich AH. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: A journey of a thousand miles begins with a single (big) step. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;42:433-7.
9. Wijsman CA, Roeters van Lennep JE, Von dem Borne PA, Fogtelo AJ. A diagnostic difficulty: Two cases of haemophagocytic syndrome in adults. *The Nederlands Journal of Medicine*. 2009;67:29-31.
10. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Reviews*. 2007;21:245-53.

I.F. Aomar Millán*, M.I. Parejo Sánchez,
D. Sánchez Cano y J. Parra Ruiz

Servicio de Medicina Interna, Clínica Inmaculada Concepción, Granada, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iaomarmillan@hotmail.com
(I.F. Aomar Millán).

real oculta y el pronóstico de los pacientes que sufren un SCA ha sido menos estudiada. Algunos trabajos han estimado la prevalencia (mediante índice de Cockcroft) en este grupo de pacientes en el 6,1%⁴.

El objetivo de este estudio es conocer las características y el pronóstico de los pacientes que sufren un SCA con creatinina normal y FG descendido.

Para ello llevamos a cabo un estudio descriptivo, prospectivo, que incluye a 328 pacientes ingresados de forma consecutiva con SCA con y sin elevación del segmento ST y creatinina ≤ 1,1 mg/dl. Descartamos a aquellos pacientes que tuvieran mal pronóstico inicial (neoplasia maligna de órgano sólido o hematológica, síndrome febril o sepsis en el momento del estudio, enfermedades autoinmunes o inflamatorias e insuficiencia renal crónica en estadio 5 según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation⁵). Dividimos la muestra según fuese el FG al ingreso estimado mediante índice de Cockcroft en <60 ml/min y ≥60 ml/min. Se registraron otras variables como edad, estratificación de riesgo GRACE, fracción de eyección, troponina I, segmento ST, presencia de arritmias y leucocitosis al ingreso. Se analizó su relación con el pronóstico a corto plazo según la mortalidad intrahospitalaria. Se emplearon las pruebas de la U de Mann-Whitney, del Chi cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher para muestras independientes.