

PRESENTACION DE CASOS

HIPOGLICEMIA ARTIFICIAL
ASOCIADA CON LEUCEMIA

Se informa de tres pacientes con leucemia, quienes presentaron hipoglicemia artificial o de laboratorio, debida a glucólisis continuada secundaria al gran número de leucocitos presente en las muestras y a la demora en su procesamiento. El fenómeno se encontró en pacientes con leucemias mieloide y linfocíticas crónicas, así como en un caso de leucemia aguda no linfoblástica y se relacionó más con el conteo total de células blancas que con el tipo de célula leucocitaria. Es factible que hipoglicemias similares puedan presentarse en pacientes con leucocitosis marcadas, debidas a otras causas

Aun cuando las causas de hipoglicemia son múltiples, la mayoría de ellas ampliamente estudiadas (1-7), existen pocos reportes relacionados con la presencia de hipoglicemia artificial secundaria a leucemias (8-13). Se reportan tres casos recientemente evaluados por nosotros, con diagnóstico de leucemias crónica y aguda, quienes presentaban hipoglicemias constantes y severas, sin el más leve síntoma clínico, lo que despertó una interesante discusión clínica y diversos estudios paraclínicos. El propósito de esta comunicación es el de alertar al cuerpo médico en general con relación con la posibilidad de hipoglicemia artificial en casos similares. Los tres pacientes fueron estudiados por el Servicio de Medicina Interna del Hospital San Vicente de Paúl. En la Tabla 1 se resumen los principales datos clínicos y paraclínicos de cada paciente. Los diagnósticos definitivos fueron leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia no linfoblástica aguda (o leucemia mieloblástica aguda) variedad M2 según clasificación morfológica de la FAB (Asociación Franco-Américo-Británica). Todos ellos presentaban severa leucocitosis.

El diagnóstico se confirmó con los hallazgos en sangre periférica y médula ósea, estudio cromosómico (leucemia mieloide crónica), tinciones especiales (mieloperoxidasas en la leucemia no linfoblástica aguda) y evolución clínica.

Entre otros exámenes de laboratorio de rutina se solicitó glicemia en ayunas que se encontraba muy baja en estos pacientes, sin que en ellos se evidenciaran síntomas de hipoglicemia. Ante la posibilidad de hipoglicemia artificial, se tomaron tres muestras de glicemia en ayunas (7:30 am), una de las

Tabla 1. Datos clínicos y paraclínicos de los pacientes.

Diagnóstico	L.M.C.	L.L.C.	L. No. L.A.
Edad	56	74	14
Sexo	F	M	F
Hepatomegalia	Si	Si	Si
Esplenomegalia masiva	Si	Si	Si
Hemoglobina	9.5 g%	9.75 g%	8.65 2%
Hematocrito	30%	32%	29%
Leucocitos	377 a 602 x 10 ⁹ /L	274 a 623 x 10 ⁹ /L	631 a 841 x 10 ⁹ /L
Plaquetas	604 x 10 ⁹ /L	094 x 10 ⁹ /L	7 x 10 ⁹ /L
Blastos periféricos	4%	0%	86%
Creatinina	1.16 mg%	1.3 mg%	1.4 mg%
Glicemias	6 a 43 mg%	10 a 35 mg%	37 a 69 mg%
Bilirrubina total	0.75 mg%	0.43 mg%	1.01 mg%
Bilirrubina directa	0.07 mg%	0.15 mg%	0.65 mg%
Transaminasa oxaloacética	37 mg%	5 mg%	10 mg%
Transaminasa pirúvica	15 mg%	9.7 mg%	12 mg%
Fosfatasa alcalina	428 u/L	160 u/L	140 u/L
Tiempo de protrombina	12.4"/12.6"	14.9"/13.4"	13.4"/12.3"
Acido úrico	9.5 mg%	6.4 mg%	9.5 mg%

cuales fue procesada enseguida en el laboratorio; con la segunda se determinó de inmediato la glicemia con el método de dextrometer; la tercera muestra siguió el conducto regular, siendo llevada al laboratorio hacia las 11 am y procesada media hora después. La determinación en el laboratorio se hizo por el método enzimático con un valor normal de 70-110 mg/dL (3.89 a 5.55 nmol/L). Los resultados están compendiados en la Tabla 2.

La glicemia procesada en forma rutinaria se obtuvo en varias ocasiones tanto en ayunas como postprandial. En el paciente con leucemia mieloide crónica se determinó la insulina, reportada en 12.3 u/cc. En un segundo paciente la hemoglobina glicosilada fue de 6% (Normal: 5-7%). Se obtuvo finalmente nueva glicemia luego de tratamiento.

DISCUSION

De acuerdo con los resultados mostrados en la Tabla 2, se confirma que las glicemias bajas se presentaban sólo en las muestras que no se procesaban de inmediato, mientras que en las procesadas de inmediato, bien sea por el método corriente como por el dextrometer, se obtuvieron resultados normales;

Tabla 2. Correlación de la leucocitosis y glicemia.

Dx	Leucocitos/L.	Glicemias (mg %)			
		No procesada de inmediato	Procesada de inmediato	Dextrometer	Post tratamiento
L.M.C.	377 a 602 x 10 ⁹	6 a 43	110	121	100
L.L.C.	274 a 623 x 10 ⁹	10 a 35	138	120	110
L. No. L.A.(M2)	631 a 841 x 10 ⁹	37 a 69	122	106	90

fueron también normales las glicemias obtenidas con número de leucocitos normales, luego del tratamiento, aun cuando se procesaron en forma tardía. Se confirma entonces el diagnóstico de hipoglicemia "artificial o de laboratorio". Este diagnóstico se apoya además en la ausencia de síntomas y la insulina y hemoglobina glicosiladas normales.

Numerosas entidades clínicas están asociadas con el desarrollo de hipoglicemia siendo discutidas en detalle en numerosas revisiones (1-7). Las hipoglicemias han sido divididas en dos grandes grupos: hipoglicemias reactivas e hipoglicemias en ayuno. Dentro de este último grupo es plenamente aceptada la asociación de hipoglicemia y neoplasias. Así, ésta puede ser secundaria a tumores pancreáticos (insulinomas) (14) o puede estar asociada a tumores no insulares, lo que constituye un síndrome paraneoplásico poco frecuente y no bien caracterizado. Dentro de estos tumores no insulares, las causas más frecuentes de hipoglicemia la constituyen los tumores de origen mesenquimatoso (mesoteliomas, fibrosarcomas, hemangiopericitomas, etc), seguidos por el carcinoma hepatocelular (22%), el carcinoma adrenocortical (9%), los tumores gastrointestinales (10%) y los linfomas y las leucemias (8%) (15).

Se han postulado varios mecanismos como posibles productores de la hipoglicemia asociada a tumores. Excesiva utilización de la glucosa por parte del tumor; destrucción importante del tejido hepático, suprarrenal o pituitario; producción tumoral de un inhibidor de la producción de la glucosa hepática (NAD); producción ectópica de insulina; producción de una sustancia con actividad semejante a la de la insulina, y finalmente, producción tumoral de una sustancia que estimule la liberación de la insulina endógena. (16). Sin embargo, sólo el segundo mecanismo puede ser factible en la actualidad. La utilización tumoral de la glucosa hasta el punto de causar hipoglicemia, podría ser teóricamente posible, cuando se trate de tumores de gran tamaño (15); sin embargo, esto no ha sido probado (16) y sólo rara vez la infiltración hepática tumoral puede producir hipoglicemia (16,17). Por otra parte, no existen estudios biológicos que definitivamente prueben la producción de insulina por tumores no insulares (16-18).

La más aceptada, pero aún no probada explicación, es la producción tumoral de somatomedinas, también llamadas NSILA. Estas sustancias son un grupo de las hormonas peptídicas normalmente producidas por el hígado bajo regulación de hormona del crecimiento (19) y se definen como sustancias con propiedades de bioensayo, idénticas a la insulina que también reaccionan con radioreceptores de insulina. Algunos de los pacientes cancerosos que presentan hipoglicemia muestran niveles elevados de extractos tumorales con actividad biológica semejante a la insulina, que no se suprimen ni reaccionan con los anticuerpos anti-insulina, pero que sí reaccionan con radioreceptores de insulina. Estos pacientes parecen tener tumores productores de NSILA (20-22).

Recientes trabajos concluyen que la más probable explicación de la hipoglicemia en pacientes con neoplasias es la pre-

sencia de anticuerpos dirigidos contra los receptores de insulina, a los cuales estimularían produciendo hipoglicemia; o que los anticuerpos se unen a la insulina, más que al receptor, causando esta complicación (23-24).

