

PRESENTACION DE CASOS

**TRASPLANTE DE MEDULA OSEA DE TRILLIZA
IDENTICA A PACIENTE CON HEMOGLOBINA
PAROXISTICA NOCTURNA
(HPN) Y ANEMIA APLASTICA**

Una paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna y aplasia severa de la médula ósea fue tratada con trasplante de médula ósea de su hermana trilliza idéntica. La paciente fue preparada con ciclofosfamida y ha tenido recuperación medular completa y constante. Las pruebas que identifican la hemoglobinuria paroxística nocturna han sido persistentemente negativas. La paciente ha estado clínica y hematológicamente normal durante más de ocho años sin ninguna medicación.

INTRODUCCION

La Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) se presenta como una anemia hemolítica adquirida caracterizada por: hemolisis crónica, hemoglobinuria, insuficiencia de la médula ósea y fenómenos trombóticos (1). El hallazgo más sobresaliente en la HPN es la hemolisis intravascular, demostrable in vitro por la presencia de una población de eritrocitos con sensibilidad aumentada a la acción litica del complemento (2). Esta sensibilidad también se ha encontrado en los precursores medulares de la serie granulocítica y eritroide (3). La enfermedad es ocasionada por defecto de las células Cepa medulares lo cual se ha comprobado al encontrar menor número de unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos CFU-GM (3), unidades formadoras de colonias eritroides GFU-E, unidades formadoras de colonias eritroides estimuladas BFU-E (4) y disminución en la sangre periférica de unidades formadoras de colonias eritroides estimuladas BFU-E (5). La enfermedad usualmente sigue un curso crónico con alta incidencia de complicaciones como tromboflebitis, (síndrome de Budd-Chiari) (1-6). La médula aplástica es una complicación frecuente (1). A su vez la HPN puede desarrollarse en pacientes con anemia aplástica idiopática o secundaria a drogas (7).

La enfermedad ha sido exitosamente tratada con trasplante de médula ósea de familiar HLA idéntico (8) y de gemelo idéntico con mejoría completa por varios años (9-10).

En la presente publicación se presenta una paciente con HPN quien fue tratada con trasplante de médula ósea de su hermana, trilliza idéntica, ha permanecido con mejoría completa durante más de 8 años. La presentación del caso se realizó en el V Congreso Colombiano de Medicina Interna en 1978.

MATERIAL Y METODOS

Descripción del caso. Una mujer de 37 años, blanca, casada, sin hijos; consultó en 1969 por astenia, adinamia y equimosis espontánea. Al examen se halló

palidez de piel y mucosas, sin visceromegalia y adenopatías. Hemoglobina 5,9 gm/%, leucocitos 2.600/mm³. Polimorfo nucleares neutrofilos 780/mm³, plaquetas 79.000/mm³. Médula ósea: hipocelular con disminución de la serie granulocítica roja y megacariocítica; aumento de grasa, linfocitos, plasmocitos y basófilos tisulares. La prueba de la sacarosa fue positiva, la prueba de hemolisis al ácido (HAM) fue positiva, hemosiderinuria positiva y "score" de 21 de las fosfatasas alcalinas de los leucocitos. P. Coomb directo: negativa. Se concluyó en el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna con pancitopenia e hipoplasia medular. Su historia personal sin importancia, sin exposición a tóxicos. Antecedentes familiares: Padres sanos, en el hogar hubo 9 hijos. La paciente pertenece al segundo embarazo, en el cual nacieron trillizas. Las otras dos son casadas y sanas con 2 y 3 hijos respectivamente.

La paciente fue tratada con transfusiones de eritrocitos y recibió oximetolona. Tuvo un episodio de trombosis arterial en pierna derecha reversible con Dextran y anticoagulación con heparina. En 1971 tuvo varios episodios de hemorragias vaginales y un aborto. En 1974 tuvo varias crisis de dolor abdominal y se identificó colelitiasis. Se trató médicamente y no se intervino por la pancitopenia. La paciente tuvo mejorías espontáneas transitorias. En 1976 se intensificó la anemia y la agranulocitosis. Tuvo episodio infeccioso en tracto respiratorio superior tratado con antibióticos y continuó recibiendo transfusiones de glóbulos rojos.

A las trillizas quienes son del mismo sexo y afines físicamente, se les verificó su identidad tisular por medio de antígenos eritrocitarios y dermatoglifos. Por su estado de salud fue seleccionada su trilliza E. (Esperanza) como donante.

La paciente se hospitalizó en ambiente aséptico. Envista de que había recibido múltiples transfusiones, la severidad de la anemia, la agranulocitosis y la médula ósea con actividad en la serie roja y trombopoiesis se hizo ablación de la médula ósea con ciclofosfamida 70 mg Kg peso intravenoso los días 5 y 7. El 20 de junio de 1976, se tomó en la sala de cirugía la médula ósea de E, según la técnica de Seattle (11) y por vía venosa se inyectaron a la paciente 2,2 x 10⁶ células nucleadas por kilo de peso. El día + 1 se administró 15 mg de metotrexate intravenoso (Figura 1). El día + 2 la paciente tuvo un episodio de escalofrío y fiebre, se tomaron hemocultivos, se administró carbenicilina 30 mg I.V. diariamente y cefalosporina 2 mg I.V. cada 6 horas. No se aisló germen en los hemocultivos. En el día + 10 apareció lesión herpética en paladar y lengua, la cual fue tratada localmente. También recibió nuevas transfusiones de sus hermanos compatibles.

La recuperación hematológica se inició sangre periférica el día + 12 con aumento de reticulocitos, leucocitos, granulocitos y plaquetas. En el día + 18 estando afebril, con hemoglobina 6.9 gm %, plaquetas 37.000/mm³ y leucocitos 1.350/mm³; se suspendieron los

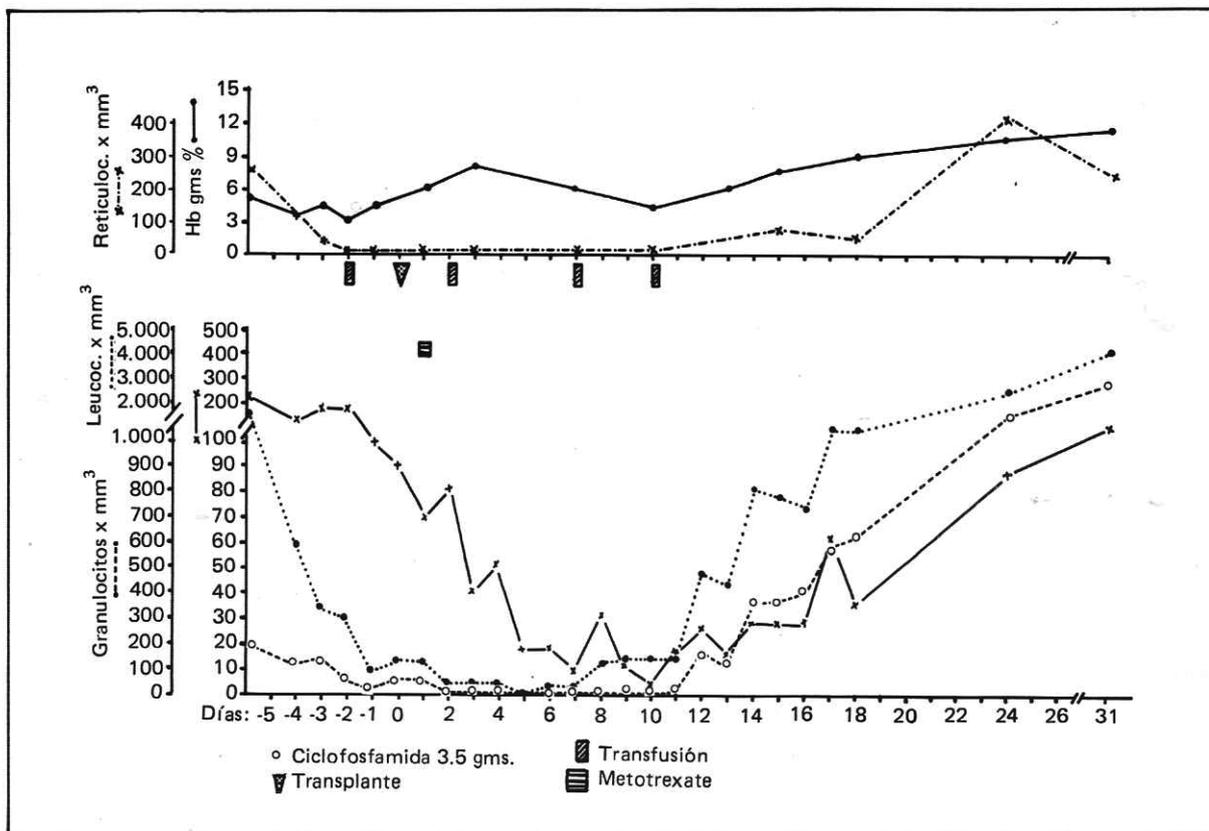


Figura 1. Evolución hematológica durante el trasplante medular. Se observa el efecto de la mieloablación con Ciclofosfamida, luego, el ascenso progresivo de las respectivas células.

antibióticos y poco después fue dada de alta. Su aspecto físico y sus valores sanguíneos se normalizaron en pocas semanas y no desarrolló manifestaciones de rechazo de trasplante contra huésped. Las pruebas inicialmente alteradas a saber: de la sacarosa, de HAM y hemosiderinuria han sido persistentemente negativas. La paciente ha restablecido su actividad física normal, sólo interrumpida por un episodio de coleditiasis que concluyó con colecistectomía, sin complicaciones, en octubre de 1981. Las cifras sanguíneas han sido normales y estables. Las pruebas para identificar la hemoglobinuria paroxística nocturna: Prueba de la sacarosa, prueba de la hemólisis al ácido (HAM), hemosiderinuria, han continuado negativas, incluso en la evaluación de marzo de 1985.

DISCUSION

El caso presente nos demuestra que la insuficiencia de la médula ósea en la hemoglobinuria paroxística nocturna y la excesiva hemólisis fueron corregidas por la infusión de médula ósea de una de sus hermanas trillizas. Por la identidad celular de donante y receptor no disponemos de marcadores que identifiquen el trasplante. La evidencia la observamos en la recuperación clínica y hematológica completa y en la desaparición

de las células rojas anormales de la paciente que daban positividad con la prueba de la sacarosa, la hemólisis al ácido (prueba de HAM), la hemoglobinuria y la excesiva hemólisis. Indicando que las células Cepa medulares de la donante dieron origen a eritrocitos normales y que tienen mejor poder reproductivo que el clon de células anormales de la HPN.

De los cuatro casos publicados en la literatura médica de trasplante singénico (gemelo idéntico) en HPN, en dos de ellos, la infusión de médula ósea no fue precedida de medicación condicionante ablasiva de la médula ósea, (tabla 1). El caso No. 1 ha vivido asintomática durante más de 11 años pero, en la actualidad, la prueba de HAM es positiva y tiene trombocitopenia, leucopenia y neutropenia indicando la reaparición del clon de la HPN. El otro caso se ha perdido de control (9, 10).

La medicación condicionante efectuada en nuestra paciente con ciclofosfamida pudo tener un efecto ablasivo sobre el clon anormal celular, que seguido de la proliferación de células Cepas normales trasplantadas ha dado la mejoría hematológica completa que persiste hasta el presente.

La hemoglobinuria paroxística nocturna ha sido tratada con trasplante de médula ósea de hermano

Tabla 1. *Pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) tratados con trasplante de médula ósea singénico (gemelo idéntico)*

Caso No.	Ref.	Edad/Sexo	Duración HPN	Manifestaciones	Fecha trasplante	Régimen condicionante	Dosis M.O. X10 ⁸ /K	GVHD	Sobrevida años
1.	(9)	11/masc.	10 meses	Pancitopenia	VI-26-73	NO	2.6	NO	11
2.	*	37/fem.	7 años	Ictericia Pancitopenia	VI-20-76	Cy 70mg/K X ²	2.2	NO	8
3.	(12)	24/fem.	5 meses	Pancitopenia	X-11-78	NO	1.2	NO	5
4.	(13)	24	3 años	Anemia Trombosis	II-83	Cy 50mg/K X ⁴ Busulfan 2mg/K ^{X4}		NO	2

Cy : Ciclofosfamida; GVHD: Enfermedad trasplante contra Huésped.
* : Caso presente.

