

Miopatía hipotiroidea en un paciente con hepatitis crónica por virus C en tratamiento con interferón alfa

Sr. Director: El hipotiroidismo se asocia con alteraciones musculares, dependiendo de la duración y la gravedad del déficit hormonal, cuya presentación va desde una forma subclínica hasta cuadros con miopatía proximal aguda^{1,2}. La causa más frecuente de hipotiroidismo en áreas sin déficit de yodo es la tiroiditis autoinmune. La utilización del interferón alfa (IFN- α) en el tratamiento de las hepatopatías por virus ha puesto de manifiesto la capacidad de este agente para inducir o modificar la respuesta inmunitaria. Describimos el caso de un varón joven en el cual el tratamiento con IFN- α en el transcurso de una infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) desencadenó un hipotiroidismo autoinmune cuya manifestación clínica fue una miopatía grave.

Presentamos el caso de un varón de 35 años de edad, con antecedentes de afección hepática por VHC (biopsia compatible) que había recibido tratamiento con IFN- α (3×10^6 unidades subcutáneas tres veces por semana) durante 9 meses asociado a ribavirina (1 g/día) los últimos 6 meses. El tratamiento se suspendió por falta de eficacia 5 meses antes de ser valorado por nosotros. Fue remitido a nuestra consulta por un cuadro insidioso de 9 meses de evolución con debilidad en la cintura escapular y pelviana asociado a una intensa astenia y una leve ganancia ponderal, sin otra sintomatología acompañante. En la exploración física se observó una fuerza muscular preservada en ambas cinturas, sin hipertrofia muscular y sin otros hallazgos significativos. En las pruebas analíticas destacaba: GOT 84 U/l (valores normales < 40); GPT, 73 U/l (< 40); GGT, 65 U/l (7-40); LDH, 573 U/l (230-460); aldolasa, 9,94 U/l (< 7,6); CPK_{MM}, 977 U/l (25-190); colesterol total, 344 mg/dl (120-200) –se observó un aumento paulatino desde cifras de 180-190 mg/dl durante el último año–; TSH basal, 174 U/ml (0,4-4), y T4 libre; 0,28 ng/dl (0,71-1,85). En el proteinograma sólo destacaba la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal. Los anticuerpos anti-VHC eran positivos, los anticuerpos antitiroglobulina de 92,3 U/ml (< 40) y los anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO) de 4.500 U/ml (< 35). El resto de los autoanticuerpos, incluyendo ANA, anti-ADN y anti-ENA, era negativo. El electromiograma detectó un incremento de unidades motrices polifásicas de antebrazos y manos, sin otros

datos de miopatía. Con el diagnóstico de hipotiroidismo autoinmune, el paciente fue valorado por el servicio de endocrinología; se inició de forma progresiva un tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina hasta una dosis de 150 μ g/día, por lo que desapareció la sintomatología clínica de debilidad proximal después de 3-4 semanas. En la última visita ambulatoria, a los 6 meses del alta, el paciente permanecía asintomático con cifras de colesterol total de 199 mg/dl, CPK de 110 U/l, TSH de 1,85 μ U/ml y T4 libre de 1,31 ng/dl, parámetros todos dentro de la normalidad.