Sin embargo, debe considerarse también interesante la posibilidad de las llamadas hipoglicemias artificiales o de laboratorio. El primer informe en relación con este fenómeno fue publicado por Falcon-Lesses (8). Posteriormente, sólo muy ocasionales casos han sido descritos en la literatura médica (9-13).

En nuestros pacientes se orientó el diagnóstico hacia la hipoglicemia artificial al documentarse por el laboratorio hipoglicemias severas (siendo la mínima de 6 mg%) en ausencia total de síntomas correspondientes. Es bien conocido que esta posibilidad puede presentarse en pacientes con leucocitosis marcadas, debido a una glucólisis continuada, la cual es producida por el gran número de leucocitos presentes en la sangre durante el tiempo transcurrido desde la toma de la muestra y la determinación de la glucosa en la sangre. Así, en el caso de las leucemias agudas, puede aparecer una falsa hipoglicemia debido al número elevado de células leucocitarias circulantes que metabolizan la glucosa plasmática en el tubo colector (9-13).

Al respecto es de anotar que en nuestro hospital las muestras de sangre para cuantificación de la glicemia en ayunas son tomadas antes de las 8 am, pero sólo son procesadas hacia las 11:30 am por problemas de mensajería, situación que puede acontecer en cualquier otro centro asistencial. Esta demora en el procesamiento de la muestra permite que ocurra la glucólisis *in vitro* lo cual lleva a la falsa hipoglicemia.

Los leucocitos, en comparación con los eritrocitos, tienen una tasa de glucólisis supremamente rápida (9). Además se ha demostrado que la remoción del "buffy coat" de la muestra de sangre hace que disminuya en forma notoria esta falsa hipoglicemia (9), con lo cual se puede concluir que definitivamente son los leucocitos los que juegan el papel preponderante en el desarrollo de este fenómeno. Ahora bien, el hecho de encontrarla tanto en la leucemia mieloide crónica como en la linfocítica crónica, indica que puede presentarse independientemente del tipo de célula predominante (granulocitos, linfocitos o blastos) y que lo más importante es la leucocitosis. A diferencia de algunos estudios (10), en nuestros casos, al igual que en otros ya publicados (13), no podemos asumir que el porcentaje de blastos haya jugado papel importante en el desarrollo de la hipoglicemia ya que en dos casos (y precisamente en los que la hipoglicemia fue más severa), esta no fue la célula predominante.

En síntesis, la hipoglicemia artificial parece estar determinada por la coincidencia de dos hechos: el número de leucocitos presentes y el tiempo transcurrido desde la toma de la muestra de sangre y la determinación del azúcar sanguíneo. Podría plantearse además que puedan presentarse hipoglicemias similares en presencia de leucocitosis marcadas por otras causas, tales como infecciones. Igualmente, deberá te-

nerse en cuenta la posible alteración de los valores de la glicemia en pacientes con diabetes Mellitus tipo II y leucemias crónicas, en los que puede no haber correlación entre el cuadro clínico y las cifras de glicemia, lo que se puede evitar procesando rápidamente las muestras.

SUMMARY

Two patients with chronic leukemia and one with acute leukemia were found to have artifactual hypoglycemia due to continued glycolysis, between the time the blood was drawn and the sugar determination performed, by the large number of leucocytes. This phenomenon is seen in patients with chronic or acute leukemias, and is related to the total white cell count rather than to the type of white cell involved. It is conceivable that similar hypoglycemia might be observed in the presence of marked leukocytosis associated to causes other than leukemia.

J.E. LOZANO
F. CUELLAR
R. GOMEZ
L.F. GOMEZ

REFERENCIAS

- NELSON RL. Hypoglycemia: Fact or fiction? *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 844-850.
- FOSTER DW, RUBENSTEIN AH. Hypoglycemia, insulinoma and other hormone secreting tumors of the Pancreas. En: HARRISON TR. *Principles of Internal Medicine*. Eleventh Edition. McGraw-Hill Book Company; 1987:1800-1807.
- ENSINCK JW, WILLIAMS RH. Disorders causing Hypoglycemia. En: WILLIAMS RH. *Textbook of Endocrinology*. Sixth Edition. W.B. Saunders Company; 1981: 844-875.
- MALOUF R, BRUST JCM. Hypoglycemia: Causes, neurological manifestations and outcome. *Ann Neurol* 1985; 17:421.
- SELTZER HS. Drug-induced hypoglycemia. *Diabetes* 1972; 21: 955-964.
- PERMUTT MA. Postprandial hypoglycemia. *Diabetes* 1976; 25:719-734.
- FAJANS SS, FLOYD JC. Fasting hypoglycemia in adults. *N Engl J Med* 1976; 766-772.
- FALCON-LESSES M. Glycolysis in normal and in leukemic blood. *Arch Int Med* 1927; 32: 412.
- FIELD JB, WILLIAMS HE. Artifactual hypoglycemia associated with Leukemia. *N Engl J Med* 1961; 265: 946-948.
- HANRAHAN JB, SAX SM, CILLO A. Factitious hypoglycemia in patients with leukemia. *Am J Clin Path* 1963; 40:43-45.
- MESSELOFF CR, STOLZ C, SCHOENFELD MR. Factitious hypoglycemia in chronic myelogenous leukemia. *NY State J Med* 1964; 64:551-552.
- SALOMON J. Spurious hypoglycemia and hyperkalemia in myelomonocytic leukemia. *Am J Med Sci* 1974; 267: 359-363.
- GOODENOW TJ, MALARKEY WB. Leukocytosis and artifactual hypoglycemia. *JAMA* 1977; 237:1961-1962.
- SERVICE FJ, DALE AJ, ELVEBACK LR, JIANG N. Insulinoma. Clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976; 51:417-429.
- CASERECORDS OF THE MGH (Case-9-1984) *N Engl J Med* 1984; 310: 580-87.
- MINNA JD, BUNN PA. Síndromes paraneoplásicos. En: DE VITA TV, HELLMAN S, ROSENBERG S, eds. *Cancer: Principios y practica de la oncología*. Salvat Editores. 1984:1351-1381.
- CH AND ALIA HB, BOSHELL BR. Hypoglycemia associated with extrapancreatic tumors. *Arch Int Med* 1972; 129: 447-456.
- KIANG DT, BAUER GE, KENNEDY BJ. Inmuno assayable insulin in Carcinoma of the cervix associated with hypoglycemia. *Cancer* 1973; 31:801-805.
- UNDERWOOD LE, VAN WYK JJ. Hormones in normal and aberrant growth. En: WILLIAMS RH. *Textbook of Endocrinology*. W.B. Saunders Company. Sixth Edition; 1981:1161-1163.
- MEGYESI K, KANH CR, GORDEN P. Hypoglycemia in Association with extrapancreatic tumors. Demonstration of elevated plasma NSILA-S by a new radioreceptor assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 931-934.
- MERIMEE TJ. Insulin-like growth factors in patients with nonislet cell tumors and hypoglycemia. *Metabolism* 1986; 35: 360-363.
- GORDEN P, HENDRICKS CM, KAHN CR. Hypoglycemia associated with non-islet- cell tumor and insulinlike growth factors. A study of the tumor types. *N Engl J Med* 1981; 305:1452-1455.
- BRAUND WJ, NAYLOR BA, WILLIAMSON DH, et al: Autoimmunity to Insulin Receptor and hypoglycaemia in patient with Hodgkin's Disease. *Lancet* 1987; 1:237-240.
- WALTERS EG, TAVARE JM, DENTON RM, et al: Hypoglycaemia due to an Insulin receptor antibody in Hodgkin's Disease. *Lancet* 1987; 1: 241-243.

Dr. Jorge Enrique Lozano B.: Profesor de hematología; Dr Francisco Cuéllar A.: Jefe Servicio de Hematología; Dr. Rodolfo Gómez W.: Residente III; Dr. Luis Felipe Gómez I.: Residente I; Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Se informan tres pacientes con el Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, conocido también como uveomeningoencefalitis, entidad poco conocida, de causa no claramente determinada, caracterizada por un proceso inflamatorio que compromete uvea, retina, meninges y piel.

Descrito inicialmente en 1906 por Vogt (1), Harada reporta luego un síndrome igual en 1926 (2). En 1929 Koyanagi encontró en estos pacientes meningitis, uveítis anterior, alopecia y poliosis (cejas y pestañas blancas) (3). Ha sido llamado también síndrome oculo-oto-cutáneo de Yuges (4)

Caso 1. Paciente de 49 años, procedente de Apartadó, raza negra, quien consulta por cefalea, congestión ocular y tinnitus. Evaluado por oftalmólogo es tratada con esteroides locales sin obtener mejoría. Presenta luego fotofobia, epifora, dolor y congestión ocular. Con diagnóstico de paneuveítis luética se inició prednisona, 50 mg/día. Un mes más tarde se evidenció edema de retina y opacidad de ambos cristalinos, lesiones hipocrómicas en cara, párpados y cejas, hipoacusia izquierda. No se encontraron signos meníngeos o de déficit motor.

