

2. Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver test due to glycogenosis in adults with diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75:327-33.
 3. Julián MT, Olaizola I, Riu F, López R. Glucogenosis hepática en un paciente con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Clin Esp*. 2011;211:65-6.
 4. Elder CJ, Natarajan A. Mauriac syndrome: a modern reality. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23:311-3.
 5. Mauriac P. Gros ventre, hepatomegalie, troubles de la croissance chez les enfants diabétiques traits depuis plusieurs années par l'insuline. *Gaz Hebdomadaire de Bordeaux*. 1930;26:402-10.
 6. Pigui A, Montembault S, Bonte E, Hardin JM, Ink O. Voluminous hepatomegaly in a young diabetic patient. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27:1038-40.
 7. Jiménez Contreras S, Jiménez Sáenz M, Malagón Cobos M, Villar-Rodríguez JL. Hepatomegalia gigante en paciente diabética. *Revista Andaluza de Patología Digestiva*. 2009;32:309-14.
 8. Flotats Bastardas M, Miserachs Barba M, Ricart Cumeras A, Clemente León M, Gussinyer Canadell M, Yeste Fernández D, et al. Hepatomegaly due to glycogen storage disease and type 1 diabetes mellitus. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:157-60.
 9. Pohl JF. Mauriac syndrome in a child with a positive anti-nuclear antibody screen. *Gastroenterol Res Pract*. 2009;2009:765318.
 10. Shrivastava MS, Palkar AV, Padwal NJ, Moulick N. Reversible steatohepatosis in a young boy with brittle type 1 diabetes mellitus: Mauriac syndrome. *BMJ Case Rep*. 2011;2011.
- C. Hernández-Quiles^a, M.R. Fernández-Ojeda^a,
R. Solanilla Rodríguez^a y C. Escudero Severin^b
- ^a Servicio de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Bormujos, Sevilla, España
^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, Bormujos, Sevilla, España
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2012.10.003>

Polineuropatía sensitivo-motora como manifestación paraneoplásica precoz de tumor neuroendocrino pulmonar

Paraneoplastic manifestation of pulmonary neuroendocrine tumor

Sr. Director:

La asociación de síndromes paraneoplásicos y determinadas neoplasias está ampliamente descrita y en el caso de los tumores pulmonares se han notificado multitud de cuadros paraneoplásicos asociados¹. Por otro lado, la asociación de estos con tumores neuroendocrinos (TNE) pulmonares es poco frecuente^{2,3}. Pero todavía es más anecdótica la asociación de cuadros neurológicos paraneoplásicos con TNE pulmonares⁴; tanto es así, que no hemos encontrado en la literatura revisada ningún caso de polineuropatía sensitivo-motora asociado a TNE pulmonar.

El papel de los anticuerpos onconeuronales en el diagnóstico temprano de cuadros neurológicos paraneoplásicos ha sido objeto de controversia y de múltiples estudios que han permitido establecer, en parte, su relación con determinadas neoplasias⁴⁻⁶. Sin embargo, no hemos encontrado descrita en la literatura la asociación de los anticuerpos anti-H1u (ANNA-1) con TNE pulmonar de células grandes.

Varón de 63 años que ingresó en medicina interna por presentar en el último mes un síndrome general con pérdida de 6-7 kg de peso y debilidad de miembros inferiores con parestias e hipoestias que condicionaban importante limitación funcional (actividad diaria cama-sillón). Entre sus antecedentes médicos, era fumador con consumo acumulado de 50 años/paquete, sin otros antecedentes de interés. La exploración física puso de manifiesto una abolición de los reflejos osteotendinosos aquileos, patelar y tricipital con paraparesia 4/5 en extremidades inferiores de predominio en musculatura distal y afectación predominante

de la extensión. A nivel sensitivo destacaba hipoestias de predominio distal en miembros superiores e inferiores («guante-calcetín»). La sensibilidad superficial estaba conservada, en las extremidades inferiores existía alteración de la sensibilidad propioceptiva con ataxia sensitiva, con empeoramiento de la misma tras el cierre ocular y sin identificarse signos cerebelosos.

Las pruebas de laboratorio realizadas a su ingreso resultaron normales; entre ellas se incluyeron diversas serologías para virus hepatitis B, virus hepatitis C, virus herpes simple, virus de la inmunodeficiencia humana, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella*, lúes, virus varicela zóster, y Mantoux.

