

3. Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Zgliczynski S, Makowska AM. Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer* 1995; 75: 2587-2591.
4. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Mendonça BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Ferreira Alves VA et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 2000; 88: 711-736.

## Síndrome de prescripción inadecuada de hormona antidiurética

**Sr. Editor:** La hiponatremia es una alteración hidroelectrolítica potencialmente letal, que puede tener un origen muy diverso<sup>1</sup>. Presentamos el caso de una mujer ingresada en nuestro servicio por hiponatremia grave desencadenada por una causa poco habitual.

Paciente de 88 años, con infecciones respiratorias de repetición, con un ingreso por ese motivo hace 2 años. Consumidora habitual de benzodiazepinas. No refería otros antecedentes de interés. Buena situación basal física y cognitiva para su edad. Fue llevada por su familia a urgencias por presentar en los últimos 5-6 días somnolencia, alteraciones del comportamiento, torpeza motora y alteraciones en la emisión del lenguaje. No presentaba fiebre, focalidad neurológica, movimientos anormales ni otra sintomatología. En la exploración física la paciente se encontraba afebril, con una presión arterial de 170/70 mmHg, desorientada temporalmente, bien hidratada, sin edemas. El resto de la exploración, incluida la neurológica, era normal.

Entre las exploraciones complementarias, el hemograma y la hemostasia eran normales; en la bioquímica destacaban: glucemia 174 mg/dl (posteriormente normal), creatinina 0,9 mg/dl, sodio 117 mmol/l, cloro 83 mmol/l, potasio 4,8 mmol/l, osmolaridad 242 mOsm/kg; el resto de parámetros bioquímicos habituales eran normales. En orina presentaba una osmolaridad de 265 mOsm/kg, sodio de 28 mmol/l y potasio de 2,8 mmol/l. El proteinograma, sedimento de orina, hormonas tiroideas, vitamina B<sub>12</sub> y test de ACTH fueron normales o negativos. Se realizaron radiografía de tórax y TC craneal, que no revelaron hallazgos significativos para la edad de la paciente, y un electrocardiograma que fue normal.

Se inició repleción de sodio a partir del déficit teórico calculado<sup>2</sup>, reponiendo la mitad en 12 h<sup>3</sup>, con lo cual las cifras se normalizaron rápidamente y desapareció la sintomatología que motivó el ingreso.

Por tanto, se trataba de una paciente con hiponatremia hipotónica, osmolaridad en orina mayor que en sangre y volumen extracelular normal, en la que se habían descartado razonablemente hipotiroidismo<sup>4</sup> y déficit de glucocorticoides<sup>5</sup>, por lo que se pensó que podía ser secundaria a un incremento de hormona antidiurética (ADH) o a un aumento de su efecto<sup>3,6</sup>. En ese sentido, no existían datos de afectación del sistema nervioso central ni pulmonar que explicaran un aumento de la producción hipotalámica de ADH<sup>1,2,7</sup>. Por otro lado, la sencilla corrección de la natremia parecía ir en contra de una producción ectópica de ADH (p. ej., por un tumor)<sup>2,3</sup>, por lo que insistimos en el interrogatorio dirigido hacia la toma de fármacos u otras sustancias que potenciaran el efecto de la ADH (p. ej., clorpropamida, carbamacepina, ciclofosfamida, tolbutamida, entre otros)<sup>2,6,8</sup>. Al principio, la familia negó esa posibilidad, aunque después recordó que desde hacía un mes, por prescripción facultativa, había iniciado tratamiento con unas «gotas» para contrarrestar la molesta nicturia que presentaba la enferma en los últimos meses, que finalmente se trataba de una vasopresina intranasal.

En definitiva, se trata de un caso original de hiponatremia secundaria a administración exógena de ADH, haciendo hincapié en la necesidad de realizar un interrogatorio exhaustivo para descartar una causa exógena (fármacos, productos de herbolario, etc.) como causante

de alteraciones hidroelectrolíticas de origen incierto<sup>6,9</sup>.