La audiometría evidenció hipoacusia izquierda de conducción; agudeza visual de 20/40 derecha y 20/70 izquierda, acúmulos de pigmento en fondo de ojo, sinequias en cara poste-

rior de cristalino, opacidad subcapsular derecha. En el LCR se encontró linfocitosis, evidencia de inflamación meníngea. Los diferentes estudios citoquímicos en LCR fueron reportados así:

Feb. 11-85: Aspecto normal, proteínas 79 mgs %, glucosa 68 mgs %, linfocitos 31; Feb. 28-85: Aspecto normal, proteínas 84mgs %, glucosa 48 mgs %, polimorfos 23, linfocitos 3. Marzo 8-85: Aspecto normal, proteínas 7.7 mgs %, glucosa 37 mgs %, polimorfos 2; Linfocitos 5. Otros laboratorios: V.D.R.L. (Suero) (+) 1: 4; FTA ABS (suero) reactivo. El VDRL y FTA del LCR son negativos. Diez y ocho meses más tarde consultó por disminución de la agudeza visual. El fondo de ojo mostró atrofia coroidea. Tres años y medio después de la consulta inicial se encuentra severo compromiso de la agudeza visual siendo de 20/200 en el ojo izquierdo y cuenta dedos en el derecho. El vítreo está turbio, hay cataratas bilaterales y vasos retinianos adelgazados.

Se trató con penicilina cristalina (4'000.000) u, IV cada 4 horas durante 15 días, prednisolona, 30 mg/día.

Caso 2. Paciente de sexo masculino, 20 años, que consultó por crisis convulsivas tipo "deja vu" desde los ocho años de edad, asociadas a somnolencia y cefalea. Al examen físico poliosis en pestañas, cejas y cabellos; uveítis izquierda; el fondo de ojo izquierdo mostró cicatriz de coriorretinitis; el resto del examen fue normal. Hubo mejoría clínica de las crisis con el tegretol. Recibió esteroides (prednisona) a dosis de 50 mg/día por dos semanas, luego se dejó un sostenimiento de diez mg/día por tres meses. Mejoró la uveítis izquierda, persistió la cicatriz de coriorretinitis izquierda. Evaluado dos años más tarde, persistían las secuelas oftalmológicas.

Caso 3. Paciente de sexo masculino, 54 años, que consulta por cefalea. Cuatro años antes sufrió uveítis bilateral; más tarde apareció poliosis en pestañas, cejas y cabellos.

El examen físico es normal excepto por presencia de uveítis bilateral, con fondo de ojo normal, y poliosis. El LCR mostró pleocitosis (50 células) con predominio de linfocitos, por lo cual fue tratado con esteroides por dos meses. Con el tratamiento mejoró la uveítis pero la agudeza visual continuó disminuida. El control de LCR tres meses más tarde no mostró ya pleocitosis. Un año más tarde persistía la uveítis bilateral, con agudeza visual estable y examen neurológico normal.

DISCUSION

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada es una entidad poco común, de etiología aún no clara. Se ha asociado con una infección viral pues se han aislado partículas parecidas a virus en la subretina (5). También la Brucellosis se ha discutido como causa pues en algunos pacientes se han encontrado títulos serológicos significativos (6). Se han informado casos asociados a una disfunción hipotálamo-pituitaria, Klippel-Feil y disostosis mandíbulo facial (7). Actualmente se piensa en la existencia de una alteración inmunológica, debido a que se han aislado anticuerpos contra tejidos de origen neuroectodérmico; así mismo, en biopsias de iris, se han demostrado signos de hipersensibilidad tardía (8).

Es más frecuente en la raza negra y orientales. Los hallazgos clínicos se dividen en tres fases (9): a. Meníngea, consistente en fiebre, cefalea, tinnitus, estado confusional, síncosis aguda. El LCR muestra linfocitosis. b. Oftálmica, que es aguda inicialmente con uveítis y al final cataratas y glaucoma. c. Convaleciente, en la que aparecen los cambios tegumentarios, auditivos y compromiso de pares craneales.

Analizando las historias clínicas, el caso 1 tuvo en su evolución las tres etapas descritas, el 3 al parecer tuvo una recaída en la fase meníngea, pues ya tenía compromiso tegumentario cuando se evaluó por cefalea y el LCR mostró linfocitosis. Los tres pacientes tuvieron manifestaciones oftalmológicas consistentes en uveítis, coriorretinitis, cataratas y glaucoma. La linfocitosis en LCR estuvo presente en los dos pacientes a los que se les practicó punción lumbar.

La epilepsia puede ser manifestación del compromiso encefálico, el caso 2 tuvo crisis temporales, aunque como le aparecieron a los 8 años, es dudosa la asociación con esta entidad en este paciente. Se asocia con mielopatías y neuropatías periféricas (10). El compromiso de pares craneales incluye neuritis óptica, tinnitus, disminución de la agudeza visual y vértigo. En el caso 1 el tinnitus y la hipoacusia se deben al compromiso del VIII par. Llama la atención en el caso 1 el antecedente de una lues primaria tratada cuatro meses antes de iniciarse estos síntomas, sin que en la literatura revisada se encuentre esta asociación. Los hallazgos neuropatológicos son principalmente aracnoiditis severa con inflamación perivascular y optoquiasmática (8).

El tratamiento es incierto pues no se dispone de estudios controlados con las diferentes drogas utilizadas. La terapéutica más utilizada es en base a esteroides tópicos y sistémicos en grandes dosis (9). La duración del tratamiento en nuestros pacientes fluctuó entre dos meses (caso 3) y más de 28 meses (caso 1). En los pacientes resistentes a los esteroides se ha utilizado azatioprina (11). Se han informado remisiones con clorambucil (12).

El seguimiento de los pacientes por más de 20 años mostró que existe una estabilización de los síntomas un año después de la fase aguda (7). Esto no ocurrió en el caso 1 quien en dos años progresó a una ceguera bilateral. En otros trabajos se reporta agudeza visual menor de 20/200 hasta en el 25% de los pacientes (12).

Debe hacerse diagnóstico diferencial con sarcoidosis, síndrome de Cogan, Behcet, Esclerosis múltiple, neuroleues, tuberculosis (7) y muy especialmente con meningitis crónica (13,14).

SUMMARY

Three cases of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome are reported. The disease is also known as uveomeningoencephalitis syndrome. It is an uncommon inflammatory process that involves uvea, retina, meninges and skin. Although the disease has been associated to viral infection and to Brucellosis; more recently it is believed that it is due to an immunological alteration. Antibodies against tissues of neuroectodermal origin

as well as histological evidence de delayed hypersensitivity in iris of patients with the disease have been found.

C.S.URIBE
A. MUÑOZ

REFERENCIAS

1. VOGT A. Frühzeitiges Ergranen Der Zilien and Bemerkungen überden soge nannten Plötzlichen Eintritt dieser Veränderung. Klin Monatsbl Augennheilkd 1906; 44: 228-242.
2. HARADA E. Beitrage zur Klinischen Kemitis von nichteitriger Choriditis. Acta Soc Ophthal Jap 1926; 30: 356-361.
3. KOYANAGI Y. Dysakusis, Alopecia und Poliosis bei schwerer uveitis nichttraumatischen Urs prunges. Klin Mbl Augenheilk 1929; 82: 194-211.
4. YUGET. The relation between V.-K. Syndrome and sympathetic ophthalmia. Am J Ophthal. 1957; 43:735-743.
5. MORRIS WR, SHALA EGEL TF. Virus-like inclusion bodies in subretinal fluid in uveo-encephalitis. Am J Ophthal 1964; 58: 940-944.
6. BOTHWELLPW. Brucellosis. Practitioner 1963; 191:577-578.
7. PATTISON E. Uveomeningoencephalitic Syndrome. Arch Neurol 1965; 12:197-205.
8. WILHELM C, ELLNER J. Chronic meningitis. Neurologic Clinics 1986;4:115-141.
9. REED H, LINDSAY A, SILVERSIDES J. The uveoencephalitic syndrome or VKH disease. Can Med Assoc J 1958;79:451-458.
10. RIEHL JL, ANDREWS J. The Uveomeningoencephalitic Syndrome. Neurology 1966; 16: 603-609.
11. AISEMBERG AC. Drugs employed for the suppression of in immunologic responsiveness. N Engl J Med 1965; 272:1114-1116.
12. OHNO S, KIMURA S, CONNOR S. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. Am J Ophthal 1977; 83:735-740.
13. WILHELM C, ELMER J. Chronic Meningitis. Neurologic Clinics 1986; 4:115-141.
14. ELLNER J, BENNETT J. Chronic Meningitis. Medicine 1976; 55: 341-366.