Tabla 2. *Pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) tratados con trasplante de médula ósea alogénica (Hermano idéntico)*

Caso No.	Ref.	Edad/Sexo	Duración HPN	Manifestación	Fecha trasplante	Régimen condicionante	Dosis M.O. X10 ⁸ /K	GVHD	Sobrevida meses
1.	(10)	23/masc.	4a.	Hemólisis ictericia pancitopenia	XI-15-71	Cy 50 mg/K X4	2.3	I piel	140
2.	(10)	14/masc.	5 A.	Anemia pancitopenia	I-14/74	Cy-papapa	2.4	II piel hígado	118
3.	(10)	16/masc.	5 meses	Pancitopenia	III-8-79	Cy 50 mg/K X4	2.8		57
4.	(14)	20/masc.	6 sem.	Pancitopenia	III-14-80	Cy 50 mg/K X4	3.0		3 años
5.	(15)	16/masc.		Pancitopenia		Cy 60 mg/K X2 TBI 800	2.0	III	murió día 50
6.	(15)	33/mes		Pancitopenia		Cy 60 mg/K X2 TBI 800	4.7	II	murió día 87

Cy : Ciclofosfamida, GVHD; enfermedad trasplante contra huésped.
TBI : Irradiación corporal total.
Cy-papapa: Ciclofosfamida, 50 mg/kg días 5, 4, 3, 2. Procarbazina 12.5 mg/Kg días 9, 7, 5. Globulina antitimocítica de conejo 12 mg/Kg. 1.m. días 8, 6, 4.

HLA idéntico (aloinjerto). En la tabla dos, describimos seis casos informados en la literatura médica consultada, los cuales presentaban pancitopenia, aplasia medular y hemólisis. En todos ellos se empleó la ciclofosfamida como medicación condicionante y el trasplante de médula ósea fue exitoso en todos. Cuatro de ellos han sobrevivido y están libres de la enfermedad. Dos de ellos murieron los días 50 y 87 a consecuencia de neumonía intersticial, probablemente, relacionada con la irradiación corporal total que en asocio de la ciclofosfamida, fue empleada en la preparación del transporte (15).

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una alteración adquirida de las células Ceba de la médula ósea. Su curso clínico crónico e irreversible se ve agravado, a menudo, por la pancitopenia, aplasia medular y los fenómenos trombóticos que suelen contribuir a la muerte de los pacientes. La medicación empleada de transfusiones, anticoagulantes, esferoides, ácido fólico, anabólicos y bloqueadores del calcio suele tener efectos paliativos e impredecibles. El trasplante de médula ósea se presenta como un tratamiento potencialmente eficaz para controlar y curar la enfermedad.

Sugerimos que en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna recién diagnosticada debe hacerse estudio de HLA en los familiares más cercanos para detectar la existencia de posible donante de médula ósea idéntico, considerar y efectuar el trasplante de médula ósea si las circunstancias clínicas y la evolución de la enfermedad lo indican.

SUMMARY

A patient with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and severe bone marrow aplasia was given a marrow graft from a syngeneic donor (triplet). She was pretreated with cyclophosphamide. Her bone marrow recovery has been complete and sustained. Serial testing has been negative for PHN. The patient has been clinically and hematologically normal without medication for more than 8 years.

AGRADECIMIENTOS

En la ejecución del trasplante medular colaboraron el Doctor Germán Campuzano, el Doctor Gerardo Cadavid y la señorita Luz Marina Maya, entre otros.

A. RESTREPO

BIBLIOGRAFIA

1.-LEWIS SM, DACIE JV. The aplastic Anemia paroxys-

- mal nocturnal haemoglobinuria Syndrome. *Br J Haematol* 1967; 13: 236-251.
- 2.-ROSSE WF. Variations in the red cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1973; 24: 327-342.
- 3.-TUMEN J, KLINE LB, FAY JW, et al. Complement sensitivity of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria bone marrow cells. *Blood* 1980; 55: 1.040-1.046.
- 4.-URABE A, FUJIOKA S. Erythroid progenitors in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1982; 50: 295-298.
- 5.-ROTOLI B, ROBLEDO R, LUZZATO L. Decreased number of circulating BFU-E/S in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood* 1982; 60: 157-159.
- 6.-LEIBOWITZ AI, HARTMANN RC. The Budd-Chiari Syndrome and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Brit J Haematol* 1981; 48: 1-6.
- 7.-QUAGLIANA JM, CARTWRIGHT GE, WINTROBE MM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria following drug-induced aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1964; 6: 1.045-1.052.
- 8.-STORB R, EVANS RS, THOMAS ED, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and refractory marrow failure treated by marrow transplantation. *Brit J Haematol* 1973; 24: 743-750.
- 9.-FEFER A, FREEMAN H, STORB R, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and marrow failure treated by infusion of marrow from an identical twin. *Ann Intern Med* 1976; 84: 692-695.
- 10.-SZER J, DEEG J, WITHERSPOON PP, et al. Long-term Survival after marrow transplantation for paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria with aplastic anemia. *Ann Int Med* 1984; 101: 193-195.
- 11.-THOMAS ED, STORB R. Technique for human marrow grafting. *Blood*. 1970; 36: 507-515.
- 12.-HERSHKO C, GALE RP, HO WG, CLINE MJ. Cure of aplastic anemia in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria by marrow transfusion from identical twin: failure of peripheral leucocyte transfusion to correct marrow aplasia. *Lancet* 1979; i: 945-947.
- 13.-ASH RC, SERWINT M, BRADLEY P, DOUKAS M, CRADDOCK RW. Cure of chronic hemolytic phase paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) by lymphomyeloablation and syngenic marrow transplantation correction of erythrocyte, granulocyte and stem cell markers of disease activity. *Blood* 1983; 62 (Suppl 1): 217-774.
- 14.-HOWS JM, PALMER S, GORDON-SMITH EC. Use of Cyclosporin A in allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Transplantation* 1982; 33: 306-382.
- 15.-GLUCKMAN E, DEVERGIE A, DUTREIX J, BOIRON M, BERNARD J. Bone marrow grafting in aplastic anemia after conditioning with cyclophosphamide and total body irradiation with lung shielding. In: Thierfelder S, Rodt H, Kolb HJ eds. *Immunobiology of bone marrow transplantation*. Berlin: Springer-Verlog, 1980: 339-347.

Dr. Alberto Restrepo M. Director Investigaciones y Post-Grado Instituto Ciencias de la Salud. Medellín.

ENFERMEDAD DE WILSON: ESTUDIO DE UN GRUPO FAMILIAR

Se presenta el cuadro clínico y el estudio familiar de una paciente de 24 años, hermana del primer paciente con enfermedad de Wilson diagnosticado en el

Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín. La paciente ingresó al Servicio de Neurología Clínica en agosto de 1982 con un cuadro psiquiátrico, trastornos del movimiento y amenorrea de 18 meses de evolución. Al examen tenía anillo de Kayser-Fleischer bilateral, ceruloplasmina de 0 mgs% y altas ex-

creciones de cobre en orina: 1.167 mcgr% en 24 horas. Diez de sus hermanos vivos, sus dos progenitores y una hija de 5 años estaban asintomáticos y ninguno presentaba anillo de Kayser-Fleischer en estudio de córnea bajo lámpara de hendidura. En nueve de ellos se encontraron niveles de ceruloplasmina por debajo de lo normal y alta excreción de cobre urinario. Se elaboró el árbol genealógico y se encontraron antecedentes de otros dos posibles casos de enfermedad de Wilson en un tío materno muerto de hepatitis a la edad de 6 años y otro de cirrosis a la edad de 8 años.

La paciente recibió tratamiento con Penicillamine mejorando su cuadro clínico; desapareció la amenorrea y quedó en embarazo que terminó en parto normal. Se presenta el análisis y discusión del caso, se dan recomendaciones sobre el tratamiento y sobre la necesidad de implantar entre nosotros las técnicas de dosificación de cobre en tejido hepático para detectar casos subclínicos y tratarlos profilácticamente.

INTRODUCCION

La enfermedad de Wilson (E.W.) es una afección autosómica recesiva poco frecuente. Sternlieb (1) estima que ocurre un caso por cada 200.000 personas. En la Clínica Mayo donde se ven aproximadamente 250.000 pacientes anuales, sólo se diagnostican uno o dos casos al año (2). En Colombia los dos primeros casos fueron publicados en 1962 por Mendoza y Chalem (3). En 1972 Cumplido, Henao y Betancur (4) publicaron el primer caso de Medellín que por coincidencia resultó ser hermano de la paciente que presentamos en este trabajo.

Hasta el presente en Medellín, conocemos tres casos más de E.W.; dos hombres y una mujer; que aunque no tuvieron estudio familiar; fueron todos hospitalizados en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl; durante estos últimos cinco años y estudiados exhaustivamente. Debemos anotar que de estos tres casos, a uno se le hizo trasplante hepático siendo el primer caso informado en Latinoamérica (5) con una supervivencia de 81 días y mejoría de la sintomatología neurológica. Otro de los pacientes miembros esperaba ser trasplantado, presentó complicaciones abdominales graves: septicemia y muerte; de la otra paciente no tenemos seguimiento.

El objeto de la presentación de este estudio es llamar la atención sobre esta enfermedad, no solamente desde el punto de vista diagnóstico, sino también sobre su prevención; máxime cuando se trata de un grupo familiar, para poder tratar anticipadamente a los pacientes asintomáticos (6).

MATERIAL Y METODOS

Presentación del caso. M.S.H.Z. Historia clínica No. 1.062.117. Edad: 24 años. Sexo: Femenino; procedencia: Santuario (Ant). Ingresó al Servicio de Neurología Clínica el 19 de agosto 1982. Dada de alta el 17 de septiembre 1982.

Consultó por la presencia de movimientos involuntarios de las extremidades, imposibilidad para la mar-

cha, alteraciones de la voz, cambios del comportamiento y amenorrea. La enfermedad comenzó 18 meses antes del ingreso por depresión. Recibió tratamiento psiquiátrico a base de clorpromazina y electroconvulsoterapia, con la cual se tornó apática e indiferente. Luego empezaron a aparecer movimientos involuntarios de miembro superior derecho de tipo coreoatetósico y cambios en la voz; nueve meses más tarde dichos movimientos comprometían también el miembro inferior derecho y luego se generalizaron; apareciendo posiciones catatónicas y crisis distónicas, hasta llegar a imposibilitar la marcha. Antecedentes Gineco-obstétricos: Amenorrea de 18 meses de evolución, luego de un aborto. Antecedentes familiares: Un hermano murió de E.W. en 1970. Un primo hermano sufrió hepatitis. Un tío murió de hepatitis a la edad de seis años. Un tío murió a la edad de ocho años de cirrosis. Un hermano es sordomudo. Una tía murió de leucemia y diabetes. Varios hermanos tienen pruebas bioquímicas positivas para E.W.

Examen físico: afebril PA 140/90, anillo de Kayser-Fleischer bilateral (Figura 1) hígado no palpable. Consciente, orientada, severa disartria, rigidez de tronco y extremidades, imposibilidad para la marcha.

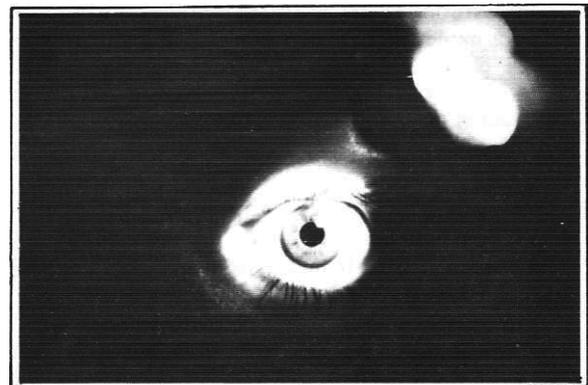


Figura 1. Anillo de Kayser-Fleischer.

