

- Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the Workplace ACCP consensus. *Chest* 1995; 108: 1084-1117.
- Moscato J, Godnic-Cvar P, Maestrelli P. Statement on self-monitoring of peak flow in the investigation of occupational asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 1605-1610.
- Burge PS, O'Brien IM, Harries M. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. *Thorax* 1979; 34: 317-323.
- Blainey AD, Ollier S, Cundell D, Smith R, Davies R. Occupational asthma in a hairdressing salon. *Thorax* 1986; 41: 42-50.
- Leito T, Paakkulainen H, Kanerva L, Tammilehto L, Hytonen M, Sala E. Occupational skin and respiratory diseases among hairdressers. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 398-406.
- Schwaiblair M, Vogelmeier C, Fruhmann G. Occupational asthma in hairdressers: results of inhalation tests with bleaching. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 419-423.
- Perrin B, Lagier F, L'Archevêque J, Cartier A, Boulet L, Côté J et al. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenges. *Eur Respir J* 1992; 5: 40-48.
- Côté J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Sensibility and specificity of PC20 and PEFR in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 592-598.
- Oriols R, Drobnic ME, Muñoz X, Rodrigo MJ, Morell F. Asma ocupacional por isocianatos: estudio de 21 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 659-662.

## Hiperparatiroidismo familiar aislado

**Sr. Editor:** El hiperparatiroidismo familiar se presenta habitualmente en el contexto de un síndrome de neoplasias endocrinas múltiples (NEM). Sin embargo, en algunas familias el hiperparatiroidismo primario parece ser el único trastorno encontrado, denominándose a esta entidad hiperparatiroidismo familiar aislado (FIPH). Su diagnóstico se basa en la demostración de hipercalcemia, concentraciones de PTH elevadas y la exclusión de un NEM y del hiperparatiroidismo primario asociado a tumores mandibulares (HPT-JT)<sup>1</sup>. Ésta es la primera familia descrita en España de hiperparatiroidismo familiar aislado.

Desde 1996 en que fue valorado por primera vez el caso índice se ha estudiado un total de 8 miembros de la familia, estando 6 de ellos afectados. De los 8 miembros, 5 han sido estudiados en nuestro hospital, describiéndose a continuación los 4 miembros afectados. Los otros 3 han sido recientemente valorados en otro centro sanitario, con hallazgo de hipercalcemia e incremento de PTH en dos de ellos (no disponemos de las cifras), por lo que serán próximamente remitidos a nuestro hospital para completar estudio.

El caso índice es una mujer de 16 años que fue remitida para estudio de hipercalcemia detectada en una analítica de rutina. La paciente refería como únicos síntomas poliuria y polidipsia, siendo la exploración física normal. Las determinaciones analíticas, repetidas en múltiples ocasiones, revelaron: calcios plasmáticos que oscilaron entre 11,2-12,2 mg/dl (10,9 y 11,3 corregidos por albúmina), fósforos entre 1,9 y 3,5 mg/dl, calcios en orina de 24 h entre 156,6 y 294 mg, fósforos en orina de 24 h entre 690 y 840 mg, PTH entre 41,5 y 59,6 pg/ml. La determinación de PTH se realizó por ensayo de electroquimioluminiscencia con autoanalizador ELECSYS, siendo los límites normales para nuestro laboratorio 10 y 65 pg/ml. La función renal, así como otros parámetros analíticos fueron normales. Las concentraciones séricas de gastrina, GH, IGF1, TSH, ACTH, cortisol, PRL, LH, FSH y calcitonina fueron normales. Se realizó aortopantomografía que también descartó la presencia de tumores mandibulares.

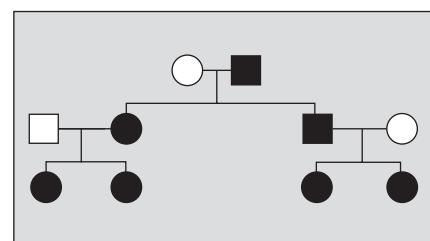


Fig. 1. Árbol genealógico de la familia presentada.