En los pacientes con hipotiroidismo, incluso en las formas subclínicas¹, es frecuente encontrar valores elevados de CPK³, por lo cual el hipotiroidismo debe ser siempre descartado en los pacientes con elevación de CPK de origen muscular. El reemplazamiento hormonal revierte rápidamente tanto la sintomatología como los cambios enzimáticos, lo que es suficiente para llegar al diagnóstico⁴ sin que sea necesaria la realización de un estudio electromiográfico ni una biopsia muscular en la mayor parte de los pacientes. En el caso que nos ocupa, la importante elevación de la TSH confirmó el diagnóstico de hipotiroidismo primario grave y la presencia de anticuerpos antiantígenos tiroideos: los antitiroglobulina y, sobre todo, los anti-TPO, definieron la base autoinmune del proceso. La rápida respuesta clínica, junto con la normalización de las cifras de CPK y TSH tras el tratamiento sustitutivo, confirmó el diagnóstico de miopatía hipotiroidea. Diferentes procesos de naturaleza autoinmunitaria, como la crioglobulinemia mixta o el síndrome de Sjögren, han sido asociados a la infección crónica por VHC⁵. En nuestro caso cabría la posibilidad de que la infección por VHC fuera la desencadenante del déficit de hormona tiroidea; sin embargo, varios estudios han fracasado al intentar demostrar una asociación directa entre el VHC y el hipotiroidismo autoinmune⁶⁻⁸. Por el contrario, hay múltiples evidencias que asocian el IFN- α con el agravamiento de enfermedades autoinmunes preexistentes, con el desenmascaramiento de una enfermedad silente o incluso como causa primaria de un proceso autoinmune, aunque las bases fisiopatológicas de esta cualidad no están completamente aclaradas⁹. Las alteraciones autoinmunes que se asocian con más frecuencia al tratamiento con IFN- α son las tiroideas. Diversos trabajos han demostrado que los pacientes con infección crónica por el VHC, durante y tras el tratamiento con IFN- α , presentan con relativa frecuencia una disfunción tiroidea junto con un incremento de anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y anti-TPO)^{7,10,11}. Por este motivo, en los pacientes sometidos a tratamiento crónico con IFN se recomienda determinar la función tiroidea y los autoanticuerpos antitiroideos, tanto de forma previa como durante el tratamiento. Nuestro paciente fue diagnosticado de miopatía en

el contexto de un hipotiroidismo autoinmune sobre la base del patrón de autoanticuerpos y la favorable respuesta al tratamiento sustitutivo. Desafortunadamente, no se realizó un estudio de función tiroidea ni de autoanticuerpos de forma previa ni durante el tratamiento antiviral. Sin embargo, la historia clínica de ganancia ponderal, la debilidad muscular progresiva y la elevación del colesterol tras comenzar el tratamiento con IFN- α sugieren una relación entre éste y el cuadro clínico de hipotiroidismo sin poder descartar que el IFN- α causante un hipotiroidismo previo latente. La capacidad del IFN- α como causante de cuadros de disfunción tiroidea es bien conocida por los especialistas en endocrinología y hepatología y, probablemente, menos entre los reumatólogos¹². El aumento de la utilización de este agente en el tratamiento de infecciones virales hepáticas traerá consigo un incremento en el número de cuadros de hipotiroidismo que, como en nuestro caso, pueden ser sólo clínicamente evidentes por la presencia de debilidad muscular. Tener en cuenta esta característica del IFN- α puede ayudar a acelerar el diagnóstico y el tratamiento de cuadros de debilidad muscular por déficit de hormona tiroidea en pacientes que estén o hayan estado en tratamiento con esta citocina.

A. Álvarez-Pio^a, J. López-Fernández^b,
E. Trujillo^a y F. Díaz-González^a

Servicios de Reumatología y Endocrinología. ^bServicio de Nutrición. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

Bibliografía

- Goldman J, Matz R, Mortimer R, Freeman R. High elevations of creatine phosphokinase in hypothyroidism. An isoenzyme analysis. *JAMA* 1977;238:325-6.
- Salvarani C, Marcello N, Macchioni P, Guidetti D, Rossi F, Lori I, et al. Hypothyroidism simulating polymyositis. Report of two cases. *Scand J Rheumatol* 1988;17:147-9.
- Doran GR. Serum enzyme disturbances in thyrotoxicosis and myxoedema. *J R Soc Med* 1978;71:189-94.
- Mastaglia FL, Ojeda VJ, Sarnat HB, Kakulas BA. Myopathies associated with hypothyroidism: a review based upon 13 cases. *Aust N Z J Med* 1988;18:799-806.
- Monforte AG, Ribera J. Manifestaciones reumáticas asociadas a la infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Rev Esp Reumatol* 1998;26:13-20.
- Boadas J, Rodríguez-Espinosa J, Enríquez J, Miralles F, Martínez-Cerezo FJ, González P et al. Prevalence of thyroid autoantibodies is not increased in blood donors with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1995;22:611-5.
- Marazuela M, García-Buey L, González-Fernández B, García-Monzón C, Arranz A, Borque MJ, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:635-42.
- Nduwayo L, Bacq Y, Valat C, Goudeau A, Lecomte P. Thyroid function and autoimmunity in 215 patients seropositive for the hepatitis C virus. *Ann Endocrinol (Paris)* 1998;59:9-13.
- Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:S112-21.
- Kiehne K, Kloehn S, Hinrichsen H, Gallwitz B, Monig H. Thyroid autoantibodies and thyroid dysfunction during treatment with interferon-alpha for chronic hepatitis C. *Endocrine* 1997;6:231-4.
- Gisslinger H, Gilly B, Woloszczuk W, Mayr WR, Havelec L, Linkesch W, et al. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism during long-term treatment with recombinant interferon-alpha. *Clin Exp Immunol* 1992;90:363-7.
- Ghilardi G, Gonvers JJ, So A. Hypothyroid myopathy as a complication of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1998;37:1349-51.



