



Fig. 1.

mentales) se decide realizar un estudio endocrino de hormonas suprarrenales, con el resultado de un cortisol sérico a las 8 y 20 h, una cortisoluria en orina de 24 h y un ACTH elevados. Con estos resultados se realizan pruebas de supresión rápida y fuerte de la corteza suprarrenal con dexametasona, obteniendo un resultado en ambas negativo.

Se sospecha un síndrome de Cushing ectópico por lo que se repite la radiografía de tórax que se informa como aumento del hilio pulmonar derecho, recomendando realizar un TAC torácico para descartar una etiología neoplásica. La ecografía abdominal demuestra un hígado metastásico. Se realiza un TAC toraco-abdominal donde se detecta una masa de 45 mm de diámetro en lóbulo pulmonar superior derecho prolongada hacia hilio derecho, con voluminosas adenopatías mediastínicas bilaterales, un mínimo derrame pleural derecho y un hígado metastásico, siendo las glándulas suprarrenales normales. La broncoscopia con biopsia confirma que se trata de un carcinoma microcítico. El diagnóstico final es de síndrome de Cushing ectópico secundario a un carcinoma pulmonar microcítico del lóbulo superior derecho con amplia diseminación metastásica a ganglios mediastínicos e hígado. La parálisis del III par craneal se etiqueta finalmente como síndrome neurológico paraneoplásico. Se administra tratamiento quimioterápico a baja dosis dado el mal estado general del paciente, falleciendo poco después.

El síndrome de Cushing está originado en la mayoría de los casos por la secreción de ACTH "ectópica" por parte del tumor. Las manifestaciones clínicas que suelen producir el síndrome de Cushing paraneoplásico son similares a las de otras etiologías, sin embargo estos síntomas se desarrollan más rápidamente. Podemos encontrarlos una alcalosis hipopotasémica, hiperglucemia, hipertensión arterial, edemas, debilidad o atrofia muscular proximal, pérdida de peso, hirsutismo en la mujer (3, 6). Es raro que aparezca el hábito cushingoide, ya que la rápida evolución del cáncer lo suele impedir. Se piensa que existe relación entre el resto de los fragmentos de la premolécula de ACTH (opiáceos endógenos) y los trastornos mentales y neurológicos. Para el diagnóstico de este síndrome es necesaria la determinación de cortisol plasmático a las 8 y a las 20 h, cortisol en orina de 24 h, ACTH sérico, una prueba de estimulación con CRH, pruebas de supresión de la corteza suprarrenal con dexametasona, una radiografía de tórax y un TAC torácico y/o abdominal. Los tumores que con más frecuencia se asocian a este síndrome son los pulmonares, en

especial el carcinoma de células pequeñas (7). El tratamiento ideal de cualquier síndrome paraneoplásico es el del cáncer primario, sin embargo en estos pacientes se ha observado una supervivencia muy baja debido a las infecciones oportunistas severas ocurridas de forma precoz tras el inicio de la quimioterapia. Es necesario un control bioquímico del hipercortisolismo una o dos semanas previas al tratamiento quimioterápico (8, 9). En el caso de ser necesario un tratamiento precoz o estar ante una obstrucción bronquial inminente, la radioterapia puede ser usada inicialmente. Para el control de la secreción ectópica de ACTH el tratamiento de elección es la aminoglutetimida. Con niveles de ACTH y cortisol muy altas, los inhibidores de la biosíntesis de cortisol como la metirapona pueden optimizar el control del síndrome paraneoplásico (10). Algún paciente se puede beneficiar de una adrenalectomía bilateral (9).