Además se solicitaron ácido fólico, vitamina B1, vitamina B6, B12, proteinograma y cuantificación de inmunoglobulinas e inmunofijación en sangre y orina, HbA1c, marcadores tumorales (CEA, CA 125, CA 19,9, alfafetoproteína, antígeno prostático específico). Todo ello fue normal.

Por otra parte, se realizó anamnesis exhaustiva sobre posibles tóxicos que pudieran justificar la afectación neurológica y sobre posibles antecedentes familiares que obligasen a pensar en cuadros de neuropatías hereditarias, sin identificar ningún antecedente relevante.

El estudio se completó con la realización del estudio de autoinmunidad y se solicitaron anticuerpos antinucleares, anti-Ro, anti-La, anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (pANCA, cANCA), crioglobulinas, C3, C4 y enzima convertidora de la angiotensina. Todos los resultados fueron normales o negativos. Ante el cuadro de síndrome general que el paciente refería a su ingreso, se solicitó una colonoscopia que resultó normal y una tomografía axial computarizada (TAC) tórax-abdomino-pélvica en la que se objetivó: adenopatía paratraqueal derecha de 2,2 cm, paraesofágica izquierda de 1,3 cm y subcarinal de 1 cm, así como un trombo en la vena cava superior de 1,5 cm. La fibrobroncoscopia realizada no mostró alteraciones significativas.

Por otra parte, dados los hallazgos neurológicos objetivos en la exploración física se consideró necesario realizar una resonancia magnética de columna cervical y lumbar

que mostró signos degenerativos vertebrales con mínima reducción de canal medular. A continuación se llevó a cabo una punción lumbar. En el líquido cefalorraquídeo existía un aumento importante de proteínas (198 mg/dl) con células y glucosa normales, sin objetivar bandas oligoclonales. Se solicitaron los anticuerpos onconeuronales en suero, dada la elevada sospecha clínica de encontrarlos ante un cuadro paraneoplásico. Únicamente fueron positivos los anti-H1u (ANNA-1), investigándose también los anti-CV2/CRMP5, anti-Ri (ANNA-2), anti-Ma1, anti-Ma2, anti-fisina, anti-Yo, anti-Zic4, ANNA-3, mGluR1, que resultaron negativos.

El electromiograma realizado mostró una velocidad de conducción nerviosa reducida ligeramente, con los potenciales de acción de nervios sensitivos ausentes y signos de denervación, siendo compatible con polineuropatía sensitivo-motora axonal de predominio sensitivo.

A continuación, y con el fin de determinar la probable diseminación de la enfermedad de base, se realizó una PET-TAC que permitió objetivar infiltración ganglionar tumoral en cadenas cervicales, por lo que se realizó una biopsia quirúrgica. El resultado de la anatomía patológica fue de tumor neuroendocrino pobremente diferenciado de origen pulmonar.

El diagnóstico final se estableció como polineuropatía sensitivo-motora axonal paraneoplásica secundaria a tumor pulmonar neuroendocrino de células grandes pobremente diferenciado con extensión ganglionar metastásica. El paciente recibió 6 ciclos de quimioterapia con esquema CDDP/VP 16 con progresión de la enfermedad tumoral en la TAC de control que se realizó a los 3 meses, aunque con mejoría franca de la clínica neurológica. Sin embargo 2 meses después del último ciclo de quimioterapia el paciente presenta deterioro clínico significativo que condujo al fallecimiento.

La prevalencia global de los TNE pulmonares es baja, y supone menos del 2% del total de las neoplasias pulmonares y menos de un tercio de la totalidad de los TNE. En los últimos estudios publicados se alerta de un aumento en la incidencia global de estas neoplasias, situándose en el caso de los TNE pulmonares en 1,35 casos/100.000 habitantes/año^{1,5}.

Las manifestaciones clínicas suelen ser escasas; hasta en el 60% de los casos representan un hallazgo casual en la radiografía de tórax y en aquellos que presentan síntomas las manifestaciones suelen deberse a su localización en las vías aéreas proximales. La tos (32%), la hemoptisis (26%) y la neumonía (24%) son las presentaciones clínicas más habituales^{2,3,6}. El hallazgo de síndrome carcinoide, en el caso de los TNE pulmonares se ha descrito en menos del 10% de los casos.