Fondo de ojo normal, nervios craneales normales. Facies rígida, inexpressiva, "sonrisa fija" (Figura 2) movimientos coreoatetósicos; reflejo de presión forzada, "signo del ordeñador", ataxia de tronco, hiporreflexia profunda generalizada. Babinski bilateral. Sensibilidad conservada. Vejiga espástica.

Exámenes de laboratorio: Ceruloplasmina: 0 (ausencia). Cobre en orina de 24 horas: 1.67 mgs%. Cobre sérico: 25 mgs%. Gamagrafía hepática: normal. Bilirrubina total : 0.65 mg%. Tiempo de Protrombina: 12". TGO: 23 U.K. TGP: 15 U.K. TGP: 15 U.K. Fosfatasas alcalinas : 2.94. Fosfatasas ácidas : 0.20. Fósforo inorgánico: 3.75 mg%. VDRL (-) BUN: 6.71 mgs%. Creatinina: 1.12. Acido úrico: 4.47. Estudio hematológico: normal. Citoquímico de orina: células epiteliales y bacterias abundantes. Cultivo de orina:



Figura 2. Facies de un paciente con enfermedad de Wilson.

más de 100.000 colonias de Coli. EEG: normal. Rx tórax: normal. La biopsia hepática solamente mostró leve vacuolización grasa de algunas células.

Evolución y tratamiento: Durante su hospitalización recibió D-penicilamina 1 gr. diario, levopromazina, haloperidol y biperideno clorhidrato. La paciente mejoró considerablemente de la disartria y de las crisis distónicas. Se dio de alta en mejores condiciones bajo tratamiento penicilamina, haloperidol y biperideno clorhidrato. Revisada en octubre de 1983, se encontraba en embarazo; por lo cual se suprimió penicilamina por el riesgo de teratogénesis. En abril 1984

tuvo un parto normal, espontáneo y un niño aparentemente normal. En abril 83 se aprecia mejoría de su estado mental y de sus movimientos coreoatetósicos y distónicos. Continuaba tomando D-Penicillamine.

Estudio del grupo familiar. El examen clínico neurológico practicado a 10 de sus hermanos vivos y a sus dos progenitores, así como el examen de córnea bajo lámpara de hendidura fueron completamente normales y en ninguno se encontró anillo de Kayser Fleischer. La ceruloplasmina se encontró por debajo de lo normal en siete hermanos y en los dos progenitores. Excreción alta de cobre en orina se encontró en nueve hermanos y en uno de los progenitores. En cuanto al cobre sérico lo encontramos disminuido en seis hermanos y un progenitor; en cambio encontramos alza de niveles del cobre sérico en dos hermanos. Todas las anomalías bioquímicas encontradas pueden verse en la (Figura 3).

DISCUSION

Fue Kinnier Wilson (7) quien describió en 1912, con el nombre de degeneración progresiva lenticular un síndrome en el cual había cavitación de los ganglios basales y cirrosis del hígado, su monografía inicial incluyó 10 casos. Posteriormente Denny Brown (8) en 1964 describió los hallazgos neurológicos en 18 pacientes y dividió los síntomas neurológicos en dos componentes diferentes, "pseudoesclerosis", la cual

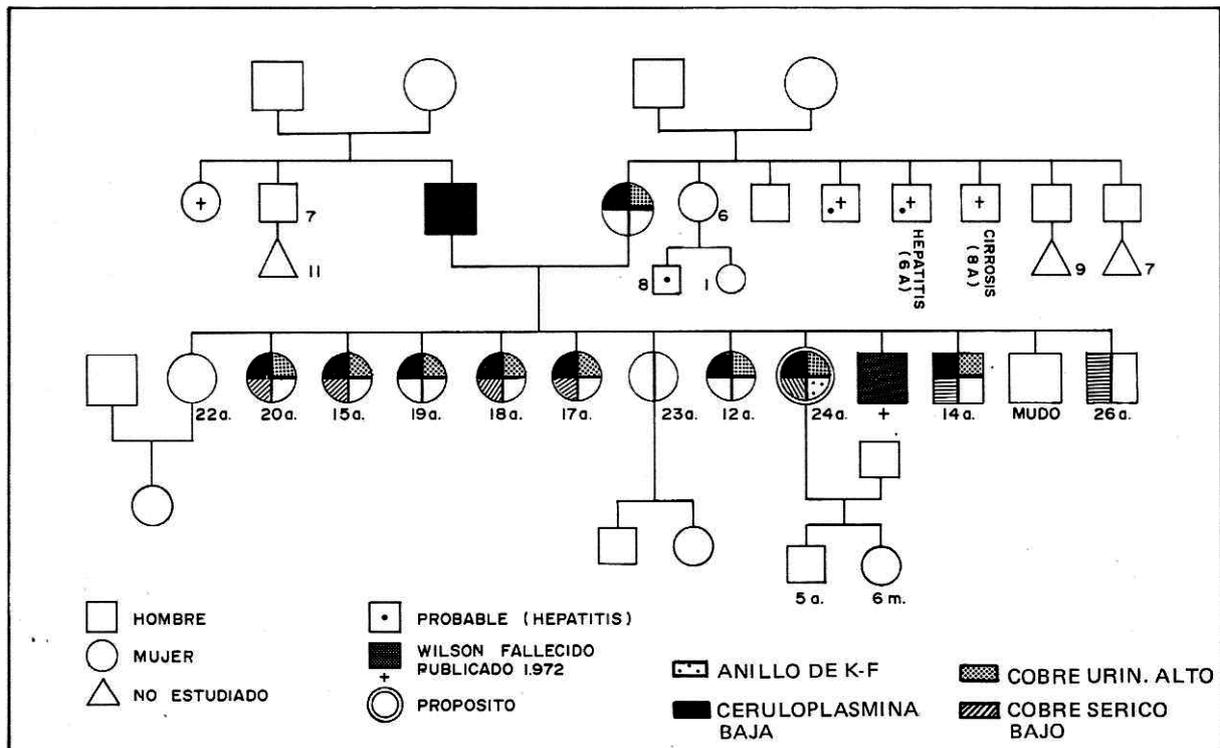


Figura 3. Pedigree de familia con dos casos de enfermedad de Wikson en Santuario - Antioquía

se caracteriza por temblor y disartria de presentación en adultos y "degeneración lenticular progresiva de Wilson" de aparición en niños con distonía como signo clínico predominante. La enfermedad de Wilson puede presentarse, bien sea con compromiso hepático o del SNC (9). En la serie de Walshe (6) de 112 pacientes, 51 tenían una presentación de predominio hepático.

Los pacientes que presentan compromiso hepático tienden a ser más jóvenes con un promedio de edad de comienzo de 11.4 años; comparados con el promedio de edad de comienzo de 18.9 años en los pacientes que presentan síndrome neurológico predominante. Las manifestaciones hepáticas varían desde una hepatitis fulminante a moderada o persistente. Se ha dicho que un cuadro de hepatitis y anemia hemolítica deben alertar al médico de la posibilidad de E.W. En una revisión de la Clínica Mayo de 1952 a 1977, Dobyns y asociados (10) encontraron que 25 de 53 pacientes sintomáticos presentaban enfermedad hepática y 28 presentaban compromiso del SNC. Las manifestaciones neurológicas de compromiso de ganglios basales son muy variadas e incluyen temblor, corea y distonía.

El temblor es una de las manifestaciones más precoces y características. Suele empezar por una extremidad con predominio distal, para después afectar a la otra; inicialmente es intencional, pero después se asocia a temblor de reposo. En ocasiones este temblor rítmico se extiende a todo el cuerpo y finalmente puede comprometer la cabeza.

Los síndromes psiquiátricos ocurrieron en 19 de 53 pacientes de la serie de Dobyns. Es frecuente que pacientes a los cuales no se les reconoce la E.W. sean tratados inicialmente con medicación antipsicótica, como ocurrió con nuestra paciente. Muchas veces ocurre que los movimientos anormales de la E.W. son atribuidos a la administración de drogas antipsicóticas (11).

En la serie de Dobyns y Col; 51 de 53 pacientes asintomáticos presentaban anillo de Kayser-Fleischer. Dos pacientes sintomáticos que no tenían anillos estaban entre 7 y 10 años de edad, la naturaleza de sus síntomas (hepáticos o neurológicos) no fue especificada (9). Es de anotar que el anillo corneal de Kayser-Fleischer (K-F) es el único signo visible del depósito de cobre en el organismo. Es un anillo bilateral de color marrón verdoso de estructura granular, visible al ojo desnudo o con lámpara de hendidura, el cual nace en la membrana de Descemet y termina en la línea de Schwalbe. Suele ser más prominente en las partes superior e inferior (12). Debe anotarse que el anillo de Kayser-Fleischer ha sido descrito en otras enfermedades (13) y no es patognómico de la E.W., aunque se puede sostener que está siempre presente cuando hay compromiso neurológico (12).

Sternlieb y Scheinberg (14) dicen que el diagnóstico de E.W. puede hacerse con certeza en presencia de anillo de K-F y una concentración sérica de ceruloplasmina menor de 20 mg/dl. Sin embargo, la concen-

tración de ceruloplasmina puede ser normal como han informado varios autores (15-18); pero todos los pacientes tienen concentraciones de cobre hepático mayores que la normal (50 mcg/gr de tejido seco) y la mayoría tiene excreción urinaria mayor de 50 mcg/24 horas; de manera que estos dos últimos exámenes deben hacerse en un paciente cuando se sospecha la enfermedad pero tiene una ceruloplasmina sérica normal o falta el anillo de K-F. Así pues la ceruloplasmina sirve como prueba inicial para E.W.; pero si resulta normal no excluye la enfermedad.

El cobre sérico total suele estar disminuido en la E.W. aunque en ocasiones puede estar también dentro de límites normales, estando solo aumentada la fracción libre del cobre o el cobre ligado a la albúmina (12-19). La anemia hemolítica es una complicación de la E.W.; el cobre plasmático total se aumenta a expensas del cobre libre con gran elevación de la cupruria e incremento del cobre eritrocitario, por lo cual su medición es de gran valor sobre todo para valorar la anemia hemolítica. La excreción urinaria del cobre en enfermos sintomáticos de E.W. suele ser superior a 100 mcg (12). Se conoce también que existe elevación de IgG e IgM en pacientes con E.W. (12). El complemento es usualmente normal.

El diagnóstico puede ser difícil en pacientes con ciertas formas de enfermedad hepática, que pueden tener anillo de K-F., cobre hepático y urinario aumentados. En estos casos Sternlieb y Scheinberg (14) hallaron la medida de incorporación de radiocobre dentro de la proteína transportadora del cobre, es decir dentro de la ceruloplasmina; como una prueba diagnóstica útil. En esta prueba el radiocobre se toma por vía oral y se obtiene suero a la 1, 2, 4, 24 y 48 horas más tarde para medir la radioactividad. En pacientes con E.W. la relación media encontrada fue de 0.152 y en pacientes sin E.W. fue de 1.039.

Uno de cada 200 individuos es teóricamente heterocigoto portador del gen que produce las alteraciones de la E.W. Como anomalías del metabolismo del cobre en sujetos heterocigotes deben señalarse:

- a. Disminución de la concentración de ceruloplasmina en suero; se encuentra aproximadamente en el 10% (17, 18).
- b. Incremento de la retención de cobre al administrar Cu 64 y Cu 67.
- c. Moderado aumento en las concentraciones de cobre hepático por gramo de tejido seco, con valores intermedios entre sujetos normales y pacientes homocigotes.;

De los 14 heterocigotes de Scheinberg y Sternlieb; ninguno presentó concentración de cobre en hígado por gramo de tejido seco superior a 213 microgramos (20). Se han descrito también manifestaciones renales de la E.W. (12) tales como alteraciones de la función glomerular, elevación de la creatinina y la urea, alteraciones de la función tubular como hiperaminoaciduria, hipercalcemia, hiperfosfaturia, glucosuria y acidosis tubular. También, como consecuencia de las alteraciones renales, se han encontrado (12) os-

teomalacia, osteoporosis, raquitismo y fracturas espontáneas.