La hermana de la paciente, de 20 años de edad, se encontraba asintomática. Analíticamente presentó: calcio plasmático 11,3-12 mg/dl (10,7-11,6 corregido por albúmina), fósforo 2,3-3,8 mg/dl, calcio en orina de 24 h 146,4-434 mg, fósforo en orina de 24 h 650-1.230 mg, PTH entre 51,4-54,2 pg/ml. La función renal estaba conservada. Las concentraciones séricas de gastrina, GH, IGF1, TSH, ACTH, cortisol, PRL, LH, FSH, subunidad alfa y calcitonina fueron normales. Se le realizó también aortopantomografía, que fue normal.

La madre, de 40 años de edad, premenopáusica y sin síntomas de hipercalcemia presentaba: calcio plasmático 11-11,5 mg/dl (11,1-11,5 corregido por albúmina), fósforo 2,4-3,6 mg/dl, calcio en orina de 24 h 273,8-600 mg, fósforo en orina de 24 h 600 mg, PTH 92-92,8 pg/ml. La función renal también fue normal. Una gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc sestamibi puso de manifiesto hiperplasia de las cuatro glándulas paratiroides. La aortopantomografía realizada fue normal.

El abuelo materno de la paciente, de 70 años de edad y también asintomático, presentó la siguiente analítica: calcio plasmático 11,7 mg/dl (11,4 corregido por albúmina), fósforo 2,4 mg/dl, calcio en orina de 24 h 348,2 mg, fósforo en orina de 24 h 1.240 mg, PTH 69,9 pg/ml. La función renal era normal. En este miembro de la familia la analítica no se repitió en más de una ocasión. Las concentraciones plasmáticas de gastrina, GH, IGF1, TSH, ACTH, cortisol, PRL, LH, FSH y calcitonina fueron normales. Se realizó aortopantomografía que también descartó la presencia de tumores mandibulares.

Se realizó estudio genético que descartó la presencia de mutaciones relacionadas con el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1.

El hiperparatiroidismo familiar aislado es una enfermedad poco frecuente, de herencia autosómica dominante y con algo más de 100 casos descritos en la bibliografía médica<sup>1</sup>. Su diagnóstico se basa en la demostración de hipercalcemia, concentraciones elevadas de PTH y la exclusión de otras entidades familiares que también cursan con hiperparatiroidismo primario<sup>1</sup>. En el FIPH se pueden encontrar diferentes lesiones anatomoabóticas de las glándulas paratiroides, adenomas, carcinomas e hiperplasia<sup>2</sup>. A continuación se presenta una familia con FIPH y se discute su diagnóstico diferencial.

La causa más frecuente de hiperparatiroidismo familiar es el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1. Esta entidad, de herencia autosómica dominante, asocia hiperparatiroidismo primario, tumores pancreáticos endocrinos y adenomas hipofisarios<sup>3</sup>. Este síndrome es producido por mutaciones genéticas en el *locus* 11q13, que codifica la proteína menina<sup>4</sup>. En el presente caso, el fenotipo NEM1 se ha excluido clínicamente y bioquímicamente, y se ha demostrado mediante estudio

genético la ausencia de mutaciones en el *locus* 11q13. Estos hallazgos descartan que la NEM1 sea la causa del hiperparatiroidismo primario en esta familia.

El HPT-JT es un síndrome de herencia autosómica dominante, que cursa con hiperparatiroidismo primario, adenomas paratiroides quísticos o carcinomas y tumores fibroóseos mandibulares<sup>5</sup>. Recientemente al espectro de manifestaciones clínicas de este síndrome se han añadido lesiones renales, entre las que se incluyen el tumor de Wilms, la enfermedad renal poliquística y los hamartomas renales<sup>6</sup>. En algunas familias con HPT-JT se han demostrado mutaciones a nivel del *locus* HRPT2 localizado en la región cromosómica 1q21-q32<sup>4</sup>. El diagnóstico de este síndrome requiere la presencia de tumores fibroóseos mandibulares, mientras que las lesiones renales parecen no ser constantes en todos los individuos afectados. La ausencia de tumores mandibulares en los miembros de esta familia excluye, al menos por ahora, el diagnóstico de HPT-JT. Por otra parte, hasta la fecha no se ha descrito ningún caso de HPT-JT con hiperplasia de paratiroides<sup>1</sup>. El hecho de que dos de los miembros afectados de esta familia presenten hiperplasia en las pruebas de imagen refuerza la exclusión de esta posibilidad diagnóstica.