E. Alonso Formento, A. Martínez Hernández

Servicio de Urgencias. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

1. Zamora P, Espinosa E, de la Gándara I. Síndromes paraneoplásicos: En: González M, Ordóñez A, García ML, Feliu J, Zamora P. *Oncología Clínica. Fundamentos y patología general*. 1ª ed. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill; 1992. p XIII/159-170.
2. Albarrán F, Cuadrado LM, Montero E, Martín MM, Alvarez M. Síndromes paraneoplásicos. *Medicine* 1995; 79: 3481-92.
3. Jurado B, García MD, Gudín M. Cáncer de pulmón y síndromes paraneoplásicos. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 440-446.
4. Hall TC. Paraneoplastic syndromes: Mechanisms. *Seminars in Oncology* 1997; 24: 269-277.
5. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, Kirschner MA. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev* 1994; 15: 752-87.
6. Naschitz JE, Abrahamson J, Yeshurun D. Clinical significance of paraneoplastic syndrome. *Oncology* 1989; 46: 40-4.
7. Deslide L, Boyer MJ, Warr D, Killinger D, Payne D, Yeoh JL, et al. Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung: clinical features, outcome, and complications. *Arch Intern Med* 1993; 153: 746-52.
8. Dimopoulos MA, Fernandez JF, Samaan NA, Holoye PY, Vassilopoulou-Sellin R. Paraneoplastic Cushing's syndrome as an adverse prognostic factor in patient who die early with small cell lung cancer. *Cancer* 1992; 69: 66-71.
9. Collichio FA, Woolf PD, Brower M. Management of patients with small cell carcinoma and the syndrome of ectopic corticotropin secretion. *Cancer* 1994; 73: 1361-7.
10. Jex RK, Van Heerden JA, Carpenter PC, Grant CS. Ectopic ACTH syndrome: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Surg* 1985; 149: 276-82.

Artritis gonocócica en un paciente VIH positivo

Sr. Director:

A pesar de que un gran número de casos de gonorrea se resuelven de forma espontánea, la infección gonocócica diseminada aparece en el 0,5%-3% de los pacientes infectados como resultado de una bacteriemia gonocócica, siendo una manifestación predominante de ella la artritis séptica, que es de dos a tres veces más frecuente en mujeres que en hombres. En el 80% las mujeres tienen infección asintomática cervical, endometrial o tubárica mientras que sólo un 10% de los hombres son asintomáticos y el porcentaje es mayor en homosexuales con gonorrea asintomática rectal o faríngea (1). La uretritis aguda gonocócica es muy sintomática

mática y obliga a consultar rápidamente, así se comunican más casos en hombres, lo que refleja una mayor facilidad de diagnóstico y tratamiento precoz.

A continuación describimos el caso de una monoartritis aguda por *Neisseria gonorrhoeae* en un paciente VIH positivo.

Se trata de un varón de 37 años de edad, VIH positivo conocido desde el año 1995 y en seguimiento con tratamiento anti-retroviral actual de AZT, 3TC e Indinavir. Acude al área de Urgencias, ingresa a cargo de infecciosos el 21-9-2000, por artritis séptica de rodilla derecha. Entre sus antecedentes personales destaca que ocho días antes a su ingreso comienza con un cuadro de fiebre alta, artralgiyas de varias articulaciones, mialgiyas y adenopatías. Niega ser ADVP, refiere relaciones homosexuales y cirugía de fístula anal. En cuanto a la exploración física se encuentra consciente, orientado, colaborador, exploración neurológica normal sin rigidez de nuca ni signos meníngeos, a nivel torácico exploración normal, abdomen blando, depresible con hepatomegalia de 2 cm, sin adenopatías, a nivel de extremidades, en rodilla derecha encontramos los signos clásicos de inflamación, tumefacción, enrojecimiento, dolor e impotencia funcional. Con fiebre de 38,8°C y tensión arterial de 120/80 mmHg. Entre las pruebas complementarias solicitadas a su ingreso: El hemograma demuestra, HM: 3,67 millones/mm³; HB: 11,8 g/dl; Hc: 40,9%; VCM:111 fl; leucocitos: 10,3 x 10³/mm³ (68% segmentados, 24%linfocitos, 4% monocitos, 1% eosinófilos, 3% mielocitos); plaquetas: 311 x 10³/mm³. VSG:115. La bioquímica básica no presenta alteraciones. Entre las pruebas de imagen, las radiografías de tórax y rodilla no presentan hallazgos patológicos. El estudio del líquido articular tras realizar la punción, siendo de aspecto inflamatorio muestra un marcado predominio de polimorfonucleares, con glucosa: 2 mg/dl; proteínas: 220 mg/dl. Se realiza cultivo del líquido sinovial y de sangre. Estando ya en planta se comienza tratamiento antibiótico con ceftriaxona 1 g IM/24 horas, continúa con estudio de subpoblaciones linfocitarias con CD4:228 céls/mm³; CD8:498 céls/mm³, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, calcio, proteínas, iones, colesterol, LDH, amilasa dentro de límites normales. TG: 293 mg/dl; AST: 49 U/L; ALT: 352 U/L; GGT: 352 U/L; FA: 550U/L. El cultivo del líquido articular fue positivo, aislándose en agar chocolate colonias transparentes pertenecientes a *Neisseria gonorrhoeae* resistente a penicilina, sensible a las cefalosporinas de tercera generación y a ciprofloxacina. Los hemocultivos fueron negativos. El paciente evolucionó rápidamente de manera satisfactoria desapareciendo la fiebre y con clara mejoría de los síntomas locales de la articulación. Se realiza artrocentesis de control con recuento y bioquímica normales y cultivo negativo. Procediendo al alta del paciente con la estabilización de su estado clínico, se continúa con el mismo tratamiento intramuscular 2 semanas más, pasando a vía oral con cefuroxima 500 mg 1 comprimido/12 horas tres semanas más, antiinflamatorios y protector gástrico.