Otro examen útil en el diagnóstico de E.W. es la tomografía Computarizada. Ropper y Col (21) describen los hallazgos en dos pacientes con E.W. En uno la TC demostró cavitación bilateral del putamen, baja absorción en el resto del putamen, globus pallidus, cabeza del caudado y núcleo dentado y como cambios asociados dilatación ventricular y atrofia cortical mínima. Nelson y Col (22) han informado también áreas de baja densidad en el núcleo lenticular, especialmente en el putamen. Recientemente Seleklér y Col (23) informan áreas bilaterales de baja densidad en las regiones tálamo-capsulares.

El EEG en la E.W. ha sido estudiado por varios autores (24-26), las anomalías incluyen desorganización y lentitud de los ritmos de fondo, ondas lentas generalizadas o focales, actividad lenta paroxística, asimetría y complejos punta aguda-onda lenta. El grado de anomalía varía con la severidad y curso de la enfermedad (26). En nuestra paciente el EEG fue normal.

Se han descrito casos de comienzo tardío E.W. (8, 27-29). Czlonkowska (30) informa 5 casos de E.W. en una familia de ocho hermanos: todos tenían anillo de K-F y en uno los síntomas neurológicos aparecieron a los 46 años, en otro los síntomas psiquiátricos aparecieron a la edad de 38 y en otro la ictericia se notó a la edad de 40 años. Por este motivo es importante considerar la E.W. en pacientes mayores de 40 años con síntomas extrapiramidales. También es importante examinar los hermanos, aunque sean de edad avanzada, pues el comienzo tardío obliga a tratarlos así sean asintomáticos (30).

La E.W. es una enfermedad autosómica recesiva por lo tanto se supone que ambos padres pueden ser portadores. En nuestro caso debido a que los padres no han sufrido la enfermedad; es de suponer que son heterocigotes. Según las leyes de Mendel, cada hijo tendría estas probabilidades: 25% de ser homocigote y padecer la enfermedad; 50% de ser portador sano y otro 25% de ser sano no portador. Por lo tanto la probabilidad matemática de hijos con la enfermedad de Wilson en este grupo familiar de 14 hermanos es de 3.5 o sea 3 ó 4 hijos; de los cuales ya se han detectado 2; quedando la posibilidad 1 ó 2 más. Las pruebas bioquímicas están alteradas en la mayoría de las personas del grupo familiar pero no nos permiten diferenciar los portadores sanos heterocigotes de los que desarrollarán la enfermedad (homocigotes).

El examen más útil para diferenciar los pacientes heterocigotes de los presintomáticos, es la dosificación de cobre en tejido hepático seco (31-33). Se ha considerado que en ausencia de anillo de Kayser-Fleischer y de síntomas de la enfermedad, el descenso de la ceruloplasmina por debajo de 20 mg por ml y cifras superiores a 250 mcg por gramo de tejido hepático seco, son criterios necesarios y suficientes para el diagnóstico bioquímico de la enfermedad (32, 33). En la serie de Scheinberg y Sternlieb (31) en 31 de 33 pa-

cientes sintomáticos, las concentraciones de cobre hepático fueron superiores a 250 microgramos y ninguno de los 14 heterocigotes superaron los 220 microgramos; 16 sujetos normales de control tenían valores inferiores a 45 microgramos por gramo de tejido seco hepático. En nuestro grupo familiar; los miembros más sospechosos de ser presintomáticos son los hermanos de 12 y 15 años con 0,25 mg% y 1.1 mg% de ceruloplasmina respectivamente. Desafortunadamente no tuvimos los recursos para dosificar cobre hepático y decidir sobre tratamiento profiláctico.

Debemos recalcar la necesidad de un seguimiento al grupo familiar de todo paciente con E.W.; enfocado a la búsqueda de pacientes presintomáticos por medio de cupremia, cupruria, ceruloplasmina y dosificación de cobre en tejido hepático (34).

Walshe (6) postula que los pacientes presintomáticos de E.W. deben ser tratados ya que aquellos que por una u otra razón no reciben la terapia desarrollan manifestaciones clínicas e incluso hepatitis fulminante (35).

En cuanto al tratamiento de la E.W., lo importante es aumentar la excreción de cobre (36) para esto se han usado los agentes quelantes. Comings (37) en 1948 usó por primera vez el Dimercaprol (BAL) logrando mejoría clínica. Sin embargo este tratamiento no es práctico porque requiere frecuentes inyecciones intramusculares las cuales son muy dolorosas y se abscedan con mucha frecuencia. Walshe (38) en 1956 usó la penicilamina (Dimetilcisteína), producto de degradación de la penicilina.

Walshe recomienda empezar dosis de 1.5 a 2.0 gms diarios en dosis divididas. Una vez se alcancen la mejoría clínica y bioquímica 1.5 gm diario es suficiente. Esto debe ser monitorizado mediante la determinación del cobre sérico. Se debe administrar conjuntamente con la D-penicilamina, piridoxina a la dosis de 50 mg. diariamente para evitar reducciones de piridoxina a largo plazo.

La D-penicilamina puede causar muchos efectos secundarios tales como rash, trombocitopenia, leucopenia, síndrome lúpico, síndrome nefrótico, síndrome miasténico. En nuestra paciente no se presentaron efectos colaterales de importancia, sin embargo hubo necesidad de suspenderla durante el embarazo por peligro de teratogénesis.

Otra alternativa descrita también por Walshe en 1969 (39) es el uso del tetril-tetramine dihidrocloruro o trien, también usado para el tratamiento de cirrosis biliar primaria; causa muy pocos efectos colaterales, siendo el principal la deficiencia de hierro.

Recientemente Brewer y Col (40) han confirmado la observación de Hoogenraad y Col (41) de que grandes dosis de sulfato de zinc producen un balance negativo de cobre y proponen que el zinc actúa compitiendo con la unión proteica del cobre en el intestino. Estos autores recomiendan acetato de zinc cada cuatro horas durante el día y no se permite comer una hora antes y después de cada dosis. La terapia con zinc puede considerarse como alternativa en aquellos

pacientes con intolerancia a la penicillamine. Hoogenraad (42) recomienda la administración de sulfato de zinc a la dosis de 200 mgs tres veces al día, 30 minutos antes de las comidas; el balance del cobre llega a ser negativo con buenos resultados clínicos y bioquímicos; recomendando el sulfato de zinc en aquellos países donde la penicillamine no esté disponible, según trabajo de Longe (43) realizado en la ciudad de Benin (Nigeria). Este esquema pudiera ensayarse en nuestro medio; donde no disponemos de la D-penicillamina.

Se recomienda también eliminar de la dieta los alimentos ricos en cobre como: hígado, chocolate, frutos secos, hongos y mariscos (12).

El trasplante hepático como tratamiento de la E. W. ha sido practicado por Starzl en Denver (44) con una sobrevida de más de 7 años en un caso y de 4 años en otro y desaparición de los síntomas neurológicos seis meses después del trasplante.

El pronóstico depende de lo pronto que se diagnostique la enfermedad y lo pronto que el tratamiento se empiece.

El problema más serio en la E.W. es la falta de diagnóstico el cual según Scheinberg (45) solamente se hace en uno de cada cuatro pacientes. Es común que la mayoría de los pacientes a los cuales no se les reconoce la enfermedad, mueran de enfermedad hepática o neurológica sin explicación en instituciones psiquiátricas.

SUMMARY

The clinical features and the family study of a 24 year old female with Wilson's disease are reported. The patient is the sister of the first patient with Wilson's disease diagnosed in the Hospital Universitario San Vicente de Paul of Medellín, Colombia. She was admitted to the hospital with a psychiatric picture, history of amenorrhea for 18 months and a movement disorder. The physical examination revealed the typical Kayser-Fleischer ring. Her ceruloplasmin serum level was 0 .mg/dl and her urinary copper excretion 1.167 mg in 24 hours. Ten of her siblings, her parents and her 5 year old daughter were asymptomatic and had no evidence of disease on physical examination. In 9 of her siblings the serum levels of ceruloplasmin were low and the urinary excretion of copper was high. Two more cases of the disease were suggested by history : a maternal uncle died of hepatitis at age 6, and a second maternal uncle died of cirrhosis at age 8. Our case was treated with penicillamine; she had significant clinical improvement; her menstrual periods reappeared and 2 years after her admission she had a normal child. Recommendations regarding therapy as well as the best techniques for early diagnosis are discussed.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- STERNLIEB I. Copper an the liver. *Gastroenterology* 1980; 78: 1.615-1.618.
- 2.- GOLDSTEIN NP, OWEN CH. Symposium on copper metabolism and Wilson's disease. *Mayo Clin Proc* 1974; 49: 363-367.
- 3.- MENDOZA D, CHALEM F. Enfermedad de Wilson. *Trip Med* 1961; 1(12): 1.
- 4.- CUMPLIDO A, HENAO J, BETANCUR S. Degeneración hepatolenticular (Enfermedad de Wilson). Presentación de un caso y revisión del tema. *Antioquia Médica* 1972; 22: 321-329.
- 5.- VELASQUEZ A, RESTREPO J, VELASQUEZ O, et al. Trasplante hepático en enfermedad de Wilson. En: *Temas escogidos de Gastroenterology*. Bogotá: Asociación Colombiana Gastroenterology 1982; 22: 63-65.
- 6.- WALSHE JM. Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). In: VINKEN PJ, KLOWANS HL, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. New York: North-Holland Publishing Co, 1976: Vol. 27: 379-414.
- 7.- WILSON K. Progressive lenticular degeneration Familiar Nervous Disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-315.
- 8.- DENNY-BROWN E. Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease): two different components. *New Eng J Med* 1964; 270: 1.149-54.
- 9.- BURKE R, FAHN S. Movement Disorders. In Appel SH, ed. *Current Neurology*. New York: John Wiley and sons, 1981; 3: 127-129.
- 10.- DOBBYNS WB, GOLDSTEIN NP, GORDON H. Clinical spectrum of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 35-42.
- 11.- CARTWRIGHT GE. Diagnosis of treatable Wilson's disease. *N Engl J Med* 1978; 298: 1.347-1.350.
- 12.- SANCHEZ A, GONZALEZ J, DIEZ J, et al. Enfermedad de Wilson parte segunda. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1982; 62: 142-153.
- 13.- FLEMING CR, DICKSON ER, WAHNER HN, et al. Pigmented cornea rings in non wilsonian liver disease. *Ann IntMed* 1977; 86: 285-299.
- 14.- STERNLIEB I, SCHEINBERG IH. The role of radio-copper in the diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterology* 1979; 77: 138-142.
- 15.- STRICKLAND GT, LEU ML. Wilson's disease Clinical and laboratory manifestations in 40 patients. *Medicine* 1975; 54: 113-137.
- 16.- SCOVIS TL, DUBOIS RS. The varied manifestations of Wilson's Disease. *The Pediatr* 197 1; 78: 578-582.
- 17.- GIBBS K, WALCHE JM. A study of the ceruloplasmin concentrations found in 75 patients with Wilson's disease and relatives of patients with Wilson's disease, their kinships and various control groups. *Quart J Med* 1979; 191: 447-454.
- 18.- CARTWRIGHT GE, MARKOWITZ H, SHIELDS GS, WINTROBE MM. A critical analysis of serum copper and ceruloplasmin concentrations in normal subjects patients with Wilson's disease and relatives of patients with Wilson's disease *Am J Med* 1960; 28: 555-563.
- 19.- O'REILYS, WEBER OM, OSWALD M, SCHIPLEY L. Ab-normalities of the physiology of cooper in Wilson's disease III. The excretion of copper. *Arch Neurol* 1971; 25: 28.
- 20.- SCHEINBERG, IH, STERNLIEB I. The liver in Wilson's disease. *Gastroenterology* 1959; 37: 550-564.
- 21.- ROPPER AH, HATTEN HP JR, DAVIS KR. Computed tomography in Wilson's disease: Report of two cases. *Ann neurol* 1979; 5: 102-103.
- 22.- NELSON RF, GUZMAN DA, GRAHOVAC Z, et al. Computerized cranial tomography in Wilson's disease *Neurology* 1979; 29: 866-868.
- 23.- SELEKLER K, TULAY K, ZILELI T. Computed Tomography in Wilson's disease. *Arch Neurol* 1981; 38: 727-728.
- 24.- HELLER GL, KOOI KA. The EEG in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *EEG and clin. Neurophysiol* 1962; 24: 520-526.
- 25.- HASOTIE P, et al. EEG changes in Wilson's disease. *EEG and clin Neurophysiol* 1969; 27: 523-528.

