

el medulograma no se observaron amastigotes, el cultivo de médula ósea resultó positivo. Recibió tratamiento con anfotericina B liposomal (5 mg/kg/día durante 5 días) y posteriormente una dosis semanal de 3 mg/kg durante 6 semanas, con evolución posterior satisfactoria.

Caso 3

Niña de 4 años diagnosticada de rabdomiosarcoma parameningeo, tratada con cirugía, quimioterapia y radioterapia, e incluida en un protocolo de consolidación con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos. Durante la movilización de precursores hematopoyéticos con G-CSF, se evidenció una progresiva pancitopenia (hemoglobina 89 g/l, leucocitos $1,3 \times 10^9/l$, neutrófilos $0,36 \times 10^9/l$ y plaquetas $6 \times 10^9/l$). Se realizó un medulograma en el que se observaron amastigotes de *Leishmania*. El cultivo de médula ósea fue positivo así como la serología Ig G (título 1/1.024). Se inició tratamiento con pentamidina 4 mg/kg cada 48 h durante 20 días con recuperación hematológica, y negativización del cultivo en médula ósea al finalizar el tratamiento. Tras 6 meses asintomática, se detectó una recaída que fue tratada con anfotericina B (3 mg/kg/día durante 10 días). En los 6 meses siguientes presentó dos nuevas recaídas tratadas con dos ciclos de glucantime 60 mg/kg/día durante 21 días y ante la falta de respuesta, con anfotericina B liposomal 1,5 mg/kg/día durante 21 días y posterior mantenimiento con la misma dosis cada 3 semanas.

Los antimoniales pentavalentes solos o con aminosidina o alopurinol son los tratamientos de elección para la LV. Sin embargo, el fracaso renal agudo, la cardiotoxicidad y la pancreatitis, así como el aumento de las resistencias en algunas áreas, obligan en ocasiones a buscar otras alternativas. En este sentido, la anfotericina B desoxicolato ha demostrado ser sumamente eficaz en el tratamiento de esta parasitosis. En la mayoría de los casos referidos en la bibliografía el tratamiento con anfotericina B fue administrado a una dosis de 1 mg/kg/día durante 20 días^{2,3}. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes no se encontraban en situación de inmunodepresión grave. Más recientemente se han comunicado estudios de tratamiento de LV con las nuevas formulaciones de anfotericina B^{4,5}. La mayor eficacia de estas formas de anfotericina B no se debe a su mayor actividad antiparasitaria sino a su mejor tolerancia y menor toxicidad renal y hepática dada su distribución selectiva por el sistema reticuloendotelial donde reside *Leishmania*. Así, permite alcanzar una dosis mayor, reduciendo el tiempo de administración y ocasionando menor toxicidad. Por todo ello, en nuestros dos pacientes trasplantados se empleó la forma liposomal para prevenir la toxicidad de los antimoniales y de la anfotericina B desoxicolato sobre la función renal y cardíaca.

Aunque las respuestas iniciales a la anfotericina B liposomal en los pacientes inmunodeprimidos son muy numerosas, existe una alta incidencia de recaídas en un plazo de 6-12 meses⁶, tal y como sucedió en nuestros tres casos. Debido a la disminución de la inmunidad celular de estos enfermos, la carga parasitaria es muy elevada y los amastigotes de *Leishmania* se acantonan en otras células distintas de los macrófagos, como las células epiteliales y los neutrófilos, resultando muy difícil su eliminación completa a pesar de un tratamiento adecuado. Aunque actualmente se desconoce cuál es el tratamiento más eficaz capaz de erradicar de forma definitiva esta enfermedad en este tipo de pacientes, parece recomendable emplear dosis más elevadas que las que se utilizan en los enfermos inmunocompetentes y considerar algún esquema de

tratamiento de mantenimiento para prevenir las recaídas^{6,7}. En este sentido, la forma liposomal de la anfotericina B podría resultar eficaz frente a la LV en los pacientes inmunodeprimidos como tratamiento inicial y, administrada periódicamente, de mantenimiento, como demuestran los tres casos que hemos presentado, que se encuentran en la actualidad clínica y analíticamente estables después del tratamiento de mantenimiento con anfotericina B liposomal.