Dr. Carlos Santiago Uribe U.: Profesor de Neurología; Dr. Alfredo Muñoz B.: Residente III de Neurología; Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Hospital San Vicente de Paúl, Medellín.

METASTASIS CEREBRALES DE MELANOMA EN UN PACIENTE INFECTADO POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

Se presenta el caso de un hombre de 28 años de edad quien tenía múltiples metástasis cerebrales de melanoma y concomitantemente una infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta asociación no descrita previamente puede ser explicada según el conocimiento teórico del defecto inmunológico causado por el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Se sabe actualmente que los linfocitos OKT4 son las células que infectan predominantemente el VIH, provocando su muerte. El subtipo OKT4 juega un papel como célula efectora citotóxica si su célula blanco expresa el HLA-II. Por otra parte ha sido demostrado que clones de linfocitos T inducen actividad antitumoral contra melanoma. Las metástasis de melanoma que se reportan pueden ser atribuidas así a la infección por VIH y por esta razón puede ser clasificado en el subgrupo D, grupo IV, de acuerdo al último sistema de clasificación propuesto por la CDC.

No ha habido en los tiempos modernos una enfermedad que haya generado tanta expectativa, tanto temor y tanto interés en las distintas ramas de la medicina como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Esta enfermedad, reconocida desde 1981 en Los Angeles cuando se encontraron cinco hombres homosexuales con neumonías por *Pneumocystis carinii* (1) y 26 casos de sarcoma de Kaposi en una población de homosexuales previamente sanos (2), parece haberse extendido a lo largo y ancho del mundo. Su particular

epidemiología propicia un crecimiento semejante al de la progresión geométrica; se estima que cada año se dobla el número de casos identificados en Norte América y Europa (3).

El SIDA se define como un severo trastorno de la inmunidad celular que permite una infección potencialmente letal por gérmenes oportunistas, sarcoma de Kaposi o ambos, en un paciente que no ha recibido drogas ni padece enfermedades inmunosupresivas (4). Afecta principalmente a homosexuales (5), drogadictos -en especial los que usan alucinógenos parenterales- (6), haitianos residentes en los Estados Unidos (50% de los cuales niegan actividad homosexual) (7), hemofílicos (8) e hijos de madres de los grupos de alto riesgo (9). Además ha sido encontrado con alguna frecuencia entre prisioneros, inmigrantes centroafricanos a Europa y en compañeros heterosexuales de portadores del virus (3).

Además de las complicaciones sistémicas ocasionadas por la infección por gérmenes oportunistas, se encuentran alteraciones neurológicas, unas veces debidas a la invasión del parénquima o las meninges por estos gérmenes, otras a metástasis o neoplasias primarias del SNC o por el efecto directo o indirecto del virus (VIH) en el SNC sin que medie una infección oportunista. En los dos primeros casos puede hablarse de SIDA en tanto que para el último se reserva el nombre, algo artificioso, de síndrome relacionado con SIDA o enfermedad neurológica por VIH (3).

Las neoplasias asociadas a la infección por VIH son el linfoma primario del SNC, linfoma sistémico con metástasis al SNC y metástasis de sarcoma de Kaposi. Otras neoplasias no han mostrado tendencia a hacer metástasis cerebrales; entre ellas están el linfoma de Burkitt, carcinoma cloacogénico del recto, carcinoma escamocelular del ano y carcinoma escamocelular de la lengua (3,10).

Presentamos a continuación la historia clínica de un paciente con infección por VIH y metástasis cerebrales. El estudio patológico postmortem reveló la presencia de melanoma en cerebro y otros órganos. En la revisión bibliográfica realizada no hay informes de tal asociación, aunque hay razones inmunológicas para esperarla.

Paciente de sexo masculino, 28 años de edad, soltero, conductor, con una historia de dos meses de evolución que se inició con visión borrosa que progresivamente llegó hasta amaurosis izquierda, diplopía y cefalea leve. A esta sintomatología se fue agregando ataxia con lateropulsión derecha, disartria y vómito. Un mes antes de consultar al Hospital Regional Simón Bolívar apareció posición distónica del cuello que le provocaba una flexión permanente de la cabeza. En este lapso el paciente perdió cinco kg de peso. Como datos positivos en sus antecedentes personales se encontró relaciones exclusivamente homosexuales desde los 18 años, fumador de más de 40 cigarrillos al día y resección de nevus hiperpigmentado en región lateral del cuello 10 años antes, de cuya etiología no se pudo obtener información. Negaba transfusiones previas y drogadicción. En el examen de ingreso se encontró TA de 110/80, conjuntivas pálidas sin adenomegalias o alteraciones en la piel. El examen neurológico mostró un paciente orientado, coherente, con afasia de conducción y moderada asomatognosia. Las pupilas se encontraban isocóricas, reactivas a la luz, con desviación endotrópica del ojo derecho. La fundoscopia reveló papiledema G IV bilateral. Había además paresia del VII par izquierdo, hiperreflexia generalizada, marcha con base de sustentación amplia, lateropulsión derecha y disimetría de miembros derechos. No se encontraron signos meníngeos ni Babinski. En los días siguientes apareció desorientación temporoespacial, dificultades en la consolidación de huellas de memoria con confabulación, paresia bilateral del sexto par, Parinaud positivo, paresia del VII izquierdo de tipo periférica, paresia del hipogloso derecho, atrofia óptica izquierda, hiporreflexia +/++++ en miembro superior derecho y en aquiliano izquierdo; Oppenheim izquierdo y respuesta plantar hiperpática, bilateral. No se encontró entonces afasia ni asomatognosia.

La radiografía del tórax evidenció una imagen numular de densidad intermedia, contornos nítidos sin reacción perilesional, localizada en el segmento anterior del lóbulo medio, cuyas dimensiones eran de 5 x 5 cm. En la base izquierda se encontró otra lesión similar de 2 x 2 cm. Una escanografía cerebral con medio de contraste demostró "lesiones múltiples, hiperdensas, con edema perilesional, que toman el medio, localizadas en lóbulo frontal izquierdo, temporoparietal izquierdo, occipital derecho, frontoparietal bilateral y en hemisferio cerebeloso izquierdo. Algunas de ellas tienen centro hipodenso sugestivo de necrosis" (Figuras 1 y 2). Al examen citoquímico de LCR se encontraron tres linfocitos/cc³, glucosa de 69.3 mg%, proteínas de 59 mg%, V.D.R.L. negativo, tinciones de Gram, BK y tinta china negativas. Las pruebas serológicas para histoplasmosis, paracoccidiodomicosis,

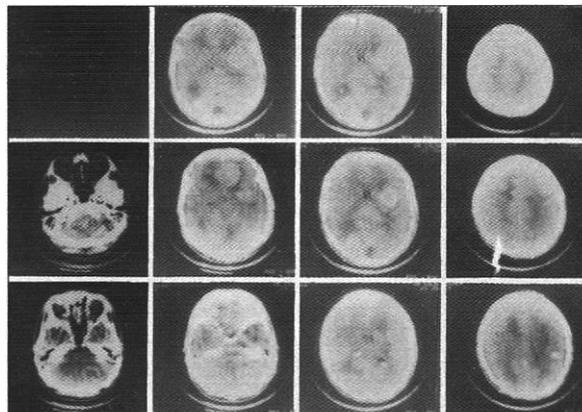


Figura 1. Escanografía cerebral con medio de contraste. Múltiples lesiones hipercaptantes, rodeadas de edema. La lesión cerebelosa muestra centro hipodenso sugestivo de necrosis.

aspergilosis y criptococosis fueron igualmente negativas. El cuadro hemático, la glicemia, el colesterol, así como otros datos de química sanguínea eran normales. La determinación cuantitativa de inmunoglobulinas mostró las siguientes cifras: IgA = 4.59g/l (N: 0.932-445); IgM = 2.61 g/l (N: 0.65-2.8); IgG = 14.3g/l (N: 8.02-17.6). La proporción OKT4/OKT8 era menor de 0.4. Los anticuerpos antiHIV fueron positivos. Los anticuerpos antitoxoplasma mostraron una reacción positiva con dilución de 1/64.