¿Quién debe decidir qué enfermos atendemos?

Sr. Director: Siempre me ha llamado la atención la queja que he escuchado a colegas trabajando casi siempre en unidades de hospitales pequeños y, en general, bastante solos, referente a la imposibilidad de revisar en sus consultas con la frecuencia suficiente a los pacientes afectados de artritis reumatoide o de otras enfermedades inflamatorias o graves. La razón aducida ha sido casi siempre la presión insistente de la gerencia de su hospital para atender en las consultas a un número elevado de visitas con patología menor, a fin de reducir las listas de espera, que es lo que parece preocupar a los gerentes. A poco que uno reflexione, el no revisar a los pacientes graves con la frecuencia necesaria –y más en enfermedades actualmente que responden bien¹, y en las que el retraso y los tiempos muertos en el tratamiento ensombrecen el pronóstico²– es simple y llanamente mala práctica médica. Ya sé que los gerentes insisten en ello; también lo hacen sobre los distintos profesionales: endocrinos, gastroenterólogos, cardiólogos, neurólogos, cirujanos de diversas especialidades, etc. Sin embargo, uno no espera –desde luego, el gerente tampoco, y mucho menos el especialista de turno– que una epilepsia rebelde no sea revisada adecuadamente, o un angor inestable, una esclerosis múltiple, una colitis ulcerosa activa, por no mencionar cualquier tumor o la realización de una intervención razonablemente no demorable. ¿Por qué, entonces, nuestros enfermos sí pueden esperar, y en todo caso ser atendidos con un esquema que a nosotros mismo nos parece muy deficiente y ofensivo? Es cierto que el gerente del hospital es el responsable ante sus superiores de un mejor funcionamiento del centro, incluyendo las listas de espera. Pero nosotros –y cada especialista en su área– somos los que tenemos autoridad en el área de nuestro conocimiento. También es cierto que la gerencia nos

presiona –y quizá sea su obligación–; también lo es que la gerencia (aunque no lo diga) no espera que nosotros cedamos en asuntos que consideramos esenciales. Visto de otra manera, la gerencia percibe que si cediendo a su presión los reumatólogos accedemos a revisar a nuestros enfermos con menor periodicidad, o permitimos que su asistencia se demore, sin duda es que no nos parece incorrecto hacerlo así. No quepa ninguna duda de que si hubiera algún problema derivado de una supervisión insuficiente de nuestros pacientes, la gerencia y las autoridades sanitarias serían de los primeros en exigirnos explicaciones y responsabilidades.

Con independencia de los caminos que hayan podido llevar a los reumatólogos a actuar con esa aparente dejación (tradición de que todo puede esperar, especialidad joven y mal conocida, unidades muy pequeñas, también quizá no creer suficientemente en lo que hacemos...), es necesario y vital coger con fuerza las riendas de nuestro trabajo y no acceder a atender a nuestros enfermos de ninguna otra manera que no sea la óptima –ésta es la esencia de nuestro trabajo y, dicho sea de paso, está en el espíritu del juramento hipocrático–. Para eso nos hemos formado y es lo que espera de nosotros la sociedad. Sé que no es fácil modificar esquemas de atención a veces ya muy establecidos, pero al menos en el caso de la artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias el peso de la evidencia, que implementa la necesidad de visitas frecuentes a fin de modificar el tratamiento mientras los pacientes tengan articulaciones activas, ya es enorme; además, hay documentos –como el de consenso producido por la Sociedad Española de Reumatología³ en parte con ese fin– que avalan esta necesidad sin dejar ninguna duda.

