

Síndrome de Cronkhite-Canadá: presentación de un nuevo caso de esta enigmática e infrecuente enfermedad

M. Maraver Zamora¹, W. Pinto Morales², D. Sánchez¹, D. García¹, R. Martínez García², M. Romero Gómez¹ y M. Castro Fernández¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. CIBEREHD. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Valme. Sevilla

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cronkhite-Canadá (SCC) es una enfermedad infrecuente, no hereditaria, caracterizada por la presencia de una poliposis gastrointestinal no adenomatosa, diarrea crónica, hipoproteinemia, malnutrición y alteraciones cutáneas y ungueales (1-6). La etiopatogenia es desconocida, no se dispone de ningún tratamiento efectivo con base científica y, aunque se han descrito casos con respuesta a tratamientos empíricos, el pronóstico es habitualmente malo. No sabemos si con un diagnóstico precoz pudiera mejorarse su pronóstico. Se comunica un nuevo caso de esta enigmática e infrecuente enfermedad, sin respuesta al tratamiento médico, con objeto de recordar su existencia, aumentar la casuística y la información disponible y favorecer, con un mayor conocimiento y difusión, un diagnóstico más temprano.

CASO CLÍNICO

Varón de 80 años que ingresa por pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea de un mes de evolución. *Antecedentes familiares*: padres y ocho hermanos fallecidos sin patología digestiva de interés. *Antecedentes personales*: no alergias, hábito tabáquico (60 cigarrillos/día) y etílico (80 g/día) hasta hace 25 años, apendicectomizado, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica enfisematosa, hipertrofia benigna de próstata y artrosis generalizada. Diagnosticado hace 3 años de enfermedad diverticular de colon mediante enema opaco, tras referir dolor hipogástrico. No se practicó colonoscopia y en la analítica no se detectaron alteraciones significativas, siendo entonces normal la cifra de proteínas totales. En tratamiento habitual con: tamsulosina, tartrato de zolpidem, biotina, candesartán, fumarato de formoterol, bro-

muro de ipratropio y budesonida por vía inhalatoria. No ingesta habitual de antiinflamatorios no esteroideos ni antibióticos. En el último mes, dada la presencia de diarrea, recibió tratamiento con loperamida y ciprofloxacino, sin observarse mejoría.

—*Enfermedad actual*: desde hacía un mes presentaba de forma progresiva: astenia, anorexia, pérdida de peso (10 kg), numerosas deposiciones precedidas de dolor hipogástrico, diurnas y nocturnas, de consistencia blanda o líquida, sin contenido hemático y con abundante mucosidad. No refería fiebre, vómitos, ni otros síntomas de interés.

—*Exploración física*: deterioro físico atribuible a edad avanzada y pérdida de masa muscular. Talla 164 cm. Peso 67 kg. Necesitaba ayuda para la deambulación. Ausencia de ictericia o de palidez de piel y mucosas. Presencia de máculas hiperpigmentadas en miembros superiores. Escaso vello corporal. No adenopatías periféricas. Auscultación cardiaca normal. Frecuencia cardiaca: 80 sístoles/minuto. Tensión arterial: 150/90 mmHg. *Auscultación respiratoria*: disminución difusa del murmullo vesicular con escasos roncus y sibilantes. Abdomen con auscultación normal, dolor a la palpación en hipogastrio y ambas fosas ilíacas, con ausencia de masas o visceromegalias. Atrofia muscular en extremidades, pulsos normales y ausencia de edemas.