Pablo Rodríguez-Wilhelm^a, Carlos Panizo^a,
Elena Ruza^b y Eduardo Rocha^a

^aServicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universitaria de Navarra. ^bDepartamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

1. Pineda JA, Macías J. Kala-azar en la infección por VIH, ¿la punta del iceberg? Med Clin (Barc) 1996; 106: 607-699.
2. Thakur CP, Singh RK, Hassan SM, Kumar R, Nairan S, Kumar A. Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: a study of 938 cases. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999; 93: 319-323.
3. Thakur CO, Sinha GP, Pandey AK. Comparison of regimens of amphotericin B deoxycholate in kala-azar. Indian J Med Res 1996; 103: 259-263.
4. Di Martino L, Davidson RN, Giacchino R, Scotti S, Raimondi F, Castagnola E et al. Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. J Pediatr 1997; 131: 271-277.
5. Yardley V, Croft SL. A comparison of the activities of three amphotericin B lipid formulations against experimental visceral and cutaneous leishmaniasis. Int J Antimicrob Agents 2000; 13: 243-248.
6. Berman JD. US Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis 1999; 28: 49-51.
7. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Russo R, Gaeta GB et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. Q J Med 1994; 87: 75-81.

Hipereosinofilia mantenida que precede al diagnóstico de una leucemia linfoblástica aguda

Sr. Editor: La existencia de hipereosinofilia es un hecho frecuente en la práctica médica diaria y generalmente es de causa reactiva. Ante toda eosinofilia intensa ($> 5 \times 10^9$ eosinófilos/l) ha de descartarse un proceso neoplásico subyacente. En estos casos la eosinofilia puede producirse de forma reactiva o formar parte de la proliferación clonal maligna¹. Presentamos un caso de hipereosinofilia intensa mantenida con complicaciones diversas asociadas. Ocho meses después del inicio del cuadro se diagnosticó de leucemia linfoblástica aguda.

Una mujer de 33 años sin antecedentes de interés presentó en mayo de 1999 una dorsolumbalgia y se detectó un aplastamiento vertebral en D6. En el hemograma se evidenció una eosinofilia de 8×10^9 eosinófilos/l. La paciente no refería otra clínica. Se realizó un aspirado-biopsia de médula ósea que objetivó una eosinofilia medular. A los 2 meses del estudio inicial la paciente ingresó por tos seca, fiebre, deposiciones diarreicas y un importante deterioro del estado general. En la exploración física destacaba hepatoesplenomegalia (el resto era normal). El hemograma puso de manifiesto leucocitosis de $95 \times 10^9/l$, con una eosinofilia del 50%, lactatodeshidrogenasa (LDH) de 1.107 U/l. Posteriormente desarrolló una

trombosis venosa profunda axilar y subclavia, así como un cuadro de encefalopatía difusa. Se objetivó una progresión de la leucocitosis hasta $100 \times 10^9/l$, con 55% de eosinófilos, y ante la sospecha de síndrome hipereosinofílico idiopático se pautó dexametasona (4 mg/8 h) e hidroxiurea (1 g/8 h). Progresivamente se redujo la cifra de leucocitos con mejoría clínica. Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominopélvica en la que se apreciaba hepatoesplenomegalia y derrame pleural bilateral. Un segundo aspirado-biopsia de médula ósea sólo reveló eosinofilia medular con representación de las tres series y citogenética normal. La paciente fue dada de alta en noviembre con glucocorticoides e hidroxiurea a la dosis de 1 g/12 h.

Al mes del alta reingresó por un cuadro de dolor lumbar y empeoramiento del estado general; presentaba leucopenia, por lo que se suspendió la hidroxiurea. Pocos días después aparecieron picos febriles e insuficiencia respiratoria. La radiografía evidenció un infiltrado alveolar bilateral. Se inició antibioterapia empírica con ceftazidima y amikacina, y se realizó una broncoscopia; todas las muestras remitidas al laboratorio de microbiología (sangre, esputo, lavado bronquial, orina y médula ósea) fueron negativas para bacterias, micobacterias y hongos. Se realizó una TC toracoabdominal que puso de manifiesto un derrame pleural derecho e infiltrados alveolares múltiples con cavitación en la base derecha. Un tercer aspirado medular fue diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de fenotipo B. El estado clínico de la paciente empeoró rápidamente y falleció 24 h después por insuficiencia respiratoria.

