

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, Mendoza 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 diverso¹. 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 benzodiacepinas. 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 B₁₂ 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 calculado², reponiendo la mitad en 12 h³, 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 hipotiroidismo⁴ y déficit de glucocorticoides⁵, por lo que se pensó que podía ser secundaria a un incremento de hormona antidiurética (ADH) o a un aumento de su efecto^{3,6}. En ese sentido, no existían datos de afectación del sistema nervioso central ni pulmonar que explicaran un aumento de la producción hipotalámica de ADH^{1,7}.

Por otro lado, la sencilla corrección de la natriemias parecía ir en contra de una producción ectópica de ADH (p. ej., por un tumor)^{2,3}, por lo que insistimos en el interrogatorio dirigido hacia la toma de fármacos u otras sustancias que potenciarían el efecto de la ADH (p. ej., clorpropamida, carbamacepina, ciclofosfamida, tolbutamida, entre otros)^{2,6,8}. 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 molestia nocturna 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^{6,9}.

Joaquín Miquel, Yolanda Mingo^a, Joaquín Mateos y José Ruiz-Rivas

Servicio de Medicina Interna. Hospital Cruz Roja. Madrid.

^aCentro Salud Porzuna. Ciudad Real.

1. Rose BD. Hypoosmolal 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. Hirshberg 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^{1,2}. En la descripción inicial se consideró una enfermedad de buen pronóstico y, en general, con escasa repercusión visceral¹. En los últimos años, sin embargo, se ha descrito la afeción pulmonar como una situación frecuente en la EMTC y con una importante morbilidad³. 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 peringuerales 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 PO₂ era de 71 mmHg, la PCO₂ de 16 mmHg y la saturación del 93%. El pH era de 7,36 y el HCO₃ 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 tricuspidea 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 policonal 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 afeción 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 afeción vascular pulmonar y el desarrollo de HTP. Esta complicación puede estar presente hasta en dos tercios de los pacientes con EMTC⁴. 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 tratamiento⁵. En este sentido el tratamiento con prostaglandinas (prostacicilina 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 necrosante, 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)⁵.

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.

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatoid disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med 1972; 52: 148-159.
2. Smolen JS, Steiner G. Mixed connective tissue disease. To be or not to be? Arthritis Rheum 1998; 41: 768-777.
3. 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.
4. Wiener-Kronish JP, Solinger AM, Warnock ML. Severe pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 499-503.
5. 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.
6. Jolliet P, Thorens JB, Chevrolet JC. Pulmonary vascular reactivity in severe pulmonary hypertension associated with mixed connective tissue disease. Thorax 1995; 50: 96-97.
7. Partanen J, Nieminen M, Louhmanmäki 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 autoinmunes 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, vitíligo 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 antitimocítica (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 persistió 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 megaloblasticos 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 regresó por una agranulocitosis tóxica secundaria a pirozolonas 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,

vitílico, 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.

1. 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.
2. Nimer SD, Ireland P, Meshkinpour A, Frane M. An increased HLA DR2 frequency is seen in aplastic anemia patients. Blood 1994; 84: 923-927.
3. 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.
4. Tisdale JF, Dunn DE, Maciejewski J. Cyclophosphamide and other new agents for the treatment of severe aplastic anemia. Semin Hematol 2000; 37: 102-109.
5. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locascioli A, Locatelli F et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. Blood 2000; 95: 1931-1934.
6. 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.
7. Abraham Z, Rozenbaum M, Gluck Z, Feuerman EJ, Lahat N, Kinarty A. Vitiligo, rheumatoid arthritis and pernicious anemia. J Dermatol 1993; 20: 418-423.
8. Kondo H, Imamura T. Pernicious anemia (PA) subsequent to insulin-independent 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 oculosimpáticas ipsilaterales. 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-