—*Analítica*: las cifras de hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio, plaquetas, glucosa, urea, sodio, creatinina, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, ácido fólico, ferritina y vitamina B12 se mantuvieron en el rango de la normalidad. Elevación progresiva de las cifras de leucocitos (13.900-30.900, normal 4.600-10.200/mm³), con neutrofilia (70-90%), y de la proteína C reactiva (16,9-93,4, normal 0-5 mg/l); descenso de las cifras de proteínas totales (4,4-5,3, normal 6,6-8,7 g/dl), calcio (4,7-7,0, normal 8,5-10,5 mg/dl) y colinesterasa (1.557-2.591, normal 5.300-12.900 U/l). Estudio de coagulación normal. Proteinograma: hipalbuminemia (2,49, normal 4,0-4,7 g/dl) e hipogammaglobulinemia (0,39, normal 0,80-1,35 g/dl), con proteínas totales 4,7 g/dl. Las cifras de potasio, que fueron anodinas durante las primeras semanas del ingreso, alcanzaron cifras de 2,3-1,9, normal 3,5-5 mEq/l). Elevación de las cifras de gastrina (263, normal 13-115 pg/ml) y de tirotrópina (TSH) (33,9-17,3, normal 0,12-5 uU/ml), descenso de la tiroxina (T4) (0,56-0,27, normal 0,8-1,8 ng/dl) y normalidad de cortisol sérico. Las cifras de TSH y T4 eran normales al ingreso. Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea, anti-tiroglobulina, antinucleares y anti-transglutaminasa negativos. Sedimento urinario normal. Elevación de las cifras de antígeno carcinoembrionario (28,5-88,1, normal 0-5 ng/ml) y del antígeno CA 19.9 (57,8, normal 0-37 U/ml); las cifras de antígeno específico prostático, alfa-fetoproteína y antígeno CA 125 resultaron normales. Cuantificación de grasas en heces no valorable. *Microbiología*: negatividad de coprocultivos, urocultivos, parásitos en heces, toxina de *Clostridium dif-*

ficile, Mantoux y serología a *Helicobacter pylori*, VIH, citomegalovirus, *Salmonella* y *Yersinia* enterocolítica.

—*Exploraciones complementarias*:

- *Colonoscopia (practicada en dos ocasiones)*: se observaron de forma difusa, principalmente desde la unión rectosigmoidea y hasta la válvula ileocecal, numerosas lesiones nodulares o polipoides sésiles, de variable tamaño, llegando en algunos tramos a ocupar casi la totalidad de la luz del colon, dificultando el paso del endoscopio. Las lesiones muestran una superficie enrojecida con lesiones petequiales y equimóticas. Se obtuvieron biopsias a distintos niveles y, en una segunda exploración, una macrobiopsia a nivel rectal con asa de polipectomía.

- *Gastroscofia*: esófago, fundus y cuerpo gástrico normales. La mucosa de antro gástrico, sobre todo prepilórico, y la mucosa duodenal mostraban, de forma difusa, nódulos de pequeño tamaño.

- *Radiología del tórax*: bullas enfisematosas en base pulmonar derecha. No derrame pleural. Sospecha de leve derrame pericárdico.

- *Radiología baritada de esófago, estómago e intestino delgado*: pliegues gástricos antrales engrosados, irregulares y con defectos de repleción. Engrosamiento de pliegues de intestino delgado, con patrón nodular, sobre todo en yeyuno, y dilución del contraste.

- *Enema opaco*: divertículos en colon sigmoideo y descendente. Múltiples defectos de repleción en toda la extensión del colon.

- *Tomografía computarizada abdominal*: quistes en riñón izquierdo. Probable adenoma suprarrenal derecho. Divertículos en colon descendente y sigmoides. Engrosamiento difuso de la pared del colon. Hipertrofia prostática.

- *Ecografía tiroidea*: tiroides de tamaño normal. Pequeños quistes en lóbulo derecho. Lóbulo izquierdo con ecogenicidad homogénea y normal.

- *Ecocardiograma transtorácico*: no derrame pericárdico, función sistólica conservada, insuficiencia valvular mitral y aórtica.

- *Histología de biopsias de colon y macrobiopsia rectal*: mucosa con distorsión intensa de la arquitectura glandular, dilataciones glandulares microquísticas y colecciones de mucina, lámina propia edematosa con infiltrado inflamatorio moderado a severo con abundantes células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos. Las alteraciones detectadas son compatibles con la existencia de hamartomas de colon y recto.

- *Histología de biopsias gástricas y duodenales*: se observan dilataciones glandulares e intenso infiltrado inflamatorio mixto, siendo el diagnóstico de hamartomas de estómago y duodeno.

