

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 Picó 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, Cadiot 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, Kytölä S, Korpi-Hyövalti 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, Kristofferson 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 maniforme, 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 objetivó 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 maniforme. Una semana después, ingresó por temblor generalizado, rigidez, habla ininteligible y farfullante, incontinencia esfinteriana, 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 delirio de perjuicio, conductas alteradas, inquietud psicomotriz y desorientación temporoespacial. Persistía la clínica residual neurológica (temblor distal, disartria y problemas amnésicos). Las siguientes pruebas –bioquímica, hemograma, hemostasia, vitamina B₁₂ 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 descritas son pérdida de memoria, seudotumor cerebri, pseudo-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 psicoticismo elevados, interacciones farmacológicas –diuréticos tiazídicos, de asa y ahorradores de potasio, inhibidores de enzima conversiva de la angiotensina, antiinflamatorios no esteroides y tetraciclinas– 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-effectuated neurotoxicity (SILENT). *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 81-83.
3. Favarel-Garrigues B, Favarel-Garrigues JC, Bourgeois N. Deux cas d'intoxication grave par le carbonate de lithium. *Ann Med Psychol* 1972; 130: 253-257.
4. Fetzter 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. Ghadian 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^{1,2}. De hecho, los pacientes con esta enfermedad autoinmune tienen una probabilidad de desarrollar un LNH entre 40-80 veces superior que la población general³. Los LPT son más frecuentes en el sexo femenino y suelen presentarse en la sexta y séptima décadas de la vida⁴. Aunque no existe consenso sobre los criterios diagnósticos que definen esta entidad, la mayoría de los autores considera necesario la afectación exclusiva del tiroides o bien que la enfermedad se encuentre localizada mayoritariamente en dicha glándula en la exploración inicial⁵. Referimos el caso de una paciente con LPT e infil-

tración de la médula ósea y del sistema nervioso central (SNC) que siguió una evolución progresiva y fatal a pesar de la administración de poliquimioterapia sistémica e intratecal. En nuestro conocimiento es el primer caso descrito de un paciente con LPT e infiltración simultánea de la médula ósea y del SNC en el momento del diagnóstico (búsqueda bibliográfica realizada a través de PubMed of The National Library of Medicine entre los años 1966-2000. Palabras clave: *thyroid, lymphoma, bone marrow, central nervous system*).

Mujer de 67 años que refería fiebre, pérdida de peso y tumefacción cervical anterior de 3 meses de evolución. Entre sus antecedentes destacaba tiroiditis de Hashimoto diagnosticada hacía 10 años. La paciente presentaba un estado general moderadamente afectado (escala de ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group-2]), palidez cutánea y una tumoración dura en la región cervical anterior así como una adenopatía laterocervical derecha de 2 cm de diámetro. En el hemograma se constató hemoglobina 101 g/l, volumen corpuscular medio 82 fl, reticulocitos $27 \times 10^9/l$, leucocitos $8,1 \times 10^9/l$ (13% de linfocitos de morfología normal; 2% de eritroblastos) y plaquetas $64 \times 10^9/l$. En la bioquímica plasmática destacaban ácido úrico $1.094 \mu\text{mol/l}$ ($n = 142-339$), proteína C reactiva 46 mg/l ($n < 6$), LDH $28 \mu\text{kat/l}$ ($n = 3,8-7,7$), β_2 -microglobulina $15,5 \text{ mg/l}$ ($n = 0,6-2,4$) y Ca 125 62 ($n < 35$). La serología frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue negativa. La citología de la tumoración tiroidea, realizada mediante una punción-aspiración con aguja fina (PAAF), fue compatible con LNH de alto grado de malignidad, mientras que la biopsia de la adenopatía cervical derecha confirmó el diagnóstico de LNH de fenotipo celular B tipo Burkitt-like de la clasificación REAL⁶. En la biopsia de la médula ósea se observó una infiltración difusa por LNH. La tomografía computarizada (TC) abdominal fue normal, mientras que en la TC torácica destacaba una masa tiroidea voluminosa que se extendía al mediastino y adenopatías laterocervicales derechas. Seis días después del ingreso, la paciente presentó un deterioro progresivo desde el punto de vista neurológico. En el examen del líquido cefalorraquídeo se observaron células linfoides atípicas. La enferma falleció 10 días después del ingreso, a pesar de iniciar quimioterapia sistémica con CHOP y tratamiento intratecal con metotrexato e hidrocortisona. No se concedió la práctica de estudio necrópsico.