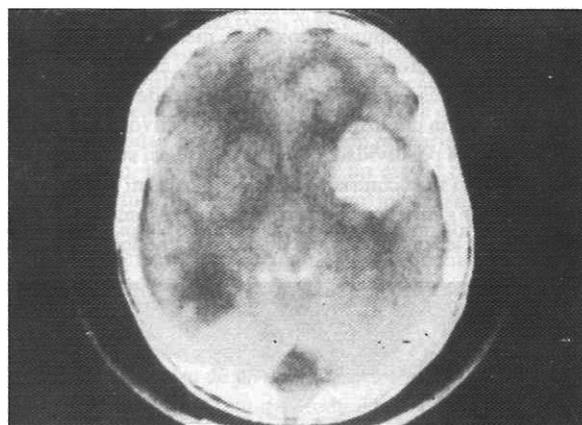


Figura 2. Detalle de escanografía cerebral con medio de contraste. Se observan dos masas de bordes netos, una localizada en el lóbulo frontal izquierdo y la otra en el occipital derecho, con edema marginal de tipo vasogénico.

El paciente fue tratado con esteroides y analgésicos y se le brindó apoyo psicoterapéutico. Evolucionó tórpidamente con empeoramiento progresivo hasta su deceso. A la autopsia el aspecto macroscópico del cerebro permitía apreciar masas tumorales diseminadas en ambos hemisferios (Figura 3) y una de mayor tamaño en el hemisferio cerebeloso izquierdo, de unos 4 cm de diámetro mayor, claramente separada del parénquima nervioso (Figura 4). La consistencia de las lesiones era

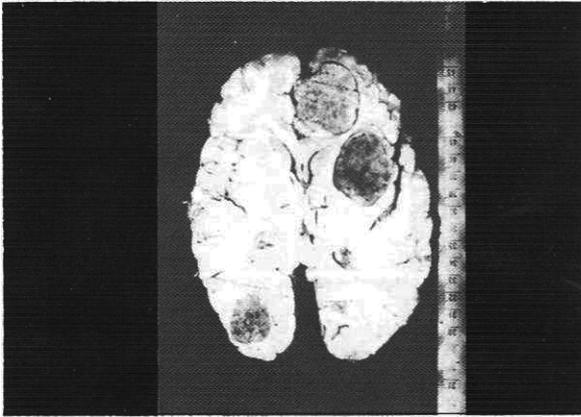


Figura 3. Fotografía de pieza macroscópica con corte axial a la altura del tálamo. Puede apreciarse la intensa coloración oscura de las masas por la melanina.

elástica y al corte se demostraron áreas de pigmento oscuro. Masas de características semejantes se encontraron en el hígado (la mayor de las metástasis con 12 cm de diámetro mayor), pulmón, corazón y ganglios linfáticos. No se encontró tumor primario en piel o mucosas.

El estudio microscópico del tumor con hematoxilina-eosina mostró una neoplasia compuesta por elementos fusocelulares, pigmento y algunas células epitelioides. Parte de este pigmento corresponde a hierro (técnica azul de prusia), pero un porcentaje significativo del mismo no fue positivo para la reacción, por lo que se pensó en melanina. Se procedió a realizar una prueba de inmunoperoxidasa, mediante la técnica de peroxidasa-antiperoxidasa de Stemberger, con el fin de demostrar en las células tumorales la presencia de la proteína S-100. Se hicieron controles positivos y negativos, y el tumor mostró intensa positividad, demostrándose así su origen melanocítico. No se encontraron otras neoplasias ni se demostró infección por gérmenes oportunistas. Dado el antecedente de resección de lesión hiperpigmentada en el cuello varios años

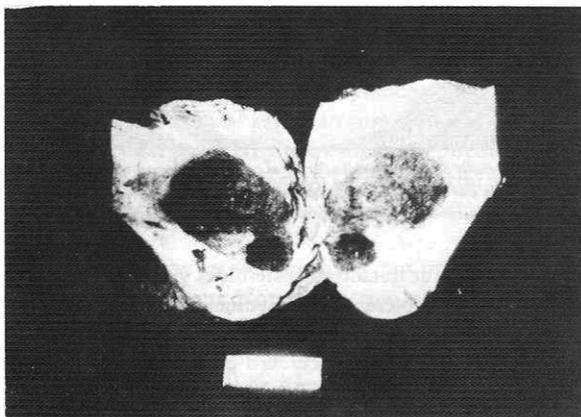


Figura 4. Fotografía del cerebelo con un corte sagital que demuestra una extensa lesión hiperpigmentada, claramente delimitada del parénquima nervioso.

antes, pensamos que éste pudo haber sido el sitio del tumor primario.

DISCUSION

El VIH infecta principalmente los linfocitos T y los monocitos macrófagos aunque posiblemente también las células dendríticas de los ganglios linfáticos y las células de Langerhans en la dermis (3, 9,11). Aunque el VIH ha sido encontrado en el cerebro (12) se sabe sin embargo que la célula predominantemente infectada en este sitio es el monocito-macrófago (3). Los linfocitos T ayudadores son el principal blanco del VIH, a los cuales afecta tanto en número como en función (3, 11,13). El estímulo antigénico de un linfocito T ayudador infectado por VIH produce su muerte (14). Los linfocitos T suelen subdividirse según sus funciones en varios tipos de clonas: Los linfocitos T ayudadores (aproximadamente el 60% del total de los linfocitos T), que amplifican la clonación de células productoras de anticuerpos, a partir de los linfocitos B; amplifican la producción de células T efectoras de la citotoxicidad y favorecen la aparición de linfocitos T supresores (11, 15, 16). La subpoblación de linfocitos T supresores (aproximadamente el 30% de las células T), consta de células efectoras de los linfocitos T asesinos y de células que suprimen la reactividad inmunológica celular, así como también la producción de inmunoglobulinas (15,16). Se han desarrollado técnicas de "marcadores" mediante anticuerpos, que separan las distintas subpoblaciones de los linfocitos. Entre los principales anticuerpos, que señalan un receptor antigénico específico, está el OKT4 que selecciona los linfocitos ayudadores, y el OKT8 que selecciona los linfocitos supresores (16). Habitualmente se habla de linfocitos OKT4 y OKT8 para referirse a los linfocitos ayudadores y a los supresores, respectivamente.

Concomitantemente con la infección específica de los linfocitos ayudadores, la infección por VIH compromete la respuesta inmune a través de mecanismos diversos, en parte relacionados con la alteración de la inmunorregulación. El defecto inmunológico múltiple explica fácilmente la aparición de infecciones por gérmenes oportunistas, en especial aquellas que promueven una respuesta de tipo celular, y de neoplasias.

El VIH infecta además directamente el parénquima cerebral, la médula espinal, los nervios periféricos y posiblemente el músculo estriado. Levy y colaboradores hicieron una revisión en los trabajos publicados en cuanto a afecciones neurológicas causadas por el VIH (10). Revisaron un total de 366 pacientes con SIDA o linfadenopatía, además de signos y síntomas neurológicos; encontraron 54 casos de encefalitis aguda, 21 de meningitis aséptica atípica, tres de mielitis, cinco pacientes con polineuropatía inflamatoria crónica craneal, cinco con parálisis de Bell, 12 con polineuropatías inflamatorias crónicas, 13 casos de neuropatía distal asimétrica, dos de mialgias persistentes, dos con miopatía y un caso de polimiositis.

Nos interesa también, teniendo en cuenta la patología demostrada en nuestros pacientes, mencionar las manifestaciones cutáneas descritas en el SIDA o en sus síndromes relacionados. Estas afecciones se clasifican en tres grandes grupos: neoplásicas, infecciosas y misceláneas.

Dentro de las infecciones debe señalarse el molusco contagioso, las verrugas vulgares diseminadas y la leucoplaquia oral peluda. Igualmente se describen herpes simple agresivo e infecciones por hongos (cándida, criptococo, histoplasma y esporotricosis). En el grupo misceláneo se incluye la dermatitis seborreica, telangiectasias, xerosis difusa y vasculitis de tipo leucocitoplásticas (18).

Para la discusión de nuestro caso tienen mayor importancia las neoplasias cutáneas asociadas al SIDA. Estas son el Sarcoma de Kaposi, con una incidencia del 46% en el momento del diagnóstico inicial de SIDA, según datos de la literatura norteamericana (19), linfoma de diferentes tipos y carcinoma escamocelular y basocelular (18). No se informan melanomas.

Las neoplasias del SNC más frecuentemente asociadas al SIDA son el linfoma primario de cerebro, el linfoma meníngeo y los linfomas o plasmocitomas epidurales torácicos (3, 4, 10).