Por otro lado, la asociación global de síndromes paraneoplásicos y TNE pulmonares es baja, suponen alrededor del 3% y se suelen asociar a TNE pulmonares atípicos. Por orden de frecuencia, los cuadros paraneoplásicos descritos son: síndrome de Cushing secundario a producción ectópica de ACTH, la acromegalia y SIADH^{2,3}. En cuanto a los cuadros paraneoplásicos neurológicos asociados a neoplasias pulmonares en general, el más comúnmente descrito es el síndrome de Eaton Lambert, que se ha descrito asociado a carcinoma microcítico de pulmón con una frecuencia baja (1%)^{1,7,8}. Sin embargo, por lo que respecta a la aso-

ciación con TNE pulmonares, no hemos encontrado ningún caso publicado en la literatura revisada, de polineuropatía sensitivo-motora como cuadro paraneoplásico asociado a TNE pulmonar con positividad para anticuerpos onconeuronales (anti-Hu1).

Se debe resaltar la importancia de los anticuerpos onconeuronales. Está claramente establecido el papel de determinados anticuerpos, entre ellos los anti-Hu1, que poseen un alto valor predictivo positivo para establecer la etiología como secundaria a enfermedad neoplásica subyacente^{5,6,9}.

La evolución fatal de nuestro paciente, a pesar del tratamiento quimioterápico administrado, no difiere con el pronóstico de los TNE pulmonares en estadios avanzados descrito en la literatura, que se sitúa en torno al 25%^{7,8,10}.

El papel de los anticuerpos onconeuronales en la actualidad tiene un protagonismo fundamental en la rápida identificación de estos síndromes paraneoplásicos; pudiendo ayudar al clínico a incrementar el grado de presunción de enfermedad tumoral asociada y obligándole a realizar un estudio más amplio para establecer el diagnóstico con la mayor brevedad posible y así mejorar el pronóstico global del paciente.

Agradecimientos

A la Dra. Carmen Díaz Marín, del Servicio de Neurología del Hospital Marina Baixa (Villajoyosa).

Bibliografía

1. Modified from Patel AM, Jett JR. Clinical presentation and staging of lung cancer. En: Aisner J, Arrigada R, Green MR, Martini N, Perry MC, editores. Comprehensive textbook of thoracic oncology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 293.
2. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. Cancer. 2008;113:5-21.
3. Documento de consenso entre Sociedad española de Oncología Médica, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y Grupo español de tumores neuroendocrinos. Guía práctica de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de Tumores Neuroendocrinos. Disponible en: <http://www.seen.es/pdf/guias/tumores-neuroendo.pdf> [consultado 1 Jun 2012].
4. Tschernatsch M, Dierkes C, Gerriets T, Hosch J, Stolz E, Kaps M, et al. Paraneoplastic neurological syndromes in patients with carcinoid. Eur J Neurol. 2008;15:1390-4.
5. Bataller L, Wade DF, Graus F, Stacey HD, Rosenfeld MR, Dalmau J. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. Neurology. 2004;62:778-82.
6. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1135-40.
7. Modlin IM, Lye KD, Kid M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. Cancer. 2003;97:934-59.
8. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of prognostic

factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063–72.

9. Barua A, Gozzard P, Martin-Ucar AE, Maddison P. Neuronal antibodies and paraneoplastic sensory neuropathy in thymoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:516–7.
10. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer*. 2001;92:2204–10.

J.T. Algado^{a,*}, P. Oteo^b, M.A. Gil^b y A. Mayor^b

^a *Servicio de Urgencias, Hospital Marina Baja, Villajoyosa, España*

^b *Servicio de Medicina Interna, Hospital Marina Baja, Villajoyosa, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josetomas.algado@gmail.com (J.T. Algado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2012.11.005>

Polymicrobial endocarditis: Chronic Q fever and *Enterococcus faecalis* coinfection

Endocarditis polimicrobiana: coinfección por Fiebre Q crónica y *Enterococcus faecalis*

Sr. Director:

Infective endocarditis (IE) is a frequent clinical entity with high morbidity and mortality rates.¹ Most of them are due to a single gram-positive microorganism bacteraemia, with very few cases reported in the literature of polymicrobial endocarditis.^{2–6}