La hipereosinofilia mantenida sin causa aparente define el síndrome hipereosinofílico idiopático (SHEI)^{2,4}. Una vez que se descarta la existencia de clonalidad, los pacientes con eosinofilia mantenida y lesión orgánica deberían ser diagnosticados de SHEI.

La afección cardíaca y neurológica suele ser la principal causa de morbilidad y mortalidad en el SHEI⁴. La lesión miocárdica se manifiesta en forma de una necrosis y posterior fibrosis que produce miocardiopatía restrictiva. La afección neurológica puede tener origen tromboembólico desde el corazón lesionado, pero se han descrito neuropatías periféricas y encefalopatías. La lesión pulmonar está presente en cerca de un 40% de los casos. La radiografía de tórax evidencia infiltrado intersticial y derrame pleural. El tratamiento del SHEI consiste en dosis altas de glucocorticoides; se usan agentes quimioterápicos en caso de respuesta insuficiente, sobre todo hidroxiurea (1-2 g/día).

La diferenciación entre el SHEI y la leucemia aguda eosinofílica (LAE) es difícil de establecer. La LAE no se recoge en las clasificaciones actuales de las leucemias agudas, y algunos la consideran una variante de la leucemia mieloblástica aguda (LMA) variedad M4. Se han descrito casos de SHEI con posterior evolución a leucemia linfoblástica aguda y a LMA. La mayoría de las leucemias linfoblásticas diagnosticadas tras cuadros de hipereosinofilia son de fenotipo T^{5,6}. La eosinofilia en estos casos es reactiva y resulta de la secreción de interleucinas por los linfoblastos leucémicos; las interleucinas 3 (IL-3) y 5 (IL-5) estimulan la eosinofilopoyesis⁷. Los linfocitos T producen IL-5 y se ha demostrado aumento de la actividad biológica de la IL-5 en pacientes con SHEI⁸. En la LMA, la eosinofilia no es reactiva y forma parte de la proliferación del clon de células malignas⁹.

En ausencia de clonalidad, ciertos datos clínicos apuntan hacia la presencia de un proceso neoplásico como son la hepatoesplenomegalia, acentuadas anomalías morfológicas de los eosinófilos, anemia o trombocitopenia y escasa respuesta a los glucocorticoides¹⁰.

Ante una hipereosinofilia debe descartarse su origen clonal y persistir en la búsqueda de posibles alteraciones clonales hematológicas que pueden aparecer tras meses o años de evolución del proceso.

Ángel Segura Huerta, Beatriz Romera Barroso^a, Ana Yuste Izquierdo y Jorge Aparicio Urtasún

Servicios de Oncología Médica y ^aMedicina Interna. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