Hasta donde alcanza nuestra revisión, no ha sido descrita aún la relación entre melanoma y SIDA. No obstante hay razones de peso para esperar, a la luz de los conocimientos actuales, que esta asociación se dé. Pensamos por lo tanto que las metástasis de melanoma que presentó nuestro paciente no fueron una ocurrencia casual. A continuación mencionaremos los principales argumentos en los cuales se basa esta apreciación. Se ha documentado satisfactoriamente la regresión de tumores como consecuencia de una respuesta inmune efectiva. Cuatro tipos de tumores predominan en estos casos: melanoma, hipernefoma, coriocarcinoma y neuroblastoma (20). De los estudios realizados "in vitro" puede deducirse que estas respuestas están mediadas por linfocitos. Una de las observaciones típicas es que los linfocitos de la sangre periférica de pacientes con tumores resultan citotóxicos contra células tumorales cultivadas, tanto del mismo paciente como de tumores de tipo histológico similar (21). En estos estudios se reconoció a los linfocitos NK como importantes efectores de la respuesta citotóxica. Otra prueba del papel determinante de la respuesta celular inmune en el freno del crecimiento tumoral, es la de que se puede lograr un crecimiento tumoral progresivo en un animal al cual se la haya hecho ablación de sus células T mediante timectomía, irradiación y restitución posterior de su médula ósea. (20).

Aunque a primera vista sería razonable pensar que la clona determinante de linfocitos T que mediara estas respuestas fuera la de los citotóxicos-supresores, sorprendentemente se ha encontrado que la transferencia de inmunidad tumoral puede hacerse con clonas de células T ayudadoras (OKT4), tanto en las ratas (22,23), como en el hámster (24). Este hecho abre la posibilidad de que la especificidad de la respuesta de rechazo

tumoral recaiga en los linfocitos OKT4, con un mecanismo adicional, menos específico, encargado de controlar la destrucción de las células tumorales (25). Así, el subtipo OKT4 funcionaría como un efector indirecto citotóxico, con alguna dependencia, según se sabe, de la expresión del antígeno de histocompatibilidad mayor II (HLA-II), en sus células blanco (20). El subtipo OKT8 resulta citotóxico para aquellas células que expresan el HLA-I (15, 20). Por otra parte, en la activación citotóxica de las células NK interviene la interleuquina-2 (IL-2) y el interferón (15), los mismos que se encuentran disminuidos en los casos de infección por VIH, como ya se anotó al principio. Si la disminución de células T, como consecuencia de la infección por VIH, ocurre principalmente en el subtipo OKT4, y, además, hay una importante disminución de IL-2 e interferón, entonces puede explicarse fácilmente el severo trastorno de la inmunidad mediada por la respuesta citotóxica. La característica citotóxica de los linfocitos está mediada por la expresión antigénica T3+ y T11+. La actividad citolítica de estas clonas contra melanoma autólogo (y también alógeno), ha sido ya establecida. Para una mayor información se remite al lector a la monografía de Bolhuis y colaboradores (15). En nuestro paciente, el antecedente de una lesión hiperpigmentada de la piel, reseca varios años atrás, podría difícilmente tener algún grado de significancia para el análisis del cuadro patológico en discusión. Es de suponer que el paciente habría sido llamado a nuevos controles clínicos y paraclínicos si en el estudio patológico de la lesión reseca hubiera sido detectada la presencia de malignidad y con mayor razón si se trata de una neoplasia tan agresiva como lo es el melanoma. No obstante existe la posibilidad de que algunas células malignas previamente sembradas a distancia a partir de este foco o con mayor posibilidad a partir de una lesión primaria no detectada anteriormente, hubieran mantenido un estado de "latencia" hasta cuando fueron liberadas del control inmunológico a causa de las alteraciones producidas por la infección por VIH.

En este paciente, así infectado, en quien además se encontró una inversión de la relación OKT4/OKT8 con linfopenia, el diagnóstico de SIDA vendría a fundamentarse por la aparición de metástasis múltiples de melanoma, las cuales pueden ser explicadas dentro de un marco teórico como secundarias al defecto de respuesta inmune producida por el VIH.

De acuerdo a la última clasificación de la infección por VIH, propuesta por el "Centers for Disease Control" (CDC) (26), este caso podría clasificarse dentro del grupo IV (otras enfermedades por VIH), subgrupo D (cánceres secundarios).

SUMMARY

The case of a 28-year old man with múltiple melanoma brain metástasis associated with Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is reported.

It is now clear that helper-inducer T4 lymphocytes become infected by HIV. The immune stimulation of this in-

ected cells results in its death. On the other hand, it has been shown that clones of T cytolytic lymphocytes induce antitumoral activity against melanoma.

This previously unreported association of melanoma and HIV infection can be attributed, based upon present knowledge, to HIV infection. It may be classified in Group IV, Subgroup D, of the CDC proposed classification.

B. BERNAL
G. MARTINEZ
J. ARIAS

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Patología de la Fundación Santa Fe, por su colaboración en los procedimientos histoquímicos que confirmaron la naturaleza del tumor.

REFERENCIAS

1. CDC. Pneumocystis pneumonia. Los Angeles MMWR 1981; 30: 250-252
2. CDC. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men. New York City and California. MMWR 1981; 25: 305-308
3. RUBIN RH. Acquired Immunodeficiency Syndrome. *ScientAm* 1987; 10: 1-14.
4. SNIDER WD, SIMPSON DM, NIELSEN S, et al. Neurological Complications of acquired immune syndrome: Analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983; 14:403-418.
5. GOTTLIEB MS, SCROFF R, SHANKER HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immune deficiency. *N Engl J Med* 1981; 305:1425-1431.
6. MASUR H, MICHELIS MA, WORMSER GP, et al. Opportunistic infections in previously healthy women: initial manifestations of a community acquired cellular immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1982; 97: 533-539.
7. VIEIRA J, FRANK E, SPIRA TJ, LANDESMAN SH. Acquired Immune Deficiency in Haitians: opportunistic infections in previously healthy Haitian immigrants. *N Engl J Med* 1983; 308: 125-129.
8. MENITOVE JE, ASTER RH, CASPER JT, et al. T-Lymphocyte subpopulations in patients with classic hemophilia treated with cryoprecipitates and lyophilized concentrates. *N Engl J Med* 1983; 308: 83-86.
9. RUBINSTEIN A, SICKLICK E, GUPTA A, et al. Acquired immunodeficiency with reverse T4/T8 ratios in infant; born to promiscuous and drug addicted mothers. *JAMA* 1983; 249:2350-2356.
10. LEVY RM, BREDESEN DL, RESENBLUM ML. Neurological Manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 1985; 62: 475-495.
11. WEISS A, HOLLANDER H, STOBO J. Acquired immunodeficiency Syndrome: Epidemiology, Virology and immunology. *Ann Rev Med* 1985; 36:545-562.
12. SHAW GM, GARPER ME, HAHN BH, et al. HTLV-III Infections in brains of Children and Adults with AIDS Encephalopathy. *Science* 1985; 227:177-182.
13. WONG-STALL F, SHAW GM, HAHN BH, et al. Genomic Diversity of human T-Lymphotropic virus Type-III (HTLV-III). *Science* 1985; 229: 759.
14. ZAGURY D, BERNARD J, LEONARD R, et al. Long-term cultures of HTLV-III-infected T-cells: a model of cytopathology of T-cell depletion in AIDS. *Science* 1986; 231: 850-852
15. BOLHUIS RL, GRAVEKAMP C, VAN DE GRIEND R. Cell-Cell Interactions. *Clinics in Immunology and Allergy* 1986; 6: 29-90.
16. REINHERZ EL, SCHLOSSMAN S. The differentiation and function of human T lymphocytes. *Cell* 1980; 19: 821-827.
17. GOTTLIEB MS, GROOPMAN JE, WEINSTEIN WM, et al. Acquired immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 1983; 99: 208-209.
18. WARNER LC, FISHER BK. Cutaneous manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol* 1986; 26: 337-349.
19. FAUCI AS. (Moderator of NIH conference): the acquired immunodeficiency syndrome: An Update. *Ann Intern Med* 1985; 102: 800-813.
20. ROBINS RA, BALDWIN RW. Immune Responses to Tumours: Parallels Immunity to Intracellular Infection. *Clinics in immunology and Allergy* 1986; 6: 91-112.
21. HELSTROM I, HELSTROM KE, SJOGREN HO, WARNER GA. Demonstration of cell-mediated immunity to human neoplasm of various histological types. *Inter J Cancer* 1971; 7: 1-16.
22. FERNANDEZ-CRUZ E, WODA B, FELDMAN JD. Elimination of syngeneic sarcoma in rats by a subset of T lymphocytes. *J Exper Med* 1980; 152:823-841.
23. FERNANDEZ-CRUZ E, GILMAN SC, FELDMAN JD. Immunotherapy of a chemically induced sarcomas in rats: Characterization of the effector T cell subset and nature of suppression. *J Immunol* 1982: 112-1114.
24. NELSON M, NELSON DS, MCKENZIE IFC, BLANDEN RV. Thy and ly markers on lymphocytes initiating tumour rejection. *Cell immunol* 1981; 60:34-42
25. DALLMAN MJ, MASON DW. Role of thymus-derived and thymus-independent cells in murine skin allograft rejection. *Transplantation* 1982; 33:221-223.
26. CDC. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/LAV infections. *MMWR* 1986; 35: 334.