Joaquín Miquel, Yolanda Mingo\*,  
Joaquín Mateos y José Ruiz-Rivas

Servicio de Medicina Interna. Hospital Cruz Roja. Madrid.  
\*Centro Salud Porzuna. Ciudad Real.

1. Rose BD. Hyposmolar states. Hyponatremia. En: Rose BD, editor. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders* (4.ª ed.). Nueva York: McGraw-Hill, 1994; 651-695.
2. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-1589.
3. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998; 352: 220-228.
4. Prieto de Paula JM, Villamandos V, Guillem E. Hiponatremia, hipotiroidismo primario y SIADH. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 593-594.
5. Úbeda Barberá F, Velasco Pérez J, Pérez Dura J. Hiponatremia aislada como dato de hipotiroidismo y panhipopituitarismo. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 662.
6. Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality and hypotonicity: tables and fables. *Arch Intern Med* 1999; 159: 333-336.
7. Hirschberg B, Ben Yehuda A. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the elderly. *Am J Med* 1997; 103: 270-273.
8. Belton K, Thomas SH. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Post Grad Med J* 1999; 75: 509-520.
9. Rodríguez Cuartero A, González Martínez F. SIADH. *An Med Intern* 1996; 13: 127-129.

## Hipertensión pulmonar de rápida evolución como manifestación principal de la enfermedad mixta del tejido conectivo

**Sr. Editor:** La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es una enfermedad inflamatoria difusa del tejido conectivo (EIDTC), que se caracteriza por la presencia de síntomas de lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis y artritis reumatoide. La presencia de anticuerpos anti-U1 RNP se ha señalado como característica de la enfermedad y le confiere una cierta independencia respecto a otras EIDTC<sup>1,2</sup>. En la descripción inicial se consideró una enfermedad de buen pronóstico y, en general, con escasa repercusión visceral<sup>1</sup>. En los últimos años, sin embargo, se ha descrito la afectación pulmonar como una situación frecuente en la EMTC y con una importante morbimortalidad<sup>3</sup>. El propósito de esta carta es presentar un caso de hipertensión pulmonar (HTP) con rápida y fatal evolución en el contexto de la EMTC.

Mujer de 25 años con antecedentes personales de amigdalectomía y adenoidectomía. Consultó por notar, desde hacía un año, cambios de coloración en las manos y los pies (palidez y cianosis alternante) coincidente con exposición al frío, así como artralgias en las manos, hombros, codos y rodillas. Asimismo notaba hinchazón difusa de los dedos de ambas manos y rigidez matutina de duración variable. El tratamiento con antiinflamatorios mejoró parcialmente estos síntomas. En la anamnesis dirigida refería lesiones eritematosas en el tronco y los brazos que empeoraban con la exposición al sol, así como cierta debilidad, en especial en los miembros superiores, al realizar actividades de moderada intensidad. No había tenido sequedad de la mucosa oral, aftas orales, disfagia o disnea. En la exploración física destacaron una coloración pálida en los dedos de ambas manos y telangiectasias periungueales aisladas. La auscultación cardiopulmonar fue normal y la exploración abdominal fue esencialmente normal. En la exploración

TABLA 1

## Resultados (en mmHg) del estudio hemodinámico efectuado

	VCS	AD	VD	Tronco AP
PS	24	26	115	105
PD	24	16	7	60

PS: presión sistólica; PD: presión diastólica; VCS: vena cava superior; AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; AP: arteria pulmonar.

del aparato locomotor destacaban una hinchazón difusa de los dedos y ligera contractura en flexión en los codos.