1. Oliver JS, Deol I, Morgan DL, Tonk VS. Chronic eosinophilic leukemia and hypereosinophilic syndromes. *Cancer Genet Cytogenet* 1998; 107: 111-117.
2. Vriese AS, Kips JC, Vogelaers DP, Vandewoude H, Cuvelier CA, Colardyn FA. Pitfalls in the diagnosis of hypereosinophilic syndrome: a report of two cases. *J Intern Med* 1997; 241: 165-170.
3. Bain BJ. Eosinophilic leukaemias and the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 1996; 95: 2-9.
4. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83: 2759-2779.
5. Goh KO, Ho FS, Tso SC, Ma J. Is hypereosinophilic syndrome a malignant disease? *Cancer* 1985; 55: 2395-2399.
6. Troxell ML, Mills GM, Allen RC. The hypereosinophilic syndrome in acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1984; 54: 1058-1061.
7. Ruiz Argüelles GJ. Laboratory measurement of human cytokines. *J Int Fed Clin Chem* 1995; 7: 12-15.
8. Owen WF, Rothemberg ME, Peterson J, Weckler PF, Silberstein D, Sheffer AL et al. Interleukin 5 and phenotypically altered eosinophils in the blood patients with hypereosinophilic syndrome. *J Exp Med* 1989; 170: 343-348.
9. Menssen HD, Renkl HJ, Rieder H, Bartelt S, Schmidt A, Nötter M. Distinction of eosinophilic leukaemia from idiopathic hypereosinophilic syndrome by analysis for Wilms' tumour gene expression. *Br J Haematol* 1998; 101: 325-334.
10. Calvo R, Ribera JM, Milla F, Granada I, Orts M, Battle M et al. Leucemia aguda mielomonocítica con eosinofilia e inversión del cromosoma 16, estudio de 6 casos. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 182-185.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 asociada con carcinóide tímico. Estudio clínico y genético de un caso

Sr. Editor: El carcinóide tímico es una neoplasia con unos 150 casos publicados desde su descripción¹, el 25% de ellos asociados al síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)². Caracterizado por su incidencia en varones, la ausencia de producción hormonal y su comportamiento agresivo, el tumor tímico se detecta habitualmente por los síntomas locales o como un hallazgo radiológico^{3,4}, de forma simultánea o posterior al MEN1. Presentamos un caso en el que el diagnóstico del carcinóide precedió 5 años al del MEN1. Aportamos su estudio clínico, bioquímico, radiológico y genético, este último todavía novedoso en esta asociación.

Varón de 37 años diagnosticado 5 años antes de un tumor carcinóide tímico al consultar por dolor torácico e intervenido en dos ocasiones. En la primera se resecó una masa de 9,5 cm diagnosticada de carcinóide tímico con infiltración vascular, por lo que recibió radioterapia. Tres años después se reintervino una recidiva local, y a los 2 años se evidenció una nueva masa mediastínica de 1,5 cm en la TC, con un tumor de 1,5 cm en la suprarrenal izquierda y una imagen de 2 cm en la cola pancreática. El estudio

Fig. 1. Imagen tardía (3 h) de la gammagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc-MIBI. Hipercaptación sugestiva de adenoma paratiroideo inferior derecho. Se visualizan ambos lóbulos tiroideos con un área hipercaptante en la mitad inferior del lóbulo derecho (flecha), y sobre ellos las glándulas salivales en el macizo facial.

bioquímico realizado al paciente demostró una hipercalcemia asociada, no presente anteriormente, por lo que nos consultó. Su padre y dos tíos paternos habían fallecido de hemorragias digestivas, con historia previa de úlcus. El paciente estaba asintomático, salvo una leve pirosis; no refería síntomas de hipoglucemia, nefrolitiasis, alteración del ritmo intestinal ni lipomas cutáneos. La exploración física no presentaba hallazgos. La calcemia era de 11,83 mg/dl (VN: 8-10,4), con fosforemia de 0,77 mg/dl (VN: 2-4,5), PTHi de 373 pg/ml (VN: 10-60) y calciuria elevada. La cortisoluria era normal (72 µg/24 h), así como la función tiroidea, la gonadal y las cifras de IGF-I, prolactina, actividad de renina, aldosterona y DHEA. El ácido 5-hidroxiindolacético urinario estaba mínimamente elevado (10,5 mg/24 h; VN < 10). La gastrina fue de 144 pg/ml (VN < 100) con respuesta parcial a la secretina (pico de 177). La cromogranina A (CgA) fue de 108,3 ng/ml (VN: 18-98), el péptido intestinal vasoactivo (VIP) de 13 pM (VN < 0,3), y el polipéptido pancreático (PP) de 138 pM (VN < 100). La RM de silla turca fue normal y en la gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI se veía una hipercaptación en polo inferior derecho tiroideo (fig. 1). El rastreo con octreótida marcada indicaba una acumulación del trazador en la región paracardiaca derecha y en la cola pancreática. El estudio molecular del gen *MEN1* (11q13) realizado por secuenciación automática, con cebadores específicos de ADN flanqueantes de todos los exones del gen⁵, detectó una mutación en el exón 7, con cambio de G por A en el codón 341 (Trp341STOP) que originaba un truncamiento en la proteína menin.