La mayoría de los LPT se presentan como enfermedad localizada con aumento del tamaño de la glándula tiroides. El tipo histológico más frecuente lo constituyen los LNH difusos de célula grande. La supervivencia global es buena en las formas localizadas, alrededor del 70% a los 5 años en aquellos pacientes con LPT en estadio I. La afección a distancia es rara, y puede interesar estómago (más frecuente en los LPT del tejido linfóide asociado a mucosas [MALT]), intestino delgado, colon, pulmón y glándulas adrenales^{7,8}. La infiltración de la médula ósea es muy infrecuente y la del SNC excepcional⁹. Referimos el que, en nuestro conocimiento, es el primer caso descrito de un LPT con afección simultánea de la médula ósea y del SNC en el momento del diagnóstico. La evolución fue progresiva y fatal, probablemente debido a que la enferma presentaba la enfermedad diseminada con factores de muy mal pronóstico. De hecho, de acuerdo con el Índice Pronóstico Internacional (IPI) de los LNH, la paciente tenía una puntuación de 5 (grupo de riesgo alto)¹⁰.

José-Angel Hernández^a, Peter Reth^b
y Enric Ballestar^c

Servicios de ^aHematología, ^bMedicina Interna
y ^cEndocrinología. Consorci Sanitari del Maresme.
Hospital de Mataró. Mataró. Barcelona.

1. Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 316-323.
2. Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988; 19: 1315-1326.
3. Derringer GA, Thompson LDR, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffes CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 623-639.
4. García R, Carrión R, Arranz JA, González C, Martín L, Flores E. Linfoma de células grandes primario de tiroides. A propósito de 6 casos tratados con quimioterapia. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 136-139.
5. Lam KY, Lo CY, Kwong DLW, Lee J, Srivastava G. Malignant lymphoma of the thyroid. A 30-year clinicopathologic experience and an evaluation of the presence of Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 263-270.
6. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
7. Stone CW, Sleas RB, Brubaker D, Fabian E, Groza PN. Thyroid lymphoma with gastrointestinal involvement: report of three cases. *Am J Hematol* 1986; 21: 357-365.
8. Nasu M, Aruga M, Itami J, Fujimoto H, Matsubara O. Non-Hodgkin's lymphoma presenting with adrenal insufficiency and hypothyroidism: an autopsy case report. *Pathol Int* 1998; 48: 138-143.
9. El Sharkawi AM, Al Ismael S, Waters JS. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid with bone marrow infiltration at presentation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995; 7: 339.
10. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.

Fiebre de origen desconocido como forma de presentación delseudotumor inflamatorio del hígado

Sr. Editor: La fiebre de origen desconocido continúa representando un importante reto diagnóstico en la práctica clínica¹. Las causas más frecuentes son las infecciones, seguidas de las neoplasias y las enfermedades del colágeno¹. Sin embargo, en alrededor del 5 al 15% de los casos no se llega a establecer el diagnóstico². Describimos un caso de pseudotumor inflamatorio de localización hepática que se presentó como fiebre de origen desconocido.

Un varón de 27 años ingresó por fiebre de 2 meses de evolución, acompañada de artromialgias, afección del estado general, pérdida de peso y astenia. Como único antecedente de interés relataba un cuadro clínico indicativo de gastroenteritis aguda autolimitada dos semanas antes de la clínica actual.