Ante una hipercalcemia familiar otra entidad con la que cabe establecer diagnóstico diferencial es la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF). La existencia de mutaciones inactivantes en los receptores de calcio de las glándulas paratiroides y túbulos renales constituyen la base de la HHF<sup>7</sup>. En esta enfermedad, de herencia autosómica dominante, las concentraciones de PTH, aunque inapropiadamente elevadas para los valores de calcio, suelen encontrarse en el rango de la normalidad, encontrándose además, una relativa hipocalciuria<sup>7</sup>. Dos de los miembros de la familia presentada muestran concentraciones de PTH superiores al límite considerado normal en nuestro laboratorio (65 pg/ml). Es de destacar que se trata de los dos sujetos de mayor edad (la madre y el abuelo de la paciente índice), y que tanto en la paciente índice como en su hermana las concentraciones de PTH han aumentado progresivamente durante los 4 años de seguimiento de las mismas. Es posible que con el tiempo las concentraciones de PTH que hasta ahora han sido sólo inapropiadamente elevadas superen claramente los límites superiores de la normalidad. Por otra parte, los 4 pacientes estudiados han demostrado hipercalciurias francas, 3 de ellos repetidas en al menos en 2 determinaciones separadas. Por ello, consideramos que la HHF ha sido razonablemente descartada en esta familia. Recientemente, se ha descrito una variedad de este síndrome, que cursa con hipercalciuria<sup>8</sup>. Ninguno de los miembros de la familia descrita por Carling ha presentado concentraciones de PTH por encima del límite superior de la normalidad. Basándonos en este hecho, consideramos que la familia que aquí se presenta no manifiesta dicha variante de HHF. Sin embargo, dada la reciente descripción de esta entidad y el escaso número de pacientes referidos, no se puede descartar completamente que esta nueva entidad pueda cursar con elevaciones francas de PTH en algunas ocasiones. En tal caso el diagnóstico diferencial entre hipercalcemia hipocalciúrica familiar y el hiperparatiroidismo primario familiar aislado representaría un auténtico reto diag-

nóstico, y no se podría descartar que ni el presente ni otros casos anteriormente catalogados como FIPH fuesen, en realidad, variantes de la HHF. En conclusión, el hallazgo de hiperparatiroidismo primario en pacientes jóvenes indica la necesidad de investigar un posible síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 y de realizar estudio familiar para valorar la presencia de alguna de las entidades expuestas.

Evangelina Boix Carreño,  
Amparo Meoro Avilés, Alicia López Maciá  
y Antonio Píco Alfonso

Sección de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital General Universitario de Alicante.

1. Larsson C. Dissecting the genetics of hyperparathyroidism. New clues from an old friend. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1752-1754.
2. Kassem M, Kruse TA, Wong FK, Larsson C, Teh BT. Familial isolated hyperparathyroidism as a variant of multiple endocrine neoplasia type 1 in a large Danish pedigree. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 165-168.
3. Chanson P, Cadot G, Murat A. Management of patients and subjects at risk for multiple endocrine neoplasia type 1: MEN1. *Horm Res* 1997; 47: 211-220.
4. Teh BT, Farnebo F, Twigg S, Höög A, Kytöla S, Korpi-Hyövälti E et al. Familial isolated hyperparathyroidism maps to the hyperparathyroidism-jaw tumor locus in 1q21-q32 subset of families. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2114-2121.
5. Yoshimoto K, Endo H, Tsuyuguchi M, Tanaka C, Kimura Takehiko, Iwahana H et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with parathyroid carcinomas: clinical and molecular features. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 67-72.
6. Teh BT, Farnebo F, Kristoffersson U, Sundelin B, Cardinal J, Axelson R et al. Autosomal dominant primary hyperparathyroidism and jaw tumor syndrome associated with renal hamartomas and cystic kidney disease: linkage to 1q21-q32 and loss of the wild type allele in renal hamartomas [resumen]. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4204-4211.
7. Aida K, Koishi S, Inoue M, Nakazato M, Tawata M, Onaya T. Familial hypocalciuric hypercalcemia associated with mutation in the human Ca (2+) sensing receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2594-2598.
8. Carling T, Szabo E, Bai M, Ridefelt P, Westin G, Gustavsson P et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 2042-2047.