—*Evolución clínica*: el paciente es diagnosticado de síndrome de Cronkhite-Canadá, falleciendo tras dos meses de ingreso hospitalario sin detectarse en ningún momento una mejoría evidente del cuadro clínico inicial. Mantuvo el estado de astenia y anorexia, con un

número variable de deposiciones con abundante contenido mucoso, mayor pérdida de peso y persistencia de hipoproteinemia con edemas en miembros inferiores. Presencia de fiebre (38 °C) en días aislados con hemocultivos positivos a *E. coli* atribuible a flebitis e infecciones urinarias, un episodio de tetania hipocalcémica, dolor en miembros inferiores de probable origen neuropático y lesiones ungueales con onicólisis muy evidente. Es destacable el desarrollo de hipotiroidismo y la elevación de las cifras de antígeno carcinoembrionario. El paciente fallece tras presentar, en las últimas 24 horas, fiebre, tos con expectoración hemoptoica, disnea, datos de insuficiencia respiratoria en la gasometría arterial y de neumonía de base izquierda en la radiología de tórax. Se practicó necropsia.

—*Tratamientos*: el paciente durante su prolongada estancia hospitalaria recibió tratamiento, no de forma simultánea, con: nutrición enteral oral y por sonda, sueroterapia con aporte de cloruro potásico, calcio oral y sistémico, albúmina intravenosa, omeprazol 20 mg/día, mesalazina, complejos vitamínicos, loratadina 10 mg/día, corticoides orales y sistémicos, loperamida, octeótrida subcutánea 50 mcg/8 h, gabapentina 300 mg/8 h, antibióticos (piperacilina-tazobactam, amoxicilina-clavulámico, metronidazol y ciprofloxacino), levotiroxina y medicación para su patología previas: hipertensión arterial, broncopatía crónica e hipertrofia prostática.

—*Informe de la necropsia*: los hallazgos autópsicos resultan concordantes con el diagnóstico de síndrome de Cronkhite-Canadá.

—*Examen externo*: disminución del vello corporal y máculas de coloración pardo-oscuras en miembros superiores, especialmente en cara dorsal de mano derecha y anterior de antebrazo izquierdo. Los dedos de ambas manos presentan onicólisis con coloración ungueal blanquecino-amarillenta (Figs. 1 y 2). Hidrocele bilateral. Edemas en miembros inferiores.

—*Examen interno*: derrame pericárdico, pleural y peritoneal. Hipotrofia tiroides. Enfisema pulmonar y neumonía pulmón izquierdo. Hiperplasia nodular suprarrenal bilateral. Arterioesclerosis moderada. Adenocarcinoma de próstata localizado en ambos lóbulos sin afectación extracapsular ni metastásica. Atrofia testicular. No se detectan alteraciones destacables en hígado, vías biliares o páncreas. Estudio del tubo digestivo: esófago sin datos de interés. El cuerpo gástrico muestra disminución de pliegues. El antro gástrico muestra una superficie rugosa, “en empedrado”, con engrosamiento nodular de los pliegues y equimosis en la superficie (Fig. 3), persistiendo estas alteraciones hasta la segunda porción duodenal, donde es más evidente la presencia de pólipos sésiles. En yeyuno e íleon no aparecen alteraciones significativas. La mucosa del colon muestra, en toda su extensión, una morfología polipoidea, con múltiples prominencias sésiles, de superficie equimótica y aspecto friable. Las alteraciones son menos evidentes en el colon derecho. Divertículos en colon izquierdo.

Microscópicamente lo más llamativo era la afectación del antro, duodeno, colon y recto (en su totalidad), que mostraban una histopatología similar, con presencia de múltiples formaciones polipoides, algunos de ellos de tipo hamartomatoso, con criptas dilatadas y quísticas que disminuyen en número y que presentan hipersecreción de moco. En lámina propia se observa edema con hiperplasia de las fibras de la muscularis mucosa, e inflamación crónica leve-moderada (Figs. 4 y 5). Existe una disminución de las vellosidades intestinales tanto de duodeno como de colon, y una disminución de los pliegues gástricos de fondo y cuerpo. No se reconocen signos de displasia en ninguno de los cortes examinados.

No se detectó justificación para la elevación de las cifras de antígeno carcinoembrionario.

Causa de la muerte: malnutrición grave secundaria al síndrome de Cronkhite Canada. Neumonía en pulmón izquierdo.