La artritis gonocócica es la artritis infecciosa más común en las personas sexualmente activas, menores de 50 años. Se puede presentar de dos formas dentro de una infección gonocócica diseminada, una forma como síndrome de artritis-dermatitis y otra como monoartritis, en la primera forma los pacientes refieren fiebre, poliartralgiyas aditivas y migratorias, tenosinovitis y lesiones cutáneas vesiculopapulosas, en este estadio se aísla el germen en sangre en la mitad de los casos, el líquido sinovial suele tener menos de 20.000 leucocitos /mm³ y también se puede aislar en muestras procedentes de genitales, recto y faringe. La gonococia es la infección bacteriana que con más frecuencia produce poliartritis. Sin tratamiento la poliartritis y las lesiones cutáneas suelen resolverse, pero la monoartritis ocurre cuando la artritis progresa en una o dos articulaciones, siendo esta la otra forma de infección gonocócica diseminada, localizándose principalmente en rodillas, muñecas, tobillos y codos. La afectación esternoclavicular y manubrioesternal es más común entre los ADVP. En este estadio

la artrocentesis y el estudio del líquido sinovial son los procedimientos diagnósticos de elección, la clínica y estudio del líquido articular son los de una artritis séptica, el cultivo del líquido sinovial suele ser positivo y los hemocultivos negativos. Las cepas aisladas de mucosas muestran colonias opacas, pero la mayoría de las aisladas de cuello uterino durante la menstruación y los sitios normalmente estériles, como trompas de Falopio, sangre y líquido sinovial forman colonias transparentes. Existe una buena respuesta clínica a cefalosporinas de tercera generación y a quinolonas, la duración del tratamiento es de dos a cuatro semanas, cambiando a vía oral cuando la evolución clínica es satisfactoria, siendo un buen tratamiento la ceftriaxona 1 g al día IM o IV también la cefixima o cefotaxima, una alternativa sería la espectinomicina 2 g al día IM o ciprofloxacina 500 mg vía oral al día (1,10). Una propiedad de la *N. gonorrhoeae* asociada con la diseminación es la alta susceptibilidad a la penicilina, no es tan común observar diseminación en cepas productoras de betalactamasa (PPNG) y las que presentan resistencia cromosómica a los antibióticos. Los gonococos con resistencia cromosómica son especialmente frecuentes en hombres homosexuales activos, es probable que esto se deba a que se requiere el reservorio de infección rectal para la propagación de la gonorrea en esta población. Los ácidos grasos y las sales biliares en el recto crean un medio ambiente hostil para los gonococos, lo que conduce a la presión de selección de genes que reducen la permeabilidad de la membrana externa a compuestos tóxicos, incluidos antibióticos. La inmunodepresión también favorece la diseminación (1,4,5). La resistencias a los antibióticos se ha convertido en un problema sobre todo en los países del Sur por la frecuente aplicación de tratamientos antibióticos incompletos o incorrectos donde las incidencias y sus complicaciones son mayores, así en Vietnam un 98% de las cepas de gonococos son resistentes a la penicilina, en China un 84% y en Malasia un 74%. También ha aumentado la resistencia de los gonococos a la tetraciclina en zonas de Singapur, Vietnam y Malasia. En Filipinas hay un 69% de cepas resistentes a quinolonas. No se han descrito resistencias a las cefalosporinas de tercera generación (8). La gonorrea afecta a personas sexualmente activas, las tasas de ataque más altas de gonorrea se dan entre los 20-24 años, el principal problema para un diagnóstico temprano de esta enfermedad reside en que no manifiestan síntomas muchos de los afectados. Durante la década de los 80 la incidencia disminuyó entre los hombres homosexuales, pero aumentó en la década de los 90. La mayor parte de los nuevos casos que se registran en general de las enfermedades de transmisión sexual son en la zona sur y este de Asia y en Africa subsahariana. Se registran a nivel mundial unos 62 millones de casos al año de gonorrea, en España hay unos 4600 casos/año y la tendencia es a la baja(7,8).