Empowerment es una expresión sajona que se refiere a la necesidad de que personas o determinados colectivos adquieran el poder que les permita afrontar y resolver adecuadamente situaciones que les afectan; quizá nos falta un poco de eso. Los cambios radicales que ha habido en el esquema de atención a los pacientes afectados de artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias articulares y sus resultados, de los que ya tenemos experiencia de primera mano, deben hacernos reflexionar sobre nuestras prácticas actuales. Quizá sea éste un buen momento para buscar individual y colectivamente las vías que nos lleven a trabajar de otra manera.

E. Pascual Gómez

Profesor Titular de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España.

Bibliografía

1. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
2. Emery P. Evidence supporting the benefit of early intervention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;66(Suppl):3-8.
3. Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:51-5.

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar asociada a condrocalcinosis

Sr. Director: La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es un trastorno autosómico dominante producido por una mutación en el gen situado en el brazo largo del cromosoma 3 que codifica el sensor de calcio de la célula paratiroidea principal. Cursa con hipercalcemia desde el nacimiento, hipocalciuria y valores no suprimidos de PTH, pero sin las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo¹. Su prevalencia podría aproximarse a 1/80.000². La artropatía por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (PPCD), cuya manifestación radiológica característica es la calcificación del cartílago articular o condrocalcinosis³, es frecuente como trastorno idiopático, especialmente en mujeres ancianas, pero mucho menos como trastorno secundario⁴. Presentamos el caso de un paciente con HHF que consultó por dolores articulares en el contexto de una condrocalcinosis.

Se trata de un varón de 42 años de edad, bebedor de 80 g/día de alcohol y con un trastorno de la personalidad, en tratamiento neuroléptico (nunca con litio), que fue estudiado en mayo de 2000 en el servicio de traumatología por presentar un dolor crónico y una limitación funcional en las grandes articulaciones, fundamentalmente rodillas y hombros. Las radiografías simples revelaron la presencia de una condrocalcinosis poliarticular, pero no se analizó el líquido sinovial. El paciente no había sufrido nunca cólicos renales y la ecografía excluyó nefrolitiasis y nefrocalcinosis; tampoco era hipertenso ni había presentado pancreatitis o enfermedad ulcerosa péptica. Sí refería, en cambio, un síndrome poliúrico-polidíptico de 3-4 l/día, de larga evolución, que atribuía a la sensación de “boca seca” por la medicación psicótropa. Remitido al servicio de endocrinología en septiembre de 2000, las pruebas analíticas relacionadas con el metabolismo fosfocálcico mostraron calcemias totales (corregidas para una albúmina de 4 g/dl) entre 11,0 y

11,5 mg/dl (valores normales [VN], 8,0-10,5), fosfatemias entre 3 y 4 mg/dl (VN, 3,0-4,5), calcio sérico ionizado, 1,53 mmol/l (VN, 1,15-1,32); magnesemia, 1,57 mg/dl (VN, 1,5-3,0); urato, 6,5 mg/dl (VN, 2,5-7,0); fosfatasa alcalina, 197 U/l (VN, 98-270); PTH intacta entre 60 y 78 pg/ml (VN, 10-65), 25-OH-vitamina D₃, 31 ng/ml (VN, 10-60), 1-25-(OH)₂-vitamina D₃, 50 pg/ml (VN, 10-60); TSH, 2,35 µU/ml (VN, 0,25-4,25); calciurias en orina de 24 h entre 40 y 50 mg (VN, 100-250) y fosfatuurias entre 700 y 900 mg (VN, 900-1.300) con diuresis entre 3.500 y 4.000 ml/24 h. El paciente no presentaba bocio ni otras masas cervicales palpables y una gammagrafía paratiroidea con ^{99m}Tc-MIBI fue normal. No se pudo realizar un estudio familiar (hermana única, no localizable) ni tampoco un estudio genético. Con el diagnóstico de HHH asociada a condrocalcinosis se derivó al servicio de reumatología en marzo de 2001 para evaluación de la analgesia y seguimiento.