- 26.-LIU XIU QIN, XU JING-QIN, FENG YING-KUN Wilson's disease an Electroencephalographs study. Chinese Medical Journal 1983; 96: 835-840.
- 27.-FITZGERALD M, GROSS JB, GOLDSTEIN NP, et al. Wilson's disease of late adult onset. Mayo Clin Proc. 1975; 50: 438-442.
- 28.- ARIMA M, SANO I. Genetic studies of Wilson's disease. Birth Defects 1968; 4: 54-59.
- 29.- STERNLIEB I, SCHEINBERG IH. Prevention of Wilson's disease in asymptomatic patients. N Engl J Med 1968; 278: 352-359.
- 30.- CZLONKOWSKA A, RODO M. Late onset of Wilson's disease. Report of a family. Arch Neurol 1981; 38: 729-730.
- 31.- SCHEINBERG IH, STERNLIEB I. Wilson's disease. Am Rev Med 1965; 16: 119-125.
- 32.- NAVARRO A, CARION JA, UBEDA I, ZABAY JM, VILLALOBOS E. Hepatitis crónica activa como única manifestación de la enfermedad de Wilson. Rev Clin Esp 1978; 151: 293-295.
- 33.- LEVI AJ, SHEILOCKS, SCHENER PJ, CUNMIRGS SN. Presymptomatic Wilson's disease. Lancet 1967; 2: 575-579.
- 34.- LLAGOSTERA F, GARRIDO A, GARCIA L et al. Enfermedad de Wilson. Un caso no usual. Rev Esp Enf Ap Digest 1983; 64: 43-48.
- 35.- DOERING EJ, SAVAGE RA, DITTNER TE. Hemolysis, coagulation defects and fulminant hepatic failure as a presentation of Wilson's disease. Am J Dis child 1979; 133: 440-449.
- 36.- DEISS A. Treatment of Wilson's disease. Ann Int Med. 1983; 99: 398-400.
- 37.- CUMMINGS JN. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration. Brain 1948; 71: 410-415.
- 38.- WALSHE JM. Penicillamine a new oral therapy for Wilson's disease. Am J Med 1956; 21: 487-495.
- 39.- WALSHE JM. Treatment of Wilson's disease with Trien (Triethylene tetramine) dihydrochloride. Lancet 1982; 1: 643-7.
- 40.- BREWER GJ, HILL GM, PRASAD AS, COSSOCK ZT, RABANI P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. Ann Int Med 1983; 99: 314-320.
- 41.- HOOGENRAAD TU, KOEVOET R DE RUYTER KORVER EGWM. Oral zinc sulphate as long term treatment in Wilson's disease (Hepatolenticular degeneration). Eur Neurol 1979; 18: 205-211.
- 42.- HOOGENRAAD TU. Effective treatment of Wilson's disease with oral zinc. Arch Neurol 1982; 39: 672.
- 43.- LONGE. Wilson's disease in a Nigerian. Arch Neurol 1982; 39: 129-130.
- 44.- STARZL T. Orthoptic liver transplation in minetry three patients. Surg Gynecol Obstet 1976; 142: 487-505.
- 45.- SCHEINBERG IH. Penicillamine in Wilson's disease (Letter). Lancet 1982; 2: 1469.

C. URIBE
F. LOPERA

Dr. Carlos Santiago Uribe: Profesor titular Neurología, Jefe Sección Neurología, Dpto. Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín. Dr. Francisco Lopera: Neurólogo, Profesor Psicología, Universidad de Antioquia, Medellín.

SINDROME DEL 5q- ANEMIA REFRACTARIA, TROMBOCITOSIS E HIPOLOBULACION DE MEGACARIOCITOS

Se describe el caso de una mujer de raza blanca, de 30 años de edad, con anemia crónica de 3 años de evolución, refractaria a tratamiento médico y a esplenectomía. Los estudios citogenéticos demostraron una anomalía única, la delección parcial del brazo largo del cromosoma No. 5, defecto denominado "Síndrome del 5q-". descrito en aproximadamente quince pacientes en la literatura mundial. Este síndrome aparentemente adquirido se caracteriza por anemia refractaria, moderada leucopenia, trombocitosis e hipobululación de los megacariocitos. La anemia es resistente a los tratamientos conocidos y no evoluciona a leucemia aguda. La mayor parte de los pacientes fallecen por las complicaciones de la hemodiosiderosis producida por la gran cantidad de transfusiones que requieren para mantener una hemoglobina adecuada. La terapia quelante de hierro con desferrioxamina, utilizando minibombas de infusión continua es, hasta el momento, la única forma de prevenir la muerte por falla cardíaca en los pacientes dependientes de transfusiones.

Este es el primer caso del "Síndrome del 5q-" informado en la literatura médica colombiana.

INTRODUCCION

Las anemias refractarias son un grupo de entidades heterogéneas que se caracterizan por citopenias de severidad variable en las series eritrocítica y granulocítica, con o sin defectos en la serie megacariocítica. Generalmente se asocian a hipoplasia medular o a hemopoyesis inefectiva en determinada serie o series, con evolución crónica y resistentes a los tratamientos conocidos (1).

Se reconocen tres tipos de anemia refractaria crónica; una con un aumento de células blásticas en médula ósea (menos de 50%) pero sin infiltración en otros órganos y constituye la llamada preleucemia u oligoleucemia (Smoldering) y que termina en franca leucemia aguda en un 50% de los casos después de un año. Un segundo tipo comprende la anemia crónica con aumento de sideroblastos "en anillo" en la médula ósea. Un tercer tipo se caracteriza por anemia crónica con médula ósea hipoplástica sin aumento de blastos (menos de 10%) y no se encuentran sideroblastos "en anillo" (1, 2, 3, 4). Se han incluido en este grupo de anemias los llamados Síndromes Mielodisplásicos o Diseritropoyéticos, los cuales presentan anomalías en las series mielóide y plaquetaria concomitantemente con anemia (1,5).

En 1975 se describieron los primeros cinco casos de anemia refractaria asociada a un defecto cromosó-

mico único, la delección parcial del brazo largo del cromosoma No. 5 (6). Hasta la fecha se han informado quince casos de esta asociación en la literatura mundial (7). Las manifestaciones hematológicas son bastante similares en todos los casos: anemia macrocítica, leucopenia moderada sin tendencia a infecciones recurrentes, trombocitosis y una escasa lobulación del núcleo de los megacariocitos. La médula ósea normo o hipocelular sin aumento de blastos. Aparentemente no evoluciona a leucemia aguda, es resistente a los tratamientos conocidos y los pacientes generalmente fallecen de complicaciones por hemosiderosis transfusional (7, 8).

MATERIAL Y METODOS

Presentación del caso: Mujer de 30 años natural de Cali, quien se encontraba en buen estado de salud y asintomática hasta 1981 cuando se le encontró anemia en un examen de rutina. En esa época presentaba hemorragias menstruales excesivas y después de retirar DIU recibió hierro oral sin mejoría aparente de su anemia. Posteriormente fue tratada con anabólicos, ácido fólico, vitamina B12, piridoxina y sales de litio sin respuesta de su anemia y moderada leucopenia. En 1982, con el diagnóstico de un hiperesplenismo, se le practicó esplenectomía la cual no mejoró su citopenia. Histológicamente el bazo mostró una hemosiderosis severa, e igualmente el hígado en la biopsia realizada durante la esplenectomía. Desde 1981 había recibido un promedio de dos unidades de concentrado globular mensualmente. Hasta el momento ha recibido 87 concentrados. No ha presentado episodios de infecciones severas. En los últimos meses ha notado hiperpigmentación de piel en regiones axilares, inguinales y cuello, así como de las cicatrices. Recibió preventivamente la vacuna de la hepatitis B, por dos dosis (H-B-Vax).

El examen físico reveló una mujer bien desarrollada y en buen estado de nutrición que no aparentaba enfermedad aguda. Su presión arterial era 100/70, su pulso de 90/min y 58 kg de peso. Organos de los sentidos normales. Fondo de ojo normal. Cuello normal. En mama izquierda cicatriz quirúrgica antigua por resección de quiste mamario. Corazón, soplo sistólico 2/6 en borde esternal izquierdo. Pulmones claros a la auscultación y percusión. Abdomen blando, no doloroso. No organomegalias. Cicatriz mediana supraumbilical, quirúrgica. Examen neurológico normal. Piel, áreas de hiperpigmentación en superficies flexoras y en cicatrices.

Datos de laboratorio: Hb. 6.4 gm%, Htc. 19%, leucocitos 3.400 mm³, Neutrófilos 40%, Linfocitos 54%, Monocitos 5%, Eosinófilos 1%. Recuento de plaquetas 450.000 mm³. Reticulocitos 0.2% VSG 35 mm. Proteínas totales 7.6, Albúmina 4.3, glicemia 103, colesterol 116, bilirrubina total 0.5, NU 11, creatinina 0.7, calcio 10.1, fósforo 4.1, ácido úrico 2.2, fosfatasa alcalina 102 (normal hasta 92). SGOT 43, SGTP 119, DHL 118. Sodio 142, potasio 5.1, cloro 107, bicarbonato 31. Uroanálisis normal. Anticuerpo de superficie

para hepatitis B negativo. Factor reumatoideo negativo. Coombs directo negativo. Fragilidad osmótica de eritrocitos normal. Ferritina sérica 898 (10-333). La electroforesis de proteínas plasmáticas mostró un aumento policlonal de las gamaglobulinas. Prueba de hemólisis ácida (Ham) negativa. Anticuerpos antinucleares y anti DNA negativos. Radiografía de tórax normal. La mamografía mostró cambios displásicos bilaterales. La Tomografía Axial Computarizada del tórax mostró masa de 1 cm. en mediastino anterior y superior no diagnóstica de timoma. El electrocardiograma mostró cambios inespecíficos de ST y sugería una hipertrofia ventricular derecha. Electroforesis de hemoglobina normal. Hemoglobina F menos de 2%, hemoglobina A1 99.4% y hemoglobina A2 0.6%.

El aspirado y la biopsia de médula ósea demostraron una médula normocelular con marcada disminución de precursores eritroides, poca lobulación de los núcleos de los megacariocitos, aumento de plaquetas y menos de 5% de blastos. Relación M:E de 21:1.

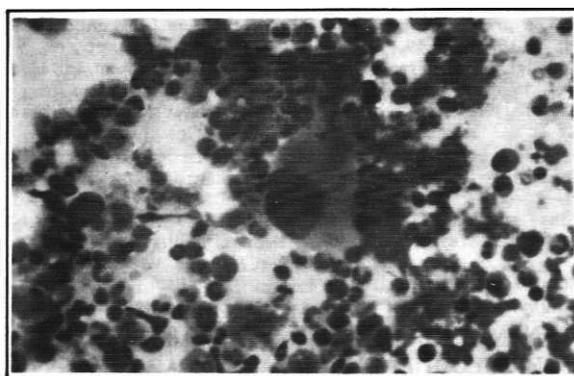


Figura 1. Médula ósea. Megacariocito característico con núcleo sin lobulaciones. Aumento de plaquetas. Coloración de Wright, 400X.