R. Tejero García, J. Muñoz Molinero, M.ª J. Lacasa Díaz, F. Solís Cuesta, A. Rivero¹, F. de Carlos Rodríguez López, M. Casal Román

Servicios de Microbiología y de ¹Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

1. Frederick Sparling P, Hunter Handsfield H. *Neisseria gonorrhoeae*. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, 5ªed (2000), 200: 2242-58.
2. Strongin IS, Kale SA, Raymond MK, Luskin RL, Weisberg GW, Jacobs JJ. An unusual presentation of gonococcal arthritis in an HIV positive patient. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 572-3.
3. Moyle G, Barton SE, Midgley J, Rowe IF, Keat AC, Lawrence AG. Gonococcal arthritis caused by auxotype P in a man with HIV infection. *Genitourin Med* 1990; 66: 91-2.
4. Hoosen AA, Mody GM, Goga IE, Kharsany AB, Van den Ende J. Prominence of penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae* in

- gonococcal arthritis—experience in Durban, South Africa. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 840-1.
5. Kambal AM. Arthritis due to a penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* from Saudi Arabia. *Infection* 1995; 23: 121-3.
 6. Cucurull E, Espinoza LR. Gonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 305-22.
 7. van Duynhoven YT. The epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe. *Microbes Infect* 1999; 1: 455-64.
 8. Enfermedades de Transmisión Sexual. Dossier informativo de Infomundi, Servicio de Información y Documentación sobre el Tercer Mundo creado por la ONG Medicus Mundi en 1996. Febrero 1997.
 9. Aguado Acín MP, Richi Alberti P. Artritis agudas, diagnóstico y tratamiento. *Jano* 1997; 53: 1222-49.
 10. Manual Merck. Enfermedades de transmisión sexual. (164). 2000 Merck Sharp & Dohme de España, S. A.

Nuevos marcadores en el manejo del nódulo tiroideo

Sr. Director:

La probabilidad de que un nódulo tiroideo gammagráficamente frío sea maligno es del 5-25%. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es generalmente aceptada como la técnica de elección para su estudio, sin embargo su interpretación (aun siendo clave para la decisión de un eventual tratamiento quirúrgico) tiene importantes limitaciones. Es por esto que desde hace algunos años se vienen estudiando diferentes marcadores moleculares que nos puedan ayudar en los casos dudosos (TPO47, galectina-3, CD44v6, c-Met, CK-19, etc.). De entre ellos los más estudiados son TPO47 y galectina-3.

TPO47 es un anticuerpo IgG monoclonal de ratón capaz de reconocer un epitopo lineal de 9 aminoácidos (residuos 713-721) de la tiroperoxidasa (TPO) humana (1,2). La conservación de la normal expresión de TPO en el tirocito supone un importante dato de benignidad. Se ha demostrado la utilidad de este anticuerpo en la clínica para diferenciar folículos tiroideos benignos (tinción en 80% de células) de los malignos (<80% de células positivas, generalmente <20%). En el estudio prospectivo más importante realizado hasta la fecha (124 muestras) utilizando TPO47 en aspirados de nódulos sólidos tiroideos se comprobó su excelente sensibilidad y especificidad (1,00 y 0,99, respectivamente).

Por su parte, galectina-3 es una molécula relacionada fundamentalmente con la adhesión celular. Su sobreexpresión en el tirocito supone un dato de malignidad. Su utilidad clínica también está demostrada y en el estudio prospectivo más amplio realizado hasta la fecha en muestras de PAAF y analizando galectina-3 (1.009 pacientes) se describen unas cifras de sensibilidad y especificidad también incontestables (0,99 y 0,98, respectivamente) (4).