La imagen radiológica típica de la condrocalcinosis es un criterio diagnóstico de "enfermedad probable" por depósito articular de cristales de PPCD, en tanto que el diagnóstico de "enfermedad definida" requiere la identificación de los cristales en el líquido sinovial⁵. Hay al menos 6 formas clínicas de esta artropatía, de las cuales las más frecuentes son la pseudogota, la pseudoartrosis y la asintomática. Sólo las dos últimas cursan sin episodios de artritis aguda, y son el dolor, la rigidez y la incapacidad funcional los síntomas propios de la forma pseudoartrósica. El caso descrito, un varón joven con estos síntomas y condrocalcinosis radiológica, fue estudiado para descartar formas secundarias de la enfermedad, particularmente el hiperparatiroidismo primario (HPP). El diagnóstico diferencial entre esta entidad, cuya prevalencia es de 1/1.000⁶, y la HHH, mucho menos frecuente, no siempre es fácil⁷. La hipercalcemia desde el nacimiento no suele estar documentada, excepto en la circunstancia excepcional de una hipercalcemia neonatal grave⁸. El estudio familiar puede no ser factible, como en este caso, y el estudio genético de 3q no está disponible de modo generalizado. Las manifestaciones clínicas del HPP, básicamente las repercusiones ósea y renal, no serían esperables en la HHH, pero en la actualidad tampoco son habituales en el HPP, cuya forma más común es la asintomática. Se han establecido diferencias en cuanto al volumen de las glándulas paratiroides⁹, normales en la HHH (y casi normales en algunos HPP por hiperplasia), o en el metabolismo de la vitamina D₃¹⁰. Pero estos parámetros, el grado de hipercalcemia o la concentra-

ción sérica de PTH (normal o alta en la HHH) no son suficientes en ocasiones para el diagnóstico de certeza. En nuestro caso, el elemento más valioso fue la notable hipocalciuria del paciente: aunque las cifras de calciuria en el HPP varían dentro de un amplio rango y son dependientes del aporte dietético de calcio⁶, nunca se sitúan por debajo del límite inferior de la normalidad para la población general, a diferencia de lo que ocurre en la HHH. En resumen, la condrocalcinosis se asocia a veces a enfermedades del metabolismo cálcico, una de las cuales, muy poco prevalente y sin indicación terapéutica alguna, es la HHH.

C. Maciá Bobes^a, P. Botas Cervero^a,
G. Castaño Fernández^a y R. Cortejoso García^b

^aUnidad de Endocrinología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias. ^bUnidad Docente. Gerencia de Atención Primaria Área VIII. Sama de Langreo. Asturias. España.

Bibliografía

1. Rose BD, Hebert SC. Disorders of the calcium-sensing receptor: familial hypocalciuric hypercalcemia and autosomal dominant hypocalcemia. UpToDate 2000;9. Disponible en: www.uptodate.com.
2. Hinnie J, Bell E, McKillop E, Gallacher S. The prevalence of familial hypocalciuric hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 2001;68:216-8.
3. Jensen PS. Chondrocalcinosis and other calcifications. *Radiol Clin North Am* 1988;26:1315-25.
4. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel W, Meenan RF. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *J Rheumatol* 1989;16:1241-5.
5. Martínez Taboada VM, Blanco Alonso R, Alonso Bartolomé P, Rodríguez Valverde V. Artropatías microcristalinas: artritis por pirofosfatos. *Medicine* 2001;8:1773-80.
6. Rico Lenza H. Enfermedades por exceso y defecto de parathormona. *Medicine* 1998;7:4047-54.
7. Robinson PJ, Corral RJ. The importance of distinguishing familial hypocalciuric hypercalcemia from asymptomatic primary hyperparathyroidism prior to neck exploration. *Clin Otolaryngol* 1990;15:141-6.
8. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, Steinmann B, Cole DE, Brandi MI, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest* 1994;93:1108-12.
9. Law WM Jr, Carey JA, Heath H 3rd. Parathyroid glands in familial benign hypercalcemia (familial hypocalciuric hypercalcemia). *Am J Med* 1984;76:1021-6.
10. Law WM Jr, Bollman S, Kumar R, Heath H 3rd. Vitamin D metabolism in familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia) differs from that in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:744-7.