El análisis citogenético de médula ósea demostró un patrón: 46, XX, del 5q-, o sea, mujer portadora con delección terminal del brazo largo del cromosoma No. 5, con el punto de ruptura a q13. La paciente recibió tratamiento con Danazol (Danocrine) 200 mgs. tres veces al día durante dos meses, sin respuesta satisfactoria y en la actualidad recibe dos transfusiones mensuales y se controla la hemosiderosis con mesilato de desferoxamina (Desferal), 1 mg/kg/día de por medio, utilizando una minibomba de batería que inyecta subcutáneamente en 8 horas la dosis requerida. Se controlan los niveles de ferritina plasmática y en orina para determinar la dosis y la frecuencia. Se administra 250 mg. de vitamina C antes de cada infusión, por vía oral, para aumentar la quelación del hierro (9). Los valores moderadamente elevados de fosfatasa alcalina y de transaminasa pirúvica se explicaron por una hepatitis no A, no B, o por una hemosiderosis hepática (10). Las anomalías en el electro-

cardiograma se explicaron por la anemia y por posible hemosiderosis miocárdica (11).

DISCUSION

El síndrome hematológico en adultos, con carácter aparentemente adquirido que se asocia a la deleción parcial del brazo largo del cromosoma No. 5, como

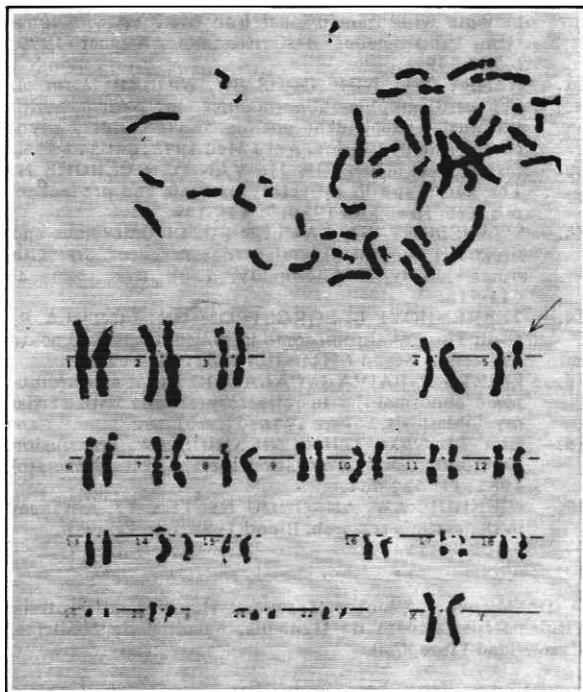


Figura 2. Cariotipo de una célula en metafase con el método de bandaje Giemsa. Se observa la pérdida de material cromosómico del brazo largo del cromosoma No. 5 identificado con una flecha.

única aberración cromosómica, se caracteriza por anemia crónica refractaria y un pronóstico relativamente bueno (7). Cinco características son usuales en el Síndrome del 5q-: anemia macrocítica, hipoplasia de precursores eritroides, ausencia de sideroblastos "en anillo", trombocitosis o recuento normal de plaquetas e hipolobulación del núcleo de los megacariocitos (12, 13). Se ha descrito también una leucopenia moderada sin tendencia anormal a las infecciones (7). En los casos de preleucemia, que también se asocian a anemia refractaria y a leucopenia, existen anomalías cromosómicas múltiples, incluyendo el 5q- (13, 14, 15). La tendencia a evolucionar a una leucemia aguda está más relacionada con las aberraciones cromosómicas múltiples o a ningún defecto en el cariotipo (13). Las manifestaciones clínicas son similares en todas las anemias refractarias y solamente la evolución hacia una leucemia aguda diferencia las "preleucemias".

Las anemias refractarias, como su nombre lo indica, son resistentes a todos los tratamientos disponi-

bles en la actualidad. Se han utilizado andrógenos, corticosteroides, citostáticos, vitaminas, sales de litio, etc., sin ningún resultado (1, 7). El tratamiento quelante del hierro con mesilato de deferoxamina y vitamina C, previene la hemosiderosis por exceso de transfusiones, la cual puede causar la muerte en casos avanzados (8). El tratamiento quelante se debe continuar indefinidamente mientras persistan los requerimientos de transfusiones (16, 17). La minibomba es el artefacto indicado para inyectar ambulatoriamente la dosis diaria. La aplicación subcutánea de deferoxamina produce muy pocos efectos secundarios y todos locales, como urticaria, dolor e induración en el sitio de la inyección (16).

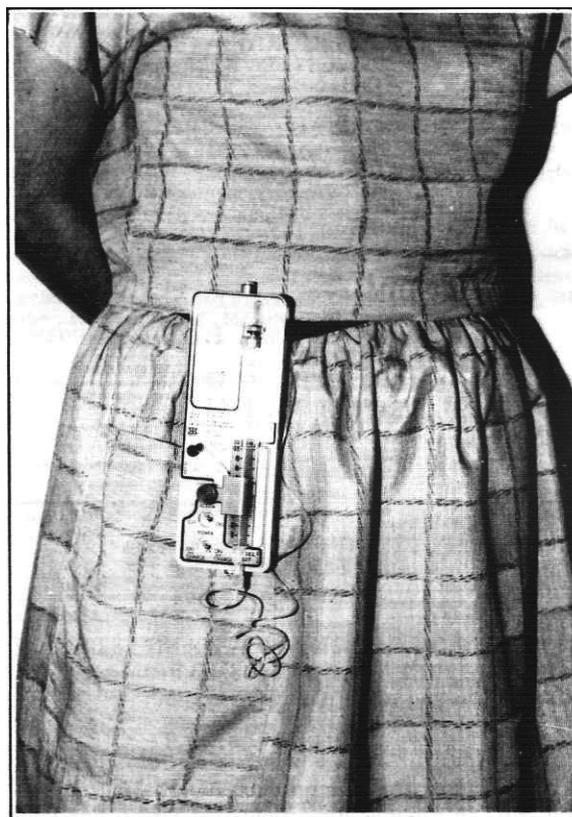


Figura 3. Paciente con la minibomba en posición. La aguja se coloca subcutánea en el abdomen.

SUMMARY

The clinical, hematologic and cytogenetic studies of a 30 year old white female with refractory anemia for three years, unresponsive to several drug treatments and splenectomy are described. Cytogenetic studies by the G-banding staining technique displayed a unique karyotype abnormality: partial deletion of the long arm of chromosome 5, a condition termed the "5q- Syndrome". It has been described in approximately 15 patients in the world literature. It is

characterized by refractory anemia, slight leucopenia, elevated platelets and poor nuclear lobulation of megakaryocytes. The anemia is unresponsive to treatment. The disease does not evolve into leukemia. Most patients die of hemosiderosis secondary to transfusion iron overloading. Chelation therapy with desferrioxamine is the only current hope for preventing this complication in transfusion dependent patients.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece al doctor Enrique Dávila, Profesor Asistente de Oncología y Medicina de la Universidad de Miami por su valiosa colaboración en el estudio de la paciente.

M. ESCOBAR

BIBLIOGRAFIA

- 1.- WILLIAMS WJ, BEUTTLER E, ERSLEV AJ, RUNDLES RW. Hematología 2a. ed. Barcelona: Salvat Editores, 1983; 443.
- 2.- LINMAN JW, BAGBY GC. The preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia). *Cancer* 1978; 854-864.
- 3.- DREYFUS B. Preleukemic states. I. Definition and classification. II. Refractory anemia with an excess of myeloblasts in the bone marrow (smoldering acute leukemia). *Blood Cells* 1976; 2 (1/2): 33-55.
- 4.- NOWELL PC. Preleukemias. *Hum Pathol* 1981; 12(6): 522-530.
- 5.- SULTAN C, IMBERT M, VATTER A, et al. Myelodysplastic syndromes. In Lewis SM, Verwilghen RL, eds. *Dyserythropoiesis*. New York: Academic Press, 1977; 1-5.
- 6.- SOKAL G, MICHAUX JL, VAN DEN BERGHE H, et al. A new hematologic syndrome with a distinct karyotype. The 5q- chromosome. *Blood* 1975; 46: 519-533.
- 7.- MAHMOOD T, ROBINSON WA, HAMSTRA RD, et al. Macrocytic anemia, thrombocytosis and nonlobulated megakaryocytes, the 5q- syndrome, a distinct entity. *Am J Med* 1979; 66: 946-950.
- 8.- SCHAFFER A, CHERON R, DLUHY R, et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med* 1981; 304: 319-324.
- 9.- HUSSAIN MAM, FLYNN DM, GRENN N, et al. Effect of dose, time and ascorbate on iron excretion after subcutaneous desferrioxamine. *Lancet* 1977; i: 977-979.
- 10.- HOFFBRAND AV, GORMAN A, LAULICHT M, et al. Improvement in iron status and liver function in patients with transfusional iron overload with long-term subcutaneous desferrioxamine. *Lancet* 1979; i: 947-949.
- 11.- HENRY WL, NIENHUIS SW, WEINER M, et al. Echocardiographic abnormalities in patients with transfusion dependent anemia and secondary myocardial iron deposition. *Am J Med* 1978; 64: 547-554.
- 12.- SOKAL G, MICHAUX JL, VAN DEN BERGHE H. The karyotype in refractory anaemia and pre-leukemia. *Clin Haematol* 1980; 9: 129-139.
- 13.- SWANSBURY GJ, LAWLER SD. Chromosomes and prognosis in preleukaemia: four cases of 5q- with other karyotypic abnormality. *Leuk Res* 1980; 4: 611-618.
- 14.- TEERENHOVI L, BORGSTROM GH, LINTULA R, et al. The 5q- chromosome in preleukaemia and acute leukaemia. *Scand J Haematol* 1981; 27: 119-129.
- 15.- PRIETO F, BADIA L, CALABUIG JR, et al. Chromosome abnormalities in refractory anemia with partial myeloblastosis. *Sangre* 1976; 21: 701-702.
- 16.- LEY TJ, GRIFFITH P, NIENHUIS AW. Transfusion hemosiderosis and chelation therapy. *Clin Haematol* 1982; 11: 437-464.
- 17.- NIENHUIS AW, ANAGNOU NP, LEY TJ. Advances in thalassemia research. *Blood* 1984; 63: 738-758.

Dr. Miguel A. Escobar Mosquera: Hematólogo, Profesor Titular Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Libre, Cali.

OSTEITIS FIBROSA QUISTICA MANIFESTACION DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN COLOMBIA

hiperparatiroidismo primario en Colombia

Presentamos dos pacientes con hiperparatiroidismo primario, en quienes un diagnóstico tardío por falta de apreciación clínica y paraclínica de sus antecedentes, los hace evolucionar a una manifestación ósea severa. Probablemente por la misma lesión ósea tan avanzada encontramos hiperparatiroidismo primario con normocalcemia prolongada.

INTRODUCCION

Previamente habíamos informado (1) que durante un periodo de seis años, a través de la consulta externa de endocrinología, en los hospitales de la universidad de Miami, se habían buscado pacientes con hiperparatiroidismo primario, teniendo como patrón para su diagnóstico la hipercalcemia y los datos de hallaz-

gos clínicos y paraclínicos comunes, encontrándose 40 casos de hiperparatiroidismo primario comprobado por anatomía patológica (Tabla 1), el no encontrar hipercalcemia que nos justificara posteriores análisis para afirmar la presencia de la enfermedad, probablemente nos explica su rareza en nuestro medio.

Iniciamos una revisión de la literatura colombiana sobre patogenia de los casos informados (2-5) y encontramos que la osteitis fibrosa quística es la manifestación más común de dicha enfermedad en nuestro medio (Tabla 2), como había sido sugerido por otro grupo. Con base en este hallazgo y atendiendo al concepto de hiperparatiroidismo concomitante con un período prolongado de normocalcemia (6-22), aparece otro tipo de enfoque en la búsqueda de estos pacientes. En 1985 tuvimos la oportunidad de encontrar dos pacientes con hiperparatiroidismo primario en quienes sus manifestaciones principales estaban en el sistema óseo, sin hipercalcemia, y con un cuadro clínico muy florido.