Nuestro grupo ha estandarizado recientemente (5-8) la técnica de inmunocitoquímica para TPO47 para aplicar en muestras de PAAF, y logrado estudiar prospectivamente 31 pacientes entre los cuales tenemos 2 casos diagnosticados citológicamente como malignos/sospechosos ("adenoma folicular sospechoso" y "proliferación folicular de células de Hurthle") en los que pudimos demostrar su benignidad previamente a la intervención, lo que correspondió con el diagnóstico anatómo-patológico final de las muestras operatorias.

Queremos hacer hincapié en que, en comparación con la citología convencional, la diferencia positivo/negativo para TPO47 y galectina-3 es tan evidente que, a la luz de lo publicado y nuestra propia experiencia, consideramos que el actual esquema del manejo del nódulo tiroideo ya no puede sustentarse sólo en las

características morfológicas clásicas, sino que debemos empezar a aplicar, al menos en los casos más dudosos, los conocimientos y técnicas moleculares a las muestras de PAF (p.e.: inmunocitoquímica para TPO47 y galectina-3). Este análisis adicional supone aumentar notablemente la exactitud diagnóstica de la PAAF y evitar un número importante de tiroidectomías innecesarias con lo que ello supone de coste personal, social y económico asociados.

T. Jiménez, A. Rodríguez, P. Vidal-Ríos¹

Laboratorio Investigación Fundación VR. ¹Centro de Endocrinología. Hospital de Día de Diabetes. La Coruña

1. De Micco C, et al. Immunohistochemical study of thyroid peroxidase in thyroid neoplastic disorders. *Ann Endocrinol* 1988; 3: 194.
2. De Micco C, et al. In situ hybridization and immunocytochemistry study of thyroid peroxidase expression in thyroid tumor. *Thyroid* 2000; 10, 2: 109-115.
3. Christensen L, Blichert-Toft M, Brandt M, et al. Thyroperoxidase (TPO) immunostaining of the solitary cold thyroid nodule. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 161-169.
4. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001; 357: 1644-1650.
5. Rodríguez A, Jiménez T, Hofmann LH, Matías X, Vidal-Ríos P. Inmunocitoquímica con mAbTPO47 en muestras de PAAF de nódulos tiroideos: aportación metodológica [abstract] Libro XIV Congr. Soc Gal Endocr Nutric, 2001 p. 8
6. Vidal-Ríos P, Rodríguez A, Hofmann L, Matías X, Jiménez T. Primeras impresiones sobre la utilidad de la TPO47 en PAA de nódulos tiroideos [abstract]. Barcelona: Endocrinol Nutric 2002 (Supl. 1): 98, 8.
7. Rodríguez A, Jiménez T, Vidal-Ríos P. Marcadores moleculares para la valoración clínica del nódulo tiroideo. *Endocrinol Nutric* 2003; 50: 66-75.
8. Vidal-Ríos P, Rodríguez A, Bravo S, et al. A panel of three molecular markers for the clinical assesment of thyroid nodules using fine needle aspiration (abstract) Lyon Eur Congr. Endocrinol PO937, 2003.

Hipotiroidismo, anemia hemolítica y crioglobulinemia en una paciente con hepatitis por virus C: eficacia del tratamiento con interferón alfa

Sr. Director:

La infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) se asocia a un amplio abanico de manifestaciones autoinmunes, entre las que cabe destacar la crioglobulinemia, la glomerulonefritis membrano- proliferativa, el síndrome de Sjögren, la anemia hemolítica o la tiroiditis autoinmune. A veces las herramientas terapéuticas disponibles ven limitada su eficacia al provocar efectos secundarios similares a las manifestaciones que pretendemos controlar, como la anemia hemolítica por interferón o ribavirina, o la tiroiditis por interferón. No obstante, si es la replicación viral exagerada la desencadenante de la respuesta inmune, sólo mediante su reducción lograremos el control del proceso. El caso que presentamos a continuación ilustra esta aseveración.

Se trata de una paciente de 71 años de edad con antecedentes de cardiopatía hipertensiva, que ingresa por cuadro de pérdida de peso de unos 4 kg en los últimos meses, astenia, anorexia y posttracción, así como diarreas intermitentes, pastosas, en número de 3-4 al día. Unos seis meses antes del ingreso había comenzado con parestesias en miembros inferiores por lo que se le realizó un estudio electrofisiológico que reveló un patrón de polineuropatía