El MEN1 clásico incluye tumores paratiroides, pancreáticos e hipofisarios. La asociación de tumores carcinoides, suprarrenales y lipomas cutáneos es menos frecuente, y su expresión fenotípica no se correlaciona con las alteraciones genéticas descritas desde la fecha de identificación del gen responsable⁶. Nuestro paciente carecía de afección hipofisaria, pero tenía un tumor suprarrenal y el carcinóide tímico era previo a la expresión del MEN. Además, el hiperparatiroidismo había progre-

sado rápidamente, con evidencia gammagráfica de una paratiroides tumoral dominante como dato más llamativo. Todos estos hallazgos lo convierten en un caso excepcional en su presentación y evolución. El tumor pancreático, probable origen de los marcadores elevados (incluido el VIP asintomático, probablemente no bioactivo) se interpretó como un gastrinoma en función de la gastrina basal y su respuesta parcial tras secretina. Destaca la visualización del tumor carcinóide y el pancreático con octreótida, ya descrito anteriormente⁷, y propuesto como prueba de elección. Otros autores sugieren la utilidad de emplear el ^{99m}Tc-MIBI con esa función^{8,9}, pero en nuestro paciente no fue útil, probablemente por la gran captación paratiroidea. Por último, destaca la alteración genética hallada, distinta de otras publicadas¹⁰. En conclusión, de acuerdo con estos datos parece indicado vigilar la posible aparición de un carcinóide tímico en el seno de un MEN1, tanto como de un MEN1 en el caso de un carcinóide tímico, y plantea la necesidad de realizar tiemectomía profiláctica en la cirugía paratiroidea de los casos con MEN1.

Miguel Paja Fano, Fernando Goñi Goicoechea, Alfredo Yoldi Arrieta y J. Ramón Elorza Olabegoya

Sección de Endocrinología. Departamento de Medicina Interna. Hospital de Basurto. Bilbao. Vizcaya.

1. Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin related to carcinoid tumor. *Clinicopathologic study of 8 cases. Cancer* 1972; 29: 1061-1074.
2. Teh BT. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998; 243: 501-504.
3. Martínez Cerezo FJ, Garreta J, González T, Parodiña M, Gállez P, Miralles M. Carcinóide tímico asociado con neoplasia endocrina múltiple tipo 1. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 21-23.
4. Kondo R, Yamada T, Makiuchi A, Numanami H, Takasuna K, Machida E et al. A case of thymic carcinoid with multiple endocrine neoplasm type 1. *Kyobu Geka* 1999; 42: 875-888.
5. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppner C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet* 1997; 7: 1169-1175.
6. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi S-E, Collins F, Emmert-Buck MR et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science* 1997; 276: 404-407.
7. Satta J, Ahonen A, Parkkila S, Leinonen L, Apaja-Sarkkinen M, Lepojarvi M et al. Multiple endocrine neoplasia-associated thymic carcinoid tumour in close relatives: octreotide scan as a new diagnostic and follow-up modality. Two cases reports. *Scand Cardiovasc J* 1999; 33: 49-53.
8. Pérez-Monte JE, Brown ML, Clarke MR, Watson CG, Carty SE. Parathyroid hyperplasia, thymic carcinoid and pituitary adenoma detected with technetium-99m-MIBI in MEN type 1. *J Nucl Med* 1997; 38: 1767-1769.
9. Mari C, Leon J, Farrerons J, Matias-Guiu X, Tembl A, Martín JC et al. Thymic carcinoid and parathyroid hyperplasia detection with ^{99m}Tc-MIBI men type 1. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 803-807.
10. Miyauchi A, Sato M, Matsubara S, Ohye H, Kihara M, Matsusaka K et al. A family of MEN1 with a novel germline missense mutation and benign polymorphisms. *Endocr J* 1998; 45: 753-759.