Tabla 1. Presentación de 40 casos de hiperparatiroidismo primario, Universidad de Miami (1)

	Síntomas Clínicos	
	No.	%
1. Nefrolitiasis	13	32.5%
2. Úlcera Péptica	04	10.0%
3. Cambios Mentales	04	10.0%
4. Dolor Osteomuscular	06	15.0%
5. Pancreatitis	03	7.5%
6. Asintomáticos	10	25.5%
Hallazgos examen físico		
1. Hipertensión arterial	16	40.0%
2. Hepatomegalia	03	7.5%
3. Sifosis	01	2.5%
4. Demencia senil	01	2.5%
5. Ninguno	19	47.5%
Hallazgos de laboratorio		
	No.	%
1. Hipercalcemia	40	100.0%
2. Hipofosfatemia	26	65.0%
3. P.T.H. elevada	10 (10)	100.0%
4. Fosfatasa Alcalina elevada	24	60.0%
5. Hiper calciuria	03	7.5%
6. Bun elevado	04	10.0%
7. Rx. anormales	04	10.0%

Tabla 2. Hiperparatiroidismo primario en Colombia con períodos normocalcémicos prolongados.

Sintomagología:	
Enfermedad ósea (sintomática)	100.0%
Nefrolitiasis	100.0%
Úlcera péptica	100.0%
Hipertensión arterial	50.0%
Paraclínicos	
Normocalcemia	100.0%
Fosfatasa Alcalina Alta	100.0%
Esofagograma positivo	50.0%
Rx. anormales	100.0%

MATERIAL Y METODOS

Se presentan dos pacientes normocalcémicos estudiados en conjunto por los servicios de Endocrinología y Oncología del Hospital Universitario Ra-

món González Valencia de Bucaramanga, inicialmente diagnosticados como portadores de lesiones óseas tumorales.

Caso No. 1: Hombre de 45 años, remitido al Hospital Universitario Ramón González Valencia, con diagnóstico de "Tumor de células gigantes del hueso", el 15 de septiembre de 1983. Antecedentes: Hipertensión arterial y nefrolitiasis. El 12 de diciembre de 1982 sufre fractura patológica de cuello femoral derecho y el 25 de enero de 1983 se le practica osteosíntesis (placa - tubo de Richards) con diagnóstico de "quiste óseo aneurismático". Ante el agravamiento de la afección ósea es reintervenido el 3 de agosto de 1983 con diagnóstico de "tumor de células gigantes del hueso" (prótesis tipo Harris). La evolución es muy desfavorable, con alteración severa del estado general y "dolores óseos" de múltiple localización de predominio púbico, por lo cual es hospitalizado.

Al examen de ingreso se encuentra álgico, con T.A. 170/110, F.C. 78/minuto, F.R. 12/minuto, afebril hidratado, con dolores osteomusculares de reposo, a la palpación y a la movilización, de múltiple localización y predominio en la región púbica.

Laboratorio: El cuadro hemático mostró una hemoglobina de 12 g%, un hematocrito de 37%, leucocitos de 16.900, nitrógeno uréico de 20 mg/dl, creatinina de 1.7 mg/dl, glicemia de 100 mg/dl, uricemia de 6 mg/dl, examen de orina dentro de límites normales. La radiografía de cadera muestra desmineralización difusa con imágenes osteolíticas, lo que obligó a un estudio radiológico completo, encontramos lesiones similares en cráneo, maxilar inferior y huesos largos; radiografía de abdomen simple: nefrocalcinosis. Se encuentra calcemia, de 10.34 mg/dl (interpretación normal 8.8 a 10.5, probablemente anormal 10.6 a 10.9, definitivamente anormal 11 o más), fósforo sérico de 2.74 mg/dl (normal 2.8 mg o más). Fosfatasa alcalina 511 U.B. (normal 98-279). Proteinemia: 8.4 g%, albúmina 4.6 g%. Calciuria en orina de 24 horas de 399.9 mg/dl. (normal 200 mg). Proteína de Bence Jones en orina negativa. El 30 de septiembre de 1983 se practica biopsia de lesión púbica izquierda con posterior diagnóstico histo-patológico de tumor de células gigantes con atipias (Grado II), y el 2 de diciembre de 1983 se remite al Departamento de Oncología y Radioterapia para tratamiento, en donde el análisis clínico inicial hizo descartar el diagnóstico de tumor de células gigantes y en conjunto con Endocrinología, enunciar el de hiperparatiroidismo primario normocalcémico. El paciente fue referido al Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de Bogotá, en donde el 22 de febrero de 1984 fue intervenido extirpándosele un adenoma paratiroideo izquierdo (Figura 1).

Caso No. 2: Mujer de 44 años, quien consultó el 24 de abril de 1984 al Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, por fractura. Se conceptuó fractura patológica de fémur derecho; como antecedente personal refería nefrolitiasis e hipertensión arterial. Al examen físico de ingreso, se

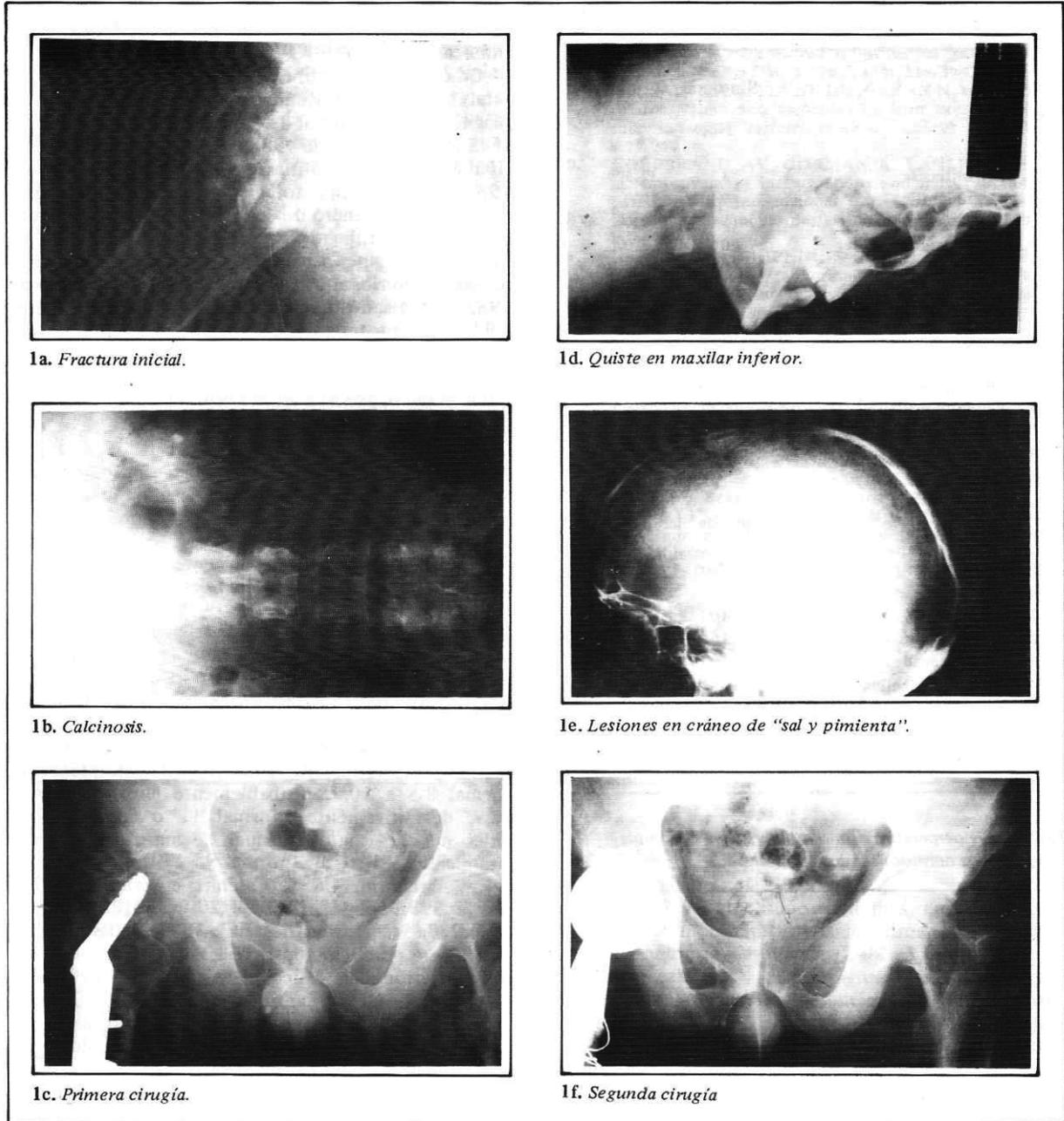
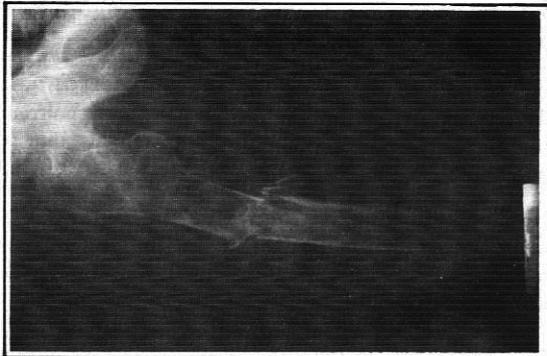


Figura 1. Caso No. 1.

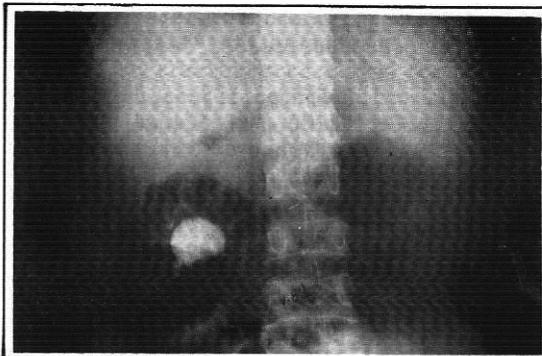
encuentro T.A. 160/100, F.C. 72/minuto y F.R. 12/ minuto, afebril hidratada; con dolor y deformidad del tercio medio del fémur derecho y dolor a la palpación profunda de las superficies óseas.

Laboratorio: cuadro hemático, examen general de orina, glicemia, ácido úrico y proteinemia en límites normales. Radiografía de cadera y fémur derechos: fractura completa desplazada y angulada del tercio

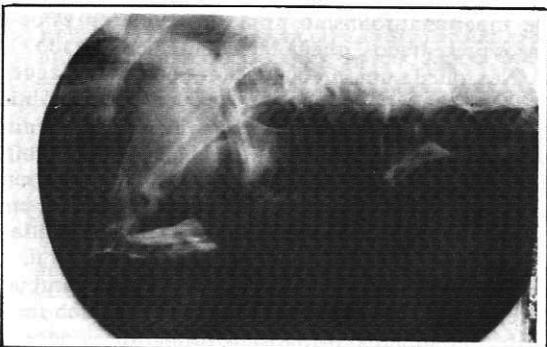
medio del fémur, dismineralización difusa leve, y lesiones osteolíticas de aspecto quístico en la zona de fractura. El 26 de abril de 1984 se practica osteosíntesis (kuntcher) con diagnóstico clínico radiológico de quiste óseo aneurismático. El estudio histo-patológico del material del foco de fractura fue informado como quiste óseo aneurismático. Un control radiológico posterior mostró mala consolidación del foco