Dr. Byron Bernal: Neurologo; Dr. Gabriel Martínez: Internista; Dr. José Arias: Patólogo; Escuela Colombiana de Medicina y Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Simón Bolívar, Bogotá.

COMPROMISO CEREBELOSO DEL MIELOMA MULTIPLE

Informamos el caso de un paciente de 44 años de edad con un mieloma múltiple cuya primer manifestación fue un síndrome de hipertensión endocraneana ocasionado por un compromiso del hueso occipital, la dura madre y el hemisferio cerebeloso izquierdo por las células plasmáticas malignas, quien por varios meses tuvo un diagnóstico incorrecto. Llamamos la atención sobre esta rara manifestación de la enfermedad.

El compromiso del sistema nervioso es la complicación más frecuente del mieloma múltiple (1). La incidencia y patogénesis de esta complicación aún produce controversia (2) ya que para algunos autores los síntomas neurológicos ocurren en una minoría de los pacientes (3). El mieloma múltiple es una enfermedad compleja, que puede producir compromiso directo o indirecto del sistema nervioso (2). El compromiso más común es la compresión de la médula espinal secundaria a infiltración ósea de la columna vertebral, compresión de la cauda equina, de la raíz nerviosa aislada, de un par craneano o de cualquier otra estructura intracraneana. La infiltración de

PRESENTACION DE CASOS 43

las meninges y del cerebro también pueden ocurrir (2-6) aunque se han informado muy pocos casos.

La impresión de que el compromiso del SNC es raro, fue confirmado en la práctica por Cushing (1932), quien encontró en un total de 2.000 tumores extracraneanos, solamente cuatro mielomas. La alteración del SNC se clasifica en tres grupos clínicos.

Grupo I: Síndrome de parálisis de nervios craneanos.

Grupo II: Síndrome de tumor intracraneano.

Grupo III: Síndrome de tumor intraorbital (1).

Presentamos el caso de un paciente con un compromiso, que puede clasificarse en el Grupo II de la descripción de Clarke, pues presentó una lesión expansiva a nivel del hemisferio cerebeloso izquierdo.

Se trata de un paciente de 44 años de edad, mestizo, latino, cuyo cuadro se inicia en julio de 1986, con cefaleas frecuentes globales y visión borrosa; un mes después consulta al servicio de oftalmología en donde no encuentran alteraciones en el fondo del ojo y disponen cambios en la fórmula de lentes para la corrección de miopía. Dos meses después (septiembre de 1986) consulta por los mismos síntomas, al servicio de otorrinolaringología; los Rx de senos paranasales muestran engrosamiento de la mucosa. A los tres meses la radiografía de cráneo simple es informada como normal a pesar de observarse imágenes radiolúcidas en la región frontal, que son interpretadas, como lagos venosos (Figura 1). En la misma época se encuentra EEG normal, ECG con bloqueo incompleto de rama derecha, Hb 17 grm%, Hto 50%, leucocitos 5.200, VSG 28 mm/h, glicemia 93 mg/%, Urea 18mg/dl, Creatinina 1mg/dl, Colesterol 165mg/dl, Triglicéridos 177mg/dl; se hace diagnóstico presuntivo de migraña.

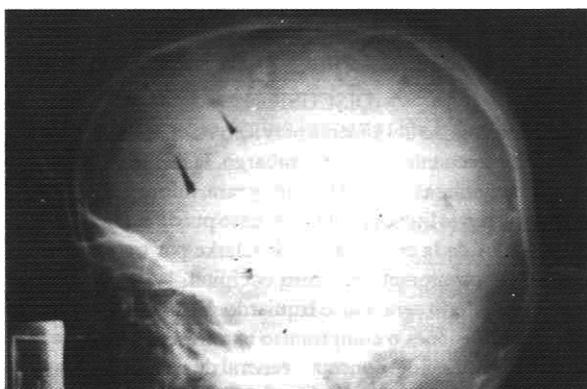


Figura 1. Rx cráneo simple: lesiones nodulares radiolúcidas en región frontal.

En diciembre de 1986 es evaluado por neurología por agravamiento de su cefalea y aparición de parestesias en el hemicuerpo derecho. Al examen el fondo de ojo es normal, hay dudosa paresia del recto externo derecho, hipoestesia subjetiva de hemicara derecha y reflejos profundos exaltados. Se solicitó nueva velocidad de sedimentación, que es de 75

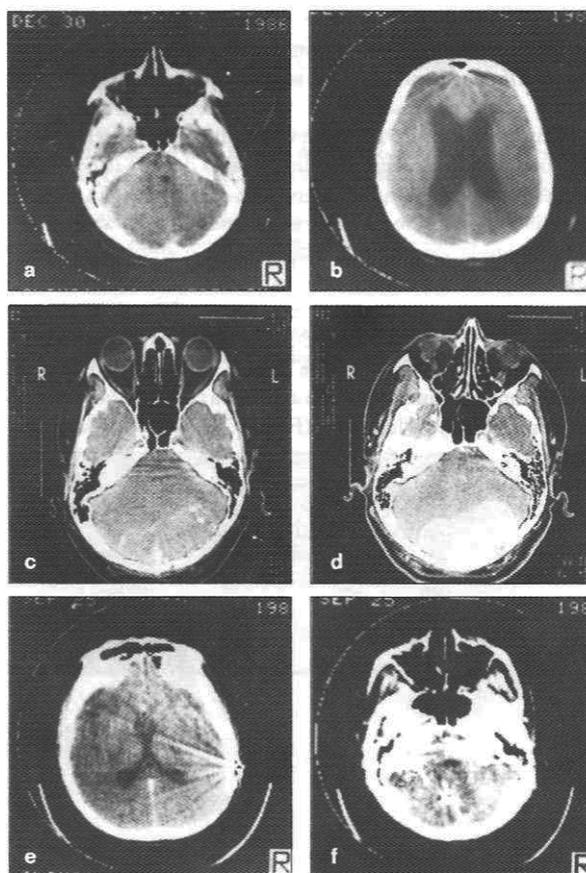


Figura 2. a) Rechazo del cuarto ventrículo hacia la derecha. b) Hidrocefalia simétrica. c) Calcificaciones en fosa posterior. d) Zona hipercaptante en hemisferio cerebeloso izquierdo que sobrepasa la línea media. e, f) TAC post-operatorio, resolución de la hidrocefalia, no se observan masas en la fosa posterior.

mm/h; la punción lumbar y el LCR fueron normales; se continuó tratamiento antimigrañoso y se envió a un TAC de cráneo, practicado en un aparato de primera generación, que demostró un rechazo dudoso del cuarto ventrículo sin áreas de densidad anormal (Figura 2a).

Una tomografía axial computarizada con equipo de alta resolución, mostró calcificaciones de la fosa posterior con rechazo hacia adelante y hacia el lado derecho, del cuarto ventrículo (Figura 2c); con el contraste se observó área de mayor densidad a nivel de hemisferio cerebeloso derecho que rechaza línea media, con erosión de la tabla interna del hueso occipital. Estos hallazgos son compatibles con lesión expansiva de tipo tumoral a nivel de hemisferio cerebeloso.

En febrero de 1987 fue sometido a una intervención quirúrgica para reseca la masa de fosa posterior y colocar una válvula ventriculoperitoneal para aliviar el cuadro de hipertensión endocraneana e hidrocefalia que se había evidenciado en el TAC (Figura 2e). Anatomía patológica reportó un astro-

citoma mixto grado II, por lo que se envió el paciente a radioterapia, recibiendo siete sesiones, con remisión total de los signos clínicos y radiológicos según TAC de control (Figura 2f).