DISCUSIÓN

El síndrome de Cronkhite-Canadá (SCC), descrito por primera vez en 1955, se caracteriza por un cuadro clínico de diarrea crónica, con hipoproteinemia y malnutrición, alopecia, pigmentación cutánea y oncodistrofia (1-6). En el estómago, intestino delgado y colon, pero no en el esófago, se detectan numerosos pólipos hamartomatosos. Son pólipos sésiles con erosiones superficiales, que a nivel microscópico muestran edema de lámina propia y dilatación quística glandular con acúmulo de material mucinoso, agregados polimorfonucleares y un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y eosinofílico (1,2,5-10). En algunos casos se ha descrito la existencia de un destacable infiltrado mastocitario (1,2,6). La pigmentación cutánea, en forma de lesiones maculares parduzcas, por acúmulo de melanina en la capa basal, se suele detectar en extremidades, palmas, plantas, cara y cuello (1-6,11). Las uñas muestran cambios distróficos y, en casos avanzados, se despegan fácilmente del lecho ungueal.

El SCC se incluye en el diagnóstico diferencial de las poliposis gastrointestinales, no adenomatosas ni hereditarias, como son la hiperplasia nodular linfoidea y las poliposis hiperplásicas, inflamatorias, lipomatosas o linfomatosas (1-3,8,12-16). Es una enfermedad muy infrecuente, al menos en países occidentales, procediendo la mayoría de los casos publicados de países asiáticos. En España tenemos referencia de tan sólo dos casos publicados (2,3), mientras que en Japón se han publicado revisiones con más de cien casos. La etiopatogenia del SCC sigue siendo desconocida (2,4,14). Los datos histológicos y la ocasional respuesta favorable a tratamientos con antibióticos o corticoides, orientan hacia una enfermedad de base inflamatoria que podría estar influenciada, de alguna manera, por agentes bacterianos (1,2,8,11). Recientemente se ha comunicado una posible relación con la infección por *Helicobacter pylori* (17). Es una enfermedad con mal

pronóstico (1,2,11,16,18). La mayoría de los pacientes con SCC fallecen por un cuadro de malnutrición grave complicado frecuentemente con infecciones (1,2,5,9,10). Se han descrito remisiones de la enfermedad tras mejorar el estado nutricional y compensar las alteraciones hidroelectrolíticas de los pacientes (1,2,6,8-11), así como con la asociación de fármacos como antibióticos (ampicilina, tetraciclinas, metronidazol, ciprofloxacino, etc.) (1,7), corticoides orales o intravenosos (1,2,6,8-11), antagonistas de los receptores H1 y H2 de la histamina (loratidina y ranitidina) (8), antidiarreicos o cromodacato disódico. Es indudable la necesidad del tratamiento nutricional, oral o parenteral, así como el control del déficit de iones y oligoelementos. El tratamiento farmacológico referido, en cambio, es totalmente empírico, sin ninguna evidencia científica, y sus resultados son totalmente impredecibles. Existe la posibilidad, especialmente en casos con afectación localizada o no muy extensa, de reseca el segmento intestinal más afecto. Se ha comunicado un caso con mejoría tras la práctica de hemicolectomía (1,2,10).

El SCC no se considera una enfermedad preneoplásica gastrointestinal pero es destacable la comunicación rela-

tivamente frecuente de pacientes con adenocarcinoma de colon o con cambios adenomatosos en los pólipos hamartomatosos (1,6,7,12,13).

Nuestro paciente presentó el cuadro clínico típico del SCC sin observarse mejoría con el tratamiento médico instaurado, similar al descrito por otros autores con mejores resultados, falleciendo en situación de malnutrición y con insuficiencia respiratoria y sepsis por neumonía. Es destacable cómo en otros casos publicados (11,19,20) el desarrollo de hipotiroidismo, atribuible inicialmente al estado de malnutrición y, por otra parte, la elevación de las cifras del CEA sin detectarse en los estudios practicados, incluyendo la necropsia, datos de neoplasia digestiva, aunque sí de próstata.

La infrecuencia del SCC y las numerosas dudas que plantean, entre otros aspectos, su etiopatogenia o tratamiento, motivan la comunicación de los casos clínicos de esta enfermedad para recordar su existencia, incrementar su conocimiento al aumentar la casuística y favorecer un diagnóstico más precoz, antes de instaurarse una malnutrición grave, que pudiera mejorar su pronóstico.