Un mes después, y estando pendiente de una segunda valoración, consultó en el servicio de urgencias por disnea de reposo en los últimos tres días, que había sido ante esfuerzos moderados e intensos en las últimas tres semanas. No refería tos, expectoración, hemoptisis, dolor torácico ni otros síntomas relevantes. En la exploración física destacó una importante cianosis, y en la auscultación cardiopulmonar el murmullo vesicular era normal y había un aumento en la intensidad del segundo tono cardíaco. La presión arterial era de 80/40, y se palpaba el latido del ventrículo derecho. Se apreció una hepatomegalia dolorosa a la palpación. En el análisis efectuado en ese momento había 12.800 leucocitos con una fórmula normal, la hemoglobina era de 11,1 g/dl y el VCM de 81 fl. La pO<sub>2</sub> era de 71 mmHg, la pCO<sub>2</sub> de 16 mmHg y la saturación del 93%. El pH era de 7,36 y el HCO<sub>3</sub> de 9 mM/l. En la radiografía de tórax se apreciaba cardiomegalia con crecimiento de cavidades derechas, así como dilatación de los vasos pulmonares. El electrocardiograma evidenció un ritmo sinusal a una frecuencia de 120 lat/min y crecimiento de la onda p. El ecocardiograma reveló una gran dilatación de las cavidades derechas, el septo interauricular estaba íntegro y rechazado hacia el lado izquierdo. Se apreció asimismo insuficiencia tricuspídea moderada-grave e importante HTP con una presión estimada de la arteria pulmonar de 105 mmHg. El ventrículo izquierdo era normal. Se realizó una arteriografía pulmonar en la que no se observaron signos de tromboembolismo pulmonar, y en el estudio hemodinámico realizado se observaron los valores indicados en la [tabla 1](#).

Con el diagnóstico de HTP primaria ingresó inicialmente en la planta de hospitalización pero, dada la mala evolución clínica, se trasladó a la unidad de medicina intensiva. Ante la sospecha de microembolismo pulmonar, se realizó tratamiento fibrinolítico. Sin embargo, el deterioro clínico fue progresivo y falleció a las 24 h de su ingreso.

La valoración posterior de los análisis solicitados en la primera consulta ofreció como datos más destacables los siguientes: VSG 114 mm; PCR, 5,04 mg/dl; IgG, 3.900 mg/dl. El factor reumatoide fue positivo (1.990 UI/ml; valor normal hasta 14 UI/ml) y en el proteinograma destacó un aumento policlonal de las gammaglobulinas (47,9%). Los anticuerpos antinucleares fueron positivos a un título de 1/1.280 con patrón moteado. Los anticuerpos anti-ADN, anti-Ro, anti-La, anti-Sm y anti-Scl70 fueron negativos, y los anti-RNP, positivos.

El estudio necrópsico efectuado reveló como datos más destacados la presencia en el pulmón de hiperplasia concéntrica de la íntima que afectaba a vasos de pequeño y mediano calibre. No había fibrosis intersticial significativa.

Aunque se sigue considerando la EMTC como una enfermedad de buen pronóstico, la alta frecuencia de afectación pulmonar en este proceso patológico ha condicionado, sin embargo, que el pronóstico global no sea considerado tan favorable. Este mal pronóstico y una significativa mortalidad están relacionados con la afectación vascular pulmonar y el desarrollo de HTP. Esta complicación puede estar presente hasta en dos tercios de los pacientes con EMTC<sup>4</sup>. La evolución clínica que se ha descrito

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 tratamiento<sup>5</sup>. 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 EIDTC<sup>6</sup>. Los vasodilatadores pueden también resultar perjudiciales en la HTP, por lo que deben usarse con cautela<sup>7</sup>.

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)<sup>8</sup>. 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<sup>a</sup>, M. Jesús Hermosa<sup>b</sup>  
y José Manuel Díaz<sup>c</sup>

Servicios de Reumatología, <sup>a</sup>Medicina Intensiva, <sup>b</sup>Neumología y <sup>c</sup>Anatomía 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, Chevreton 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 medular<sup>1</sup>. 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 citopenias<sup>2</sup>. Este último mecanismo explicaría la respuesta al tratamiento inmunomodulador observado en un 65-78% de los casos, según las series<sup>3-5</sup>. 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 antitrombocítica (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 B<sub>12</sub> (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%)<sup>4,6</sup>. 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<sup>7,8</sup>. 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 Keane<sup>1</sup> 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<sup>1,2</sup>. También puede asociarse a otras enfermeda-