En la exploración física, la temperatura era de 39 °C, la presión arterial de 130/70 mmHg y la frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto. En la palpación abdominal destacaba una hepatomegalia de 1 cm, dolorosa, sin esplenomegalia. No había adenopatías y el resto de la exploración física era normal. Los datos de la analítica en el momento del ingreso eran los siguientes: VSG, 98 mm/h; PCR, 331 mg/l; hemoglobina 126 g/l; leucocitos $9,8 \times 10^9/l$ (segmentados, 74%); plaquetas, $301 \times 10^9/l$; albúmina, 36 g/l; ALT, 1,9 $\mu\text{kat/l}$; AST, 0,9 $\mu\text{kat/l}$; fosfatasa alcalina, 1,13 $\mu\text{kat/l}$, y gamma-GT, 3,1 $\mu\text{kat/l}$. Las determinaciones de alfafetoproteína, antígeno carcinoembrionario y Ca 19.9 fueron normales. Seis hemocultivos fueron negativos, así como las serologías de hepatitis y el PPD. Se practicó una ecografía abdominal, que objetivó una tumoración en la cúpula hepática. En la tomografía computarizada (TC) se apreció una tumoración heterogénea con captación de contraste en anillo de

8 x 6 cm de diámetro en los segmentos 7 y 8 hepáticos. Se realizó una punción dirigida con obtención de material hemático, y en espera de los cultivos se inició antibioterapia empírica con amoxicilina más ácido clavulánico (1 g cada 8 h, i.v.). En el estudio citológico de la punción se observaban granulocitos neutrófilos englobados por fragmentos de fibrina. Los cultivos para aerobios y anaerobios resultaron negativos. Las serologías de *Brucella*, fiebre Q, virus de Epstein-Barr, equinococo y amebiasis fueron también negativas. Clínicamente no hubo respuesta al tratamiento antibiótico, con persistencia de la fiebre y el síndrome tóxico, por lo que a los 8 días se realizó una biopsia hepática dirigida por TC. Los cultivos del material hepático fueron de nuevo negativos, y en el estudio histológico se observó un infiltrado inflamatorio con predominio de células plasmáticas y acompañado de fibrosis. Con el diagnóstico de pseudotumor inflamatorio, se suspendió la antibioterapia y se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg por kg, con disminución de la fiebre y mejoría del estado general. Posteriormente se resecó quirúrgicamente la lesión hepática, cuyo estudio anatomopatológico demostró la presencia de un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y células plasmáticas con disposición nodular y densas bandas de colágeno. Al realizar el estudio histoquímico se observó que las células plasmáticas eran policlonales, y los linfocitos, mayoritariamente T. Se retiró la prednisona y el paciente se encuentra asintomático y sigue un ritmo de vida normal un año después de la intervención quirúrgica.

El pseudotumor inflamatorio o granuloma de células plasmáticas es una entidad rara de naturaleza inflamatoria y curso benigno, que suele afectar a niños o adultos jóvenes. Aunque ha sido descrito principalmente en el pulmón, el hígado es la segunda localización más frecuente³. A diferencia del pseudotumor inflamatorio pulmonar, que cursa casi siempre de forma asintomática³, en la localización intra-abdominal se suele manifestar con fiebre y afección del estado general, y se puede acompañar de dolor o molestias inespecíficas en el hipocondrio derecho si se localiza en el hígado⁴⁻⁷. La etiología del pseudotumor inflamatorio es desconocida y, aunque se ha intentado relacionar con infecciones bacterianas, nunca se ha podido establecer una conexión clara. Los pseudotumores inflamatorios, especialmente los hepáticos y esplénicos, se han asociado con la infección por el virus de Epstein-Barr⁸. El diagnóstico diferencial se suele plantear con los tumores o abscesos hepáticos, y el diagnóstico se establece por biopsia o después de la cirugía. Estudios recientes han señalado características específicas de los pseudotumores hepáticos en la imagen por resonancia nuclear magnética⁹. La histología se caracteriza por una mezcla de células inflamatorias, principalmente linfocitos y células plasmáticas, y por células de la estroma de origen miofibroblástico, envueltas en un tejido colágeno densamente hialinizado^{4,7,10}. Las células plasmáticas, en el estudio histoquímico, son policlonales. Aunque la experiencia es limitada, el tratamiento quirúrgico se considera de elección, puesto que la resección completa es curativa^{3,5}. Sin embargo, se han descrito casos de regresión espontánea⁵ y de respuesta a otros tratamientos como glucocorticoides⁷.

Núria Fernández-Sabé, Teresa Serrano^a,
Emilio Ramos^b y Jordi Carratalá

Servicios de Enfermedades Infecciosas, ^aAnatomía Patológica
y ^bCirugía General.
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge.
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

1. Arnow P, Flaherty J. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350: 575-580.