We present the case of a 91-year-old male with a personal history of tuberculosis in youth, duodenal ulcer, long lasting hypertension, atrial fibrillation under oral anticoagulation treatment and nephroangiosclerotic chronic renal failure with creatinine clearance close to 35 mL/min. He had two previous biological mitral valve replacements in 1987 and 2001 due to rheumatic disease. In March 2012 the patient was first admitted because of fever lasting for 2 months with anaemia and asthenia. *Enterococcus faecalis* blood stream infection was detected and treatment with ampicillin and ceftriaxone was started and prolonged for 25 days. Transesophageal echocardiogram (TEE) showed prosthetic mitral valve without stenosis or insufficiency and no lesions suggestive of IE. Colonoscopy was normal. Fifteen days after discharge, fever and asthenia reappeared and the patient was re-admitted. On second admission the patient was febrile (38 °C) without overt sepsis data, and a new V/VI mitral holosystolic murmur that became louder with inspiration was noted, with the remainder of the examination unremarkable. New TEE revealed an echodense mobile structure attached to the mitral valve as well as severe mitral regurgitation, consistent with IE. Laboratory test showed haemoglobin 10.4 g/L, white blood cell count 10,400 cells/mL with 74% granulocytes, CRP 41 mg/dL; and normal cardiac enzymes, creatinine, sodium and potassium. Chest X-ray showed an increased cardiothoracic index with no pleural effusion or consolidation. *E. faecalis* was again isolated in repeated blood cultures, and daptomicin (10 mg/kg/day) with ampicillin (2 g/6 h) was started, since previous ceftriaxone treatment had produced biliary sludge with slight pancreatic reaction. Aminoglycosides were avoided due to renal toxicity. As per protocol, serologies for other causes of IE were performed,

and *Coxiella burnetii* IgG antibodies were found positive at high titres (phase I 1/81920 and phase II 1/10240). As this result was repeated and confirmed in laboratory, specific treatment was started with doxycycline (100 mg/12 h) and hydroxychloroquine (200 mg/8 h). Early valve replacement surgery was performed. *E. faecalis* was isolated again in all tissue samples and *in situ* polymerase chain reaction for *C. burnetii* also confirmed implication of this pathogen. The patient, after surgery and 6 weeks of intravenous treatment, remained asymptomatic for fever and heart failure and was discharged home. Nowadays he is still taking doxycycline and hydroxychloroquine prescribed indefinitely, and control serologies titres, four months after hospitalization, have decreased significantly (phase I 1/5120 and phase II 1/10240). Valvular replacement together with appropriate antimicrobial treatment has led him to get over this life-threatening entity.

Polymicrobial endocarditis is uncommon and has been previously described in patients with risk factors such as prolonged intravenous infusion,^{5,6} intravenous drug users^{2,3} or previous surgeries.⁴ Cocci, fungi or gram-negative bacilli, in any combination, cause most of the polymicrobial IE. A recent French prospective study of 497 patients with IE⁷ only found 9 cases with more than one microorganism etiologically implicated.

C. burnetii, an intracellular gram negative bacilli, is the causative agent of Q fever. Infectious endocarditis due to *C. burnetii* is the most threatening and unusual clinical expression of its illness spectrum. Its frequency ranges between 3.2% and 48% of blood-culture-negative IE.⁸ Recognised risk factors for *C. burnetii* IE are pre-existing valvular disease, prosthetic valves and immunodepression.⁹

Enterococci can cause urinary tract infections, bacteraemia and endocarditis. Enterococcus is involved as a single agent in 10.5% of cases of native valve IE, and 16.3% in prosthetic valve IE,⁷ more frequently found in the presence of valve abnormalities, neoplasm or surgery. *E. faecalis* remains predominant.

To our knowledge, there is just one paper reporting coinfective endocarditis due to *C. burnetii* and other cocci.¹⁰ Three cases of IE involving *C. burnetii* and some other pathogens had been reported and successful evolution was achieved in all of them with doxycycline and hydroxychloroquine long-term therapy.

Our hypothesis is that chronic, oligosymptomatic, Q fever endocarditis generated valve damage and posteriorly was superinfected by *E. faecalis*. We suggest to perform *C. burnetii* serology, despite positive blood culture endocarditis,