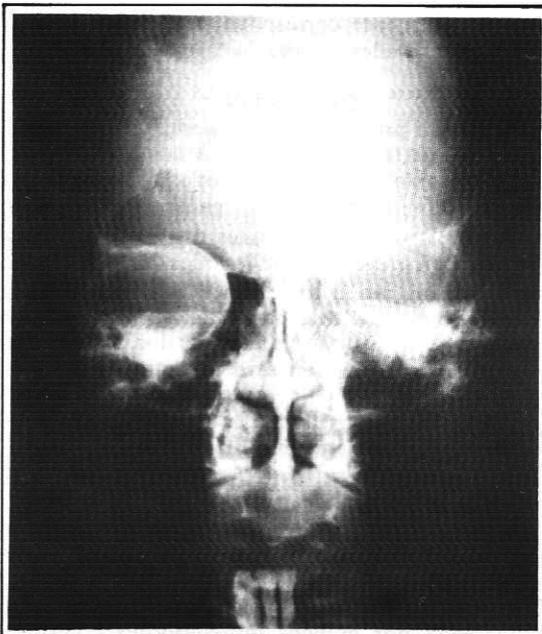
2a. *Fractura inicial.*



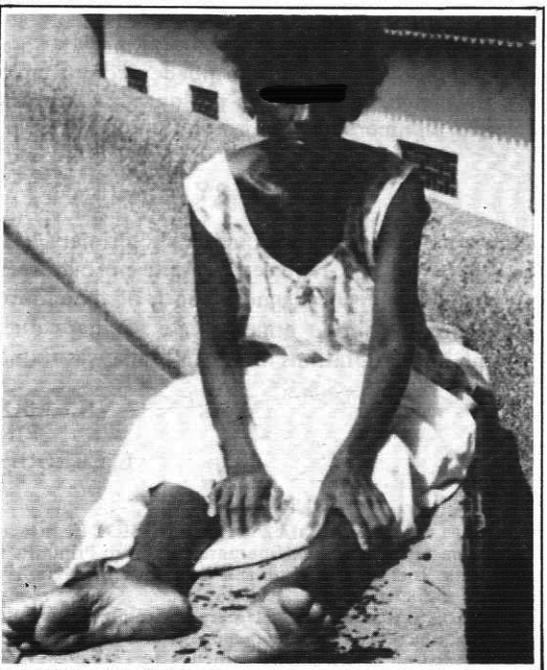
2d. *Cálculo renal.*



2b. *Fractura inicial.*



2e. *Quistes oseos.*



2c. *Estado general del paciente.*



2f. *Adenoma paratiroideo.*

Figura 2 *Caso No. 2*

de fractura. El 24 de mayo de 1984 un estudio radiológico mostró lesiones similares a la del foco de fractura en cráneo, maxilar inferior, escápula derecha, pelvis y huesos largos. La radiografía de abdomen simple un gran cálculo en pelvis renal derecha, con nefrocalcinosis. Se remitió a reunión clínico radioterapéutica oncológica donde descartan malignidad y sugieren hiperparatiroidismo primario, obteniéndose los siguientes exámenes complementarios: calcemias seriadas: 10.5-8.0-7.5-7.3-9.8 y 13.5 mg/dl. Fosfatemia 4.16 mg/dl. Fosfatasa alcalina 92 U.B. Calcularía en 24 horas 408 y 666 mg/dl. Proteína de Bence Jones en orina negativa. Radiografía de esófago con bario sugirió la presencia de masa en paratiroides izquierda superior El 28 de junio de 1984, se extirpó masa gigante en zona de paratiroides superior izquierdo (5.3x2.5x1.3 cm), con peso de 13 g, histopatológicamente correspondiente a un adenoma mixto de paratiroides (Figura 2).

DISCUSION

En la tabla 1 presentamos la experiencia previa con 40 pacientes de la Universidad de Miami y al compararla con la tabla 2 de los pacientes aquí presentados, observamos cómo al hacer un diagnóstico precoz (por ejemplo el 25% de los pacientes de la tabla 1 eran asintomáticos), prevenimos las lesiones óseas. Además, la hipercalcemia requisito indispensable para el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (por ejemplo la primera tabla el 100%) en nuestros dos pacientes se encuentra ausente por tan severo compromiso óseo.

El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario clásicamente se ha basado en la demostración de hipercalcemia, hipofosfatemia e hipercalcemia (22). De acuerdo al cuadro clínico, los pacientes pueden ser clasificados en tres grandes grupos:

1. los de enfermedad ósea,
2. los de litiasis renal y
3. los que no presentan enfermedad ósea, ni litiasis renal, pero si hipercalcemia.

En todos los grupos el hallazgo de hipercalcemia es reconocido por muchos investigadores como un criterio esencial para el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (12). En los últimos años se ha venido reconociendo que los pacientes con hiperparatiroidismo primario, particularmente los de litiasis renal (22) y de los de manifestaciones óseas (como en nuestro medio y en las décadas anteriores en los países desarrollados (6)), pueden presentarse con calcemia normal por períodos al parecer más prolongados para los del segundo grupo que para los del primero (23).

El hiperparatiroidismo primario con prolongados períodos de normocalcemia ha sido descrito desde la década del 50 por varios investigadores (6-22). Además, Jácome (5) enfatizó el hecho de que en contraste con largas series de otros países desarrollados en donde el diagnóstico de la enfermedad se hace a través del estudio de las nefrolitiasis o por el hallazgo de hipercalcemias asintomáticas en exámenes de rutina (1, 24), nosotros en Colombia aún estamos viendo

enfermedad ósea severa como una manifestación clínica predominante del hiperparatiroidismo primario (tabla 2).

En los casos aquí presentados, se unen dos hechos que dificultan el diagnóstico, cuales son: las biopsias de hueso interpretadas como quiste óseo aneurismático y la posterior dificultad de normocalcemia prolongada, con función renal y valores de proteínas totales normales. Pero si analizamos las historias clínicas de estos pacientes, el cuadro clínico nos ubica en una sola enfermedad. Son hallazgos que bien encaminados, clínica y paraclínicamente son de fácil diagnóstico. Sin embargo, nuevamente llegamos a la preocupación de Randall (25), quien publicó su trabajo en 1958 y usó la palabra "Serendipity" (el nombre de unos príncipes que buscaban una cosa y encontraban otra), para describir el proceso diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y que en estos dos casos presentados, queda fácilmente demostrado.

Nos queda una preocupación personal de acuerdo con DeGroot (26), pues mientras en Estados Unidos la frecuencia de osteitis fibrosa quística ha disminuido notoriamente, a medida que el diagnóstico temprano aumenta, (27,28): en nuestro medio aún presentamos cifras del 100% de esta manifestación en el diagnóstico de la enfermedad, tal vez por falta de precisión en la medición rutinaria del calcio total.

En conclusión opinamos que: En Colombia la osteitis fibrosa quística es una manifestación importante del hiperparatiroidismo primario; es necesario actualizar, modernizar y rutinizar las técnicas de medición del calcio iónico y del total para hacer diagnósticos precoces; es necesario actualizar la interpretación de la anatomía patológica de las enfermedades óseas, la osteitis fibrosa quística se puede acompañar con más frecuencia de períodos prolongados de normocalcemia, en hiperparatiroidismo primario.

SUMMARY

Two patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism are reported. Despite normocalcemia and due to delay in diagnosis, both of them developed severe metabolic bone disease. Perhaps due to extreme bone alterations normocalcemia was found.

G. VILLABONA
R. ESPINEL
L. CERQUERA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- VILLABONA G, DIAZ C, CERQUERA L, Presentación de 40 casos de Hiperparatiroidismo Primario. Revista Sociedad Colombiana de Endocrinología 1982; 13: 82-87.
- 2.- CASAS-MORALES R. Hiperparatiroidismo en Colombia, una revisión del tema a propósito de 25 casos estudiados en Colombia. Resúmenes de Trabajos IV Congreso Colombiano de Medicina Interna. Bogotá, mayo de 1976; 53.
- 3.- GUARDIOLA O. Dosificación de Parathormona (PTH) por Radioinmunoanálisis (RIA). Revista Sociedad Co-

- lombiana de Endocrinología 1982; 13: 56-60.
- 4.- RAMIREZ J, JACOME A, DELGADO C, MATURA. Problemas Diagnósticos del Hiperparatiroidismo Primario, presentación de 5 casos. Acta Med Col 1980; 5: 395-406.
 - 5.- JACOME A, MATUK A, GARTNER G, RAMIREZ J. Osteitis Fibrosa Quística manifestación común del Hiperparatiroidismo Primario. Acta Med Col 1983; 8: 326-328.
 - 6.- MATHER HG. Hyperparathyroidism with normal serum calcium. Brit MJ, 1953; 2: 424.
 - 7.- BOGDONOFF MD, Woods AH, White JE, Engel FL, Hyperparathyroidism. Am J Med 1956; 21: 583.
 - 8.- FANCONI A, Rose GA. The ionized, complexed, and proteinbound fractions of calcium in plasma. Quart J Med 1958; 27: 463.
 - 9.- MCGEOWN MG, MORRISON E. Hyperparathyroidism. Postgrad. M J 1959; 35: 330.
 - 10.- McSWINEY RR, PRUNTY, FT. The diagnosis of minimal Hyperparathyroidism determination of theoretical renal phosphorus Thresh old. Proc Roy Soc Med 1961; 54: 639.
 - 11.- KEATING FR. Diagnosis of primary Hyperparathyroidism, Clinical and Laboratory aspects. JAMA, 1961; 178: 547.
 - 12.- DENT CE Some problems of Hyperparathyroidism. Brit MJ 1962; 2: 1,419.
 - 13.- MCGEOWN MG Tests of Parathyroid function on the human subject. In: WILLIAMS PC ed. Hormones and the Kidney: Memoirs of the society of endocrinology. New York: Academic Press, 1963: 13.
 - 14.- GEORGE JM, RABSON AS, KETCHMA A, BARTTER FC. Calcareous Renal disease and Hyperparathyroidism. Quart J Med 1965; 34: 291.
 - 15.- HIOCO D: "Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism with Osteomalacia: Mebatolic Studies in four cases", In Abridged proceeding, fourth European Symposium on Calcified Tissues International Congress series No. 120; Amsterdam: Excerpta Medica, 1966; 54-55.
 - 16.- PYRAH LN, HODGKINSON A, ANDERSON CK. Primary Hyperparathyroidism. A Critical Review Brit J Surg 1966; 53: 245.
 - 17.- NICHOLS G Jr, FLANAGAN B. Normocalcemic Hyperparathyroidism. Tr A Am Physicians 1967; 80: 314.
 - 18.- MELVIN KE JOPLIN GF FRASER R. Normocalcemic Hyperparathyroidism. Proc Roy Soc Med 1968; 61: 87.
 - 19.- YENDT ER, CAGNE RJ. Detection of Primary Hyperparathyroidism, with special reference to its occurrence in Hypercalciuric females with "normal" or borderline serum calcium. Canad Med Assoc J 1968; 98:33 1.
 - 20.- EISENBERG E, GOTCH FA, Normocalcemic Hyperparathyroidism Culminating in Hypercalcemic Crisis: Treatment with Hemodialysis. Arch Intern Med 1968; 122: 258-264.
 - 21.- JOHNSON R, CONN J. Hyperparathyroidism with a Prolonged Period of Normocalcemia. JAMA 1969; 210: 2.063-2.066.
 - 22.- WILLS M. Normocalcemic Primary. Hyperparathyroidism. Am J Med 1969; 47:384-391.
 - 23.- LLOYD HM. Primary Hyperparathyroidism: and analysis of the role of the Parathyroid Tumor. Medicine 1968; 47: 53.
 - 24.- BOONSTRA CE, JACKSON CE. Hyperparathyroidism detected by routine serum calcium analysis: prevalence in a Clinic Population. Ann Intern Med 1963; 63: 468-470.
 - 25.- RANDALL KV, KEATIN FR. Serendipity in diagnosis of Primary Hyperparathyroidism. Am J Med Sci 1958; 236: 575-589.
 - 26.- DE GROOT LJ Endocrinología II. Rasgos Clínicos del Hiperparatiroidismo Primario 1981, cap 53: 928-931.
 - 27.- HELLSTROM J, IVEMARK BI. Primary Hyperparathyroidism: Clinical and structural findings in 138 cases. Acta Chir Scand 1962; 294 (spp11): 12.
 - 28.- AURBACH GD, MALLETTE, LE, PATTEM BM, et al, Hyperparathyroidism: recent studies. Ann Intern Med 1973; 79: 566.

Dr. Gustavo Villabona García: Profesor Asociado de Medicina Interna UIS, Hospital Universitario Ramón González Valencia; Dr. Francisco Espinel Salive, Jefe Sección Oncología, Radioterapia Hospital Universitario Ramón González Valencia; Dr. Luis Cerquera Escobar; Hospital Universitario Ramón González Valencia; Bucaramanga.