## Síndrome de neurotoxicidad irreversible por litio

**Sr. Editor:** El síndrome de neurotoxicidad irreversible por litio (SNIL) se caracteriza por la persistencia de clínica neurológica, especialmente alteraciones cerebelosas, dos meses tras el cese de su uso. Asimismo, suele acompañarse de cambios inespecíficos en el EEG. Se debe principalmente al uso crónico de litio, no siempre en dosis y/o litemias superiores a las terapéuticas; además, en su génesis influyen multitud de factores de riesgo, destacando el uso concomitante de neurolépticos. Los cambios en el EEG suelen revertirse, incluso cuando persisten las secuelas clínicas.

Se presenta el caso de un paciente que presentó este cuadro. Varón de 77 años, con antecedentes médicos de tuberculosis pulmonar, paludismo, cataratas y glaucoma crónico bilateral; ex fumador de 20 cigarrillos/día y diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve; antecedentes de depresión recurrente. Fue diagnosticado de trastorno

bipolar a los 62 años (1985), tras ingreso hospitalario por cuadro maníforme, durante el cual se le realizaron, entre otras pruebas, un EEG que resultó normal. En la evolución del trastorno bipolar, presentó varios episodios de descompensación que se controlaron de forma ambulatoria con carbonato de litio. El 25 de marzo de 1998 ingresó para valorar su EPOC. Estaba en fase depresiva y en tratamiento con 300 mg/8 h de valpromida, 400 mg/24 h de carbonato de litio y 3 mg/24 h de lorazepam. Durante el ingreso presentó febrícula de origen no filiado, y se objetó ligero temblor intencional, con una litemia de 1,0 mEq/l. Al alta, persistía únicamente la febrícula. El 3 de junio de 1998 comenzó tratamiento con 3 mg/24 h de haloperidol y 1.200 mg/24 h de carbonato de litio por clínica maníforme. Una semana después, ingresó por temblor generalizado, rígidez, habla ininteligible y farfullante, incontinencia esfínteriana, incoordinación motora e imposibilidad para la marcha, confuso, verborreico y con amnesia parcial. Se le realizaron hemograma, bioquímica, hemostasia, determinación de hormonas tiroideas, serología de lúes y TAC craneal, que fueron normales. Se suspendió el tratamiento con litio, y el paciente presentó una litemia de 1,7 mEq/l 18 h después. Fue dado de alta diagnosticado de intoxicación por litio. En posteriores controles persistía la clínica neurológica y las pruebas neuropsicológicas realizadas determinaron una disminución moderada de la memoria inmediata y diferida. El 2 de noviembre de 1999 fue ingresado por empeoramiento de la clínica depresiva, con ideación delirante de perjuicio, conductas alteradas, inquietud psicomotriz y desorientación temporospatial. Persistía la clínica residual neurológica (temblor distal, disartria y problemas amnésicos). Las siguientes pruebas –bioquímica, hemograma, hemostasia, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, pruebas de función tiroidea, ECG, radiografía de tórax y TAC craneal– fueron normales. En el EEG se halló un discreto sufrimiento cortical difuso, con ondas theta difusas generalizadas de mediano voltaje, y actividad focal de frecuencia lenta con escaso voltaje en la zona temporal izquierda.

El paciente presentó clínica cerebelosa y extrapiramidal, así como un ligero déficit mnésico tras el incremento brusco de la dosis de carbonato de litio y la introducción de haloperidol. Aunque hubo una mejoría parcial, un año y medio después persistían la disartria, el temblor distal y déficit mnésico. El SNIL viene definido por la persistencia de clínica neurológica más de dos meses tras el cese del litio. Las alteraciones cerebelosas son las más frecuentes, seguidas de las extrapiramidales. Otras secuelas descriptas son pérdida de memoria, seudotumor cerebri, seudo-Creutzfeldt-Jakob, dispraxia de construcción, demencia, coreoatetosis y neuropatías periféricas.