En septiembre de 1987 fue readmitido por presentar fiebre, dolor lumbar severo, rigidez en tabla de toda la columna vertebral y puntos gatillo a nivel de L3-L4—L5 sin déficit sensitivo ni motor; los reflejos osteotendinosos estaban exaltados. Ante la sospecha de osteomielitis o absceso epidural lumbar se realiza mielografía, informada como normal. El cuadro hemático mostró Hb de 11.2, Hto 37%, Leucocitos 4.220, VSG: 110/h, Proteína C reactiva positiva. Con la sospecha de una mielomatosis, se ordenó gamagrafía ósea que reveló zonas de hipercaptación a nivel de costillas, hombros y vertebras dorsales y lumbares (Figura 3); con este hallazgo se

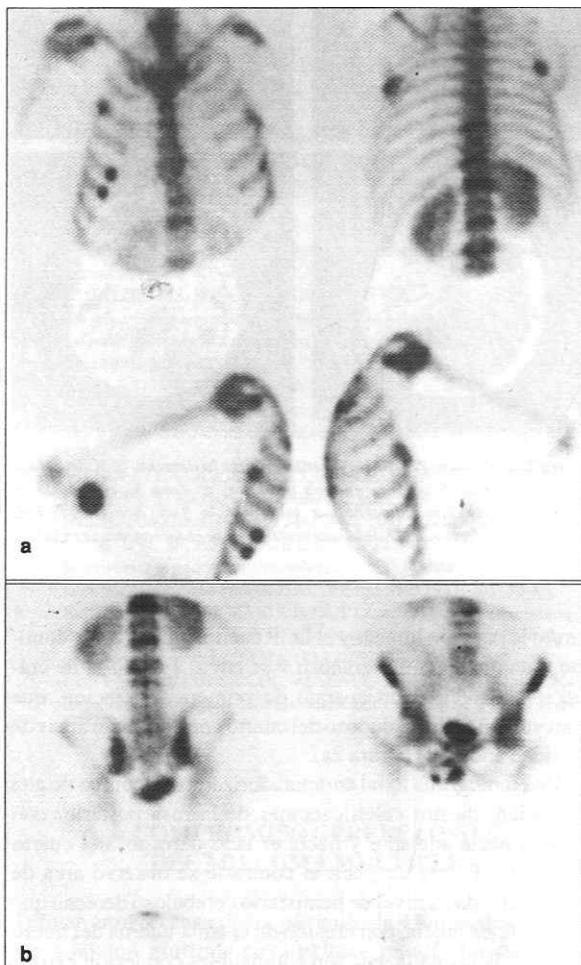


Figura 3. Gammaografía ósea. Zonas múltiples de hipercaptación en costillas y columna dorsolumbar.

practicó electroforesis de proteínas en plasma y en LCR, observándose un aumento de la gamaglobulina. (Figura 4 a-b). El estudio de médula ósea, informó células plasmáticas de

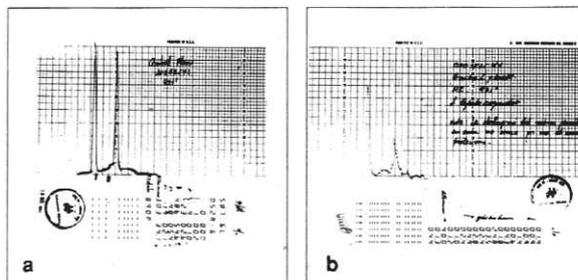


Figura 4. a, b) Electroforesis de proteína en suero y LCR.

Se pidió la revisión de las placas de anatomía patológica obtenida de la lesión de fosa posterior, confirmando la presencia de un mieloma múltiple (Figura 5). La ferritina de líquido cefalorraquídeo se encontró ligeramente aumentada. Se inició tratamiento específico con alkeran y esteroides, logrando remisión del cuadro doloroso y febril y mejoría del estado general.

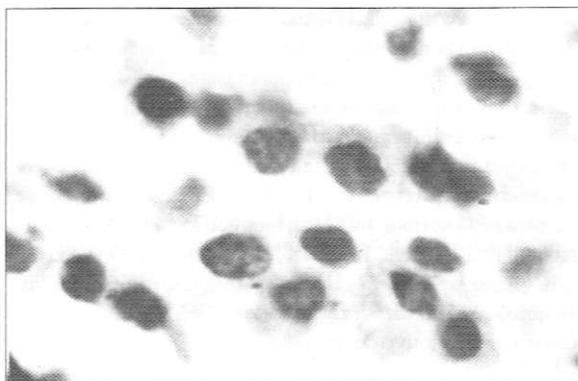


Figura 5. Células mielomatosas en SNC (aumento x 100).

DISCUSION

El compromiso del sistema nervioso en el mieloma múltiple es muy frecuente (1-5), sin embargo, la infiltración difusa intraparenquimatosa del SNC es muy rara, informándose muy pocos casos en la literatura (1). Este caso puede catalogarse en el Grupo IIA de la clasificación de Clarke por tratarse de un tumor que compromete el hueso occipital, la dura madre e invade hemisferio cerebeloso izquierdo. El mieloma múltiple produce extensiones o compromiso exteriores en 70% de los casos (6, 7) a pesar del concepto general de que las neoplasias de células plasmáticas se limitan a tumores óseos múltiples (5). El inicio del cuadro de mielomatosis como un síndrome de hipertensión endocraneana, ha sido descrito en siete casos; es aún más raro el hallazgo anatomopatológico de infiltración difusa, el cual ha sido informado sólo por cuatro autores (1).

La ferritina es un marcador proteico encontrado en las personas normales; su incremento puede ser indicador de enfermedad maligna como leucemia aguda, leucemia de células peludas, fase blástica de leucemia mieloide, mieloma múlti-

pie y cáncer de seno. En nuestro paciente la ferritina estaba ligeramente aumentada en el LCR (8).

SUMMARY

The case of a 44 year old hybrid male who first presented with intracranial hypertension due to occipital bone, dura matter and left cerebellar hemisphere involvement by malignant plasma cells is reported. This is an unusual presentation for multiple myeloma.

N. JARAMILLO
D. PINEDA
L. ARANGO
H. HIDRON
O.ZULUAGA

REFERENCIAS

1. CLARKE E. Cranial and Intra cranial myeloma. Brain 1954; 77:61-81.
2. SILVERSTEIN AD. Neurologic complications of myelomatosis. Arch of Neurology 1963; 9:102-112.
3. LONGO, D, BRODER S. Plasma cell disorders. En: BRAUNWALD E. ISSELBACHER K, PETERSDORF R, WILSON J, MARTIN J, PAUCI A, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 11th edition; New York; Mc GRAW HILL; 1987; 1396-1403.
4. WEINER L, ANDERSON P. Cerebral plasmacytoma with myeloma protein in the cerebrospinal fluid. Neurology 1966; 16: 615-618.
5. BERGSAGEL DE, RIDER, WD. Neoplasias de células plasmáticas. En: DE VITA V, HELLMAN S, ROSEMBERG SA. eds. Cáncer Principios y Práctica de Oncología; 2a. edición; Barcelona 1984:1318-1350.
6. GORDON AJ. Multiple myeloma lesions of the extra osseous hematopoietic system. Ann J di n Path, 1950; 20: 934-945.
7. HAYES DW, BENNET WA, HEEK FJ. Extra medulla y lesions in multiple myeloma. Review of literature and pathologic studies. Arch. Path 1952; 53:262-272.
8. ZADMAN G, GODDARD YM, KOUJIN AM, HERSHKO C. Cerebrospinal Fluid Ferritin in Malignant CNS involvement. Cancer 1986; 58:1346-1349.

Dr. Nicolás Jaramillo G.: Residente II Medicina Interna; Dr. David Pineda S.: Profesor de Neurología; Dr. Leonardo Arango A.: Profesor de Hematología y Medicina Interna; Dr. Hernando Hidrón V.: Profesor de Patología; Dr. Orlando Zuluaga O.: Internista; Clínica León XIII (ISS) y Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

FE DE ERRATAS

C. SANMARTIN: RABIA

ACTA MED COLOMB 1988, VOL 13 No. 4 (JULIO-AGOSTO) 220-227.

TABLA 1. Página 220: El porcentaje para el LCR debe leerse 36% y el del Hígado, 40%.

MAPA "Colombia. Rabia humana, Distribución geográfica 1976-1986". Hizo falta incluir los siguientes datos:

Magdalena	10	casos
Bolívar.....	5	"
Sucre.....	3	"
Chocó.....	5	"
Risaralda	2	"
Quindío.....	1	"
Cundinamarca	11	"
Casanare.....	4	"
Meta.....	2	"
Huila.....	9	"

Lamentamos los inconvenientes que los errores enunciados hayan podido ocasionar.

Los editores