En este caso, la causa más probable de las secuelas neurológicas parece ser la brusca elevación de la dosis de litio –junto con la introducción del haloperidol–, objetivándose una litemia de 1,7 mEq/l. La neurotoxicidad por litio puede deberse a la intoxicación aguda o, más frecuentemente, a su uso crónico, no siempre en dosis y/o concentraciones superiores al rango terapéutico (0,6-1,5 mEq/l). Los principales factores de riesgo del SNIL son la administración conjunta de litio y otros psicofármacos –especialmente neurolépticos–, las infecciones –especialmente con hiperpirexia–, el descenso rápido de las litemias, el estrés psicológico agudo, un grado de ansiedad y psicótismo elevados, interacciones farmacológicas –diuréticos tiazídicos, de asa y ahorraadores de potasio, inhibidores de enzima conversiva de la angiotensina, antiinflamatorios no esteroides y tetraciclínas– y una dieta pobre en sal o pérdida salina excesiva.

En el EEG presentaba alteraciones inespecíficas un año y medio tras la intoxicación. El litio produce cambios en el EEG en un 30 a un

40% de los pacientes. En los pacientes con SNIL es bastante común encontrar cambios inespecíficos –actividad de fondo enlentecida de manera difusa, ondas theta, disminución de la actividad alfa o espículas– que suelen desaparecer tras la intoxicación, aun en los casos con persistencia clínica. Nos gustaría destacar la importancia de los factores de riesgo en el SNIL y la conveniencia de reducir la dosis de litio cuando aquéllos están presentes, así como resaltar el papel del EEG en su prevención y seguimiento.

Eloy García-Resa, Hilario Blasco Fontecilla  
y Agustín Valbuena Briones

Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

1. Schou M. Long-lasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70: 594-602.
2. Adityanjee. The syndrome of irreversible lithium-induced neurotoxicity (SILENT). *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 81-83.
3. Favarel-Garrigues B, Favarel-Garrigues JC, Bourgeois N. Deux cas d'intoxicación grave por el carbonato de litio. *Ann Med Psychol* 1972; 130: 253-257.
4. Fetzer J, Kader C, Danahy S. Lithium encephalopathy: a clinical psychiatric and EEG evaluation. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 1622-1623.
5. Preston A, Meltzer HY. Paradoxical lithium neurotoxicity: a report of five cases and a hypothesis about risk for neurotoxicity. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 963-966.
6. Renau E, Ruiz J, Usabiaga T, San Segundo R, Gálvez S, Aguilar JJ. Síndrome de neurotoxicidad irreversible por litio: dos casos clínicos. *Psiquiatría Biológica* 1997; 6: 95-97.
7. Struve FA. Lithium-specific pathological electroencephalographic changes: a successful replication of earlier investigative results. *Clin Electroencephalogr* 1987; 18: 46-53.
8. Gharidian AM, Lehmann HE. Neurological side effects of lithium: organic brain syndrome, seizures, extrapyramidal side effects, and EEG changes. *Compr Psychiatry* 1980; 21: 327-335.
9. Verdoux H, Bourgeois N. Séquelles neurologiques irréversibles induites par le lithium. *L'Encéphale* 1991; 17: 221-224.
10. Schneider JA, Mirra SS. Neuropathologic correlates of persistent neurologic deficit and lithium intoxication. *Ann Neurol* 1994; 36: 928-931.

## Linfoma primario de tiroides con infiltración de la médula ósea y del sistema nervioso central

**Sr. Editor:** Los linfomas no hodgkinianos (LNH) constituyen el 1-5% de las neoplasias tiroideas y suponen menos del 1% del total de los LNH (1). La mayoría de los linfomas primarios de tiroides (LPT) se manifiestan como una enfermedad localizada con aumento del tamaño de la glándula tiroidea y con el antecedente de una tiroiditis de Hashimoto previa en una proporción valorable de los casos<sup>1,2</sup>. De hecho, los pacientes con esta enfermedad autoinmune tienen una probabilidad de desarrollar un LNH entre 40-80 veces superior que la población general<sup>3</sup>. Los LPT son más frecuentes en el sexo femenino y suelen presentarse en la sexta y séptima décadas de la vida<sup>4</sup>. Aunque no existe consenso sobre los criterios diagnósticos que definen esta entidad, la mayoría de los autores considera necesario la afección exclusiva del tiroides o bien que la enfermedad se encuentre localizada mayoritariamente en dicha glándula en la exploración inicial<sup>5</sup>. Referimos el caso de una paciente con LPT e infiltración de la médula ósea y del sistema nervioso central.